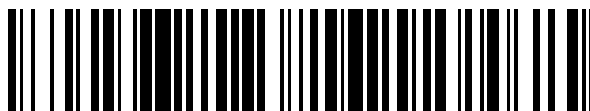


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 146**

51 Int. Cl.:
C07D 285/10 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03720412 .0**
96 Fecha de presentación: **02.04.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1492780**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2005**

54 Título: **Derivados de 1,1-dioxo-1, 2,5-tiazolidina-3-ona sustituida como inhibidores de ptpasa 1B**

30 Prioridad:
03.04.2002 US 369930 P
03.04.2002 US 369779 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.04.2012

73 Titular/es:
NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH

72 Inventor/es:
COPPOLA, Gary, Mark;
DAVIES, John, William;
JEWELL, Charles, Francis, Jr.;
LI, Yu-Chin;
WAREING, James, Richard;
SPERBECK, Donald, Mark;
STAMS, Travis, Mathew;
TOPIOL, Sidney, Wolf y
VLATTAS, Isidoros

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

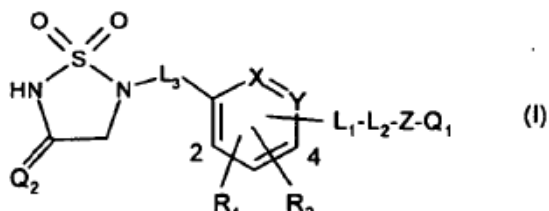
ES 2 378 146 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,1-dioxo-1, 2,5-tiazolidina-3-ona sustituida como inhibidores de ptpasa 1B

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula



- 5 en la que L₁, L₂, L₃, Q₁, Q₂, R₁, R₂, X, Y y Z tienen los mismos significados que llevan a un compuesto seleccionado del grupo, que consiste de los compuestos
- 5-Naftalen-1-ilmetil-1,1- dioxo -1,2, 5- tiadiazolidin- 3- ona;
- N- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]- acetamida;
- éster de t-butil de ácido [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]-carbámico;
- 10 5-(4-Aminometil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]- acetamida;
- éster de t- butilo de ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]- carbámico;
- 3-Fenil-N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]- propionamida;
- 5-(3- Yodo-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 15 5-(3-Nitro-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-(3-amino -bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- N- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- acetamida;
- 1,1-Dioxo-5-piridin -4-ilmetil-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-(4-amino -bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 20 N- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- butiramida;
- 1-Propil-3- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- urea;
- éster de metilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoico;
- ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- ácido 2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 25 5-(2-Metil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 1,1-Dioxo-5-piridin-3-ilmetil-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 1,1-Dioxo-5-piridin-2-ilmetil-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-(6-amino -piridin-3-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;

- 1,1-Dioxo-5-tiofen-2-ilmetil-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
 5-(4-Metoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
 5-(4-amino -2-bromo-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
 N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- acetamida;
 5 N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida;
 N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]-metanosulfonamida;
 5-(4-Metil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
 Ácido Amino- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- acético;
 -amino -N-propil-2- [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- acetamida;
 10 2-amino -N-propil-2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- acetamida;
 2,2,2-Trifluoro-N-{propilcarbamoil- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]-metil}- acetamida;
 2-Metanosulfonilamino-N-propil-2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- acetamida;
 2-Acetilamino -N-propil-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- propionamida;
 éster de dietilo de ácido 2-Acetilamino -2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil] -malónico;
 15 2-amino -N-propil-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- propionamida;
 éster de etilo de ácido 2-Acetilamino -3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- propiónico;
 Ácido Fenil-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)- acético;
 1,1-Dioxo-5-fenetil-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
 5- [2-(4-Metil- tiazol-5-il) -etil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
 20 5- [2-(3,4-Dimetoxi-fenil) -etil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
 5- [2-(2-Cloro-fenil) -etil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
 5- [2-(4-amino -fenil) -etil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
 2,2,2-Trifluoro-N-{4- [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il) -etil]-fenil}- acetamida;
 N-{4- [2-(1,1,4- Trioxo-1,2, 5- tiadiazolidin- 2-il) -etil]-fenil}- butiramida;
 25 1,1-Dioxo-5-(2-piridin-3-il-etil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
 1,1-Dioxo-5-(2-piridin-4-il-etil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
 ácido 3-Fenil-2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-propiónico;
 5- [2-(3-amino -fenil) -etil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
 5-(4-Aminometil-naftalen-1-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
 30 5-(1-Etil-2-metil-1H-benzimidazol-5-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
 5- [2-Metil-1-(3-metil-butil)-1H-benzimidazol-5-ilmetil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;

- 5-(4-Metoxi-quinolin -7-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-(4-Isobutoxi-quinolin -7-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- ácido {(1-Butilcarbamoil- 3-fenil-propil)- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoil] -amino}- acético
- ácido {[Butilcarbamoil- (4-etil-fenil)-metil]- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoil] -amino}- acético;
- 5 ácido {[Butilcarbamoil- (3-fenoxi-fenil)-metil]- [4-(1,1,4- trioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoil] -amino}- acético;
- ácido {[Butilcarbamoil- (4-metoxi-fenil)-metil]- [4-(1,1,4- trioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil)-benzoil] -amino}- acético;
- ácido {[2-Bromo-fenil)-butilcarbamoil- metil]- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoil] -amino}- acético;
- ácido (Butilcarbamoil- naftalen-2-il-metil)- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoil] -amino}- acético;
- ácido {[Butilcarbamoil- (4-cloro-fenil)-metil]- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoil] -amino}- acético;
- 10 ácido {[3-Benciloxi-fenil)-butilcarbamoil- metil]- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoil] -amino}- acético;
- ácido {(E)-1-Butilcarbamoil- 3-fenil-alil)- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoil] -amino}- acético;
- Ácido N-(1-Butilcarbamoil- 3-fenil-propil)-N-(4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiazodiazolidin- 2-ilmetil)-benzoil)-amino - acético;
- éster de 4-metanosulfonil- bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 15 éster de 3-cloro-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 4-butil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 4-hidroximetil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 2-fenil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster bifenil-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 20 éster 4-difluorometoxi-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 5-(carboxi-difluoro-metil)-tiofen-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de etilo de ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenilmetanosulfonil]- acético;
- éster de etilo de ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencilulfanil]- acético;
- 5- [4-(3-Metil-butilsulfanilmetil)- bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 25 éster de 2-etil-butilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de ciclobutilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de ciclopentilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 2-metil-pentilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 2,4,4-trimetil-pentilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 30 éster de ciclohexilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 1,2-dimetil-propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;

- éster de ciclopentilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 2-metil-butilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 2-metilsulfanil- etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 2-carboximetilsulfanil- etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 5 éster de 5-nitro-furan-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de piridin-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 3-hidroximetil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 3-metanosulfonil- bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- ácido 4-{4- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoilamino]-butil}-fenil)- acético;
- 10 ácido 4-{3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoilamino]-propil}-fenil)- acético;
- éster de 5-dimetilaminometil-furan-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- (S)-2-Acetilamino -N-((S)-1-pentilcarbamoil- 2- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]-etil)-3-fenil-propionamida;
- 5-(1H-Indol-5-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 15 1,1-Dioxo-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5- [4-(4-Bencil-piperazin-1-ilmetil)- bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- acético;
- 5-(4-Benzoil- bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-Naftalen-2-ilmetil-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 20 5- [4-(4-Metil-pentanoil) - bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5- [3- (2-Fluoro-fenoxi)- bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- ácido 3-{2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]-etoxi}- benzoico;
- 1-(3-Metil-butil)-6-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-1H-quinolin -2- ona;
- metil-fenetil- amida de ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico;
- 25 (2-tiofen-2-il-etil)- amida de ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico;
- fenetil- amida de ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-y lmetil)-tiofen-2- carboxílico;
- ácido [4-(2-[[5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2-carbonil]-amino]-etil)-fenil]- acético;
- éster de 4-carboxi-bencilo de ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico;
- éster de isobutilo de ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico;
- 30 isobutil- amida de ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico;
- 2-amino -N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]- acetamida;

- éster de 4-carboxi-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 1,1-Dioxo-5-(3-fenoxi-bencil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- ácido 3-Nitro- 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 5-(4-Hidroximetil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5 éster de metilo de ácido 2-amino -4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoico;
- 5-(4-Hidroxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- ácido 5-Nitro-2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- ácido 5-amino - 2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 5-(4-Cloro-3-metoxi-5-nitro-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 10 5-(2-Nitro-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-(3-Metil-2-nitro-bencil)-1,1- dioxo-1,2, 5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-(3-Metil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 1,1-Dioxo-5-(3-fenil-propil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-(4-Butoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 15 1,1-Dioxo-5-(2-trifluorometil-bencil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- ácido 3-amino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- ácido 4- [5-amino -2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- butírico;
- 5-(2-Metil-3-nitro-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-(4-Metil-3-nitro-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 20 5-(5-Metil-2-nitro-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-(2-amino -bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 2- [4-(1,1,4- Trioxo-1, 2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]-isoindol -1,3- diona;
- 2- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]-isoindol -1,3- diona;
- 5,5'- [1,4-Fenilenobis (metileno)bis [1,2,5- tiadiazolidina-3- ona], 1,1-dióxido;
- 25 Ácido N- [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- oxalámico;
- 5-(3-Hidroxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- ácido 2-amino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 5- [5-(4-Nitro-fenil)-furan-2-ilmetil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-(4-Fluoro-2-trifluorometil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 30 5-(3-Hidroximetil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-(3-amino -5-hidroximetil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;

- 5-(3-amino -4-metil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-(2-amino -3-metil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-(3-amino -2-metil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-(2-amino -5-metil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5 2,2,2-Trifluoro-N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]- acetamida;
- 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-piridina -2- carbonitrilo;
- éster de etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-piridina -2- carboxílico;
- 5-(3,4-Dimetoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-(3-amino -5-hidroxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 10 5-(3,5-Dimetil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- éster de etilo de ácido (S)-3-Fenil-2- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencilamino]- propiónico;
- éster de etilo de ácido (S)-3-Fenil-2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencilamino]- propiónico;
- éster de metilo de ácido 2-amino -5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de metilo de ácido 2-Acetilamino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoico;
- 15 5-(2-Bencil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-(2,4-Bis-trifluorometil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 1,1-Dioxo-5-(2,4,6-trifluoro-bencil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-(2-Bromo-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5,5'- [[1,1'-bifenil]-2,2'-diil]bis (metileno)bis [1,2,5- tiadiazolidina-3- ona], 1,1-dióxido;
- 20 5-(4-Etilaminometil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- ácido 2-Acetilamino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de etilo de ácido 2-amino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 1,1-Dioxo-5- [4-(fenetilamino-metil)- bencil]-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-(4-Dietilaminometil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 25 éster de bencilo de ácido 2-amino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- N-Bencil-4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzamida;
- 5-(5-Dimetilaminometil-furan-2-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2, 5- tiadiazolidin- 3- ona;
- N- [2-(3-Trifluorometil-fenil) -etil]-4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzamida;
- N-(3-Metil-butil)-4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzamida;
- 30 ácido (S)- 3-Fenil-2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-propiónico;
- ácido (R)- 3-Fenil-2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-propiónico;

- éster de bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenoxi]- acético;
- éster de isobutilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de isobutilo de ácido 2-amino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 5 éster de metilo de ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenoxi]- acético;
- éster de 4-carboximetoxi-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 5-(5-Aminometil-tiofen-2-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- ácido 4-{2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencilamino]-etil}- benzoico;
- éster de isobutilo de ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenoxi]- acético;
- 10 éster de bencilo de ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenoxi]- acético;
- N-Isobutil-4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzamida;
- 5-(5-Dietilaminometil-tiofen-2-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- ácido 4-(2-[[5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2-ilmetil]-amino]-etil)- benzoico;
- éster de metilo de ácido 3-Nitro- 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoico;
- 15 éster de etilo ácido 3-Nitro- 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de isobutilo de ácido 3-Nitro- 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 5-(4-Etoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 1,1-Dioxo-5-(3-trifluorometil-bencil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- éster de 4-carboximetil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 20 éster de fenetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 2-fenilamino-etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 2-(3-metoxi-fenil)-etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 25 éster de 2,2-dimetil-propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 2-metoxicarbonil- 2-metilpropilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 2,2,4-trimetil-pentilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 30 éster de (3aR,4S,5R,6aS)-5-benzoiloxi-2-oxo-hexahidro-ciclopenta [b] furan-4-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- ácido 6-[[5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2-ilmetil]-amino]- hexanoico;
- 5-{5- [(3-Metil-butilamino)-metil]-tiofen-2-ilmetil}-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;

ES 2 378 146 T3

- éster de 3-metil-4-nitro-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 3-cloro-4-metil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 5- [5-(Isobutilamino-metil)-tiofen-2-ilmetil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- éster de 5-etoxicarbonil- pentilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 5 éster de 2-(3-cloro-fenil)-etil de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 2-m-tolil- etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 2-(3-trifluorometil-fenil)-etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de etilo de ácido (R)-3-Fenil-2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencilamino]- propiónico;
- 5- [4-(Bencilamino-metil)- bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 10 éster de 4-metil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- ácido 4-Metil- 6-[[5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2-ilmetil]-amino]- hexanoico;
- éster de [4-(metoxicarbonil)-fenil]metilo de ácido 4- [(1,1,4-trioxido-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)metil]- benzoico;
- éster de 2-ciclohexil-2-metil-propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 2-fenoxi-propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 15 éster de 4-trifluorometil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 3-trifluorometil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 2-(4-carboxifenil)etilo de ácido 4- [(1,1,4-trioxido-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)metil]- benzoico;
- 5- [5-(3-Metil- butiril) -tiofen-2-ilmetil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- ácido 3- [[4- [(1,1,4-Trioxido-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)metil]benzoil] -oxi]metil] benzoico;
- 20 5- [4-(Isobutilamino-metil)- bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-{4- [(2,2-Dimetil-propilamino)-metil]-bencil}-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- éster de naftalen-1-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 4-nitro-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- ácido 4-{2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoilamino]-etil}-fenil)- acético;
- 25 5- [5-(4-Metil-pentanoil) -tiofen-2-ilmetil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico;
- éster de 3-nitro-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 3-(carboximetil-amino)-2,2-dimetil-propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- ácido 5- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoiloximetil]-tiofen-2- carboxílico;
- 30 5- [4-(4-Bencil-piperazin-1-ilmetil)- bencil]-1,1- dioxo-1,2, 5- tiadiazolidin- 3- ona;
- éster de bifenil-4-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;

ES 2 378 146 T3

- éster de 4-Acetilamino -bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 2-bencil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 2-metil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 2-metil-3-nitro-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 5 Glicina, N-(aminosulfonil)-N- [[4- [[(2-feniletíl)tio]metil]fenil]metil]-, éster de metilo;
- éster de 3-carboximetil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 4-metil-3-nitro-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 4-fluoro-2-trifluorometil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 10 éster de 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)- bencilo de ácido 4- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- benzoico;
- éster de 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)- bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 5-metil-2-nitro-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de o-tolilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 15 éster de 3-(carboximetil-metil-amino)-2,2-dimetil-propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de fenilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico
- éster de 5-isobutilcarbamoil- tiofen-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de naftalen-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 20 N,N-Diisobutil-4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzamida;
- ácido {4- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoil] -piperazin-1-il}- acético;
- éster de naftalen-2-ilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de isobutilo de ácido 5- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoiloximetil]-tiofen-2- carboxílico;
- éster de 5-carbamoil- tiofen-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 25 5- [4-(4-Bencil-piperazina-1-carbonil)- bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- éster de 5-(3-fenil-propionil) -tiofen-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- éster de 5-bencilcarbamoil- tiofen-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico;
- 1,1-Dioxo-5-fenil-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 5-(2,4-Diamino-fenil)-1,1- dioxo-1, 2, 5- tiadiazolidin- 3- ona;
- 30 éster de metilo de ácido 3-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)- benzoico;
- ácido 3-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)- benzoico;
- 5-(4-Aminometil-fenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;

- éster de metilo de ácido [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- acético;
- ácido [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- acético;
- sal de potasio de 5-(2,4-Dimetoxifenil)-1,1- dioxo- [1,2,5] tiadiazolidin- 3- ona;
- N-Bencil-2- [3-metil-4-(1,1,4- Trioxo- [1,2,5] tiadiazolidin- 2-il)-fenoxi]- acetamida;
- 5 3- [3-Hidroxi-4-(1,1,4- Trioxo- [1,2,5] tiadiazolidin- 2-il)- bencil]-3,4-dihidro-1H-benzo [1,4] diazepina-2,5- diona;
- 5-(4- Yodo-fenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona;
- éster de bencilo de ácido (S)-2-amino -3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propiónico;
- ácido (S)-2-amino -3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propiónico;
- 10 (S)-2-Acetilamino -N-((S)-1-pentilcarbamoil- 2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-etil)-3-fenil-propionamida;
- (S)- 2- Acetilamino - 3- fenil- N- ((S)- 1-(4- fenil- butilcarbamoil) - 2- [4-(1,1,4- trioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 2- il)-fenil]-etil)- propionamida;
- ácido [4-(2-((S)-2-Acetilamino -3-fenil-propionilamino)-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-propionilamino)- etil]-fenil]- acético;
- 15 ácido 2- [4-(2-Benzoilamino-2-{1-carbamoil- 2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-etilcarbamoil}-etil)-fenoxi]- malónico;
- (S)-2-(Bifenil-4-sulfonilamino)-N-pentil-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propionamida;
- (S)-2-(Bifenil-4-sulfonilamino)-N-(4-fenil-butil)-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propionamida;
- (S)-2-Bencenosulfonilamino-N-pentil-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propionamida;
- 20 (S)-2-Bencenosulfonilamino-N-(4-fenil-butil)-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propionamida;
- (S)- 2- Bencenosulfonilamino- N-(3,3- difenil- propil)- 3- [4-(1,1,4- trioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 2- il)-fenil]-propionamida;
- (S)- 2- Acetilamino - N- [(S)- 2- [3- bromo- 4-(1,1,4- trioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 2- il)-fenil]- 1-(4- fenil- butilcarbamoil) - etil]-3-fenil- propionamida;
- 25 (S)-2-Bencenosulfonilamino-3- [3-bromo-4-(1,1,4- Trioxo-1, 2, 5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-N-(4-fenil-butil)-propionamida;
- (S)- 2-((S)- 2-Acetilamino - 3-fenil-propionilamino)- 3- [3-bromo- 4-(1,1,4- trioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-Npentil- propionamida; y
- 30 (S)-2-Acetilamino -N-((S)-1-pentilcarbamoil- 2- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-etil)-3-fenil-propionamida;
- en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de las proteínas tirosina fosfatasas (PTPasas), en particular, los compuestos de la fórmula I inhiben la PTPasa-1 B (PTP-1 B) y PTPasa de célula T (TC PTP), y pueden de esta manera ser empleados para el tratamiento de afecciones mediadas por actividad PTPasa. Los compuestos de la presente invención también se pueden emplear como inhibidores de otras enzimas caracterizadas con una región de unión de fosfotirosina tal como el dominio SH2. De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la fórmula I se pueden emplear para la prevención o tratamiento de resistencia a la insulina asociada con obesidad, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños. Los compuestos de la presente invención también se pueden emplear en el tratamiento, prevención o control de un número de afecciones que acompañan la diabetes Tipo 2, que incluyen hiperlipidemia,

hipertrigliceridemia, aterosclerosis, reestenosis vascular, síndrome del colon irritable, pancreatitis, tumores y carcinomas de célula adiposa tales como liposarcoma, dislipidemia, y otros trastornos donde se indica resistencia a la insulina. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden emplear para tratar o evitar el cáncer, osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, y enfermedades que involucran inflamaciones y el sistema inmune.

Los compuestos de la fórmula I inhiben la PTPasa-1 B (PTP-1 B) y la PTPasa de célula T (TC PTP), y de esta manera se pueden emplear para el tratamiento de afecciones mediadas por actividad PTPasa, para inhibir otras enzimas caracterizadas con una región de unión de fosfotirosina tal como el dominio SH2 para la prevención o tratamiento de resistencia a la insulina asociada con obesidad, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños. Los compuestos de la presente invención también se pueden emplear en el tratamiento, prevención o control de un número de afecciones que acompañan diabetes Tipo 2, que incluyen hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, reestenosis vascular, síndrome del colon irritable, pancreatitis, tumores y carcinomas de célula adiposa tales como liposarcoma, dislipidemia, y otros trastornos donde se indica resistencia a la insulina, adicionalmente, para el tratamiento o prevención de cáncer, osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, y enfermedades que involucran inflamaciones y el sistema inmune. Los compuestos de la fórmula I inhiben la PTPasa-1 B (PTP-1 B) y la PTPasa de célula T (TC PTP), y de esta manera se pueden emplear para el tratamiento de afecciones mediadas por actividad PTPasa, para inhibir otras enzimas caracterizadas con una región de unión de fosfotirosina tal como el dominio SH2 para la prevención o tratamiento de resistencia a la insulina asociada con obesidad, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños. Los compuestos de la presente invención también se pueden emplear en el tratamiento, prevención o control de un número de afecciones que acompañan diabetes Tipo 2, que incluyen hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, reestenosis vascular, síndrome del colon irritable, pancreatitis, tumores y carcinomas de célula adiposa tales como liposarcoma, dislipidemia, y otros trastornos donde se indica resistencia a la insulina, adicionalmente, para el tratamiento o prevención de cáncer, osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, y enfermedades que involucran inflamaciones y el sistema inmune.

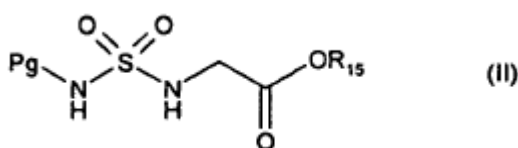
Las sales farmacéuticamente aceptables de cualquier compuesto de la presente invención se refieren a sales formadas con bases, a saber sales catiónicas tal como sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, así como también sales de amonio, tal como sales de amonio, trimetilamonio, dietilamonio, y tris (hidroximetil)- metil amonio, y sales con aminoácidos.

De forma similar las sales de adición ácida, tales como aquellas formadas con ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos y ácidos sulfónicos orgánicos por ejemplo ácido clorhídrico, ácido maleico y ácido metanosulfónico, se proporcionan posiblemente por un grupo básico, tal como piridilo, constituye parte de la estructura.

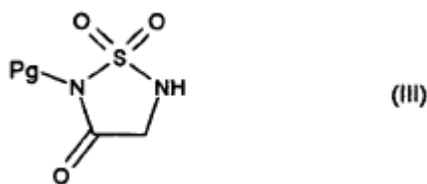
Los derivados de profármaco de cualquier compuesto de la invención son derivados de dichos compuestos que luego de administración liberan el compuesto original in vivo a través de algunos procesos químicos o fisiológicos, por ejemplo, un profármaco que lleva al pH fisiológico pH o a través de enzima e convierte al compuesto original. Derivados de profármaco de ejemplo son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados de S-acilo y O-acilo de tioles, alcoholes o fenoles, en donde el acilo tiene un significado como se define aquí. Se prefieren los derivados de éster farmacéuticamente aceptables convertibles mediante solvólisis bajo condiciones fisiológicas al ácido carboxílico original, por ejemplo, ésteres de alquilo inferiores, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferiores, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferiores mono o disustituidos tales como los ω -(amino, mono- o di-alquilamino inferior, carboxi, alcóxicarbonilo inferior)- ésteres de alquilo inferiores, los α -(alcanoiloxi inferior, alcóxicarbonilo inferior o di-alquilaminocarbonilo inferior)- ésteres de alquilo inferiores, tales como el éster de pivaloiloximetilo, y similares utilizados convenientemente en la técnica.

Los compuestos de la invención que dependen de la naturaleza de los sustituyentes, pueden poseer uno o más centros asimétricos. Los diastereoisómeros, enantiómeros e isómeros geométricos resultantes están abarcados por la presente invención.

Se pueden preparar los compuestos de la fórmula I por ejemplo al someter a ciclización los compuestos de la fórmula



en donde Pg es un grupo de protección N apropiado tal como 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo o 2-trimetilsililetilo, y R_{15} es hidrógeno para proporcionar los compuestos de la fórmula

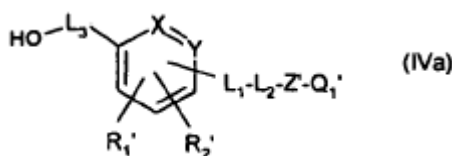


5 en donde Pg tiene un significado como se definió anteriormente, mediante tratamiento con un agente de acoplamiento tal como diisopropil carbodiimida (DIC) o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI) en la presencia de una base tal como trietilamina (TEA) o N-metilmorfolina (NMM) en un solvente orgánico tal como tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF) o dichlorometano (CH₂Cl₂). La reacción se puede llevar a cabo en la presencia de un aditivo tal como hidroxibenzotriazol (HOBT).

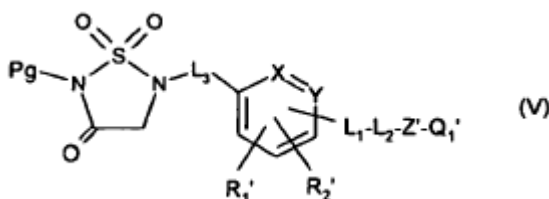
Los compuestos de la fórmula II en donde R₁₅ es un grupo alquilo tal como metilo, etilo o t-butilo y similares se pueden obtener de forma análoga a un procedimiento de la bibliografía descrito por Ducry, L.; Reinelt, S.; Seiler, P.; Diederich, F. Helvetica Chimica. Acta 1999, 82, 2432-47.

10 Los compuestos de la fórmula II en donde R₁₅ es un grupo alquilo como se definió anteriormente se pueden convertir a compuestos de la fórmula II en donde R₁₅ es hidrógeno de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo compuestos de la fórmula II en los que R₁₅ es metilo o etilo se pueden tratar con una base acuosa tal como hidróxido de sodio o potasio en un solvente orgánico tal como THF, 1,4-dioxano, metanol (MeOH) o etanol (EtOH) para proporcionar los compuestos de la fórmula II en donde R₁₅ es hidrógeno, o los compuestos de la fórmula II en los que R₁₅ es t-butilo se pueden tratar con un ácido tal como ácido clorhídrico (HCl) o ácido trifluoroacético (TFA) en un solvente orgánico tal como CH₂Cl₂ o acetato de etilo (EtOAc) para proporcionar los compuestos de la fórmula II en donde R₁₅ es hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula III en donde Pg tiene un significado como se define aquí luego se pueden condensar con una variedad de alcoholes de la fórmula

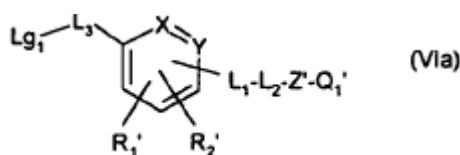


20 en donde L₃ es -(CHR)_s- en los que s es un entero de 1 a 3; L₁, L₂, X y Y tienen los significados como se define aquí; y R₁, R₂, Z' y Q₁' representan R₁, R₂, Z y Q₁ como se define aquí; o R₁, R₂, Z' y Q₁' son grupos convertibles a R₁, R₂, Z y Q₁, respectivamente, bajo condiciones Mitsunobu, por ejemplo, en la presencia de reactivos tales como trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo en un solvente orgánico tal como THF para formar los compuestos de la fórmula



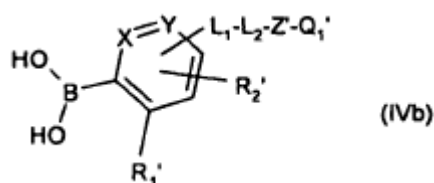
25 en donde L₃ es -(CHR)_s- en los que s es un entero de 1 a 3; Pg, L₁, L₂, X y Y tienen los significados como se define aquí; y R₁, R₂, Z' y Q₁' representan R₁, R₂, Z y Q₁ como se define aquí; o R₁, R₂, Z' y Q₁' son grupos convertibles a R₁, R₂, Z y Q₁, respectivamente.

30 Alternativamente, los compuestos de la fórmula V en donde L₃ es -(CHR)_s- en los que s es un entero de 1 a 3; Pg, L₁, L₂, X y Y tienen los significados como se define aquí; y R₁, R₂, Z' y Q₁' representan R₁, R₂, Z y Q₁ como se define aquí; o R₁, R₂, Z' y Q₁' son grupos convertibles a R₁, R₂, Z y Q₁, respectivamente, se pueden obtener al condensar un compuesto de la fórmula III en donde Pg tiene un significado como se define aquí con un agente de alquilación de la fórmula



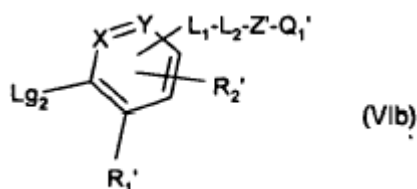
- 5 en donde L_3 es $-(CHR)_s-$ en los que s es un entero de 1 a 3; Lg_1 representa un grupo saliente, tal como un haluro o un sulfonato, especialmente bromuro, cloruro, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato; L_1 , L_2 , X y Y tienen los significados como se define aquí; y R_1' , R_2' , Z' y Q_1' representan R_1 , R_2 , Z y Q_1 como se define aquí; o R_1' , R_2' , Z' y Q_1' son grupos convertibles a R_1 , R_2 , Z y Q_1 , en la presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo [5,4,0] -undec-7-eno (DBU) en un solvente inerte tal como CH_2Cl_2 , THF o DMF para proporcionar los compuestos de la fórmula V.

Los compuestos de la fórmula III en donde Pg tiene un significado como se define aquí también se pueden acoplar con una variedad de ácidos borónicos de la fórmula



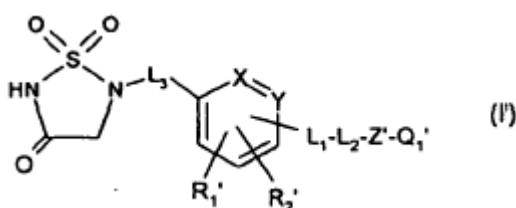
- 10 en donde L_1 , L_2 , X y Y tienen los significados como se define aquí; y R_1' , R_2' , Z' y Q_1' representan R_1 , R_2 , Z y Q_1 como se define aquí; o R_1' , R_2' , Z' y Q_1' son grupos convertibles a R_1 , R_2 , Z y Q_1 , respectivamente, en la presencia de un catalizador de cobre tal como acetato de cobre (II) y una base tal como carbonato de cesio (II) (Ce_2CO_3) o TEA en un solvente orgánico tal como THF, 1,4-dioxano o CH_2Cl_2 para proporcionar los compuestos de la fórmula V en donde en donde L_3 es $-(CHR)_s-$ en los que s es cero; Pg , L_1 , L_2 , X y Y tienen los significados como se define aquí; y R_1' , R_2' , Z' y Q_1' representan R_1 , R_2 , Z y Q_1 como se define aquí; o R_1' , R_2' , Z' y Q_1' son grupos convertibles a R_1 , R_2 , Z y Q_1 , respectivamente.

- 15 Alternativamente, los compuestos de la fórmula V en donde L_3 es $-(CHR)_s-$ en los que s es cero; Pg , L_1 , L_2 , X y Y tienen los significados como se define aquí; y R_1' , R_2' , Z' y Q_1' representan R_1 , R_2 , Z y Q_1 como se define aquí; o R_1' , R_2' , Z' y Q_1' son grupos convertibles a R_1 , R_2 , Z y Q_1 , respectivamente, se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III en donde Pg tiene un significado como se define aquí con un compuesto de la fórmula



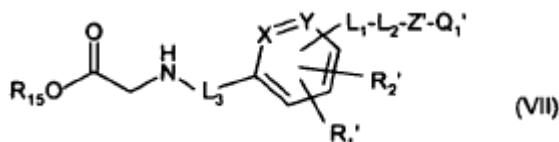
- 25 en donde Lg_2 representa un grupo saliente tal como haluro o trifluorometanosulfonato, preferiblemente fluoruro o cloruro; L_1 , L_2 , X y Y tienen los significados como se define aquí; y R_1' , R_2' , Z' y Q_1' representan R_1 , R_2 , Z y Q_1 como se define aquí; o R_1' , R_2' , Z' y Q_1' son grupos convertibles a R_1 , R_2 , Z y Q_1 , respectivamente, utilizando condiciones bien conocidas en la técnica o utilizando métodos descritos aquí o modificaciones de los mismos, por ejemplo, un compuesto de la fórmula III se puede tratar primero con una base tal como Ce_2CO_3 , o sodio, litio o bis (trimetilsilil)amida de potasio en un solvente inerte orgánico tal como THF o 1,4- dioxano seguido por la reacción con un compuesto de la fórmula VIb a una temperatura que varía de temperatura ambiente (RT) a $110^\circ C$.

- 30 Los compuestos de la fórmula V en donde Pg , L_1 , L_2 , L_3 , X y Y tienen los significados como se define aquí; y R_1' , R_2' , Z' y Q_1' representan R_1 , R_2 , Z y Q_1 como se define aquí; o R_1' , R_2' , Z' y Q_1' son grupos convertibles a R_1 , R_2 , Z y Q_1 , respectivamente, se pueden convertir a compuestos de la fórmula

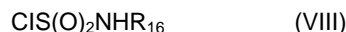


mediante eliminación del grupo de protección N de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo en particular cuando Pg es un grupo 4- metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo utilizando hidrógeno en la presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono en un solvente orgánico polar tal como MeOH o EtOAc, o mediante tratamiento con un ácido tal como TFA en un solvente orgánico tal como CH₂Cl₂, preferiblemente en la presencia de un aditivo tal como t-butildimetilsilano o trietilsilano, o en particular cuando Pg es un grupo 2-trimetilsililetilo utilizando un reactivo de fluoruro tal como tetra-n-butilamoniofluoruro en un solvente orgánico tal como THF o 1,4-dioxano.

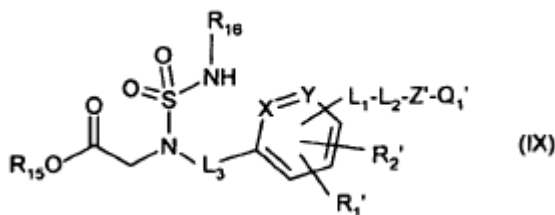
Adicionalmente, los compuestos de la fórmula I' en donde L₁, L₂, L₃, X y Y tienen los significados como se define aquí; y R₁' , R₂' , Z' y Q₁' representan R₁, R₂, Z y Q₁ como se define aquí; o R₁' , R₂' , Z' y Q₁' son grupos convertibles a R₁, R₂, Z y Q₁, respectivamente, se pueden preparar al condensar los compuestos de la fórmula



en donde R₁₅ es un grupo alquilo como se define aquí; y L₁, L₂, L₃, X, Y, R₁' , R₂' , Z' y Q₁' tienen los significados como se define para la fórmula I', con un análogo de cloruro de sulfamoilo de la fórmula



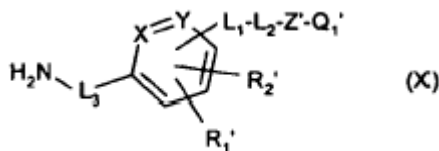
en donde R₁₆ es hidrógeno o alcocarbonilo tal como t-butoxicarbonilo o 2-trimetilsililetoxicarbonilo, en la presencia de una base tal como TEA o NMM en un solvente orgánico tal como acetonitrilo (MeCN), CH₂Cl₂ o THF para formar los compuestos de la fórmula



en donde R₁₅, R₁₆, L₁, L₂, L₃, X y Y tienen los significados como se define aquí; y R₁' , R₂' , Z' y Q₁' representan R₁, R₂, Z y Q₁ como se define aquí; o R₁' , R₂' , Z' y Q₁' son grupos convertibles a R₁, R₂, Z y Q₁, respectivamente.

Los compuestos de la fórmula VIII en donde R₁₆ es alcocarbonilo se pueden obtener al hacer reaccionar isocianato de clorosulfonilo con el alcohol apropiado en un solvente orgánico tal como MeCN, CH₂Cl₂ o THF.

Los compuestos de la fórmula VII se pueden preparar utilizando métodos bien conocidos en la técnica o de acuerdo con métodos descritos aquí o modificaciones de los mismos, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito por Tohru Fukuyama et. al., Tet. Lett. 1997, 38 (33), 5831-34; o al hacer reaccionar aminas de la fórmula



en donde L₁, L₂, L₃, X y Y tienen los significados como se define aquí; y R₁' , R₂' , Z' y Q₁' representan R₁, R₂, Z y Q₁, como se define aquí; o R₁' , R₂' , Z' y Q₁' son grupos convertibles a R₁, R₂, Z y Q₁, respectivamente, con un acetato de la fórmula+



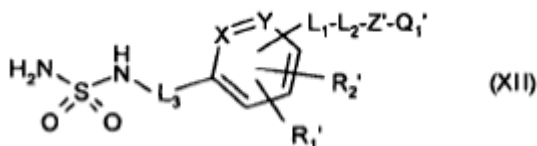
en donde Lg₁ y R₁₅ tienen los significados como se define aquí, en la presencia de una base tal como TEA o NMM en un solvente inerte tal como THF o 1,4-dioxano.

Las aminas de la fórmula X se pueden obtener de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en las Publicaciones de Solicitud de Patente PCT WO/9946236, WO/9946244, WO/9946268,

WO/0119830, WO/0119831, WO/0204458 y WO/0204459, o utilizando los métodos descritos aquí en los Ejemplos, o modificaciones de los mismos.

5 Los compuestos de la fórmula IX en donde R_{15} , L_1 , L_2 , L_3 , X y Y tienen los significados como se define aquí; R_1' , R_2' , Z' y Q_1' representan R_1 , R_2 , Z y Q_1 como se define aquí; o R_1' , R_2' , Z' y Q_1' son grupos convertibles a R_1 , R_2 , Z y Q_1 , respectivamente; y R_{16} es alcóxicarbonilo, se pueden convertir a compuestos de la fórmula IX en donde R_{16} es hidrógeno de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, o utilizando métodos descritos aquí, o modificaciones de los mismos, por ejemplo, los compuestos de la fórmula IX en donde R_{16} es t-butoxicarbonilo se pueden tratar con un ácido tal como TFA, puro o en un solvente orgánico tal como CH_2Cl_2 , o compuestos de la fórmula IX en donde R_{16} es 2-trimetilsililetoxicarbonilo se pueden tratar con un reactivo fluoruro tal como tetra-n-butilamoniofluoruro en un solvente orgánico tal como THF o 1,4-dioxano para proporcionar los compuestos de la fórmula IX en donde R_{16} es hidrógeno.

10 Alternativamente, los compuestos de la fórmula IX en donde R_{15} , L_1 , L_2 , L_3 , X y Y tienen los significados como se define aquí; R_1' , R_2' , Z' y Q_1' representan R_1 , R_2 , Z y Q_1 como se define aquí; o R_1' , R_2' , Z' y Q_1' son grupos convertibles a R_1 , R_2 , Z y Q_1 , respectivamente; y R_{16} es hidrógeno, se pueden obtener al condensar primero las aminas de la fórmula X con sulfamida en una solución acuosa y en la presencia de una base tal como bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) a una temperatura elevada, preferiblemente en el punto de ebullición de la solución, para proporcionar los compuestos de la fórmula

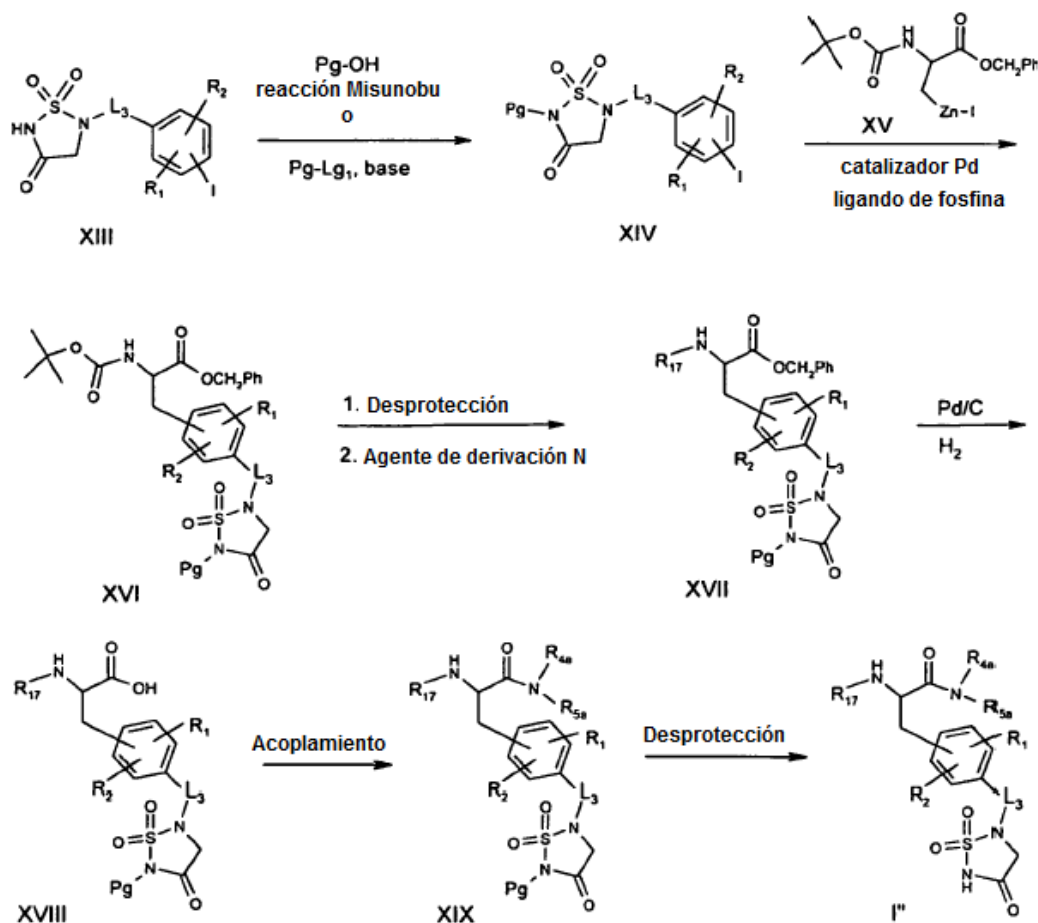


20 en donde L_1 , L_2 , L_3 , X y Y tienen los significados como se define aquí; y R_1' , R_2' , Z' y Q_1' representan R_1 , R_2 , Z y Q_1 como se define aquí; o R_1' , R_2' , Z' y Q_1' son grupos convertibles a R_1 , R_2 , Z y Q_1 , respectivamente. El compuesto de la fórmula XII se puede convertir luego al compuesto de la fórmula IX en los que R_{16} es hidrógeno mediante la reacción con acetatos de la fórmula XI en la presencia de una base tal como hidruro de sodio en un solvente inerte tal como THF o DMF.

25 Los compuestos de la fórmula IX en donde R_{15} , R_{16} , L_1 , L_2 , L_3 , X y Y tienen los significados como se define aquí; y R_1' , R_2' , Z' y Q_1' representan R_1 , R_2 , Z y Q_1 como se define aquí; o R_1' , R_2' , Z' y Q_1' son grupos convertibles a R_1 , R_2 , Z y Q_1 , respectivamente, se pueden ciclar para formar los compuestos de la fórmula I' utilizando los métodos y condiciones bien conocidos en la técnica, o como se ilustra aquí en los Ejemplos, o modificaciones de los mismos.

Se pueden preparar los compuestos de la fórmula I como se ilustra en el Esquema I.

Esquema 1



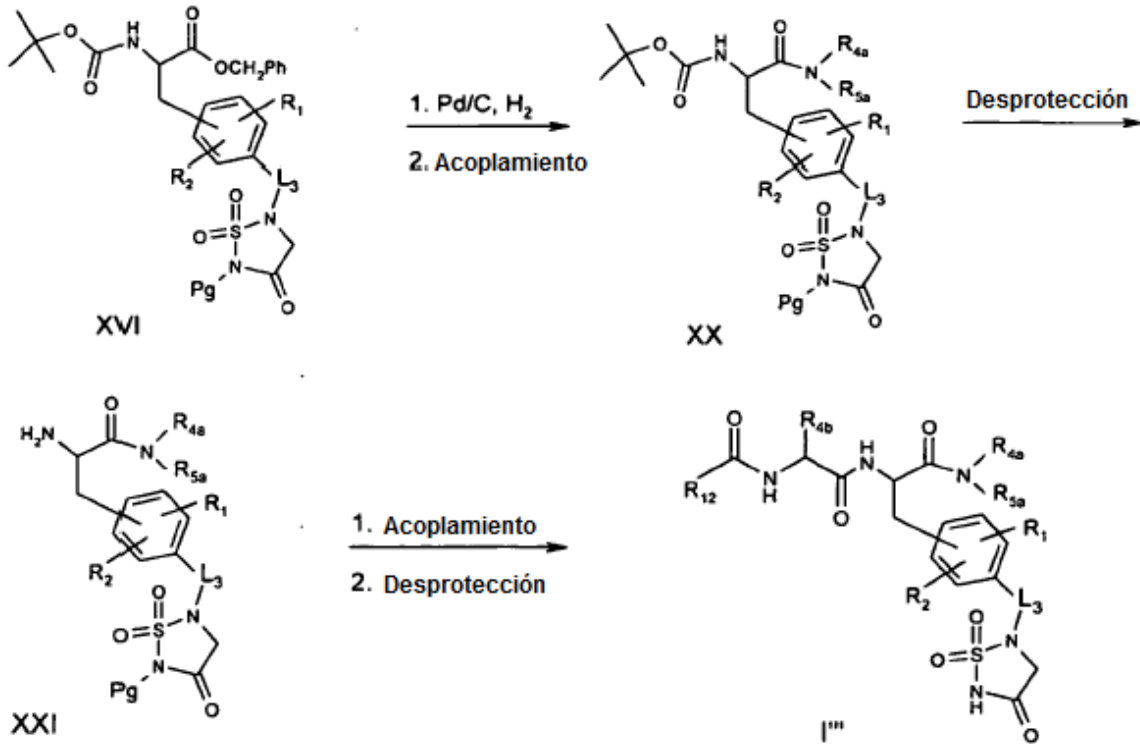
Los compuestos de la fórmula XIII en donde R₁, R₂ y L₃ tienen los significados como se define aquí, se pueden hacer reaccionar con alcoholes de la fórmula Pg-OH en donde Pg es un grupo de protección N como se define aquí, bajo condiciones Mitsunobu, por ejemplo, en la presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo y un solvente orgánico tal como THF, para proporcionar los compuestos de la fórmula XIV. Alternativamente, los compuestos de la fórmula XIII se pueden convertir a compuestos de la fórmula XIV mediante tratamiento con un agente de alquilación de la fórmula Pg-Lg₁ en el que Pg y Lg₁ tienen los significados como se define aquí, en la presencia de una base tal como DBU en un solvente inerte tal como CH₂Cl₂, THF o DMF. La reacción posterior entre los compuestos de la fórmula XIV y el reactivo de organozinc XV se puede llevar a cabo en la presencia de catalizador de paladio (0) tal como tris acetato de (dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) y un ligando de fosfina tal como tritolilfosfina en un solvente orgánico tal como DMF para formar los compuestos de la fórmula XVI. Los compuestos de la fórmula XVI se pueden tratar con un ácido tal como TFA para eliminar el grupo de protección t-butoxicarbonilo. Las aminas resultantes, o sales de adición ácida de las mismas, luego se hacen reaccionar con un agente de derivación N, tal como un derivado activado de un ácido carboxílico, un cloroformiato, un isocianato o un cloruro de sulfonilo, en la presencia de una base tal como TEA, diisopropiletilamina o NMM en un solvente inerte tal como MeCN, CH₂Cl₂, DMF o THF para obtener los compuestos de la fórmula XVII en donde R₁₇ es -C(O)R_{5b}, -C(O)OR_{5b}, -C(O)NR_{4c}R_{5b} o -S(O)₂R_{5b}, respectivamente, y R_{4c} y R_{5b} tienen los significados como se define aquí. El éster de bencilo luego se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica, para proporcionar ácidos carboxílicos de la fórmula XVIII. El acoplamiento de un derivado activado de un ácido carboxílico de la fórmula XVIII con aminas de la fórmula HNR_{4a}R_{5a} produce amidas de la fórmula XIX en donde R_{4a} y R_{5a} tienen los significados como se define aquí. Finalmente, el tratamiento con TFA proporciona los compuestos de la fórmula I''.

En el proceso citado aquí, los derivados activos de ácidos carboxílicos, por ejemplo, aquellos de la fórmula XVIII, incluyen cloruros ácidos, bromuros y fluoruros, anhídridos mezclados, ésteres de alquilo inferiores, y ésteres activos de los mismos, y aductos formados con agente de acoplamiento tales como EDCI, DIC, tetrafluorborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil) -N,N,N',N'-tetrametiluronio y similares. Los anhídridos mezclados son preferiblemente tales como ácido pivalico, o hemiésteres de alquilo inferiores de ácidos carbónicos, tales como análogos de etilo o isobutilo. Los ésteres activos incluyen, por ejemplo, succinimido, ftalimido o ésteres de 4- nitrofenilo. La reacción de un derivado activado de un ácido carboxílico, por ejemplo, aquellos de la fórmula XVIII, con una amina se puede llevar a cabo en la presencia de una base tal como TEA, diisopropiletilamina o NMM en un solvente inerte tal como

CH₂Cl₂, DMF o THF. Los ácidos carboxílicos, por ejemplo aquellos de la fórmula XVIII, se pueden convertir a sus derivados activos utilizando los métodos descritos aquí o modificaciones de los mismos o utilizando métodos bien conocidos en la técnica.

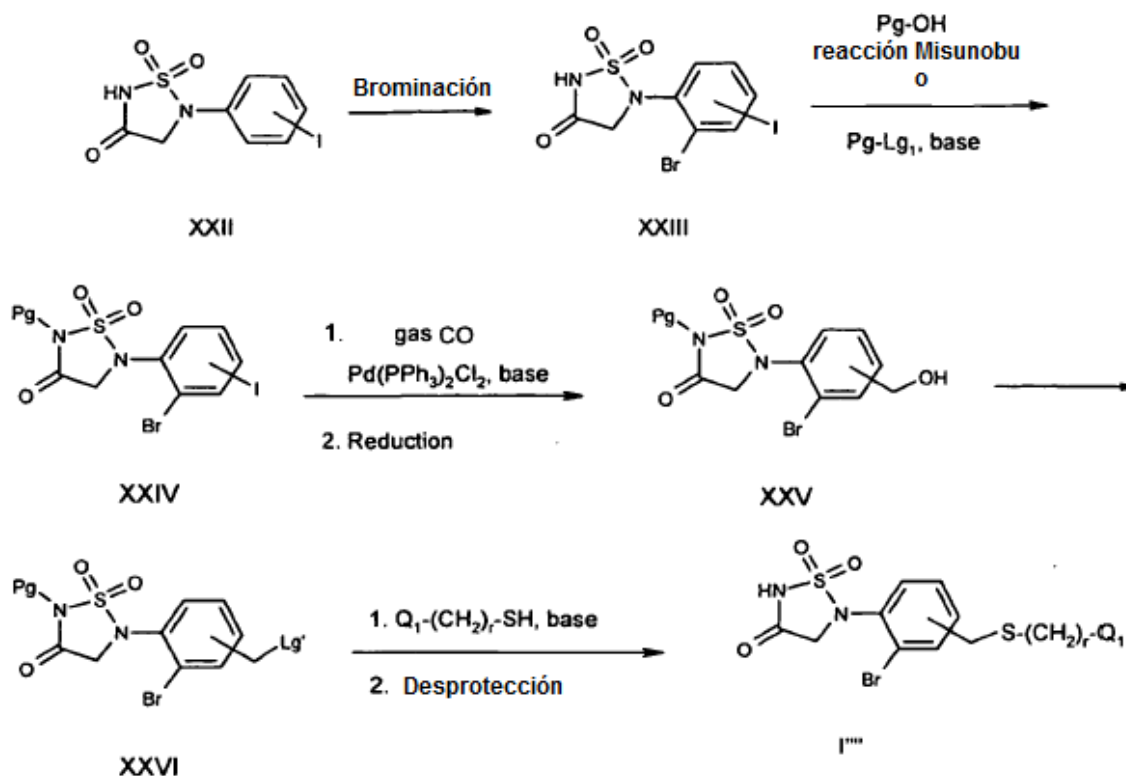
Se pueden preparar los compuestos de la fórmula I como se ilustra en el Esquema II.

5 Esquema II



Se pueden preparar los compuestos de la fórmula I como se ilustra en el Esquema III.

Esquema III



Los compuestos de la fórmula XXII se pueden convertir a compuestos de la fórmula XXIII mediante el tratamiento con un agente de brominación, por ejemplo, ácido dibromo isocianúrico, en un solvente orgánico tal como THF o 1,4-dioxano. Los compuestos de la fórmula XXIII luego se puede hacer reaccionar con un alcohol de la fórmula Pg-OH en donde Pg es un grupo de protección N adecuado como se define aquí, bajo condiciones Mitsunobu, por ejemplo, en la presencia de trifetilfosfina y azodicarboxilato de dietilo en un solvente orgánico tal como THF para proporcionar los compuestos de la fórmula XXIV. Alternativamente, los compuestos de la fórmula XXIII se pueden convertir a compuestos de la fórmula XXIV mediante tratamiento con un agente de alquilación de la fórmula Pg-Lg₁, en la que Pg tiene los significados como se define aquí y Lg₁ representa un grupo saliente tal como se define aquí, en la presencia de una base tal como DBU en un solvente inerte tal como CH₂Cl₂, THF o DMF. La reacción posterior con gas de monóxido de carbono (CO) en la presencia de un catalizador de paladio tal como cloruro de bis (trifenilfosfina)paladio (II) y una base tal como NaHCO₃ en un solvente orgánico tal como DMF, seguido por tratamiento con un agente de reducción tal como borohidruro de sodio, o cianoborohidruro de sodio en un solvente inerte tal como THF proporciona alcoholes de la fórmula XXV. Los compuestos de la fórmula XXV se pueden convertir a compuestos de la fórmula XXVI en donde Lg' representa un grupo saliente como se define aquí para Lg₁, utilizando métodos bien conocidos en la técnica. Los compuestos de la fórmula XXVI se pueden hacer reaccionar con tioles de la fórmula Q₁-(CH₂)_r-SH en donde r es, por ejemplo, cero o 1, y Q₁ es opcionalmente alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, en la presencia de una base tal como Ce₂CO₃ en un solvente orgánico tal como DMF. Los sulfuros resultantes luego se pueden desproteger mediante tratamiento con ácido tal como TFA para proporcionar los compuestos de la fórmula I''''.

En los compuestos de partida e intermedios que se convierten a los compuestos de la invención en una forma descrita aquí, los grupos funcionales presentes, tales como grupos amino, tiol, carboxilo, e hidroxilo, se protegen opcionalmente mediante grupos de protección convencionales que son comunes en la química orgánica preparativa. Los grupos amino, tiol, carboxilo, e hidroxilo protegidos son aquellos que se pueden convertir bajo condiciones leves en grupos amino tiol libre, carboxilo e hidroxilo sin la estructura molecular que se destruye o tienen lugar otras reacciones secundarias no deseadas.

El propósito de introducir grupos de protección es proteger los grupos funcionales de las reacciones no deseadas con reacción componentes bajo las condiciones utilizadas para llevar a cabo una transformación química. La necesidad y selección de los grupos de protección para una reacción particular son conocidos por aquellos expertos en la técnica y depende de la naturaleza del grupo que se va a proteger (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), la estructura y estabilidad de la molécula de la cual el sustituyente es una parte y las condiciones de reacción.

Los grupos de protección bien conocidos que cumplen estas condiciones y su introducción y eliminación se describen, por ejemplo, en McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York (1973); y Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley y Sons, Inc, New York (1999).

5 Se llevan a cabo las reacciones mencionadas anteriormente de acuerdo con métodos estándar, en la presencia de o ausencia de diluyente, preferiblemente tal como aire inerte a los reactivos y son solventes de los mismos, de agentes catalizadores, de condensación o dichos otros agentes respectivamente y/o atmósferas inertes, a bajas temperaturas, temperatura ambiente o temperaturas elevadas (preferiblemente en o cerca del punto de ebullición de los solventes utilizados), y a presión atmosférica y super-atmosférica. Los solventes, catalizadores y condiciones de reacción preferidas se establecen en los Ejemplos ilustrativos adjuntos.

10 Los compuestos de la invención e intermedios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con métodos conocidos de manera general per se.

15 Dependiendo de la selección de los materiales de partida y métodos, los nuevos compuestos pueden estar en la forma de uno de los isómeros posibles o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (cis o trans), isómeros ópticos (antípodos), racematos, o mezclas de los mismos. Los posibles isómeros o mezclas de los mismos mencionados anteriormente están dentro del alcance de esta invención.

Se pueden separar cualesquier mezclas resultantes de isómeros sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

20 Cualesquier racematos resultantes de los productos o intermedios finales se pueden resolver en las antípodos ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base activa, y liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. Los intermedios de ácido carboxílico se pueden así resolver en las antípodos ópticas por ejemplo mediante cristalización fraccional de sales de d- o l-(alfa-metilbencilamina, cinconidina, cinconina, quinina, quinidina, efedrina, deshidroabietilamina, brucina o estrichnina). Los productos racémicos también se pueden resolver mediante
25 cromatografía quiral, por ejemplo cromatografía líquida a alta presión utilizando adsorbente quiral.

El grupo NH de la unidad estructural 1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona, se puede convertir en bases farmacéuticamente aceptables. Se pueden formar sales utilizando métodos convencionales, de forma ventajosa en la presencia de un solvente etéreo o alcohólico, tal como un alcohol inferior. A partir de las soluciones de los anteriores, se pueden precipitar las sales con éteres, por ejemplo éter de dietilo. Las sales resultantes se pueden
30 convertir en los compuestos libres mediante tratamiento con ácidos. Estas u otras sales también se pueden utilizar para purificación de los compuestos obtenidos.

Los compuestos de la invención que tienen grupos básicos se pueden convertir en sales de adición ácida, especialmente sales farmacéuticamente aceptables.

35 También se pueden obtener los compuestos, que incluyen sus sales, en la forma de sus hidratos, o incluyen otros solventes utilizados para su cristalización.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquellas adecuadas para administración entérica, tal como oral o rectal, transdérmica y parenteral a mamíferos, que incluyen el hombre, para inhibir las proteínas tirosina fosfatasa, y para el tratamiento de afecciones asociadas con la actividad PTPasa, en particular, la actividad PTP-1 B y TC PTP. Tales afecciones incluyen resistencia a la insulina asociada con obesidad, intolerancia a la
40 glucosa, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños. Los compuestos de la presente invención también se pueden emplear en el tratamiento, prevención o control de un número de afecciones que acompañan diabetes Tipo 2, que incluyen hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, reestenosis vascular, síndrome del colon irritable, pancreatitis, tumores y carcinomas de célula adiposa tales como liposarcoma, dislipidemia, y otros trastornos donde se indica resistencia a la insulina.
45 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden emplear para tratar o evitar cáncer, osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, y enfermedades que involucran inflamaciones y el sistema inmune. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto farmacológicamente activo de la presente invención, en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

50 Los compuestos farmacológicamente activos de la invención son útiles en la fabricación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva en conjunto con mezcla con excipientes o portadores adecuados para aplicación entérica o parenteral. Se prefieren los comprimidos y las cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con a) diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o

polietilenglicol; para comprimidos también c) aglutinantes por ejemplo silicato de aluminio magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, sodio carboximetilcelulosa y o povidona; si se desea d) desintegrantes, por ejemplo almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes. Las composiciones inyectables son preferiblemente soluciones isotónicas acuosas o suspensiones, y supositorios se preparan de forma ventajosa a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser estériles o contener adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectantes y emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Adicionalmente, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con mezclado convencional, métodos de granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1 a 75%, preferiblemente aproximadamente 1 a 50%, del ingrediente activo.

Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención con portador. Los portadores ventajosos incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar en el paso a través de la piel del anfitrión. De forma característica, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para suministrar el compuesto a la piel del anfitrión a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las formulaciones farmacéuticas contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se definió anteriormente, ya sea solo o en combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo, cada uno en una dosis terapéutica efectiva como se reporta en la técnica. Tales agentes terapéuticos incluyen insulina, derivados de insulina y imitadores, secretagogos de insulina tales como las sulfonilureas, por ejemplo, Glipizida y Amarilo, ligandos del receptor de sulfonilurea insulino-trópica tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida, ligandos PPAR α y/o PPAR γ , biguanidas tales como metformina, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores de alfa-glucosidasa tales como acarbosa, inhibidores de glucogen fosforilasa, análogos de GLP-1, GLP-1 tales como Exendin-4 e imitadores GLP-1, e inhibidores DPP-IV. Así, los métodos de tratamiento o prevención descritos aquí pueden incluir adicionalmente administrar a mamíferos un segundo compuesto antidiabético en una cantidad efectiva para tratar o evitar diabetes. De forma similar, los métodos de tratamiento de diabetes pueden incluir la administración de un inhibidor de biosíntesis de colesterol, particularmente un inhibidor de reductasa HMG-CoA tal como lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina, un inhibidor de sintasa escualeno o ligandos de FX52 y LXR, colestiramina, fibratos, ácido nicotínico, y aspirina en una cantidad efectiva para mejorar el perfil de lípido. La combinación de un agente que reduce el colesterol, agente antihipertensivo o agente anti-obesidad con un inhibidor de PTPasa, en particular un inhibidor de PTP-1B, puede ser benéfico en el tratamiento o prevención de aterosclerosis, hipertensión, obesidad y otras afecciones que a menudo se asocian con la diabetes Tipo 2. Un compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea de forma simultánea, antes o después del otro ingrediente activo, ya sea de forma separada por la misma o diferente ruta de administración o juntos en la misma formulación farmacéutica.

Una dosificación unitaria para un mamífero de aproximadamente 50 a 70 kg puede contener entre aproximadamente 1 mg y 1000 mg, de forma ventajosa entre aproximadamente 5 mg a 500 mg del ingrediente activo. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de las especies de animales de sangre caliente (mamífero), el peso corporal, edad y afección individual, en la forma de administración, y en el compuesto involucrado.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de PTPasas, en particular PTP-1 B y TC PTP, y así se pueden emplear para el tratamiento de afecciones asociadas con actividad PTPasa, en particular con actividad PTP-1B y TC PTP, como se describe aquí, por ejemplo resistencia a la insulina asociada con obesidad, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, y afecciones que acompañan la diabetes Tipo 2, que incluyen hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, reestenosis vascular, síndrome del colon irritable, pancreatitis, tumores y carcinomas de célula adiposa tales como liposarcoma, dislipidemia, y otros trastornos en donde la resistencia a la insulina es un componente. Adicionalmente, los compuestos de esta invención se pueden emplear para tratar o evitar cáncer, osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, y enfermedades que involucran inflamaciones y el sistema inmune.

Las propiedades citadas anteriormente son pruebas demostrables in vitro e in vivo, utilizando de forma ventajosa mamíferos, por ejemplo ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Dichos compuestos se pueden aplicar in vitro en la forma de soluciones por ejemplo preferiblemente soluciones acuosas, y in vivo ya sea entéricamente parenteralmente, de forma ventajosa intravenosamente, por ejemplo como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación in Vitro se pueden variar -3 -9 entre aproximadamente 10 molar y 10 concentraciones molares. Una cantidad terapéuticamente efectiva in vivo puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 1 y 500 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 5 y 100 mg/kg.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos bien descritos en la técnica (por ejemplo Peters G. et al. J. Biol. Chem, 2000, 275, 18201-09).

Por ejemplo, se puede determinar la actividad inhibidora del PTP-1B in vitro como sigue:

5 La evaluación de la actividad PTP-1B (hPTP-1 B) humana en la presencia de diversos agentes se determina al medir la cantidad de fosfato inorgánico liberado de un sustrato de fosfopéptido utilizando un formato de placa de microtítulo de 96 pozos. El ensayo (100 μ L) se realiza en un regulador de ensayo compuesto de TRIS 50 mM (pH 7.5), NaCl 50 mM, DTT 3 mM a temperatura ambiente. El ensayo se realiza típicamente en la presencia de 0.4% de sulfóxido de dimetilo (DMSO). Sin embargo, se utilizan concentraciones tan altas como el 10% con ciertos compuestos pobremente solubles. Se inicia una reacción típica mediante la adición de 0.4 pmoles de hPTP-1 B
10 (aminoácidos 1-411) a los pozos que contienen regulador de ensayo, 3 nmoles del sustrato de fosfopéptido sintético (GNGDpYMPMSPKS), y el compuesto de prueba. Después de 10 min, 180 μ L de reactivo de malaquita verde (malaquita verde 0.88 mM, molibdato de amonio 8.2 mM, Cl 1 N acuoso, y 0.01% de Triton X-100) se agrega para terminar la reacción. El fosfato inorgánico, un producto de la reacción de enzima, se cuantifica después de 15 min como el color verde que resulta de la complejación con el reactivo Malaquita y se determina como un A620 utilizando
15 Dispositivo un espectrofotómetro SpectraMAX Plus Molecular Devices (Sunnyvale, CA). Los compuestos de prueba se solubilizan en 100% de DMSO (Sigma, D- 8779) y se diluye en DMSO. La actividad se define como el cambio neto en la absorbancia que resulta de la actividad del hPTP-1B_[1-411] menos que un tubo con hPTP-1B_[1-411] inactivado con ácido.

20 El hPTP-1B_[1-411] se clona mediante PCR a partir de colección de cADN de hipocampo humano (Clontech) y se inserta en un vector pET 19-b (Novagen) en el sitio de restricción Nco1. La cepa E. coli BL21 (DE3) se transforma con este clon y se almacena como un cultivo original en 20% de glicerol a -80° C. Para la producción de enzima, un cultivo original se inocula en Lb/Amp y se cultiva a 37° C. La expresión de PTP-1 B se inicia mediante inducción con IPTG 1 mM después que el cultivo ha alcanzado un OD₆₀₀ = 0.6. Después de 4h, se recolecta el sedimento bacteriano mediante centrifugación. Las células se resuspenden en 70 mL de regulador de lisis (Tris 50mM, NaCl
25 100 mM, DTT5mM, 0.1% de Triton X-100, pH 7.6), se incuban sobre hielo durante 30 luego se somete a sonicación (4 X 10 seg explosiones a máxima potencia). Se centrifuga el lisado a 100,000 x g durante 60 min y el sobrenadante se intercambia con regulador y se purifica sobre una columna POROS 20SP de intercambio de catión seguida por una columna Source 30Q de intercambio de anión (Pharmacia), utilizando elusiones de gradiente de NaCl lineal. Se agrupa la enzima, se ajusta a 1 mg/ml y se congela a -80° C.

30 La unión competitiva al sitio activo de la enzima se puede determinar como sigue:

Se detecta la unión de ligando al adquirir el espectro ¹H-¹⁵N HSQC en 250 μ L de PTP-1B_[1-298] 0.15 mM en la presencia de y ausencia del compuesto agregado (1-2 mM). La unión se determina mediante la observación de cambios de desplazamiento químico ¹⁵N- o ¹H- amida en dos espectros HSQC dimensionales luego de la adición de
35 un compuesto a la proteína etiquetada ¹⁵N. Debido a la edición espectral ¹⁵N, no se observa señal del ligando, solo señales de proteína. Así, se puede detectar la unión en altas concentraciones de compuesto. Los compuestos que provocan un patrón de cambios de desplazamiento químico son similares a los cambios vistos con los aglutinantes de sitio activo se consideran positivos.

Se expresan todas las proteínas en E. coli BL₂1 (DE3) que contienen plásmidos construidos utilizando vectores pET19b (Novagen). Se produce uniformemente el PTP-1B_[1-298] etiquetado ¹⁵N mediante el cultivo de las bacterias en
40 medios mínimos que contienen cloruro de amonio etiquetado ¹⁵N. Se realizan todas las etapas de purificación a 4° C. Las células (~15 g) se descongelan brevemente a 37° C y se resuspenden en 50 mL de regulador de lisis que contiene Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM, DTT 5 mM, pH 8.0 que contiene un comprimido de coctel de proteasa Completo (libre de EDTA) (Boehringer Mannheim), PMSF 100 μ M y 100 μ g/ml de DNasa I. Las células se someten a lisis mediante sonicación. El sedimento se recolecta a 35,000 x g, se resuspende en 25 mL de regulador de lisis
45 utilizando un Politron y se recolecta como anteriormente. Los dos sobrenadantes se combinan y centrifugan durante 30 min a 100,000 x g. se utiliza diafiltración utilizando una membrana 10 kD MWCO para regular el intercambio de la proteína y reducir la concentración de NaCl antes de la cromatografía de intercambio de catión. El regulador de diafiltración contiene MES 50 mM, NaCl 75 mM, DTT 5 mM, pH 6.5. El sobrenadante soluble luego se carga sobre una columna POROS 20 SP (1 x 10 cm) equilibrada con regulador de intercambio de catión (MES 50 mM y NaCl 75
50 mM, pH 6.5) a un índice de 20 mL/min. Se eluye la proteína de la columna utilizando un gradiente de sal lineal (NaCl 75-500 mM en 25 CV). Las fracciones que contienen PTP-1B's se identifican y agrupan de acuerdo con análisis SDS-PAGE. El PTP-1B_[1-298] se purifica adicionalmente mediante cromatografía de intercambio de anión utilizando una columna POROS 20 HQ (1 x 10 cm). El grupo de cromatografía de intercambio de catión se concentra y se intercambia con regulador en Tris-HCl 50 mM, pH 7.5 que contiene NaCl 75 mM y DTT 5 mM. Se carga la proteína
55 en la columna a 20 mL/min y se eluye utilizando un gradiente de NaCl lineal (75-500 mM en 25 CV). Se realiza la purificación final utilizando Sephacryl S-100 HR (Pharmacia) (HEPES 50 mM, NaCl 100 mM, DTT 3 mM, pH 7.5). Las muestras de RMN se componen de PTP-1B_[1-298] etiquetado ¹⁵N uniforme (0.15 mM) e inhibidor (1-2 mM) en una solución de regulador 10% de D₂O/ 90% de H₂ Bis-Tris-d₁₉ (50 mM, pH = 6.5) que contiene NaCl (50 mM), DL-1, 4-Ditiotreitol-d₁₀ (5mM) y Azida de sodio (0.02%).

Se registran los espectros RNM ^1H - ^{15}N HSQC RMN a 20°C , en espectrómetros Bruker DRX500 o DMX600 RMN. En todos los experimentos de RMN, se aplican gradientes de campo pulsados para proporcionar la supresión de señal de solvente. La detección de cuadratura en las dimensiones detectadas indirectamente se logra al utilizar el método States-TPPI. Los datos se procesan utilizando el software Bruker y se analizan utilizando software RMNCompass (MSI) en computadores Silicon Graphics.

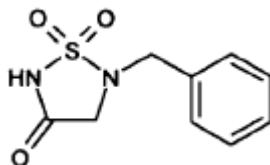
Se puede evaluar la actividad de reducción de glucosa e insulina in vivo como sigue:

Se alojan ratones ob/ob C57BL machos adultos (Jackson Lab, Bar Harbor, ME) de 11 semanas de edad seis por caja en un cuarto de luz invertida (encendida desde las 6:00 p.m. a las 6:00 a.m.) y dando acceso a concentrado para roedores Purina y agua ad libitum. En el día 1 se toman muestras de sangre de cola a las 8:00 am y se determinan los niveles de glucosa en plasma. Se asignan de forma aleatoria los animales a los grupos de control de compuesto. Se emparejan los medios de los valores de glucosa en plasma de los grupos. Los animales luego se dosifican de forma oral con vehículo (0.5% de carboximetilcelulosa con 0.2% de Tween-80) o compuestos (a 30 mg/kg) en vehículo. Los ratones se dosifican a diario durante un total de 3 días. En el día 4 se toman muestras de sangre basal. Se analizan las muestras de plasma para las concentraciones de glucosa utilizando un Analizador Bioquímica de Canal Dual YSI2700 (Yellow Springs Instrument Co., Yellow Springs, OH) y concentraciones de insulina utilizando un ensayo ELISA.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención. Se dan las temperaturas en grados Centígrados ($^\circ\text{C}$). Si no se menciona de otra forma, se realizan todas las evaporaciones bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 y 100 mmHg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo microanálisis, punto de fusión (mp) y características espectroscópicas (por ejemplo MS, IR, RMN). En general, las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica.

Ejemplo de Referencia 1

5-Bencil-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona



A. Éster de etilo de N-Bencil-N-sulfamidoglicina

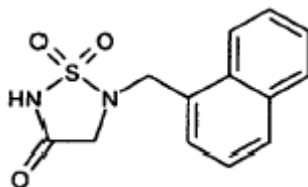
Una solución de éster de etilo de N-bencilglicina (6.47 g, 34.5 mmol) y TEA (10.47 g, 103 mmol) en MeCN (10 mL) se trata con una solución de cloruro de sulfamóilo (3.99 g, 34.5 mmol) en MeCN (20 mL) en forma de gota durante 20 min. La mezcla se agita durante 3 h y se filtra. El filtrado se concentra y el residuo se particiona entre EtOAc y ácido clorhídrico 3N acuoso (HCl). La capa orgánica se lava con HCl 3N acuoso, solución de cloruro de sodio (NaCl) acuosa saturada y se seca sobre sulfato de magnesio (MgSO_4). El solvente se evapora para proporcionar éster de etilo de N-Bencil-N-sulfamidoglicina como un aceite amarillo: $[\text{M}-1] = 272$.

B. 5-Bencil-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

Se agrega hidruro de sodio (9 mg, 0.367 mmol) a una solución del compuesto de A del título, éster de etilo de N-Bencil-N-sulfamidoglicina (100 mg, 0.367 mmol) en THF seco (5 mL) bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se agita a temperatura ambiente (RT) durante 3 días. La mezcla se acidifica con HCL 3N en EtOAc. Los solventes se evaporan y el residuo se purifica mediante cromatografía LC-MS de fase inversa preparativa C8 utilizando 5% \rightarrow 100% de MeCN en agua durante 13 min para proporcionar 5-bencil-1,1- dioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un sólido blanco: $[\text{M}-1] = 225$.

Ejemplo 2

5-Naftalen-1-ilmetil-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. Éster de etilo de N-(1-Naftailmetil) glicina

- 5 Una solución de 1-aminometilnaftaleno (2.15 g, 13.6 mmol) y TEA (1.65 g, 16.3 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) se trata con bromoacetato de etilo (2.28 g, 13.6 mmol) en forma de gota durante 90 min. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra. El residuo se somete a cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 1\%$ de MeOH en CH_2Cl_2 como el eluyente para proporcionar Éster de etilo de N-(1-naftail- metil)- glicina como un aceite amarillo: $[\text{M}+1]^+ = 244$.

10 B. Éster de etilo de N-(1-Naftailmetil)-N- sulfamidoglicina

- Una solución del compuesto de A del título, éster de etilo de N-(1-Naftailmetil) glicina (870 mg, 3.58 mmol) y TEA (1.09 g, 10.7 mmol) en MeCN (10 mL) se agrega en forma de gota durante 10 min a una solución de cloruro de sulfamoilo (825 mg, 7.15 mmol) en MeCN (10 mL). La mezcla se agita durante 16 h y el solvente se evapora. El residuo se particiona entre EtOAc y agua. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra. El residuo se somete a cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando 5% de MeOH en CH_2Cl_2 como el eluyente para proporcionar Éster de etilo de N-(1-naftail- metil)-N- sulfamidoglicina como un aceite transparente: $[\text{M}+1]^+ = 323$.

C. 5-Naftalen-1-ilmetil-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

- 20 Una solución del compuesto B del título, éster de etilo de N-(1-Naftailmetil)-N- sulfamidoglicina (180 mg, 0.558 mmol) en 5 mL de EtOH se trata con NaOH acuoso 1N (0.67 mL) y la mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtra, se lava con EtOH y se seca para dar 5-naftalen-1-ilmetil-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como la sal de sodio: $[\text{M}-1]^- = 275$.

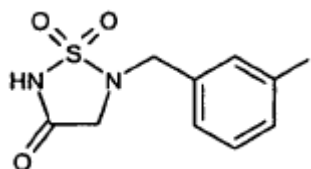
Ejemplo 3

Se preparan de forma análoga los siguientes ejemplos a los Ejemplos 1 y 2 utilizando materiales de partida apropiadamente protegidos y condiciones de reacción estándar.

Ejemplo	Nombre Químico	MS [m/z]
3-1	N- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]- acetamida	$[\text{M}-1]^- = 296$
3-2	éster de t-butil de ácido [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]-carbámico	$[\text{M}-1]^- = 354$
3-3	5-(4-Aminometil-bencil)-1,1-dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	$[\text{M}-1]^- = 254$
3-4	N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]- acetamida	$[\text{M}-1]^- = 296$
3-5	éster de t- butilo de ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil)- bencil]- carbámico	$[\text{M}-1]^- = 354$
3-6	3-Fenil-N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]- propionamida	$[\text{M}-1]^- = 386$

Ejemplo 4

5-(3-yodobencil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



5 A. Amida de ácido N-(3-yodobencil) glicina-N- sulfónico

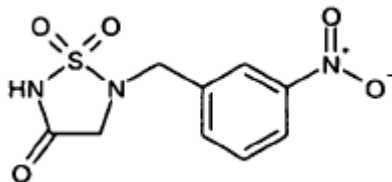
Se agrega t-Butanol (0.354 mL, 3.7 mmol) en forma de gota a una solución agitada de isocianato de clorosulfonilo (0.322 mL, 3.7 mmol) en 46 mL de CH₂Cl₂ a 0° C bajo atmósfera de argón. Después de 1.5 h, una solución de éster de t- butilo de ácido (3- Yodo-bencilamino)- acético (1.07 g, 3.08 mmol) y se agrega TEA (1.55 mL, 11.1 mmol) en 46 mL de CH₂Cl₂. Cuando el HPLC de una pequeña alícuota revela desaparición completa de la amina (menos de 2 h) 100 mL de HCl acuoso 1 N se agrega a la reacción. La mezcla de reacción se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan al pasar a través de una columna pequeña de sulfato de sodio (Na₂SO₄), y se evapora para dar un aceite transparente. Este se purifica mediante cromatografía de gel de sílice sobre una columna 35 g RediSep con CH₂Cl₂ como el eluyente. Las fracciones puras se combinan y se concentran para dar un producto intermedio que se disuelve en 6 mL de TFA y se agita durante 2 h. El ácido se elimina mediante evaporación sobre un Savant SpeedVac para producir Amida de ácido N-(3-yodobencil) -glicina-N- sulfónico como un sólido blanco: [M-1]⁻ = 369.

B. 5-(3- yodobencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

Una solución del compuesto de A del título, amida de ácido N-(3-yodobencil) glicina-N- sulfónico (459.2 mg, 1.24 mmol) en 12.4 mL de DMF se agrega en forma de gota durante un periodo de 10 min a una solución de diisopropil carbodiimida (0.194 mL, 1.24 mmol) en 12.4 mL de CH₂Cl₂. Después de 1.75 h adicionales, la mezcla de reacción se divide en dos frascos de centelleo de 40 mL y se evapora durante la noche sobre un sistema Savant SpeedVac. Un intento en la purificación utilizando una columna flash de gel de sílice 35 g RediSep con 20% de EtOAc en hexano a 100% de gradiente EtOAc durante 30 min falla, y el producto se recupera de la columna mediante elución con 10% de MeOH en CH₂Cl₂. Este material se concentra y se purifica a través de HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de 10% a 90% de MeCN en agua durante 5 min. Las fracciones que contienen el producto limpio se evaporan sobre un sistema Savant SpeedVac y se obtiene 5-(3- yodobencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un sólido blanco: punto de fusión = 101-103° C; [M-1]⁻ = 351.

Ejemplo 5

5-(3-Nitrobencil)-1,1- dioxo-(1,2,5)tiadiazolidin- 3- ona



30

A. 3-Nitrobencil sulfamida

Una solución de clorhidrato de 3-nitrobencilamina, (1.89 g, 10.0 mmol) en agua (10 mL) se trata con NaHCO₃ (840 mg, 10.0 mmol) y sulfamida, (960 mg, 10.0 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 5 h. La mezcla fría se acidifica a pH 2 con HCl acuoso 1 N y el precipitado se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío a 50° C para proporcionar 3-nitrobencil sulfamida como un sólido tostado: [M-1]⁻ = 230.

35

B. Éster de metilo de ácido N-(3-Nitrobencil)-N- sulfamidoacético

Se agrega hidruro de sodio (21 mg, 0.865 mmol) a una solución del compuesto de A del título, 3-nitrobencil sulfamida en DMF seco (5 mL) bajo N₂ y la mezcla se agita durante 20 min. Se agrega bromoacetato de metilo (132

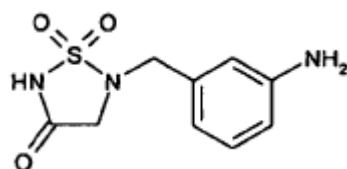
mg, 0.865 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se evapora y el residuo se particiona entre EtOAc y solución de cloruro de amonio acuoso saturado (NH₄Cl). La capa orgánica se evapora y el residuo se somete a cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando 3% de MeOH en CH₂Cl₂ como el eluyente para proporcionar áster de metilo de ácido N-(3-Nitrobencil)-N- sulfamidoacético como un aceite transparente: [M-1]⁻ = 302.

(a) C. 5-(3-Nitrobencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

Se agrega Bis (trimetilsilil)amida de potasio (30 mg, 0.148 mmol) a una solución del compuesto B del título, éster de metilo de ácido N-(3- nitrobencil)-N- sulfamidoacético en THF seco bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h, se acidifica a pH 1 con HCl acuoso 1 N y se evapora hasta secado. El residuo se purifica mediante cromatografía LC-MS de fase inversa preparativa C8, de 5% a 100% de MeCN en agua durante 13 min, y se seca por congelamiento para proporcionar 5-(3-nitrobencil)- 1,1-dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un sólido blanco: [M-1]⁻ = 270.

Ejemplo 6

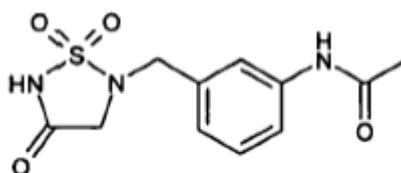
5-(3-Aminobencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona



A una solución del compuesto C del título en el Ejemplo 5, 5-(3-nitrobencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (30 mg, 0.11 mmol) en EtOH (5 mL) se agrega paladio sobre carbono (10 mg) y la mezcla se agita bajo 1 atm de hidrógeno durante 1 h. El catalizador se elimina mediante filtración a través de un tapón de Celita que se lava con MeCN/agua (1:1), (20 mL). Los solventes se evaporan para proporcionar 5-(3-Aminobencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un sólido marrón: [M-1]⁻ = 240.

Ejemplo 7

N- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)fenil] acetamida



Una solución del compuesto del título del Ejemplo 6, 5-(3-aminobencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (10 mg, 0.041 mmol) en ácido acético (AcOH, 5 mL) se trata con anhídrido acético (85 mg, 0.83 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se agita con agua durante 2 h, luego se concentra hasta secado. La mezcla cruda se purifica mediante LC/MS para proporcionar N- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)fenil] acetamida: [M-1]⁻ = 282.

Ejemplo 8

A. 4-metoxibencilamida de ácido Glicina-N-sulfónico

4-metoxibencilamida de ácido Glicina metil éster-N-sulfónico (3.03 g, 10.5 mmol, preparado de forma análoga al procedimiento de la literatura como se describe por Ducry, L.; Reinelt, S.; Seiler, P.; Diederich, F. Helvetica Chimica. Acta. 1999, 82, 2432-47) se disuelve en 80 mL de 1,4-dioxano, luego se agrega 20 mL de agua, seguido por 21 mL de solución de NaOH acuosa 1N. Después de 40 minutos, el 1,4-dioxano se evapora, y la solución acuosa restante se extrae con Et₂O. La solución acuosa se acidifica con solución de HCl acuosa 1N y se extrae dos veces con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora hasta secado dando 4-metoxibencilamida de ácido Glicina-N-sulfónico: [M-1]⁻ = 273.

B. 2-(4-Metoxibencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

El compuesto A del título, 4-metoxibencilamida de ácido Glicina-N-sulfónico (2.51 g, 9.2 mmol) se disuelve en 160 mL de THF, luego se agrega HOBt (1.41 g, 9.2 mmol) y se agita hasta que se disuelve. Se agrega EDCI (1.76 g, 9.2 mmol) y se agita durante 10 min, seguido por la adición de TEA (1.42 mL, 10.2 mmol). La reacción se agita durante 16 h, luego se concentra. El residuo se particiona entre HCl acuoso 1 N y EtOAc. La capa orgánica se lava con solución salina y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. La filtración seguida por evaporación da un aceite que se solidifica en reposo. Este se disuelve en EtOAc caliente, se concentra a 20 mL, se filtra para eliminar sólidos y se somete a cromatografía sobre gel de sílice con 40% de EtOAc en hexanos para proporcionar 2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanco: punto de fusión = 111-113° C; [M-1]⁺ = 255.

C. 2-(4-Metoxibencil)-1,1-dioxo-5-piridin-4-ilmetil-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

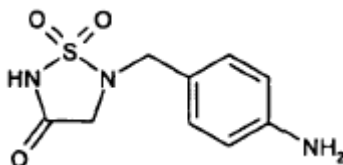
El compuesto B del título, 2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (128 mg, 0.5 mmol), 4-hidroxipiridina (109 mg, 1 mmol) y trifetilfosfina (262 mg, 1 mmol) se colocan en un recipiente de reacción pequeño bajo argón y se disuelven en 10 mL de THF. Esta solución se agita en un baño de hielo/agua y se agrega azodicarboxilato de dietilo (174 mg, 1 mmol) diluido con un volumen igual de THF en forma de gota a la solución fría agitada. Se deja agitar la reacción 16 h mientras que el baño de hielo se calienta ligeramente a temperatura ambiente. El solvente se evapora en el evaporador rotatorio, luego se toma una cantidad mínima de residuo de CH₂Cl₂ y se somete a cromatografía sobre una columna de gel de sílice 10 g RediSep, utilizando un gradiente de 1 a 5% de EtOAc en CH₂Cl₂ durante 15 a 20 min para proporcionar 2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxo-5-piridin-4-ilmetil-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona: [M+1]⁺ = 348.

D. 1,1-Dioxo-5-piridin-4-ilmetil-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

El compuesto C del título, 2-(4-metoxibencil)-1,1-dioxo-5-piridin-4-ilmetil-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (73 mg, 0.21 mmol) en una mezcla de TFA (4.75 mL) y trietilsilano (0.25 mL) en un frasco de centelleo de 20 mL con tapa de polisello se calienta en un baño de aceite a 80° C durante 16 h. Los solventes de reacción se eliminan durante la noche mediante evaporación sobre un sistema Savant SpeedVac. Esto da un sólido blanco que se disuelve en agua, se filtra a través de un disco de filtro PTFE de 0.45 micras, y se elimina el agua mediante liofilización para dar sal de TFA de 1,1-dioxo-5-piridin-4-ilmetil-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanco amorfo: [M+1]⁺ = 228.

Ejemplo 9

5-(4-Aminobencil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 2,4-dimetoxibencilamida de ácido Glicina-N-sulfónico

2,4-dimetoxibencilamida de ácido Glicina metil éster-N-sulfónico (14.9 g, 47.0 mmol, preparado de forma análoga al procedimiento de la literatura como se describe por Ducry, L.; Reinelt, S.; Seiler, P.; Diederich, F. Helvetica Chimica. Acta. 1999, 82, 2432-47) se disuelve en 100 mL de 1,4-dioxano, luego se agrega 94 mL de solución de NaOH acuosa 1N. Después de 120 min, el 1,4-dioxano se evapora en el evaporador rotatorio, y la solución acuosa restante se extrae con Et₂O. La solución acuosa se acidifica con HCl acuoso 1N y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora hasta secado dando 2,4-dimetoxibencilamida de ácido glicina-N-sulfónico: [M-1]⁺ = 303.

B. 2-(2,4-Dimetoxibencil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

El compuesto A del título, 2,4-dimetoxibencilamida de ácido glicina-N-sulfónico (14.3 g, 47.0 mmol) se disuelve en 300 mL de THF, then HOBt (7.20 g, 47.0 mmol) se agrega como un sólido y se agita hasta que se disuelve. EDCI (9.01 g, 47.0 mmol) se agrega como un sólido y se agita durante 10 min, seguido por la adición de TEA (7.20 mL, 51.7 mmol). La reacción se agita durante 16 h, luego se concentra. El residuo se particiona entre HCl acuoso 1N y EtOAc, y la capa orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro. La filtración seguida por evaporación da un aceite que se solidifica en reposo. This se disuelve en EtOAc caliente y flash se somete a cromatografía sobre gel de sílice con 40% de EtOAc en hexanos para proporcionar 2-(2,4-dimetoxibencil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido blanco: [M-1]⁺ = 285.

C. éster de t- butilo de ácido 4-[5-(2,4-Dimetoxibencil)-1,1,4-Trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil]fenil-carbámico

5 El compuesto B del título, 2-(2,4-dimetoxibencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (98 mg, 0.34 mmol) y éster de t- butilo de ácido (4-hidroximetilfenil)carbámico (153 mg, 0.68 mmol) y trifetilfosfina (180 mg, 0.68 mmol) se disuelven en THF (10 mL) con agitación bajo atmósfera de argón. La reacción se enfría en un baño de hielo/agua y se agrega azodicarboxilato de dietilo (0.107 mL, 0.68 mmol) disuelto en THF (0.107 mL) en forma de gota. Después de 16 h, el solvente se evapora y el residuo se toma en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se somete a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de 1 a 5% de EtOAc en CH₂Cl₂ durante 15 min para dar éster de t- butilo de ácido {4- [5-(2,4-dimetoxibencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-fenil}- carbámico como un aceite: [M+NH₄]⁺ = 509.

D. 5-(4-Aminobencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

10 A una solución del compuesto C del título, éster de t- butilo de ácido {4- [5-(2,4-dimetoxibencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil] fenil} carbámico (20 mg, 0.041 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se agrega TFA (1 mL). La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Luego de la adición la reacción se vuelve de color rosado claro, progresando a púrpura profundo después durante la noche. El solvente se evapora y el residuo se toma en 2 mL de MeCN/agua (50/50). Este se filtra a través de un filtro de membrana PTFE de 0.2 micras y se recolecta el filtrado. Se elimina el MeCN bajo presión reducida y el agua a través de liofilización para dar sal de TFA de 5-(4-amino -bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona TFA como una espuma amarilla: [M-1]⁻ = 240.

Ejemplo 10

Se preparan de forma análoga los siguientes ejemplos a los Ejemplos 8 y 9 utilizando materiales de partida apropiadamente protegidos y condiciones de reacción estándar.

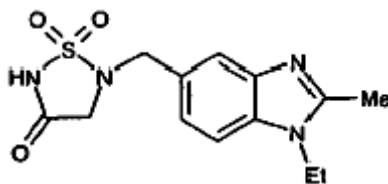
Ejemplo	Nombre Químico	MS [m/z]
10-1	N- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- butiramida	[M-1] ⁻ = 310
10-2	1-Propil-3- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- urea	[M-1] ⁻ = 325
10-3	éster de metilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoico	[M-1] ⁻ = 283
10-4	ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 269
10-5	ácido 2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 269
10-6	5-(2-Metil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 239
10-7	1,1-Dioxo-5-piridin-3-ilmetil-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 226
10-8	1,1-Dioxo-5-piridin-2-ilmetil-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 226
10-9	5-(6-amino -piridin-3-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 241
10-10	1,1-Dioxo-5-tiofen-2-ilmetil-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 231
10-11	5-(4-Metoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 255
10-12	5-(4-amino -2-bromo-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 318
10-13	N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- acetamida	[M-1] ⁻ = 282
10-14	N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida	[M-1] ⁻ = 318
10-15	N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]-metanosulfonamida	[M-1] ⁻ = 332
10-16	5-(4-Metil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 239
10-17	Ácido Amino- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- acético	[M-1] ⁻ = 298
10-18	2-amino -N-propil-2- [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-	[M-1] ⁻ = 339

ES 2 378 146 T3

	ilmetil)-fenil]- acetamida	
10-19	2-amino -N-propil-2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-	[M-1] ⁻ = 339
	ilmetil)-fenil]- acetamida	
10-20	2,2,2-Trifluoro-N-{propilcarbamoil- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-	[M-1] ⁻ = 435
	ilmetil)-fenil]-metil]- acetamida	
10-21	2-Metanosulfonilamino-N-propil-2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-	[M-1] ⁻ = 417
	ilmetil)-fenil]- acetamida	
10-22	2-Acetilamino -N-propil-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil)-fenil]-	[M+H] ⁺ = 397
	propionamida	
10-23	Éster de dietilo de ácido 2-Acetilamino -2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-	(mp = 197° C)
	ilmetil)- bencil]- malónico	
10-24	2-amino -N-propil-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil)-fenil]-	[M-1] ⁻ = 353
	propionamida	
10-25	Éster de etilo de ácido 2-Acetilamino -3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-	[M-1] ⁻ = 382
	ilmetil)-fenil]- propiónico	
10-26	Ácido Fenil-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)- acético	[M-1] ⁻ = 269
10-27	1,1-Dioxo-5-fenil-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 239
10-28	5- [2-(4-Metil- tiazol-5-il) -etil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 260
10-29	5- [2-(3,4-Dimetoxi-fenil) -etil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 299
10-30	5- [2-(2-Cloro-fenil) -etil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 273
10-31	5- [2-(4-amino -fenil) -etil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 254
10-32	2,2,2-Trifluoro-N-{4- [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- il) -etil]-fenil]-	[M-1] ⁻ = 350
	acetamida	
10-33	N-{4- [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il) -etil]-fenil}- butiramida	[M-1] ⁻ = 324
10-34	1,1-Dioxo-5-(2-piridin-3-il-etil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 240
10-35	1,1-Dioxo-5-(2-piridin-4-il-etil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 240
10-36	Ácido 3-Fenil-2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5-triodiazolidin- 2-il)-propiónico	[M-1] ⁻ = 283
10-37	5- [2-(3-amino -fenil) -etil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 254
10-38	5-(4-Aminometil-naftalen-1-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 304

Ejemplo 11

5-(1-Etil-2-metil-1H-benzimidazol -5-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona



A. ácido 4-etilamino-3-nitro- benzoico

5 A una suspensión de 1.85 g de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (10 mmol) en 25 mL de MeOH se agrega 20 mL de etilamina (2.0M en THF). La solución amarilla resultante se agita a 75° C durante 5 h luego a temperatura ambiente durante 48h. El solvente se elimina bajo presión reducida, luego se agrega agua al residuo. La suspensión naranja resultante se acidifica con HCl acuoso 2N y el precipitado amarillo se recolecta mediante filtración, se lava con agua y se seca en vacío para dar ácido 4- etilamino-3-nitro- benzoico: punto de fusión = 233-236° C; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 12.83 (s, 1 H), 8.61 (d, J = 1.84, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.12 (d, J = 9.2, 1H), 3.46 (m, 2H), 1.23 (t, 3H); [M-1]⁻ = 209.

10 B. ácido 3-amino -4-etilamino- benzoico

Una solución de 1.56 g (7.4 mmol) del compuesto A del título ácido 4-etilamino-3-nitro- benzoico en 60 mL de THF/ agua (2:1) se hidrogena a 20 psi sobre 300 mg de níquel Raney durante 18 h. El catalizador se elimina mediante filtración a través de Celita y el solvente se elimina bajo presión reducida para dar ácido 3-amino -4-etilamino- benzoico como un sólido oscuro. Este material se utiliza como tal en la siguiente etapa.

15 C. ácido 1-Etil-2-metil-1 H-benzoimidazol -5- carboxílico

20 Una mezcla de 1.4 g (7.7 mmol) del compuesto B del título, ácido 3-amino -4-etilamino- benzoico y 15 mL (104 mmol) de ortoacetato de trietilo en 20 mL de EtOH se somete a reflujo durante 7 h. Se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recolecta mediante filtración, se lava con EtOH (2x), luego con metil-t-butiléter (MTBE) y se seca en vacío para dar ácido 1-etil-2-metil-1H-benzoimidazol -5- carboxílico como un sólido gris: punto de fusión >250° C; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.59 (d, J = 8.46, 1H), 4.26 (q, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.30 (t, 3H); [M-1]⁻ = 203.

D. éster de metilo de ácido 1-etil-2-metil-1H-benzoimidazol -5- carboxílico

25 A una suspensión de 1.1 g (5.4 mmol) del compuesto C del título, ácido 1-Etil-2-metil-1 H-benzoimidazol -5- carboxílico en 25 mL de MeOH se agrega en forma de gota 0.7 g (5.9 mmol) de cloruro de tionilo y la solución resultante se agita a 70° durante 6 h, luego a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se elimina bajo presión reducida y 8% de solución de NaHCO₃ acuosa se agrega al residuo. La mezcla se extrae con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución orgánica se concentra hasta que se precipita el producto. El sólido se recolecta mediante filtración, se lava con EtOH y MTBE para dar éster de metilo de ácido 1-etil-2-metil-1H-benzoimidazol -5- carboxílico como un sólido beige: punto de fusión = 118-121° C; IR (KBr) 3430, 1695 cm⁻¹; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.32 (d, J = 8.45, 1H), 4.19 (q, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.43 (t, 3H); [M+1]⁺ = 219.

E. (1-Etil-2-metil-1H- benzoimidazol -5-il)- metanol

35 A una solución de 450 mg (2.06 mmol) del compuesto D del título, éster de metilo de ácido 1-etil-2-metil-1H-benzoimidazol -5- carboxílico en 5 mL de THF se agrega en forma de gota 2.1 mL (2.1 mmol) de hidruro de aluminio litio (LAH, 1.0M en THF). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 90 min, luego se agrega cuidadosamente una solución de sulfato de sodio acuosa saturada en forma de gota hasta que se forma un precipitado espeso. Se agrega MTBE a la mezcla y las sales de aluminio insolubles se eliminan mediante filtración a través de Celita. El solvente se elimina bajo presión reducida para dar (1-etil-2-metil- 1H-benzoimidazol -5-il)- metanol como un aceite: ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.74 (t, broad, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.40 (t, 3H); [M+1]⁺ = 191.

F. 2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-5- (1-etil-2-metil-1H-benzoimidazol -5-ilmetil)-1,1- dioxo-1,1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

45 A una solución de 767 mg (2.7 mmol) del compuesto B del título en el Ejemplo 9, 2-(2,4-dimetoxibencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona, 340 mg (1.8 mmol) del compuesto E del título, (1-etil -2-metil-1 H-benzoimidazol -5-il)- metanol y 545 mg (2.7 mmol) de tri-n- butilfosfina en 20 mL de THF se agrega 460 mg (2.7 mmol) de N,N,N',N'- tetrametilazodicarboxamida (TMAD). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h, y el precipitado resultante se filtra y se lava con un volumen pequeño de THF. El filtrado se evapora para dar un aceite que se

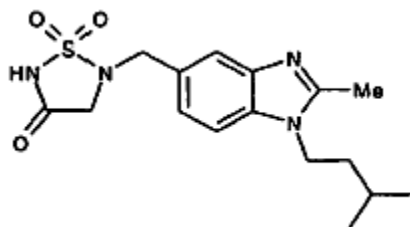
somete a cromatografía utilizando 5% de EtOH en EtOAc para proporcionar 2-(2,4-dimetoxibencil)-5-(1-etil-2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-1,1-dioxo-1,1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7.61 (s, 1H), 7.31-7.20 (m, 3H), 6.46 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.41 (t, 3H); $[\text{M}+1]^+ = 459$.

5 G. 5-(1-Etil-2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-1,1-dioxo-1,1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Una solución de 200 mg (0.44 mmol) del compuesto F del título, 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-5-(1-etil-2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-1,1-dioxo-1,1,2,5-tiadiazolidin-3-ona en 4 mL de TFA/ CH_2Cl_2 (1:1) se agita a temperatura ambiente durante 90 min. El solvente se elimina de la solución púrpura y se agrega 4 mL de MeCN/agua (1:1). Después de agitación la mezcla durante 30 min, la mezcla se centrifuga y se decanta el sobrenadante. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se somete a cromatografía mediante HPLC preparativo (gradiente: 10% de MeCN/agua \rightarrow 100% de MeCN, cada uno contiene 0.1% de TFA). Las fracciones apropiadas se combinan y liofilizan para dar sal de TFA 5-(1-etil-2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-1,1-dioxo-1,1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como un sólido amorfo: punto de fusión = 255-265° C; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7.91 (d, J = 8.29, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.67, 1H), 4.44 (q, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.39 (t, 3H); $[\text{M}-1]^- = 307$.

Ejemplo 12

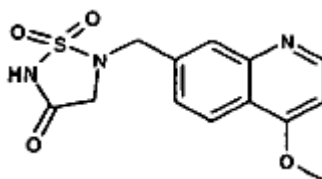
5-[2-Metil-1-(3-metil-butil)-1H-benzoimidazol-5-ilmetil]-1,1-dioxo-1,1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



20 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 11: punto de fusión = 70-75° C; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7.91 (d, J = 8.46, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.78-1.60 (m, 3H), 0.98 (d, J = 5.88, 6H); $[\text{M}-1]^- = 349$.

Ejemplo 13

5-(4-Metoxi-quinolin-7-ilmetil)-1,1-dioxo-1,1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



25 A. 4-Cloro-7-trifluorometilquinolina

1.0 g (4.32 mmols) de 4-cloro-7-trifluorometilquinolina en 20 mL de 80% de ácido sulfúrico en un tubo sellado se calienta a 200° C durante 18 h. El tubo se enfría a temperatura ambiente, se ventila y vierte en 200 mL de agua, que se hace básico con hidróxido de sodio a pH 3-4. El sólido resultante se filtra y se lava con agua, luego se disuelve en 100 mL de NaOH acuoso 1N, se filtra para eliminar insolubles, y se extrae con EtOAc. La solución acuosa se acidifica con HCl acuoso 1 N a pH 3-4, se filtra, y el sólido recolectado se lava con agua. El sólido se seca para dar 4-cloro-7-trifluorometilquinolina: $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7.90 (1H, d, J = 4.8), 8.22 (1H, dd, J = 8.7, 1.5), 8.32 (1H, d, J = 8.7), 8.63 (1H, d, J = 1.5), 8.96 (1H, d, J = 4.8), 13.7 (1H, br s).

B. 7-Carbometoxi-4-metoxiquinolona

35 606 mg (2.92 mmol) del compuesto de A del título, ácido 4-cloro-7-quinolina carboxílico en 50 mL de MeOH se satura con gas de HCl, luego se calienta a 60° C durante 18 h. El solvente se elimina sobre un evaporador rotatorio, y el residuo se toma en agua, se hace básico con NaHCO_3 , y se extrae dos veces con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 anhidro, se filtran, y el solvente se elimina para proporcionar el producto crudo. Este se somete a cromatografía sobre una columna Biotage 40M con 98:2 EtOAc/EtOH para dar 7-

carbometoxi-4-metoxiquinolona: punto de fusión = 147-148° C; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 4.00 (3H, s), 4.08 (3H, s), 6.81 (1H, d, $J = 5.2$), 8.10 (1H, dd, $J = 8.7, 1.5$), 8.26 (1H, d, $J = 8.7$), 8.75 (1H, d, $J = 1.5$), 8.83 (1H, d, $J = 5.2$); $[\text{M}+1]^+ = 218$.

C. (4-Metoxi-quinolin -7-il)- metanol

- 5 Una solución de 2 mL de LAH 1 M (2 mmol) en 25 mL de THF se enfría en un baño de hielo. Se agrega 450 mg (2.07 mmol) del compuesto B del título, 7-carbometoxi-4-metoxiquinolona suspendido en 15 mL de THF y se deja agitar a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se detiene con Na_2SO_4 acuoso saturado, se filtra, y el filtrado se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra, y solvente se elimina para dar (4-metoxiquinolín -7-il)- metanol: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 4.04 (3H, s), 4.89 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J = 5.3$), 7.51 (1H, d, $J = 8.5$), 8.04 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J = 8.5$), 8.72 (1H, d, $J = 5.3$).

- 10 D. 2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-5- (4-metoxi-quinolin -7-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

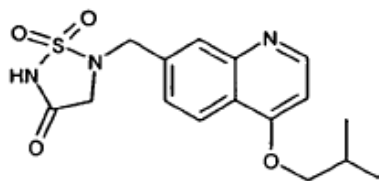
- 15 745 mg (2.60 mmol) del compuesto B del título en el Ejemplo 9, 2-(2,4-dimetoxibencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin-3- ona, 328 mg (1.73 mmol) del compuesto E del título, (4-metoxiquinolona-7-il)- metanol y 448 mg (526 mg., 2.60 mmol) de tributilfosfina se agitan en 5 mL de THF. Se agrega 448 mg (2.60 mmols) de TMAD y la mezcla se agita durante 18 h. Se agrega una punta de espátula de níquel Raney, la mezcla se agita durante 10 min, y luego se filtra a través de Celita. El filtrado se evapora hasta seco y se somete a cromatografía sobre una columna Biotage 40M con 98:2 EtOAc/EtOH para proporcionar 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-5- (4-metoxi-quinolin -7-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona: punto de fusión = 128-132° C; $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) δ 3.79 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.46 (2H, m), 6.78 (1H, d, $J = 5.2$) 7.30 (1H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 8.5, 1.5$), 7.96 (1H, s), 8.22 (1H, d $J = 8.5$), 8.77 (1H, d, $J = 5.2$); $[\text{M}+1]^+ = 458$.

- 20 E. 5-(4-Metoxi-quinolin -7-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

- 25 210 mg (459 μmol) del compuesto D del título, 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-5- (4-metoxi-quinolin -7-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona se agitan durante 30 min en 4 mL de 1:1 TFA/ CH_2Cl_2 . El solvente se elimina sobre un evaporador rotatorio y el residuo se tritura con 4 mL de 1:1 MeCN/agua. Esta mezcla se filtra a través de un disco de 0.2 micras y el solvente se elimina. El material resultante se purifica mediante LC/MS preparativo, y las fracciones de producto recolectadas se liofilizan para dar 5-(4-metoxi-quinolin -7-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona: $[\text{M}-1]^- = 306$.

Ejemplo 14

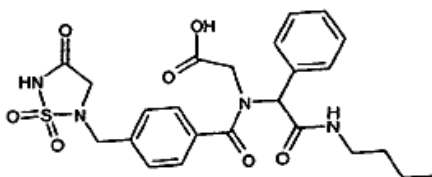
5-(4-Isobutoxi-quinolin -7-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona



- 30 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 13: $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.10 (3H, d, $J = 6.6$), 2.27 (1H, m, $J = 6.6$), 3.66 (2H, s), 4.34 (2H, d, $J = 6.6$), 4.46 (2H, s), 7.55 (1H, d, $J = 6.8$), 7.86 (1H, dd, $J = 8.6, 1.1$), 8.14 (1H, s), 8.37 (1H, d, $J = 8.6$), 9.15 (1H, d, $J = 6.8$); $[\text{M}+1]^+ = 350$, $[\text{M}-1]^- = 348$.

Ejemplo 15

Ácido N-(Butilcarbamoil- fenil-metil)-N-(4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiazodiazolidin- 2-ilmetil)-benzoil)-amino - acético.



35

A. ácido 4- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- benzoico

A una suspensión del compuesto B del título en el Ejemplo 9, 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (13,87 g, 48,4 mmol) y ácido 4-bromometilbenzoico (10,42 g, 48,4 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL) se agrega DBU (14,5 mL, 96,9 mmol) una vez y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lava dos veces con HCl acuoso 1 N, una vez con solución salina, luego se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra a un pequeño volumen para cristalizar el producto. El sólido se recolecta mediante filtración, se lava con éter de etilo y se seca bajo alto vacío para proporcionar ácido 4-[5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil]-benzoico: punto de fusión = 175-177° C; [M-1]⁻ = 419.

B. Ácido N-(Butilcarbamoil-fenilmetil)-N-(4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiazodiazolidin-2-ilmetil)-benzoilamino)-acético

Resina Wang (malla 100-200, 1,11 mmol/g de sustitución, 3,41 g, 3,78 mmol) se suspende en piridina (25 mL) y la mezcla se agita durante 15 min y se drena. Se agregan la resina se resuspenda en piridina (30 mL), Fmoc-glicina (4,5 g, 15,1 mmol), 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 46 mg, 0,378 mmol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (3,12 g, 15,1 mmol) y la mezcla se agita durante la noche. La resina se drena y se lava sucesivamente con DMF (20 mL, 3 veces), MeOH (20 mL, 2 veces), THF (20 mL, y vez) y alternativamente con CH₂Cl₂ (20 mL, 3 veces) y MeOH (20 mL, 2 veces). La resina se seca bajo alto vacío durante la noche. La resina Wang – éster de Fmoc-glicina seca (140 mg, 0,106 mmol) se trata con 20% de piperidina en CH₂Cl₂ (3 mL, 15 min, 2 veces) y se lava alternativamente con CH₂Cl₂ (3 mL, 2 veces) y MeOH (3 mL, 2 veces) y de nuevo con CH₂Cl₂ (3 mL, 2 veces). La resina luego se suspende en CH₂Cl₂-Me-OH (1:1, 4 mL), y se agregan el compuesto A del título, ácido 4-[5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil]-benzoico (133 mg, 0,317 mmol), benzaldehído (32 µl, 0,317 mmol) y butilisonitrilo (33 µl, 0,317 mmol) y la mezcla se agita durante 48 h. La resina se drena y se lava alternativamente con CH₂Cl₂ (4 mL, 2 veces), MeOH (4 mL, 2 veces) y de nuevo con CH₂Cl₂ (4 mL, 2 veces). La resina luego se agita con CH₂Cl₂-TFA (1:1, 4 mL) durante 4 h y se drena en un matraz receptor. La resina se lava con CH₂Cl₂-TFA (1:1, 4 mL) y se drena en el mismo matraz receptor. Los solventes se evaporan hasta secado bajo una corriente de nitrógeno y el residuo se seca adicionalmente bajo alto vacío. El residuo se purifica utilizando un sistema Micromass LC/MS (columna Fenomix Luna 5µ, 60x21,2 mm C-8, 5 a 100 gradiente durante 8 min, A = agua/0,1% de TFA, B = MeCN/0,1% de TFA, índice de flujo 20µUmin). Las fracciones que contienen el producto se agrupan y se evaporan a un pequeño volumen que se liofiliza posteriormente para dar Ácido N-(butilcarbamoilfenil-metil)-N-(4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiazodiazolidin-2-ilmetil)-benzoil)-amino-acético como una espuma: [M-1]⁻ = 515.

Ejemplo 16

Se preparan de forma análoga los siguientes ejemplos al Ejemplo 15 al reemplazar benzaldehído con el aldehído apropiado como un material de partida.

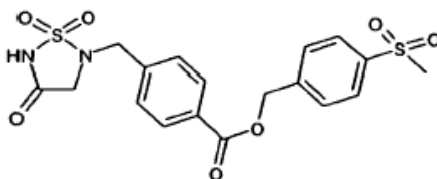
Ejemplo	Nombre Químico	MS [m/z]
16-1	ácido {[Butilcarbamoil-(4-etil-fenil)-metil]-[4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil)-benzoil]-amino}-acético	[M-1] ⁻ = 543
16-2	Ácido [Butilcarbamoil-(3-fenoxi-fenil)-metil]-[4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil)-benzoil]-amino}-acético	[M-1] ⁻ = 607
16-3	Ácido {[Butilcarbamoil-(4-metoxi-fenil)-metil]-[4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil)-benzoil]-amino}-acético	[M-1] ⁻ = 545
16-4	ácido {[2-Bromo-fenil]-butilcarbamoil-metil]-[4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil)-benzoil]-amino}-acético	[M-1] ⁻ = 593, 595
16-5	Ácido {(Butilcarbamoil-naftalen-2-il-metil)-[4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil)-benzoil]-aminol}-acético	[M-1] ⁻ = 565
16-6	ácido {[Butilcarbamoil-(4-cloro-fenil)-metil]-[4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil)-benzoil]-amino}-acético	[M-1] ⁻ = 549, 551
16-7	Ácido {[3-Benciloxi-fenil]-butilcarbamoil-metil]-[4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil)-benzoil]-amino}-acético	[M-1] ⁻ = 621
16-8	ácido {(E)-1-Butilcarbamoil-3-fenil-alil]-[4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil)-benzoil]-amino}-acético	[M-1] ⁻ = 541

(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	MS [m/z]
16-9	Ácido N-(1-Butilcarbamoil-3-fenil-propil)-N-(4-(1,1,4-Trioxo-1,2,5-tiazolidin-2-ilmetil)-benzoil)-amino - acético	[M-1] ⁻ = 543

Ejemplo 17

- 5 éster de 4-metanosulfonil- bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico



- A. ácido 4- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- benzoico

10 A una suspensión del compuesto B del título en el Ejemplo 9, 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin-3- ona, (13,87 g, 48.4 mmol) y ácido 4-bromometilbenzoico (10.42 g, 48.4 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL), se agrega DBU (14.5 mL, 96.9 mmol) una vez y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lava con HCl acuoso 1 N, y solución salina, se seca sobre MgSO₄ anhidro y se evapora a un pequeño volumen para cristalizar el producto. El sólido se recolecta mediante filtración, se lava con éter de etilo y se seca bajo alto vacío para proporcionar ácido 4- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- benzoico: punto de fusión = 175-177° C; [M-1]⁻ = 419.

- 15 B. 4- [S-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-benzoil cloruro

20 1.66 g (3.47 mmols) del compuesto de A del título, ácido 4- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin-2- ilmetil]- benzoico y 2.5 mL (34 mmol) de SOCl₂ en 40 mL de tolueno se calientan a 110° C solo hasta que una pequeña cantidad de sólido oscuro permanezca sin disolver. La solución se filtra y el solvente se elimina sobre un evaporador rotatorio y el sólido púrpura oscuro residual se seca en un horno de vacío durante la noche para dar cloruro de 4- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- benzoilo que se utiliza como tal sin purificación adicional.

- C. éster de 4-metilsulfanil- bencilo de ácido 4- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- benzoico

25 400 mg (911 μmol) del compuesto B del título, cloruro de 4- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin-2- ilmetil]- benzoilo, 140 μL (1.0 mmol) de TEA y 141 mg (914 μmol) de alcohol 4-(metiltio)bencílico en 10 mL de CH₂Cl₂ se agitan a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se somete a cromatografía sobre una columna Biotage 40M con 98/2 - CH₂Cl₂/EtOAc para dar éster de 4-metilsulfanil- bencilo de ácido 4- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- benzoico: [M+NH₄]⁺ = 574.

- 30 D. éster de 4-metanosulfonilbencilo ácido 4- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- benzoico

35 150 mg (270 μmol) del compuesto C del título, éster de 4-metilsulfanil- bencilo de ácido 4- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil]- benzoico y 181 mg (810 μmols) de 81% de ácido m-cloroperbenzoico se agitan durante la noche en 10 mL de CH₂Cl₂. La solución se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, luego se seca, se filtra, y solvente se elimina para proporcionar éster de 4-metanosulfonil- bencilo de ácido 4- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- benzoico: [M+NH₄]⁺ = 606.

- E. éster de 4-metanosulfonil- bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico

40 90 mg (150 μmol) del compuesto D del título, éster 4-metanosulfonil- bencilo de ácido 4- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- benzoico se agitan en 4 mL de 1:1 - TFA:CH₂Cl₂ durante 50 min. El solvente se elimina y el residuo se tritura con 4 mL de 1:1 - MeCN:H₂O. Esta mezcla se filtra a través de un disco 0.2 μ y el solvente se elimina. El material resultante se purifica mediante LC/MS y proporciona éster de 4-metanosulfonil-

bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico: $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 3.22 (3H, s), 3.71 (2H, s), 4.27 (2H, s), 5.48 (2H, s), 7.54 (2H, d, J = 8.1), 7.74 (2H, d, J = 8.1), 7.96 (2H, d, J = 8.5), 8.01 (2H, J = 8.5); $[\text{M}^-] = 437$.

Ejemplo 18

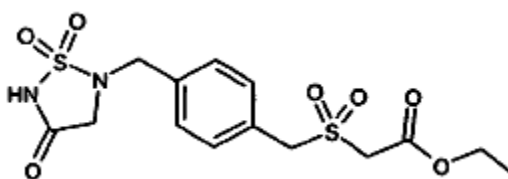
- 5 Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga al Ejemplo 17 al reemplazar alcohol 4-(metiltio)bencilico con el alcohol apropiado como un material de partida.

Ejemplo	Nombre Químico	MS [m/z]
18-1	éster de 3-cloro-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	$[\text{M}^-] = 393$
18-2	éster de 4-butil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	$[\text{M}^-] = 415$
18-3	Éster de 4-hidroximetil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	$[\text{M}^-] = 389$
18-4	éster de 2-fenetil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	$[\text{M}^-] = 463$
18-5	éster de bifenil-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	$[\text{M}^-] = 435$
18-6	Éster de 4-difluorometoxi-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	$[\text{M}^-] = 424$
18-7	Éster de 5-(carboxi-difluoro- metil)-tiofen-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	$[\text{M}^-] = 459$

Ejemplo 19

éster de etilo de ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenilmetanosulfonil]- acético

10 [0116]



A. 5-(4-Bromometil-bencil)-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

15 Una solución del compuesto B del título en el Ejemplo 9, 2,4-dimetoxibencil-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (2.0 g, 6.98 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) se trata con DBU (1.06 g, 6.98 mmol). Se agrega α, α' -Dibromo-p-xileno (9.2 g, 34.9 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra a 20 mL. La mezcla se somete a cromatografía sobre gel de sílice utilizando CH_2Cl_2 como el eluyente. El α, α' -dibromo-p-xileno residual se elimina del producto al triturar con Et_2O para proporcionar 5-(4-bromometilbencil)-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un sólido blanco: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469$.

20 B. éster de etilo de ácido {4- [S-(2,4-Dimetoxibencil)-1,1,4- Trioxo-1-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-bencilsulfanil]- acético

Una solución del compuesto de A del título, 5-(4-bromometil-bencil)-2-(2,4-dimetoxibencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (200 mg, 0.43 mmol) en DMF (8 mL) se trata con Cs_2CO_3 (278 mg, 0.85 mmol) y éster de etilo

de ácido mercaptoacético (51 mg, 0.43 mmol) a temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla se particiona entre EtOAc y agua, y la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice utilizando 10% →100% de EtOAc en hexanos como el eluyente para proporcionar éster de etilo de ácido {4- [5-(2,4-dimetoxibencil)-1,1,4- Trioxo-1-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- bencilsulfanil}- acético como un sólido blanco.

C. éster de etilo de ácido {4- [5-(2,4-Dimetoxibencil)-1,1,4- Trioxo-1-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-fenilmetanosulfonil}- acético

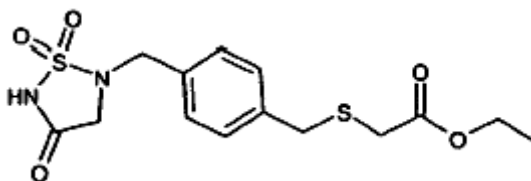
Una solución del compuesto B del título, éster de etilo de ácido {4- [5-(2,4-dimetoxibencil)-1,1,4- Trioxo-1-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- bencilsulfanil}- acético (55 mg, 0.11 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se trata con ácido 3-cloroperoxisulfónico (47 mg, 0.27 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h y luego se lava con solución de NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, y el solvente se evapora para proporcionar éster de etilo de ácido {4- [5-(2,4-dimetoxibencil)- 1,1,4- Trioxo-1-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-fenilmetanosulfonil}- acético: [M-H]⁻ = 539.

D. éster de etilo de ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenilmetanosulfonil]- acético

Una solución del compuesto C del título, éster de etilo de ácido {4- [5-(2,4-dimetoxibencil)-1,1,4- Trioxo-1-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- fenilmetanosulfonil}- acético (60 mg, 0.11 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se trata con TFA (2 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h, y los volátiles se evaporan. El residuo se agita en MeCN/agua (1:1, 6 mL) durante 30 min. La mezcla se pasa a través de un Acrodisco 0.2μ y los solventes se evaporan. El residuo se purifica a través de LC/MS para proporcionar éster de etilo de ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenilmetano-sulfonil]- acético como un sólido blanco: [M-H]⁻ = 389.

Ejemplo 20

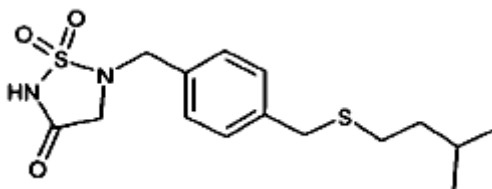
éster de etilo de ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencilsulfanil]- acético



El compuesto del título se prepara al tratar el compuesto B del título en el Ejemplo 19 con TFA utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo 19: [M-1]⁻ = 357.

Ejemplo 21

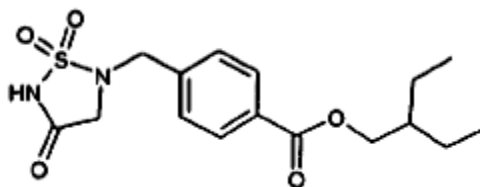
5- [4-(3-Metil-butilsulfanilmetil)- bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona



El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 19: [M-1]⁻ = 341.

Ejemplo 22

éster de 2-etil-butilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico



A. cloruro de 4-Bromometil- benzoilo

5 Una solución de ácido 4-bromometil- benzoico (8.6 g, 0.04 mol) en 7.23 mL de SOCl_2 (0.1 mol) se calienta a reflujo durante 5 h. Se elimina SOCl_2 , y el residuo se recristaliza a partir de hexano para proporcionar cloruro de 4-Bromometil- benzoilo como un sólido cristalino blanco.

B. éster de 2-etil-butilo de ácido 4-bromometil- benzoico

10 Una solución del compuesto de A del título, cloruro de 4-Bromometil- benzoilo (466 mg, 2 mmol) en 3 mL de CH_2Cl_2 se agrega en forma de gota a una solución de 2-etil-1-butanol (204 mg, 2 mmol) y TEA (202 mg, 2 mmol) en 10 mL de CH_2Cl_2 a 0~5° C durante 30 min. Se deja calentar la reacción a temperatura ambiente y se agita durante la noche. El solvente se evapora y el residuo se particiona entre hexano y agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice utilizando EtOAc/hexano (gradiente 90-70) para dar éster de 2-etil-butilo de ácido 4-bromometil- benzoico como un aceite incoloro.

C. éster de 2-etil- butilo de ácido 4- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxol,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- benzoico

15 Se agrega DBU (127 mg, 0.836 mmol) lentamente a una suspensión del compuesto B del título, éster de 2-etil-butilo de ácido 4-bromometil- benzoico (250 mg, 0.836 mmol) y el compuesto B del título en el Ejemplo 9, 2-(2,4-dimetoxibenril) -1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (240 mg, 0.836 mmol) en 10 mL de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (gradiente 60-40) para proporcionar éster de 2-etil-butilo de ácido 4- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- benzoico como un sólido blanco.

D. éster de 2-etil-butilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico

25 Una solución del compuesto C del título, éster de 2-etil-butilo de ácido 4- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- benzoico (230 mg, 0.456 mmol) y 2 mL de TFA en 6 mL de CH_2Cl_2 se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evapora y el residuo se trata con MeCN y se filtra. El filtrado se concentra y el residuo se trata con Et_2O , se filtra y el Et_2O se evapora para dar éster de 2-etil-butilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico como un sólido de color rosado claro: $[\text{M}-\text{H}]^- = 353$.

Ejemplo 23

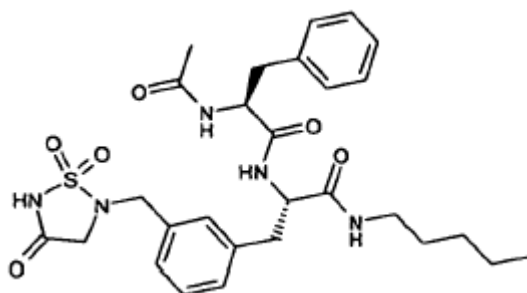
30 Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga al Ejemplo 22 al reemplazar 2-etil-1-butanol con el alcohol apropiado como un material de partida.

Ejemplo	Nombre Químico	MS [m/z]
23-1	éster de ciclobutilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	$[\text{M}-1]^- = 339$
23-2	éster de ciclopentilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	$[\text{M}-1]^- = 352$
23-3	éster de 2-metil-pentilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	$[\text{M}-1]^- = 353$
23-4	Éster de 2,4,4-trimetil-pentilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-	$[\text{M}-1]^- = 381$

	ilmetil)- benzoico	
23-5	éster de ciclohexilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 365
23-6	éster de 1,2-dimetil-propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 339
23-7	éster de ciclopentilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 337
23-8	éster de 2-metil-butilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 339
23-9	Éster de 2-metilsulfanil- etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 343
23-10	Éster de 2-carboximetilsulfanil- etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 387
23-11	Éster de 5-nitro-furan-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 394
23-12	éster de piridin-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 360
23-13	Éster de 3-hidroximetil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 389
23-14	Éster de 3-metanosulfonil- bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 437
23-15	Ácido (4-{4- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil) -benzoilamino]-butil} -fenil)- acético	[M+1] ⁺ = 460
23-16	Ácido (4-{3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil)-benzoilamino] -propil}- fenil)- acético	[M+1] ⁺ = 446
23-17	Éster de 5-dimetilaminometil- furan-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 406

Ejemplo 24

(S)-2-Acetilamino -N-((S)-1-pentilcarbamoil- 2- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]-etil)- 3-fenil-propionamida



5

A. 4-metoxibencilamida de ácido Glicina-N-sulfónico

A una solución de 4-metoxibencilamida de ácido Glicina metil éster -N-sulfónico (3.03 g, 10.5 mmol, preparada de forma análoga al procedimiento de la literatura como se describe por Ducry, L.; Reinelt, S.; Seiler, P.; Diederich, F. Helvetica Chimica. Acta. 1999, 82, 2432-47) en 80 mL de 1,4-dioxano se agregan 20 mL de agua y 21 mL de NaOH acuoso 1N. Después de 40 min, el solvente se evapora y el residuo acuoso se extrae con Et₂O. La solución acuosa se acidifica con HCl acuoso 1N y el producto se toma en EtOAc, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra para dar glicina- 4-metoxibencilamida de ácido N-sulfónico: [M-1]⁻ = 273.

B. 2-(4-Metoxibencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

A una solución del compuesto de A del título, 4-metoxibencilamida de ácido Glicina-N-sulfónico (2.51 g, 9.2 mmol) en 160 mL de THF se agrega HOBt (1.41 g, 9.2 mmol). Después se disuelve HOBt, se agrega EDCI (1.76 g, 9.2 mmol) y después de 10 min, seguido por TEA (1.42 mL, 10.2 mmol). La reacción se agita durante 16 h, luego se concentra y el residuo se particiona entre HCl acuoso 1N y EtOAc. La solución orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra para dar un aceite que se solidifica en reposo. Este se disuelve en EtOAc caliente, se concentra a 20 mL, se filtra para eliminar sólidos y se somete a cromatografía sobre gel de sílice utilizando 40% de EtOAc en hexanos como el eluyente para proporcionar 2-(4-metoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un sólido blanco: punto de fusión = 111-113° C; [M-1]⁻ = 255.

C. 5-(3- Yodo-bencil)-2-(4-metoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

Una solución del compuesto B del título, 2-(4-metoxibencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (1.02 g, 3.98 mmol), alcohol 3- Yodo- bencilico (1.01 mL, 7.95 mmol) y trifetilfosfina (2.10 g, 8.0 mmol) en THF (50 mL) se enfría a 5° C y se trata con una solución de azodicarboxilato de dietilo (1.26 mL, 8.0 mmol) en THF (10 mL). Se deja calentar la reacción a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra para producir un aceite amarillo. Esta se somete a cromatografía sobre una columna 110 g de gel de sílice RediSep (Isco, Inc.) con gradiente de elución 30 mL/min de 0:100 (EtOAc:CH₂Cl₂) a 5:95 durante 25 min. Las fracciones que contienen producto se combinan y se concentran para producir un aceite, que se cristaliza espontáneamente. La trituración con Et₂O produce 5-(3- Yodo-bencil)-2-(4-metoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un sólido blanco: punto de fusión = 98-100° C.

D. éster de bencilo de ácido (S)-2- t-Butoxicarbonilamino-3-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin-2-ilmetil]-fenil}- propiónico

Sobre lámina de zinc (99.9% Aldrich 35,602-6, 145 mg, 2.22 mmol) cortada en pequeñas piezas se agrega DMF (destilado fresco de CaH₂ bajo argón, 0.4 mL) y 1,2-dibromoetano (0.007 mL, 0.08 mmol) bajo argón. La mezcla se calienta a 50° C durante 10 min, luego se deja enfriar y se agrega cloruro de trimetilsililo (0.004 mL, 0.032 mmol). La reacción se agita durante 25 min y se agrega una solución de éster de bencilo de ácido (R)-2- t-butoxicarbonil-amino-3- Yodo-propiónico (Fluka, 417 mg, 1.03 mmol) en DMF (1 mL). Después de 1h, la mezcla se decanta en una solución del compuesto C del título, 5-(3- Yodo-bencil)-2-(4- metoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (378 mg, 0.80 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (49 mg, 0.16 mmol) y tris (dibencilidenoacetona)- dipaladio (0) (37 mg, 0.04 mmol) en DMF (2 mL). Después de agitación durante 1.5 h, la mezcla de reacción resultante se vierte en agua (100 mL) y se extrae con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas de EtOAc combinadas se lavan con agua (1 x 200 mL) y solución salina (1 x 200 mL), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra para dar un aceite amarillo. Estas se someten a cromatografía sobre una columna 35 g gel de sílice RediSep (Isco, Inc.) con una elución de gradiente de 30 mL/min de 15:85 (EtOAc:hexano) a 60:40 durante 20 min. Las fracciones que contienen producto se combinan y se concentran para producir éster de bencilo de ácido (S)-2- t-butoxicarbonilamino- 3-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-fenil}-propiónico como una espuma marrón claro: [M+1]⁺ = 624.

E. ácido (S)-2- t-Butoxicarbonilamino-3-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-fenil}- propiónico

El compuesto D del título, éster de bencilo de ácido (S)-2- t-butoxicarbonilamino-3-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-fenil}-propiónico (127 mg, 0.20 mmol) se disuelve en EtOAc/EtOH (50:50) (56 mL) y se agrega 10% de paladio sobre carbono (35 mg) y la mezcla se trata con 45 psi de hidrógeno sobre un aparato agitador Parr. Después de dos series de 90 min, el material de partida no se consume completamente, de tal manera que se agrega otra alícuota de 10% de paladio sobre carbono (35 mg) y después de agita a 45 psi hidrógeno durante 30 min, la reacción se completa. La mezcla se filtra a través de celita, el filtrado se concentra y se seca para dar ácido (S)-2- t-butoxicarbonilamino-3-{3- [5-(4-metoxi-bencil)- 1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-fenil}- propiónico como una espuma blanca: [M+1]⁺ = 534.

F. éster de t- butilo de ácido ((S)-2-{3- [5-(4-Metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-fenil}-1-pentilcarbamoiletil)- carbámico

Se agregan HOBt (28 mg, 0.179 mmol), pentil amina (0.021 mL, 0.179 mmol) y EDCI (38 mg, 0.198 mmol) a una solución del compuesto E del título, ácido (S)-2-t-butoxicarbonil- amino-3-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5-tiadiazolidin- 2-ilmetil]-fenil}- propiónico (96 mg, 0.179 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se concentra y el residuo se toma en EtOAc. La solución orgánica se lava con HCl acuoso 1N, NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra para producir el producto como un aceite. Esta se somete a cromatografía sobre una columna 10 g gel de sílice RediSep (Isco, Inc.) con una elución de gradiente 30 mL/min de 30:70 (EtOAc: hexano) a 60:40 durante 10 min. Las fracciones que contienen producto se combinan y se concentran para producir éster de t- butilo de ácido ((S)-2-{3- [5-(4- metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]fenil}-1-pentilcarbamoil- etil)- carbámico como una espuma blanca: [M+1]⁺ = 603.

G. (S)-2-amino -3-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-fenil}-N-pentil- propionamida

A una solución del compuesto F del título, éster de t- butilo de ácido ((S)-2-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- fenil}-1-pentilcarbamoil- etil)- carbámico (77 mg, 0.127 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se agrega TFA (1 mL). Después de 30 min, el solvente se elimina bajo corriente de nitrógeno. El residuo se particiona entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La solución orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra para producir (S)-2-amino -3-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-fenil}-N-pentil- propionamida como un aceite transparente: [M+1]⁺ = 503.

H. (S)-2-((S)-2-Acetilamino -3-fenil-propionilamino)-3-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-fenil}-N-pentil- propionamida

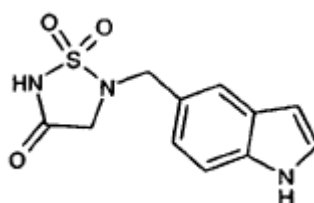
Se agregan HOBt (19 mg, 0.125 mmol), ácido (S)-2-Acetilamino -3-fenil- propiónico (26 mg, 0.125 mmol) y EDCI (26 mg, 0.138 mmol) a una solución del compuesto G del título, (S)-2-amino -3-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-fenil}-N-pentilpropionamida (63 mg, 0.125 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la reacción se concentra. El producto se toma en EtOAc, se lava con HCl acuoso 1N, NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina. La solución orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra para producir (S)-2-((S)-2-Acetilamino -3- fenil-propionilamino)-3-{3- [5-(4-metoxibencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-fenil}-N-pentil- propionamida como una espuma blanca: [M+1]⁺ = 692.

I. (S)-2-Acetilamino -N-((S)-1-pentilcarbamoil- 2- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- etil)-3-fenil-propionamida

El compuesto H del título, (S)-2-((S)-2-Acetilamino -3-fenil-propionilamino)-3-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-fenil}-N-pentil- propionamida (77 mg, 0.111 mmol) se disuelve en TFA (2.2 mL) que contiene t-butil-dimetilsilano (0.055 mL, 0.33 mmol) y se calienta a 80° C durante 3.75 h. La reacción se concentra bajo corriente de nitrógeno y el sólido tostado resultante se toma en 60% de MeCN en agua. Se agrega agua (1 mL), y la mezcla se filtra a través de un filtro Acrodisc de 0.1. micras. El filtrado se carga sobre una columna HPLC de fase inversa preparativa (YMC CombiPrep Pro C18, 50 x 20 mm I.D., tamaño de partícula S-5 micras, 12 nM) en 7 alícuotas y se eluye a 30 mL/min con un gradiente de 90:10 (agua que contiene 0.1% de TFA: MeCN) a 10:90 durante 5 min. Luego se mantiene a 10:90 hasta 7 min. Las fracciones que contienen producto se combinan y se concentran sobre un Savant SpeedVac para producir el producto que contiene todavía una impureza no conocida mediante HPLC. Estas se someten a cromatografía de nuevo, utilizando la misma columna, pero un gradiente de elución diferente, 90:10 (0.1% de TFA en agua: MeCN) a 40:60 durante 14 min. Las fracciones que contienen producto se combinan y se concentran para producir (S)-2-Acetilamino -N-((S)-1-pentilcarbamoil- 2- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- fenil]-etil)-3-fenil- propionamida como una película blanca: [M+1]⁺ = 572.

Ejemplo 25

5-(1H-Indol-5-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona



A. Éster de metilo de N-(2-Trimetilsilanil- etoxicarbonil- aminosulfonil)-N-(1H-indol-5ilmetil)- glicina.

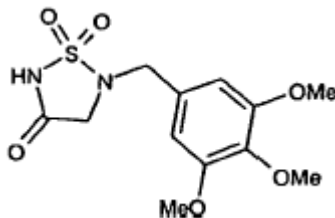
Se agrega clorosulfonilisocianato (0.082 mL, 0.95 mmol) a CH_2Cl_2 (6 mL) en un matraz de fondo redondo seco bajo balón de argón, y se enfría con agitación en un baño de hielo/ sal/ agua. Se agrega Trimetilsililetanol (0.137 mL, 0.96 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a esta solución y se agita mientras que se mantiene el enfriamiento durante 1h. Luego una solución de éster de metilo de ácido [(1H-Indol-5-il)- amino]- acético (167 mg, 0.77 mmol, obtenido mediante alquilación de C-(1H-Indol-5-il)-metilamina utilizando el método de Tohru Fukuyama et. al., Tett. Lett. 38 (33) pp. 5831-34, 1997) y TEA (0.41 mL, 2.9 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) se agrega en esta solución agitada, enfriada mencionada anteriormente. Después de 1h, la reacción se vierte en 40 mL de HCl acuoso 1N y se extrae con Et_2O . La capa de éter se lava con HCl acuoso 1N, se separa, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra. El residuo resultante se somete a cromatografía sobre una columna de 10 g gel de sílice RediSep (Isco Inc.) con una elución de gradiente 30 mL/min de 15:85 (EtOAc:hexano) a 40:60 durante 15 min. Las fracciones que contienen producto se combinan y se evaporan produciendo Éster de metilo de N-(2-Trimetilsilanil- etoxicarbonil- aminosulfonil)-N-(1H-indol-5ilmetil)- glicina como un aceite amarillo: $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 0.0 (s, 9H), 0.9 (t, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.9 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.5 (s, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (s, 1H), 12.0 (s, 1H), 12.4 (s, 1H).

15 B. 5-(1H-Indol-5-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

Se disuelven trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (252 mg, 0.80 mmol) y AcOH (0.057 mL, 1.0 mmol) a en tetrahidrofurano (4 mL) y este se utiliza para disolver el compuesto A del título, éster de metilo de N-(2-trimetilsilanil- etoxicarbonil- aminosulfonil)- N-(1H-indol-5ilmetil)- glicina (90 mg, 0.20 mmol) en un matraz de fondo redondo de pared gruesa. Este se sella y se agita en un baño de aceite a 80° C durante 16 h. La reacción se deja enfriar, luego se diluye con HCl acuoso 1N (5 mL) y Et_2O (25 mL). La capa orgánica se separa y se lava con agua (2 x 5 mL) y NaCl acuoso saturado (5 mL), luego se separa, se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se evapora, para producir el producto crudo como un aceite marrón. Este se toma en agua (4.5 mL), MeCN (0.7 mL) y DMSO (1 mL). La mezcla resultante se carga sobre una columna HPLC de fase inversa preparativa (YMC CombiPrep Pro C18, 50 x 20 mm I.D., tamaño de partícula S-5 micras, 12 nM) en 3 alícuotas y se eluye a 30 mL/min con un gradiente de 90:10 (agua que contiene 0.1% de TFA: MeCN) a 0 min a 10:90 a 5 min. Luego se mantiene a 10:90 hasta 7 minutos. Las fracciones que contienen producto se combinan y se concentran sobre un Savant SpeedVac para producir 5-(1H-indol-5-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como una espuma de color tostado claro: $[\text{M}-1]^- = 264$.

Ejemplo 26

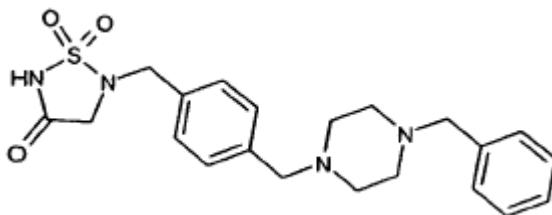
1,1-Dioxo-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona



El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 25 utilizando 3,4,5-trimetoxibencilamina como el material de partida: $[\text{M}-1]^- = 315$.

Ejemplo 27

5- [4-(4-Bencil-piperazin-1-ilmetil)- bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona



A. 4- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-benzaldehído

Se agrega DBU (4.36g, 0.0286 mol) a una suspensión de 4-bromometil-benzaldehído (5.70 g, 0.0286 mol) y el compuesto B del título en el Ejemplo 9, 2-(2,4-dimetoxibencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (8.2 g, 0.0286 mol) en CH_2Cl_2 (100mL) lentamente a temperatura ambiente. Después que se completa la adición, la solución

resultante se agita durante la noche. El solvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/EtOAc (gradiente 5~25%) para proporcionar 4- [5-(2,4- dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-benzaldehído como un sólido blanco.

B. 5- [4-(4-Bencil-piperazin-1-ilmetil)- bencil]-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

- 5 Una mezcla del compuesto de A del título, 4- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-benzaldehído (202 mg, 0.5 mmol), 1-bencilpiperazina (88 mg, 0.5 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (672 mg, 1.56 mmol) en 10mL CH₂Cl₂ se agita a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se lava con agua y se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y el solvente se evapora hasta secado para dar 5- [4-(4-bencil-piperazin-1-ilmetil)- bencil]-2-(2,4- dimetoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona que se utiliza como tal en la siguiente etapa: [M+1]⁺ = 565.

C. 5- [4-(4-Bencil-piperazin-1-ilmetil)- bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

- 15 El compuesto B del título, 5- [4-(4-bencil-piperazin-1-ilmetil)- bencil]-2-(2,4-dimetoxibencil)-1,1- dioxo-1,2,5] tiadiazolidin- 3- ona (250 mg, 0.44 mmol) se disuelve en una mezcla de TFA (3 mL) y CH₂Cl₂ (3 mL) se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evapora y el residuo se trata con una mezcla de MeCN/agua (50/50). El sólido se filtra y el solvente se evapora hasta secado. El residuo se trata con MeOH frío (2mL) para proporcionar un sólido blanco que se recolecta mediante filtración y se lava con Et₂O para proporcionar 5- [4-(4-bencil-piperazin-1-ilmetil)- bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un sólido blanco: [M+1]⁺ = 415, [M-1]⁻ = 413.

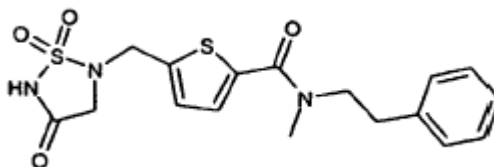
Ejemplos 28-2, 28-3, 28-5, 28-6, 28-8, 28-9 y 28-10 y Ejemplo de Referencias 28-1, 28-4 y 28-7

- 20 Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga al Ejemplo 27.

Ejemplo	Nombre Químico	MS [m/z]
28-1	1,1-Dioxo-5-{4- [3-oxo-3H-benzofuran-(2Z)-ilidenometil]-bencil}-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 369
28-2	ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- acético	[M-1] ⁻ = 283
28-3	5-(4-Benzoil- bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 329
28-4	1-Fenil-2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]-etano-1,2- diona	[M-1] ⁻ = 357
28-5	5-Naftalen-2-ilmetil-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 275
28-6	5- [4-(4-Metil-pentanoil) - bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 323
28-7	2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-antraquinona	[M-1] ⁻ = 355
28-8	5- [3- (2-Fluoro-fenoxi)- bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 335
28-9	ácido 3-{2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]-etoxi}- benzoico	[M-1] ⁻ = 389
28-10	1-(3-Metil-butil)-6-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-1H-quinolin -2- ona	[M-1] ⁻ = 362

Ejemplo 29

metil-fenetil- amida de ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico



A. éster de 2-trimetilsilanil- etilo de ácido 5-Metil-tiofen-2- carboxílico

Una solución de ácido 5-Metil-tiofen-2- carboxílico (23.58 g, 166 mmol) en MeCN (300 mL) se trata con EDCI (33.41 g, 174 mmol) y DMAP (2.03 g, 16 mmol). La mezcla se agita durante 5 min y se agrega 2-(trimetilsilil)etanol (19.61 g, 166 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h y el solvente se evapora. El residuo se particiona entre EtOAc y agua. La capa orgánica se diluye con una porción igual de hexano y se seca sobre MgSO₄ anhidro. La solución se pasa a través de un tapón de gel de sílice y los solventes se evaporan hasta secado para dar éster de 2-trimetilsilanil- etilo de ácido 5-metil-tiofen- 2- carboxílico como un aceite transparente.

B. éster de 2-trimetilsilanil- etilo de ácido 5-Bromometil-tiofen-2- carboxílico

Una solución del compuesto de A del título, éster de 2-trimetilsilanil- etilo de ácido 5-Metil-tiofen-2- carboxílico (34.15 g, 141 mmol) en CCl₄ (200 mL) se trata con N-bromosuccinimida (NBS, 25.08 g, 141 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (1.0 g, 6 mmol). La mezcla se irradia con una lámpara de mercurio de 450W durante 3 h. Se agrega 2.5 g adicionales de NBS y la mezcla se irradia adicionalmente durante 2 h. La mezcla se filtra a través de Celita y un tapón de gel de sílice. El solvente se evapora para dar éster de 2-trimetilsilanil- etilo de ácido 5-Bromometil-tiofen-2- carboxílico como un líquido amarillo.

C. éster de 2-trimetilsilanil- etilo de ácido 5- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5] tiadiazolidin- 2-ilmetil]-tiofen-2- carboxílico

Una solución del compuesto B del título en el Ejemplo 9, 2-(2,4-dimetoxibencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (7.00 g, 24.4 mmol) y DBU (3.71 g, 24.4 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL) se trata con el compuesto B del título, éster de 2-trimetilsilanil- etilo de ácido 5-bromometiltiofen- 2- carboxílico (8.25 g, 25.7 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h y el solvente se evapora. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice utilizando 20% - 50% de EtOAc en hexano como el eluyente para proporcionar éster de 2- trimetilsilanil- etilo de ácido 5- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5] tiadiazolidin- 2-ilmetil]-tiofen-2- carboxílico como un aceite amarillo.

D. ácido 5- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-tiofen-2- carboxílico

Una solución del compuesto C del título, éster de 2-trimetilsilanil- etilo de ácido 5- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5] tiadiazolidin- 2-ilmetil]-tiofen- 2- carboxílico (1.07 g, 2.03 mmol) en THF anhidro (20 mL) se trata con una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio (4.4 mL, 4.46 mmol) en THF a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se evapora y el residuo se particiona entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lava con HCl acuoso 1N y se seca sobre MgSO₄ anhidro. El solvente se evapora para proporcionar ácido 5- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil]-tiofen-2- carboxílico como un sólido amarillo: [M-1]⁺ = 425.

E. metil- fenetil- amida de ácido 5- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-tiofen-2- carboxílico

Una solución del compuesto D del título, ácido 5- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-tiofen- 2- carboxílico (220 mg, 0.52 mmol) en tolueno (10 mL) se trata con SOCl₂ (3 mL) y la mezcla se calienta a 80° C durante 1 h. Los volátiles se evaporan y el residuo se disuelve en tolueno. El solvente se evapora de nuevo y el residuo se disuelve en CH₂Cl₂ (10 mL). Una mezcla de N-metilfenetilamina (35 mg, 0.25 mmol) y trietilamina (39 mg, 38.7 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se agrega y la mezcla se agita durante 16 h. El solvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice utilizando 0-100% de EtOAc en hexano como el eluyente para proporcionar metil-fenetil- amida de ácido 5- [5-(2,4-dimetoxibencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-tiofen-2- carboxílico un aceite transparente: [M+1]⁺ = 544.

F. metil-fenetilamida de ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico

Una solución del compuesto E del título, metil-fenetil- amida de ácido 5- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-tiofen- 2- carboxílico (70 mg, 0.13 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se agita con TFA (2 mL) a temperatura ambiente durante 4 h. Los volátiles se evaporan y el residuo se agita en volúmenes iguales de MeCN/ agua (4 mL). La mezcla se filtra a través de un Acrodisco de 0.2 μ y los solventes se evaporan hasta secado. El

residuo se tritura a partir de Et₂O para proporcionar metil-fenetilamida de ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico como un sólido blancuzco: [M-1]⁻ = 392.

Ejemplo 30

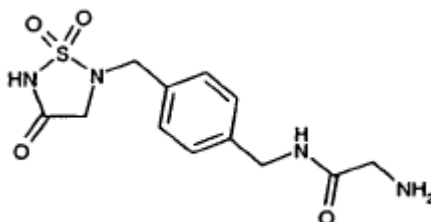
Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga al Ejemplo 29.

Ejemplo	Nombre Químico	MS [m/z]
30-1	(2- tiofen-2-il-etil)- amida de ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico	[M-1] ⁻ = 384
30-2	fenetil- amida de ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico	[M-1] ⁻ = 378
30-3	Ácido [4-(2-{{5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carbonil]- amino) -etil}-fenil]- acético	[M-1] ⁻ = 436
30-4	Éster de 4-carboxi- bencilo de ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico	[M-1] ⁻ = 409
30-5	Éster de isobutilo de ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico	[M-1] ⁻ = 331
30-6	isobutil- amida de ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico	[M-1] ⁻ = 330

5

Ejemplo 31

2-amino -N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]- acetamida



A. éster de t- butilo de ácido {4- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-bencil}- carbámico

- 10 Una solución del compuesto B del título en el Ejemplo 9, 2-(2,4-dimetoxibencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (742 mg, 2.59 mmol) y éster de t- butilo de ácido (4-hidroximetil-bencil)- carbámico (738 mg, 3.11 mmol) en THF (15 mL) se trata con trifetilfosfina (1.36 g, 5.18 mmol). La mezcla se agita durante 10 min y se agrega azodicarboxilato de dietilo (902 mg, 5.18 mmol) en forma de gota durante 1 min. La mezcla se agita durante 72 h. El solvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice utilizando 1% de MeOH/ CH₂Cl₂ como el eluyente para proporcionar éster de t- butilo de ácido {4- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-bencil}- carbámico como un sólido blanco: [M+ NH₄]⁺ = 523. E

B. clorhidrato de 5-(4-Aminometil-bencil)-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

- 20 El compuesto A del título, éster de t- butilo de ácido {4- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-bencil}- carbámico (400 mg, 0.79 mmol) se disuelve en EtOAc (20 mL) con calentamiento gentil. La solución fría se satura con gas de HCl y se agita durante 30 min. El precipitado resultante se recolecta mediante filtración, se lava con EtOAc y se seca para dar clorhidrato de 5-(4-Aminometil-bencil)-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona: [M+1]⁺ = 406.

C. éster de t- butilo de ácido ({4- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-bencilcarbamoil)- metil}- carbámico

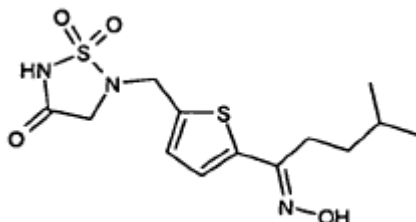
El compuesto B del título, clorhidrato de 5-(4-Aminometil-bencil)-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5-tiadiazolidin- 3- ona (89 mg, 0.20 mmol) se suspende en THF seco (10 mL) y se agrega N-Boc glicina (42 mg, 0.24 mmol). se agrega EDCI (58 mg, 0.30 mmol), seguido por TEA (61 mg, 0.60 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice utilizando $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 3\%$ de MeOH en CH_2Cl_2 como el eluyente para proporcionar éster de t- butilo de ácido ({4- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-bencilcarbamoil}-metil)- carbámico como un sólido blanco: $[\text{M} + \text{NH}_4]^+ = 580$.

D. 2-amino -N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]- acetamida

El compuesto C del título, éster de t- butilo de ácido ({4- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-bencilcarbamoil}- metil)- carbámico (80 mg, 0.14 mmol) se agita en volúmenes iguales de CH_2Cl_2 y TFA (4 mL) durante 16 h. Los volátiles se evaporan y el residuo se agita en volúmenes iguales de MeCN/agua (5 mL) durante 30 min. La mezcla se filtra a través de un Acrodisco de 0.2μ y los solventes se evaporan. El sólido se lava con Et_2O y se seca para proporcionar 2-amino -N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]- acetamida como un sólido blanco: $[\text{M}-1] = 311$.

15 Ejemplo de Referencia 32

5-(5-{1- [(E)-Hidroxiimino]-4-metil-pentil}-tiofen-2-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona



A. 5-(5-Dietoximetil-tiofen-2-ilmetil)-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

El compuesto B del título en el Ejemplo 9, 2-(2,4-dimetoxibencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (13.9 g, 48.5 mmol), (5-dietoximetil-tiofen-2-il)- metanol (10.5 g, 48.5 mmol) y trifeniilfosfina (19.1 g, 72.2 mmol) se disuelven en THF seco (300 mL) y la mezcla se enfría a 0°C . Se agrega Azodicarboxilato de dietilo (12.g, 72.7 mmol) en forma de gota durante 3 min y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se evapora y el residuo se toma en Et_2O (100 mL). La solución se enfría a 0°C y el precipitado se filtra y se descarta. El filtrado se concentra hasta secado y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice utilizando $0 \rightarrow 100\%$ de EtOAc en hexano como el eluyente para proporcionar 5-(5- dietoximetil-tiofen-2-ilmetil)-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un aceite naranja.

B. 5- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-tiofen-2-carbaldehído

El compuesto A del título, 5-(5-dietoximetil-tiofen-2-ilmetil)-2-(2,4-dimetoxibencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (3.91 g, 8.1 mmol) se disuelve en THF (100 mL) y se agrega HCl acuoso 6 N (2.7 mL). La mezcla se agita durante 2 h y el solvente se evapora. El residuo se particiona entre EtOAc y solución de NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra hasta secado. El residuo se tritura a partir de Et_2O para proporcionar 5- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-tiofen-2-carbaldehído como un sólido amarillo.

C. 2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-5- [5-(1-hidroxi-4-metil-pentil)-tiofen-2-ilmetil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

Una solución del compuesto B del título, 5- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]-tiofen-2-carbaldehído (545 mg, 1.33 mmol) en THF seco (8 mL) se agrega en forma de gota a una solución fría (-70°C) de bromuro de isopentilmagnesio (2.22 mmol) en THF seco (10 mL) manteniendo la temperatura por debajo de -65°C . La mezcla se agita a -70°C durante 45 min y la reacción se detiene con solución de NH_4Cl acuosa saturada. La mezcla se diluye con EtOAc y las capas se separan. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro y el solvente se evapora. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice utilizando $0 \rightarrow 100\%$ de EtOAc en hexano como el eluyente para proporcionar 2-(2,4-dimetoxibencil)- 5- [5-(1-hidroxi-4-metil-pentil)-tiofen-2-ilmetil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un aceite amarillo: $[\text{M} + \text{NH}_4]^+ = 500$.

D. 2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-5- [5-(4-metil-pentanoil) -tiofen-2-ilmetil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

5 El compuesto C del título, 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-5- [5-(1-hidroxi-4-metil-pentil)-tiofen-2-ilmetil]-1,1- dioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (125 mg, 0.26 mmol) se disuelve en THF (10 mL) y se agrega 4-metilmorfolina N-óxido (152 mg, 1.3 mmol). Se agrega Perrutenato de Tetrapropilamonio (TPAP, 9 mg, 0.026 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtra a través de Celita y se diluye con EtOAc. La solución se lava con HCl acuoso 1N y la capa orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro. El solvente se evapora para proporcionar 2-(2,4-dimetoxi-bencil)- 5- [5-(4-metil-pentanoil) -tiofen-2-ilmetil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un aceite transparente.

E. 2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-5- (5-{1- [-hidroxiimino]-4-metil-pentil}-tiofen-2-ilmetil)-1,1- dioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

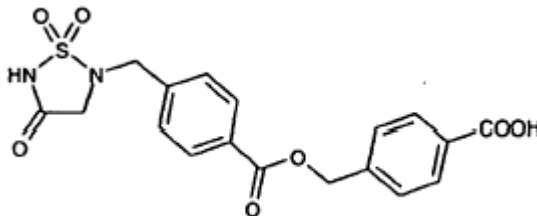
10 El compuesto D del título, 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-5- [5-(4-metil-pentanoil) -tiofen-2-ilmetil]-1,1- dioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (50 mg, 0.10 mmol) se disuelve en EtOH (5 mL) y se agrega agua (1 mL). Se agrega Clorhidrato de Hidroxilamina (72 mg, 1.0 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 h. El solvente se evapora y el residuo se particiona entre EtOAc y agua. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra hasta secado para proporcionar 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-5- (5-{1- [-hidroxiimino]-4-metil-pentil}-tiofen-2-ilmetil)-1,1- dioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un aceite transparente: [M+1]⁺ = 496.

15 F. 5-(5-{1- [(E)-Hidroxiimino]-4-metil-pentil}-tiofen-2-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

20 El compuesto E del título, 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-5- (5-{1- [-hidroxiimino]-4-metil-pentil}-tiofen-2-ilmetil)- 1,1-dioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (40 mg, 0.08 mmol) se agita en volúmenes iguales de CH₂Cl₂ y TFA (4 mL) a temperatura ambiente durante 3 h. Los volátiles se evaporan y el residuo se agita en volúmenes iguales de MeCN/agua (5 mL) durante 15 min. La mezcla se filtra a través de un Acrodisco de 0.2 μ y los solventes se evaporan hasta secado. El residuo se tritura a partir de hexano/Et₂O (4:1) para proporcionar 5-(5-{1- [(E)-hidroxiimino]-4-metil-pentil}-tiofen-2-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un sólido rosado claro: [M+1]⁺ = 346.

Ejemplo 33

éster de 4-carboxi-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico



25 A. éster de bencilo de ácido 4- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- benzoico

30 A una solución del compuesto B del título en el Ejemplo 9, 2-(2,4-dimetoxibencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (2.0 g, 7.0 mmol) y éster de bencilo de ácido 4-hidroximetil- benzoico (2.54 g, 10.5 mmol) en THF (50 mL) se agrega trifenilfosfina (3.67 g, 14 mmol) y la mezcla se agita hasta que se disuelve. La reacción se enfría a 0° C y se agrega azodicarboxilato de dietilo (2.20 mL, 14 mmol) disuelto en THF (20 mL) en forma de gota. La reacción se agita durante 16 h, mientras que se deja calentar a temperatura ambiente, luego se concentra. El residuo se toma en CH₂Cl₂, y se somete a cromatografía en dos porciones sobre una columna 110 g gel de sílice RediSep (Isco, Inc.) con una elución de gradiente 30 mL/min de 0:100 (EtOAc:hexano) a 5:95 durante 10 min. Las fracciones que contienen producto se combinan y se concentran para producir éster de bencilo de ácido 4- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- benzoico como un sólido blanco.

35 B. ácido 4- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- benzoico

40 El compuesto A del título, éster de bencilo de ácido 4- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- benzoico (2.04 g, 4.0 mmol) se suspende en EtOAc/EtOH (1:1, 100 mL) junto con 10% de paladio sobre carbono (300 mg) y se trata con hidrógeno (48 psi) durante 4 h sobre un agitador Parr. La mezcla de reacción se filtra a través de celita y se concentra para dar un sólido blanco que se recrystaliza a partir de MeOH para producir ácido 4- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- benzoico: [M-1]⁻ = 419.

C. éster de 4-t-butoxicarbonil- bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico

Una solución del compuesto B del título, ácido 4- [5-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- benzoico (84 mg, 0.2 mmol) y éster de t- butilo de ácido 4-hidroximetil- benzoico (42 mg, 0.2 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL)

se trata con DMAP (12 mg, 0.1 mmol) y la reacción se enfría a 5° C. Luego se agrega EDCI (39 mg, 0.2 mmol) y la reacción se agita durante 16 h. La mezcla se concentra y entre EtOAc y HCl acuoso 1 N. La solución orgánica se lava con NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina, se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra para dar éster de 4- t-butoxicarbonil- bencil de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico como un sólido blanco.

5 D. éster de 4-carboxi-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin-2-ilmetil)- benzoico

El compuesto C del título, éster 4- t-butoxicarbonil- bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico (119 mg, 0.19 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ (5 mL) y luego se agrega TFA (5 mL, 64.9 mmol). Este se agita durante 2 h y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se suspende en MeCN:agua (6:4) (12 mL), se centrifuga, se decanta y se filtra a través de un filtro Acrodisc de 0.1. micras. La mezcla resultante se carga sobre una columna HPLC de fase inversa preparativa (YMC CombiPrep Pro C18, 50 x 20 mm I.D., tamaño de partícula S-5 micras, 12 nM) en 6 alícuotas y se eluye a 30 mL/min con un gradiente de 90:10 (agua que contiene 0.1% de TFA: MeCN) a 0 min a 10:90 a 5 min. Luego se mantiene a 10:90 hasta 7 min. Las fracciones que contienen producto se combinan y se concentran mediante liofilización para producir éster de 4-carboxi-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico como un sólido amorfo blanco: [M-1]⁻ = 403.

15 **Ejemplo 34**

Los siguientes compuestos se preparan utilizando materiales de partida apropiados y métodos generales descritos en los Ejemplos 31, 32 y 33.

Ejemplo	Nombre Químico	MS [m/z]
34-1	1,1-Dioxo-5-(3-fenoxi-bencil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 317
34-2	ácido 3-Nitro- 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 314
34-3	5-(4-Hidroximetil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 255
34-4	éster de metilo de ácido 2-amino -4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoico	(mp = 181-183° C)
34-5	5-(4-Hidroxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 241
34-6	ácido 5-Nitro-2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 314
34-7	ácido 5-amino - 2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 284
34-8	5-(4-Cloro-3-metoxi-5-nitro-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 334
34-9	5-(2-Nitro-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 270
34-10	5-(3-Metil-2-nitro-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 284
34-11	5-(3-Metil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 239
34-12	1,1-Dioxo-5-(3-fenil-propil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 253
34-13	5-(4-Butoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 297
34-14	1,1-Dioxo-5-(2-trifluorometil-bencil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 293
34-15	ácido 3-amino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 284
34-16	ácido 4- [5-amino -2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- butírico	[M-1] ⁻ = 326
34-17	5-(2-Metil-3-nitro-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 284

ES 2 378 146 T3

(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	MS [m/z]
34-18	5-(4-Metil-3-nitro-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 284
34-19	5-(5-Metil-2-nitro-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 284
34-20	5-(2-amino -bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 240
34-21	2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]-isoindol -1,3- diona	[M-1] ⁻ = 384
34-22	2- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]-isoindol -1,3- diona	[M-1] ⁻ = 384
34-23	5,5'- [1,4-Fenilenobis (metileno)bis [1,2,5- tiadiazolidina-3- ona], 1,1-dióxido	[M-1] ⁻ = 373
34-24	Ácido N- [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- oxalámico	[M-1] ⁻ = 312
34-25	5-(3-Hidroxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 241
34-26	ácido 2-amino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 284
34-27	5- [5-(4-Nitro-fenil)-furan-2-ilmetil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 336
34-28	5-(4-Fluoro-2-trifluorometil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 311
34-29	5-(3-Hidroximetil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 255
34-30	5-(3-amino -5-hidroximetil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 270
34-31	5-(3-amino -4-metil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M+H] ⁺ = 256
34-32	5-(2-amino -3-metil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M+H] ⁺ = 256
34-33	5-(3-amino -2-metil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazofidin-3- ona	[M-1] ⁻ = 254
34-34	5-(2-amino -5-metil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M+H] ⁺ = 256
34-35	2,2,2-Trifluoro-N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil)- bencil]- acetamida	[M-1] ⁻ = 350
34-36	4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-piridina -2- carbonitrilo	[M-1] ⁻ = 251
34-37	Éster de etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-piridina - 2- carboxílico	[M-1] ⁻ = 298
34-38	5-(3,4-Dimetoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 285
34-39	5-(3-amino -5-hidroxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 256
34-40	5-(3,5-Dimetil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 253
34-41	Éster de etilo de ácido (S)-3-Fenil-2- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil)- bencilamino]- propiónico	[M+H] ⁺ = 432
34-42	Éster de etilo de ácido (S)-3-Fenil-2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil)- bencilamino]- propiónico	[M-1] ⁻ = 430

ES 2 378 146 T3

(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	MS [m/z]
34-43	Éster de metilo de ácido 2-amino -5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 298
34-44	Éster de metilo de ácido 2-Acetilamino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 340
34-45	5-(2-Bencil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 315
34-46	5-(2,4-Bis-trifluorometil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 361
34-47	1,1-Dioxo-5-(2,4,6-trifluoro-bencil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 279
34-48	5-(2-Bromo-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 303
34-49	5,5'- [[1,1'-bifenil]-2,2'-diil]bis (metileno)bis [1,2,5- tiadiazolidina-3- ona], 1,1- dióxido	[M-1] ⁻ = 449
34-50	5-(4-Etilaminometil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M+H] ⁺ = 284
34-51	ácido 2-Acetilamino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 326
34-52	Éster de etilo de ácido 2-amino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 312
34-53	1,1-Dioxo-5- [4-(fenetilamino-metil)- bencil]-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M+H] ⁺ = 360
34-54	5-(4-Dietilaminometil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M+H] ⁺ = 312
34-55	Éster de bencilo de ácido 2-amino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 374
34-56	N-Bencil-4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzamida	[M-1] ⁻ = 358
34-57	5-(5-Dimetilaminometil-furan-2-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M+H] ⁺ = 274
34-58	N- [2-(3-Trifluorometil-fenil) -etil]-4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil)- benzamida	[M-1] ⁻ = 440
34-59	N-(3-Metil-butil)-4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzamida	[M+CH4CN] ⁺ = 381
34-60	ácido (S)- 3-Fenil-2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-propiónico	[M-1] ⁻ = 283
34-61	ácido (R)- 3-Fenil-2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-propiónico	[M-1] ⁻ = 283
34-62	éster de bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 359
34-63	ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenoxi]- acético	[M-1] ⁻ = 299
34-64	éster de isobutilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 325
34-65	Éster de isobutilo de ácido 2-amino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 340

ES 2 378 146 T3

(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	MS [m/z]
34-66	Éster de metilo de ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenoxi]-acético	$[M-1]^- = 313$
34-67	Éster de 4- carboximetoxi-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	$[M-1]^- = 433$
34-68	5-(5-Aminometil-tiofen-2-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	$[M-1]^- = 260$
34-69	ácido 4-{2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil)- bencilamino]-etil}-benzoico	$[M+H]^+ = 404$
34-70	Éster de isobutilo de ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenoxi]- acético	$[M-1]^- = 355$
34-71	Éster de bencilo de ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenoxi]- acético	$[M-1]^- = 389$
34-72	N-Isobutil-4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzamida	$[M-1]^- = 324$
34-73	5-(5-Dietilaminometil-tiofen-2-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	$[M+H]^+ = 318$
34-74	ácido 4-(2-([5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- ilmetil]-amino)-etil)- benzoico	$[M+H]^+ = 410$
34-75	Éster de metilo de ácido 3-Nitro- 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoico	$[M-1]^- = 328$
34-76	éster de etilo ácido 3-Nitro- 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoico	$[M-1]^- = 342$
34-77	Éster de isobutilo de ácido 3-Nitro- 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	$[M-1]^- = 370$
34-78	5-(4-Etoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	$[M-1]^- = 269$
34-79	1,1-Dioxo-5-(3-trifluorometil-bencil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	$[M-1]^- = 293$
34-80	Éster de 4-carboximetil- bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	$[M-1]^- = 417$
34-81	éster de fenetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoico	$[M-1]^- = 373$
34-82	Éster de 2-fenilamino- etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	$[M-1]^- = 388$
34-83	Éster de 2-(3-metoxi-fenil)-etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	$[M-1]^- = 403$
34-84	Éster de 4-(1,1,4- Trioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	$[M-1]^- = 507$

ES 2 378 146 T3

(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	MS [m/z]
34-85	Éster de 2,2-dimetil- propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 339
34-86	Éster de 2- metoxicarbonil- 2-metil-propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 383
34-87	éster de 2,2,4-trimetil-pentilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 381
34-88	Éster de 3-dimetilamino- 2,2-dimetil-propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 382
34-89	Éster de (3aR,4S,5R,6aS)- 5-benzoiloxi-2-oxo-hexahidrociclopenta [b] furan-4-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 527
34-90	Ácido 6-{{5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- ilmetil}-amino}- hexanoico	[M+H] ⁺ = 376
34-91	5-{{5- [(3-Metil-butilamino)-metil]-tiofen-2-ilmetil]-1,1-dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M+H] ⁺ = 332
34-92	éster de 3-metil-4-nitro-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 418
34-93	Éster de 3-cloro-4- metil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 407
34-94	5- [5-(Isobutilamino-metil)-tiofen-2-ilmetil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M+H] ⁺ = 318
34-95	éster de 5-etoxicarbonil- pentilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 411
34-96	éster de 2-(3-cloro-fenil)-etil de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 407
34-97	Éster de 2-m-tolil- etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 387
34-98	Éster de 2-(3- trifluorometil-fenil)-etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 441
34-99	Éster de etilo de ácido (R)-3-Fenil-2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencilamino]- propiónico	[M-1] ⁻ = 430
34-100	5- [4-(Bencilamino-metil)- bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 344
34-101	Éster de 4-metil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 373
34-102	Ácido 4-Metil-6-{{5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- ilmetil}- amino}- hexanoico	[M-1] ⁻ = 388

ES 2 378 146 T3

(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	MS [m/z]
34-103	Éster de [4-(metoxicarbonil)fenil]metilo de ácido 4- [(1,1,4-trioxido-1,2,5-tiadiazolidin- 2-il)metil]- benzoico	[M-1] ⁻ = 417
34-104	Éster de 2-ciclohexil-2- metil-propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 407
34-105	Éster de 2-fenoxi-propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 403
34-106	éster de 4-trifluorometil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 427
34-107	éster de 3-trifluorometil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 427
34-108	Éster de [4-(metoxicarbonil)fenil]metilo de ácido 2-(4- carboxifenil)etilo de ácido 4- [(1,1,4-trioxido-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)metil]- benzoico	[M-1] ⁻ = 417
34-109	5- [5-(3-Metil- butiril) -tiofen-2-ilmetil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 315
34-110	ácido 3- [[[4- [(1,1,4-Trioxido-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)metil]benzoil] -oxi]metil] benzoico	[M-1] ⁻ = 403
34-111	5- [4-(Isobutilamino-metil)- bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 310
34-112	5-{4- [(2,2-Dimetil-propilamino)-metil]-bencil}-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 324
34-113	Éster de naftalen-1- ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 409
34-114	Éster de 4-nitro-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 404
34-115	Ácido (4-{2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil)-benzoilamino]-etil}- fenil)- acético	[M+H] ⁺ = 432
34-116	5- [5-(4-Metil-pentanoil) -tiofen-2-ilmetil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 329
34-117	ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico	[M-1] ⁻ = 275
34-118	Éster de 3-nitro-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 404
34-119	Éster de 3-(carboximetil- amino)-2,2-dimetil-propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 412
34-120	Ácido 5- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil)-benzoiloximetil]-tiofen- 2- carboxílico	[M-1] ⁻ = 409
34-121	5- [4-(4-Bencil-piperazin-1-ilmetil)- bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	[M-1] ⁻ = 413

ES 2 378 146 T3

(continuación)

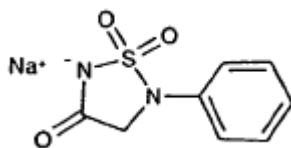
Ejemplo	Nombre Químico	MS [m/z]
34-122	Éster de bifenil-4- ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 435
34-123	Éster de 4-Acetilamino –bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 416
34-124	Éster de 2-bencil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 449
34-125	Éster de 2-metil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 373
34-126	Éster de 2-metil-3-nitro- bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 418
34-127	Glicina, éster de N-(aminosulfonil)-N- [[4- [[(2-feniletil)tio]metil]-fenil]metil]-, metilo	[M-1] ⁻ = 407
34-128	Éster de 3-carboximetil- bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 417
34-129	Éster de 4-metil-3-nitro- bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 418
34-130	4-fluoro-2- trifluorometil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 445
34-131	Éster de 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il) bencilo de ácido 4- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil]- benzoico	[M-1] ⁻ = 643
34-132	Éster de 4-(1,1,4- Trioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)- bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 493
34-133	Éster de 5-metil-2-nitro- bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 418
34-134	éster de o-tolilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 359
34-135	Éster de 3-(carboximetil- metil-amino)-2,2-dimetil-propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 426
34-136	éster de fenilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 345
34-137	Éster de 5- isobutilcarbamoil- tiofen-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 464
34-138	Éster de naftalen-2- ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	[M-1] ⁻ = 409
34-139	N,N-Diisobutil-4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzamida	[M+H] ⁺ = 382
34-140	Ácido {4- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoil] -piperazin-1-il}- acético	[M+H] ⁺ = 397

(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	MS [m/z]
34-141	Éster de naftalen-2-ilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	$[M-1]^- = 395$
34-142	Éster de isobutilo de ácido 5- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- ilmetil)- benzoiloximetil]-tiofen-2- carboxílico	$[M-1]^- = 465$
34-143	Éster de 5-carbamoil- tiofen-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	$[M-1]^- = 408$
34-144	5- [4-(4-Bencil-piperazina-1-carbonil)-benril]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona	$[M-1]^- = 427$
34-145	Éster de 5-(3-fenil-propionil) -tiofen-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	$[M-1]^- = 497$
34-146	Éster de 5- bencilcarbamoil- tiofen-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico	$[M-1]^- = 498$

Ejemplo 35

- 5 Sal de sodio de 1,1-Dioxo-5-fenil-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona



A. éster de etilo de N-sulfamoilatado-N-fenilglicina

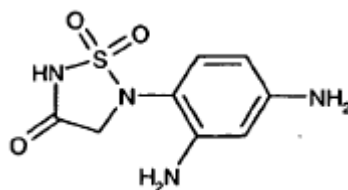
- 10 Una solución de éster de etilo de N-fenilglicina (1.0 g, 5.58 mmol) y TEA (1.69 g, 16.7 mmol) en MeCN, 3 mL se agrega en forma de gota a una solución preparada fresca de cloruro de sulfamoilo (5.58 mmol) en MeCN (5mL) durante 20 min. La mezcla se agita a temperatura ambiente (RT) durante 16 h. El solvente se evapora y el residuo se particiona entre EtOAc y agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se somete a cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando 30% →50% de EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar el éster de etilo de N-sulfamoilatada -N-fenilglicina como un sólido amarillo: $[M+1]^+ = 259$.

B. Sal de sodio de 1,1-Dioxo-5-fenil-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

- 15 Una solución del compuesto de A del título, éster de etilo de N-sulfamoil- N-fenilglicina (23 mg, 0.089 mmol) en EtOH se trata con hidróxido de sodio acuoso 1N (NaOH, 0.089 mL, 0.089 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se evapora hasta secado para proporcionar sal de sodio de 1,1-dioxo-5-fenil-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un sólido blanco: $[M-1]^- = 211$.

Ejemplo 36

- 20 5-(2,4-Diaminofenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona



A. 2,4-dimetoxibencilamida de ácido glicina-N-sulfónico

2,4-dimetoxibencilamida de ácido Glicina éster de metilo -N-sulfónico (14.9 g, 47.0 mmol), se prepara de forma análoga al procedimiento de la literatura como se describe por Ducry, L.; Reinelt, S.; Seiler, P.; Diederich, F. Helvetica Chimica. Acta. 1999, 82, 2432-47, y se disuelve en 100 mL de 1,4-dioxano, luego se agrega 94 mL de solución de NaOH acuoso 1N. Después de 120 minutos, el 1,4-dioxano se evapora en vacío, y la solución acuosa restante se extrae con éter de dietilo. La solución acuosa se acidifica con solución de HCl acuoso 1 N y se extrae con EtOAc dos veces. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtra y se evapora hasta secado dando 2,4-dimetoxibencilamida de ácido glicina-N-sulfónico: [M-1]⁻ = 303.

B. 2-(2,4-Dimetoxibencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

El compuesto A del título, 2,4-dimetoxibencilamida de ácido glicina-N-sulfónico (14.3 g, 47.0 mmol) se disuelve en 300 mL de THF, luego se agrega hidroxibenzotriazol (HOBt, 7.20 g, 47.0 mmol) como un sólido y se agita hasta que se disuelve. Se agrega EDCI (9.01 g, 47.0 mmol) como un sólido y se agita durante 10 min, seguido por la adición de TEA (7.20 mL, 51.7 mmol). La reacción se agita durante 16 h, luego se evapora bajo vacío. El residuo se particiona entre solución de HCl acuoso 1 N y EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra para dar un aceite que se solidifica en reposo. Este se disuelve en EtOAc caliente y se somete a cromatografía flash sobre gel de sílice con 40% de EtOAc en hexanos para proporcionar 2-(2,4-dimetoxibencil)-1,1-dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un sólido blanco: [M-1]⁻ = 285.

C. 2-(2,4-Dimetoxibencil)-5- (2,4-dinitrofenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

Una solución del compuesto B del título, 2-(2,4-dimetoxibencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (303 mg, 1.05 mmol) en 1,4-dioxano seco (5 mL) se trata con Cs₂CO₃ (342 mg, 1.05 mmol). Se agrega 1-Fluoro-2,4-dinitrobenzoceno (197 mg, 1.05 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se evapora y el residuo se particiona entre EtOAc y HCl acuoso 1 N. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice utilizando 10% →100% de EtOAc en hexanos como el eluyente para proporcionar 2-(2,4-dimetoxibencil)- 5-(2,4-dinitrofenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un sólido amarillo: [M-1]⁻ = 451.

D. 2-(2,4-Dimetoxibencil)-5- (2,4-diaminofenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

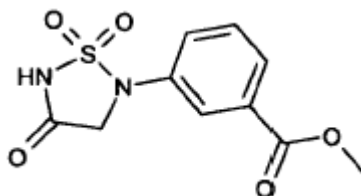
Una mezcla del compuesto C del título, 2-(2,4-dimetoxibencil)-5- (2,4-dinitrofenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (200 mg, 4.42 mmol) en 20 mL de MeOH/EtOAc (3:1) y 10% de paladio sobre carbono (100 mg) se agita bajo atmósfera de hidrógeno a 40 psi durante 1 h. El catalizador se elimina mediante filtración y los solventes se evaporan para proporcionar 2-(2,4-dimetoxibencil)-5- (2,4-diaminofenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un sólido marrón: [M+1]⁺ = 393.

E. 5-(2,4-Diaminofenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

Una solución del compuesto D del título, 2-(2,4-dimetoxibencil)-5- (2,4-diaminofenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (40 mg, 0.10 mmol) se agita en 4 mL de TFA/ CH₂Cl₂ (1:1) a temperatura ambiente durante 16 h. Los volátiles se evaporan y el residuo se agita en 4 mL de MeCN/agua (1:1) durante 20 min. La mezcla se filtra a través de un Acrodisco de 0.2 μM y los solventes se evaporan. El residuo se tritura a partir de dietiléter (Et₂O) para dar 5-(2,4-diaminofenil)-1,1- sal de TFA de dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un sólido marrón: [M+1]⁺ = 243.

Ejemplo 37

Éster de metilo de ácido 3-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il) benzoico



40

A. éster de metilo de ácido 3- [5-(2,4-Dimetoxibencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il] benzoico

Una solución del compuesto B del título en el Ejemplo 36, 2-(2,4-dimetoxibencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (115 mg, 4.02 mmol) y ácido 3-metoxicarbonil fenilborónico(145 mg, 8.04 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se trata

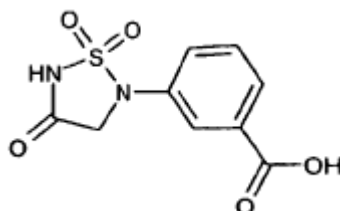
con acetato de cobre (II) (110 mg, 6.03 mmol) y Cs_2CO_3 (262 mg, 8.04 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h y el solvente se evapora. El residuo se particiona entre EtOAc y HCl acuoso 1 N. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra. El residuo se somete a cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando 30% de EtOAc en hexanos como el eluyente para dar éster de metilo de ácido 3- [5-(2,4-dimetoxibencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il] benzoico como un aceite transparente: $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 438$.

B. éster de metilo de ácido 3-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il) benzoico

Una solución del compuesto de A del título, éster de metilo de ácido 3- [5-(2,4-dimetoxibencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il] benzoico se agita en 2 mL de TFA/ CH_2Cl_2 (1:1) a temperatura ambiente durante 16 h. Los volátiles se evaporan y el residuo se agita en 4 mL de MeCN/agua (1:1) durante 20 min. La mezcla se filtra a través de un Acrodisco de 0.2 μM y se evapora. El residuo se tritura a partir de Et_2O a -50°C para dar éster de metilo de ácido 3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il) benzoico como un sólido rosado: $[\text{M}-1]^- = 269$.

Ejemplo 38

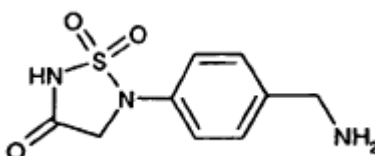
ácido 3-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)- benzoico



Una solución de hidróxido de sodio (105.4 mg, 2.64 mmol) en agua (2.54g) se agrega a una solución del compuesto del título del Ejemplo 37, éster de metilo de ácido 3-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)- benzoico (37.1 mg, 0.137 mmol) en MeOH (5.48 mL). Este se deja agitar 13 h y luego se neutraliza mediante adición de HCl acuoso 1N (2.64 mL). La mezcla de reacción se carga sobre una columna HPLC de fase inversa preparativa (YMC CombiPrep Pro C18, 50 x 20 mm I.D., tamaño de partícula S- 5 micras, 12 nM) en dos alícuotas iguales y se eluye a 30 mL/min con un gradiente de 100:0 (agua que contiene 0.1% de TFA: MeCN) durante 0 min a 2.5 min, luego a 10:90 a 5.5 min. Luego se mantiene a 10:90 hasta 7 min. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran sobre un Savant SpeedVac para producir ácido 3-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)- benzoico como un polvo blanco: API-Ms $[\text{M}-\text{H}]^- = 255.09$.

Ejemplo 39

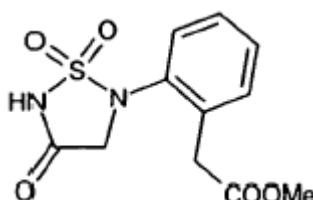
5-(4-Aminometilfenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona



El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 3: $[\text{M}-1]^- = 240$.

Ejemplo 40

éster de metilo de ácido [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- acético



A. éster de metilo de ácido (2-Nitro-fenil)- acético

Ácido (2-Nitro-fenil)- acético (10.93 g, 60.3 mmol) se disuelve en MeOH (200 mL) y gas de HCl se burbujea a través de la solución durante 10 min. La reacción se agita tapada durante 18 h, luego se concentra bajo presión reducida para producir éster de metilo de ácido (2- nitro-fenil)- acético como un aceite amarillo.

5 B. éster de metilo de ácido (2-amino -fenil) acético

El compuesto A del título, éster de metilo de ácido (2-nitro-fenil)- acético (5.0 g, 25.6 mmol) se disuelve en MeOH (125 mL) en una botella Parr. Este se purga con nitrógeno, luego se agrega PtO_2 (185 mg), luego se coloca sobre un agitador Parr bajo 50 a 55 psi de hidrógeno con agitación durante 25.5 h. La reacción se abre y se filtra a través de celita, y se concentra para producir éster de metilo de ácido (2- amino-fenil) acético como un aceite ámbar: $[\text{M}+1]^+ = 166$.

C. éster de metilo de ácido [2-(t-Butoxicarbonilmetil-amino)-fenil]- acético

El compuesto B del título, éster de metilo de ácido (2-amino -fenil) acético (4.2 g, 25.4 mmol) se disuelve en DMF (30 mL). Se agregan carbonato de potasio en polvo (8.78 g, 63.5 mmol) y t-butil bromoacetato (4.12 mL, 27.9 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h y luego a 50°C durante 1 h. La reacción se diluye con agua (300 mL) y se extrae con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas de EtOAc combinadas se lavan con agua (2 x 100 mL) luego con solución salina (100 mL), se secan sobre MgSO_4 anhidro, se filtran y se concentran para dar un aceite marrón viscoso. Este residuo se somete a cromatografía sobre una columna 110 g gel de sílice RediSep (Isco Inc.) con una elución de gradiente 30 mL/min de 10:90 (EtOAc:hexano) a 25:75 durante 30 min. Las fracciones que contienen producto se combinan y se evaporan para producir éster de metilo de ácido [2-(t-butoxicarbonilmetilamino)- fenil]- acético como un aceite ámbar claro: $[\text{M}+1]^+ = 280$.

D. éster de t- butilo de N-(t-Butoxicarbonil- sulfamoil) -N- [2-(metoxicarbonilmetil)-fenil]-glicina

Se agrega Clorosulfonilisocianato (1.42 mL, 16.4 mmol) a CH_2Cl_2 (20 mL) en un matraz seco bajo balón de argón, y se enfría con agitación en un baño de hielo/ sal/ agua. Se agrega t-Butanol (1.57 mL, 16.4 mmol) a esta solución y se agita mientras que se mantiene el enfriamiento durante 1 h. Luego una solución del compuesto C del título, éster de metilo de ácido [2-(t-butoxicarbonilmetil-amino)-fenil]- acético (3.84 g, 13.7 mmol) y TEA (5.7 mL, 41.1 mmol) en CH_2Cl_2 (90 mL) se canula rápidamente en esta solución agitada, enfriada mencionada anteriormente. Durante 18 h la reacción lentamente se calienta a temperatura ambiente, luego se concentra y se particiona entre EtOAc y HCl acuoso 0.5N (2 x 50 mL). La solución orgánica se lava con solución salina (25 mL), se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se concentra. El residuo resultante se somete a cromatografía sobre una columna de 110 g gel de sílice RediSep (Isco Inc.) con una elución de gradiente 30 mL/min de 10:90 (EtOAc:hexano) a 30:70 durante 30 min, se mantiene a 30:70 durante 15 min luego a 50:50 durante 6 min. Las fracciones que contienen producto se combinan y se evaporan para dar un aceite que en reposo en un alto vacío se espuma para producir éster de t- butilo de N-(t-butoxicarbonil- sulfamoil) -N- [2-(metoxicarbonilmetil)-fenil]- glicina como una espuma blanca: $[\text{M}-1] = 457$.

E. N-Sulfamoil- N- [2-(metoxicarbonilmetil)-fenil] glicina

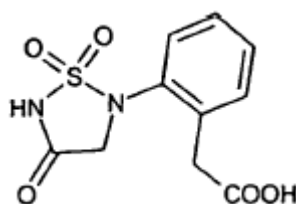
El compuesto D del título, éster de t-butilo de N-(t-butoxicarbonil- sulfamoil) -N- [2-(metoxicarbonilmetil)-fenil]-glicina (1.87 g, 4.07 mmol) se disuelve en una mezcla de TFA (35 mL) y CH_2Cl_2 (35 mL) y se agita durante 30 min. La reacción se concentra en vacío, luego se tritura con éter de dietilo para producir N-sulfamoil- N- [2-(metoxicarbonilmetil)- fenil] glicina como un cristal claro.

F. éster de metilo de ácido [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- acético

Se agrega Carbonil diimidazol (60 mg, 0.37 mmol) como sólido a una solución del compuesto E del título, N-sulfamoil- N- [2-(metoxicarbonilmetil)-fenil] glicina (112 mg, 0.37 mmol) en THF (5 mL). Después de 65 h, el solvente se elimina mediante evaporación. El residuo se toma en EtOAc y se lava con HCl acuoso 1 N seguido por solución salina. La solución orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se concentra. Este residuo luego se evapora a partir de éter de dietilo para producir éster de metilo de ácido [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- acético como una espuma blanca: $[\text{M}-1] = 283$.

Ejemplo 41

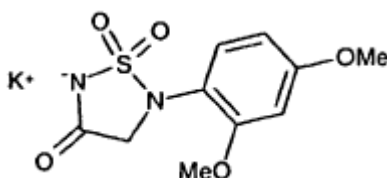
ácido [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- acético



Una solución de NaOH acuoso 2N (2.0 mL, 4.0 mmol) se agrega a una solución del compuesto del título del Ejemplo 40, éster de metilo de ácido [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- acético (57 mg, 0.20 mmol) en MeOH (2.0 mL). La reacción se agita durante 3 h, luego se neutraliza mediante adición de HCl acuoso 2N (2.0 mL). La mezcla se concentra sobre un Savant SpeedVac para dar un sólido amarillo. El sólido se tritura con EtOAc, se filtra y el filtrado se evapora para dar un sólido amarillo. Este se disuelve en 2 mL de agua se carga en una columna HPLC de fase inversa preparativa (YMC CombiPrep Pro C18, 50 x 20 mm I.D., tamaño de partícula S-5 micras, 12 nM) y se eluye a 30 mL/min con un gradiente de 90:10 (0.1 % de TFA en agua:MeCN) a 10:90 durante 5 min. Luego se mantiene a 10:90 hasta 7 min. Las fracciones que contienen producto se combinan y se concentran sobre un Savant SpeedVac para producir ácido [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- acético como un sólido blanco: $[M-1]^- = 269$.

Ejemplo 42

sal de potasio de 5-(2,4-Dimetoxifenil)-1,1- dioxo- [1,2,5] tiadiazolidin- 3- ona



15 A. éster de metilo de ácido (2,4-Dimetoxifenilamino) acético

A una mezcla de 1.53 g (10 mmol) de 2,4-dimetoxianilina y 2.76 g (20 mmol) de carbonato de potasio en 10 mL de DMF se agregan 1.53 g (10 mmol) de bromoacetato de metilo. La mezcla se agita a 60° C durante 3 h, luego se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua, solución salina y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se somete a cromatografía utilizando CH₂Cl₂ como el eluyente para dar éster de metilo de ácido (2,4-dimetoxifenilamino)- acético como un aceite: ¹H-RMN (CDCl₃) δ 6.46 (d, J = 2.20, 1 H), 6.41 - 6.38 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

B. éster de metilo de N-(t-Butoxicarbonilsulfamoil) -N-(2,4-dimetoxifenil) glicina

25 A una solución de 1.15 g (8.08 mmol) de isocianato de clorosulfonilo en 10 mL de CH₂Cl₂ se agrega en forma de gota una solución de 598 mg (8.08 mmol) de t-butanol en 2 mL de CH₂Cl₂. La solución se agita a temperatura ambiente durante 45 min, luego se agrega en forma de gotas una solución de 1.3 g (5.8 mmol) del compuesto de A del título, éster de metilo de ácido (2,4-dimetoxifenilamino)- acético y 1.2 g (11.9 mmol) de TEA en 4 mL de CH₂Cl₂. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 90 min, luego se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se elimina bajo presión reducida. El aceite residual se purifica mediante cromatografía utilizando 10% de EtOAc en CH₂Cl₂ como el eluyente para dar éster de metilo de N-(t-butoxicarbonilsulfamoil) -N-(2,4-dimetoxifenil) glicina como un aceite amarillo espeso: ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.57 (d, J = 9.19, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.51 - 6.46 (m, 2H), 4.55 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.53 (s, 9H); $[M-1]^- = 403$.

C. éster de metilo de N-Sulfamoil- N-(2,4-dimetoxifenil) glicina

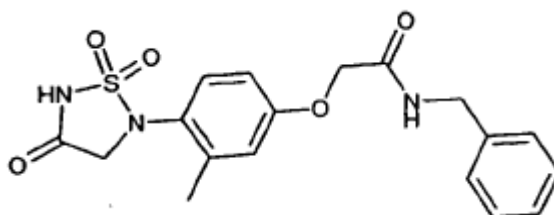
35 Una solución de 1.7 g (4.2 mmol) del compuesto B del título, éster de metilo de N-(t-butoxicarbonil- sulfamoil) -N-(2,4-dimetoxifenil) glicina en 9 mL de TFA/CH₂Cl₂ (1:1) se agita a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se elimina bajo presión reducida. CH₂Cl₂ se agrega al residuo y el solvente se elimina bajo presión reducida. El aceite resultante se purifica mediante cromatografía utilizando 10% de EtOAc en CH₂Cl₂ como el eluyente para proporcionar éster de metilo de N-sulfamoil- N-(2,4-dimetoxifenil) glicina como un aceite que se cristaliza en reposo: punto de fusión = 100-103° C; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.09, 1H), 6.51 - 6.44 (m, 2H), 4.98 (br s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

D. sal de potasio de 5-(2,4-Dimetoxifenil)-1,1- dioxo- [1,2,5] tiadiazolidin- 3- ona

5 A una solución de 980 mg (3.22 mmol) del compuesto C del título, éster de metilo de N-sulfamoil- N-(2,4-dimetoxifenil) glicina en 15 mL de THF se agregan en forma de gota 3.0 mL de una solución 1.0 M de t-butóxido de potasio en THF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h. El precipitado resultante se filtra y se lava con THF. El sólido se seca en vacío para dar sal de potasio de 5-(2,4- dimetoxifenil)-1,1- dioxo- [1,2,5] tiadiazolidin-3- ona como un sólido blanco: punto de fusión > 260° C; ¹H-RMN (DMSO_{d6}) δ 7.34 (d, J = 8.66, 1H), 6.57 (d, J = 2.64, 1H), 6.47 (dd, J = 8.66, 3.01, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); [M-1]⁻ = 271; Anal. Calculado para C₁₀H₁₁N₂O₅SK + 0.3 H₂O C, 38.04; H, 3.70; N, 8.87; Encontrado C, 37.93; H, 3.42; N, 8.49.

Ejemplo 43

N-Bencil-2- [3-metil-4-(1,1,4- Trioxo- [1,2,5] tiadiazolidin- 2-il)-fenoxi]- acetamida



10

A. éster de t- butilo de ácido (3-Metil-4-nitrofenoxi)- acético

15 Una mezcla de 1.53 g (10 mmol) de 3-metil-4-nitrofenol, 1.95 g (10 mmol) de bromoacetato de t-butilo y 2.76 g (20 mmol) de carbonato de potasio en 10 mL de DMF se agitan a temperatura ambiente durante 2 h. se agrega agua y la mezcla se extrae con EtOAc y la fase orgánica se lava con agua y solución salina, y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se elimina bajo presión reducida y el aceite residual se filtra a través de una almohadilla de gel de sílice utilizando CH₂Cl₂ como el eluyente para dar éster de t- butilo de ácido (3-metil-4-nitrofenoxi)- acético como un aceite: ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 9.56, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); Anal. Calculado para C₁₃H₁₇NO₅ C, 58.42; H, 6.41; N, 5.24; Encontrado C, 58.04; H, 6.51; N, 5.09.

B. éster de t- butilo de ácido (4-amino -3-metilfenoxi)- acético

20 Una solución de 2.35 g (8.8 mmol) del compuesto de A del título, éster e t- butilo de ácido (3-metil-4-nitrofenoxi)- acético en 40 mL de EtOH se hidrogena a 45 psi durante 18 h en la presencia de 10% de Pd/C. El catalizador se elimina mediante filtración a través de Celita y el filtrado se concentra para dar éster de t- butilo de ácido (4-amino -3-metilfenoxi)- acético como un aceite: ¹H-RMN (CDCl₃) δ 6.68 (br s, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); [M+1]⁺ = 238.

25 C. éster de metilo de ácido (4- t-Butoxicarbonilmetoxi-2-metilfenilamino)- acético

30 A una mezcla de 2.1 g (8.9 mmol) del compuesto B del título, éster de t- butilo de ácido (4-amino -3-metilfenoxi)- acético y 2.44 g (17.7 mmol) de carbonato de potasio en 8 mL de DMF se agregan 1.76 g (11.5 mmol) de bromoacetato de metilo. La mezcla se agita a 60° C durante 1 h, luego se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua y solución salina, y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se somete a cromatografía utilizando CH₂Cl₂ como el eluyente para proporcionar éster de metilo de ácido (4-t-butoxicarbonilmetoxi- 2-metilfenilamino contaminado)- acético como un aceite (con approx 25% de producto dialquilatado): ¹H-RMN (CDCl₃) δ 6.76 - 6.64 (m, 2H), 6.40 (d, J = 8.46, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

D. éster de metil N-(t-Butoxicarbonilsulfamoil) -N-(4- t-butoxicarbonilmetoxi-2-metilfenilamino) glicina

35 A una solución de 1.17 g (8.2 mmol) de isocianato de clorosulfonilo en 10 mL de CH₂Cl₂ se agrega en forma de gota una solución de 610 mg (8.2 mmol) de t-butanol en 5 mL de CH₂Cl₂. La solución se agita a temperatura ambiente durante 45 min, luego se agrega en forma de gota una solución de 1.96 g (6.3 mmol) del compuesto C del título, éster de metilo de ácido (4-t-butoxicarbonilmetoxi-2-metilfenilamino)- acético y 1.1 g (10.9 mmol) de TEA en 8 mL de CH₂Cl₂. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 h, luego se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y el solvente se elimina bajo presión reducida. El aceite residual se purifica mediante cromatografía utilizando 10% de EtOAc en CH₂Cl₂ como el eluyente para dar éster de metilo de N-(t- butoxicarbonilsulfamoil) -N-(4- t-butoxicarbonil- metoxi-2-metilfenilamino) glicina como un aceite: ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.42 (d, J = 8.67, 1H), 6.79 - 6.68 (m, 2H), 4.52 (q, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); [M-1]⁻ = 487.

40

E. ácido N-Sulfamoil- N-(4-(metoxicarbonilmetilamino)-3-metilfenoxi- acético

Una solución de 630 mg (1.29 mmol) del compuesto D del título, éster de metilo de N-(t-butoxicarbonil- sulfamoil) - N-(4- t-butoxicarbonilmetoxi- 2-metilfenilamino) glicina en 6 mL de TFA/CH₂Cl₂ (1:1) se agita a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se elimina bajo presión reducida. CH₂Cl₂ se agrega al residuo y el solvente se elimina bajo presión reducida para dar ácido N-sulfamoil- N-(4-(metoxicarbonil- metilamino)-3-metilfenoxi- acético como un sólido blanco pegajoso: ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7.32 (d, J = 8.83, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.80 - 6.68 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.24 (broad d, J = 22.80, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

F. {éster de metilo de ácido {1- [4-(Bencilcarbamoiometoxi)-2-metilfenil]-sulfamoil}- acético

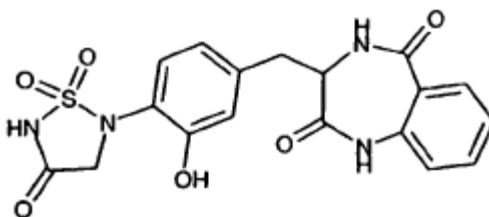
A una solución de 406 mg (1.22 mmol) del compuesto E del título, ácido N-sulfamoil- N-(4-(metoxicarbonilmetilamino)- 3-metilfenoxi- acético, 234 mg (1.22 mmol) de EDCI y 167 mg (1.22 mmol) de HOAt en 4 mL de DMF se agregan 131 mg (1.22 mmol) de bencilamina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h, luego se agrega EtOAc. La mezcla orgánica se lava con 10% de NaHCO₃ acuoso, HCl acuoso 1 N, agua y solución salina. La solución orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y el solvente se elimina bajo presión reducida. El aceite residual se somete a cromatografía utilizando 15% de EtOAc en CH₂Cl₂ luego 50% de EtOAc en CH₂Cl₂ como el eluyente para dar éster de metilo de ácido {1- [4-(bencilcarbamoiometoxi)-2-metilfenil]-sulfamoil}- acético como una espuma: ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 8.46, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 5H), 6.82 (d, J = 2.94, 1H), 6.72 (dd, J = 11.39, 2.94, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.88, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); [M- 1]- = 420.

G. N-Bencil-2- [3-metil-4-(1,1,4- Trioxo- [1,2,5] tiadiazolidin- 2-il)-fenoxi]- acetamida

A una solución de 180 mg (0.427 mmol) del compuesto F del título éster de metilo de ácido {1- [4-(bencilcarbamoiometoxi)-2-metilfenil] -sulfamoil}- acético en 2 mL de THF se agrega en forma de gota solución 1.0M de t-butóxido de potasio en THF (0.42 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 h y el solvente se elimina bajo presión reducida. A la goma resultante se agregan 3 mL de agua y la solución resultante se lava con MTBE. La capa acuosa se acidifica con HCl acuoso 2N y la mezcla se extrae con EtOAc. La solución orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y el solvente se elimina bajo presión reducida para dar N-bencil-2- [3-metil-4-(1,1,4-Trioxo- [1,2,5] tiadiazolidin- 2-il)-fenoxi]- acetamida como una espuma beige: punto de fusión = 70-90° C; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.43 - 7.25 (m, 7H), 6.94 (t, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.56 (d, J = 5.88, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.39 (s, 3H); [M-1]= 388; Anal. Calculado para C₁₈H₁₉N₃O₅S C, 55.52; H, 4.92; N, 10.79; Found: C, 55.45; H, 4.92; N, 10.50.

Ejemplo 44

3- [3-Hidroxi-4-(1,1,4- Trioxo- [1,2,5] tiadiazolidin- 2-il)- bencil]-3,4-dihidro-1H-benzo [1,4] diazepina-2,5- diona



A. 3-Benciloxi-4-nitro-benzaldehído

3-Hidroxi-4-nitro-benzaldehído (4.68g, 28 mmol) se disuelve en DMF (27 mL) y a la solución se agrega con agitación carbonato de potasio en polvo (4.27 g, 30.1 mmol) y bromuro de bencilo (3.34 mL, 28.1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche, se diluye con agua (200 mL) y se extrae tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavan con 10% fr carbonato de potasio y solución salina, se secan sobre MgSO₄ anhidro, se decoloran con carbón, se filtra y se evapora para dar 3-benciloxi-4-nitro-benzaldehído como un aceite que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

B. alcohol 3-Benciloxi-4-nitro- bencilico

a una solución fría (hielo-agua) del compuesto A del título, 3-benciloxi-4-nitrobenzaldehído (6.13 g, 23.8 mmol) en metanol (60 mL) se agrega en porciones con agitación borohidruro de sodio (906 mg, 24 mmol) y la mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evapora hasta secado en presión de aspirador y el residuo se tritura con HCl acuoso 2N y se extrae 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavan con solución salina, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora para dar alcohol 3-benciloxi-4-nitro- bencilico que se solidifica en reposo a temperatura ambiente bajo vacío.

C. éster de ácido p-tolueno sulfónico de 3-Benciloxi-4-nitro-alcohol bencílico p

Una solución del compuesto B del título, alcohol 3-benciloxi-4-nitro- bencílico (0.519 g, 2 mmol) en THF (8 mL) se enfría a 0° C con agitación bajo nitrógeno y se agrega bis (trimetilsilil) - amida de litio (1 M en hexano, 2 mL, 2 mmol) en forma de gota durante un periodo de 5 min. La mezcla se agita a 0° C durante 15 min y cloruro de p-tolueno sulfonilo (382 mg, 2 mmol) se agrega todo de una vez. La mezcla se agita a 0° C durante 15 min y se detiene con NH₄Cl acuoso saturado (5 mL). La mezcla se extrae dos veces con EtOAc y los extractos se lavan con agua y solución salina, luego se secan sobre MgSO₄ anhidro, se filtran y se evaporan para dar éster de ácido p- tolueno sulfónico de alcohol 3-benciloxi-4-nitro- bencílico como un aceite viscoso: ¹H-RMN δ 7.78 (m, 3H), 7.5-7.3 (m, 7H), 7.05 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 5.2 (s, 2H), 5.08, (s, 2H) 2.42 (s, 3H).

10 D. yoduro de 3-Benciloxi-4-nitro-bencilo

A una solución del compuesto C del título, 3éster de ácido tolueno sulfónico de -benciloxi-4-nitro-alcohol bencílico (8.57 g, 20.7 mmol) en acetona (126 mL) se agrega con agitación una solución de yoduro de sodio (7.77 g, 51.8 mmol) en acetona (63 mL) todos una vez. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche y se evapora. El residuo se tritura con agua, se extrae dos veces con EtOAc y los extractos se lavan con agua y solución salina, luego se secan sobre MgSO₄ anhidro y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice (2x10 cm, on EtOAc-hexano, 1:1) para dar el yoduro 3-benciloxi-4- nitro-bencilo que se solidifica en reposo a temperatura ambiente: ¹H-RMN δ 7.81 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 4.39 (s, 2H).

E. éster de dimetilo de ácido 2-(3-Benciloxi-4-nitro-bencil)-2- t-butoxicarbonilamino- malónico

Hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 729 mg, 18.22 mmol) se lava dos veces con hexano seco y se suspende en DMF (15 mL). A la suspensión se agrega en forma de gota una solución de éster dedimetilo de ácido t-butoxicarbonilamino- malónico (4.92 g, 19.9 mmol) en DMF (15 mL) durante un periodo de 10 min. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 40 min y una solución del compuesto D del título, yoduro de 3-benciloxi-4-nitro-bencilo (6.23 g, 16.9 mmol) en DMF (15 mL) se agrega en forma de gota durante un periodo de 10 min y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluye con agua (200 mL) y se extrae 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavan con agua y solución salina, se secan sobre MgSO₄ anhidro, se filtran y se evaporan. El residuo se cristaliza a partir de éter -hexano para dar éster de dimetilo de ácido 2-(3-benciloxi-4-nitro-bencil)- 2- t-butoxicarbonilamino- malónico: punto de fusión = 114-116° C.

F. éster de metilo de ácido 3-(3-Benciloxi-4-nitro-fenil)-2-t-butiloxicarbonilamino- propiónico

A una solución del compuesto E del título, éster de dimetilo de ácido 2-(3-benciloxi-4-nitro-bencil)-2- t-butoxicarbonilamino- malónico (6.98 g, 14.3 mmol) en DMSO (68 mL) y agua (1.46 mL) se agrega cloruro de sodio (0.85 g, 14.6 mmol) y la mezcla se calienta gradualmente a 150° C durante 1 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua (300 mL) y se extrae 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavan con agua y solución salina, se secan sobre MgSO₄ anhidro, se decoloran con carbón, se filtra y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía (columna de gel de sílice, 6x30 cm, on EtOAc-hexano 1:1) para dar éster de metilo de ácido 3-(3-Benciloxi-4-nitro-fenil)-2-tert-butiloxicarbonilamino-propiónico como un sólido cristalino: punto de fusión = 104-105° C.

G. éster de metilo de ácido 3-(3-Benciloxi-4-nitro-fenil)-2-amino -propiónico

Una solución del compuesto F del título, éster de metilo de ácido 3-(3-benciloxi-4-nitro-fenil)-2- t-butiloxicarbonilamino-propiónico (733 mg, 1.7 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂- ácido trifluoroacético (1:1, 7 mL) se agita a temperatura ambiente durante 30 min, luego se evapora. El residuo se particiona entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae una vez más con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre MgSO₄ anhidro, se filtran y se evaporan para dar éster de metilo de ácido 3-(3-benciloxi-4-nitro-fenil)- 2-amino -propiónico como un aceite amarillo viscoso.

45 H éster de metilo de ácido 2-(2-amino -benzoilamino)-3-(3-benciloxi-4-nitro-fenil)-propiónico

Una mezcla del compuesto G del título, éster de metilo de ácido 3-(3-benciloxi-4-nitro-fenil)-2-amino -propiónico (597 mg, 1.7 mmol), anhídrido isotónico (278 mg, 1.7 mmol) y piridina (5 mL) se calienta con agitación a 80° C durante 7 h y se deja enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evapora hasta secado, el residuo se disuelve en EtOAc y la solución se lava con agua y solución salina, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía (columna de gel de sílice, 3x20 cm, on EtOAc-hexano-metanol, 8:12:2) para dar éster de metilo de ácido 2-(2-amino -benzoilamino)- 3-(3-benciloxi-4-nitro-fenil)-propiónico: ¹H-RMN δ 7.815 (d, 1H), 6.294 (s, 1H), 6.825 (d, 1H), 7.384-7.206 (m, 7H), 6.699-6.577 (m, 3H), 5.532 (br s, 2H), 5.093-5.039 (m, 3H), 3.749 s, 3H), 3.403-3.175 (m, 2H).

I. ácido 2-(2-amino -benzoilamino)-3-(3-benciloxi-4-nitro-fenil)-propiónico

5 A una solución del compuesto H del título, éster de metilo de ácido 2-(2-amino -benzoilamino)-3-(3-benciloxi-4-nitro-fenil)-propiónico (388 mg, 0.863 mmol) en metanol (8 mL) se agrega NaOH acuoso 1N (1.73 mL, 1.73 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h y se evapora. El residuo se disuelve en agua (20 mL) y la solución se lava dos veces con EtOAc. La capa acuosa se neutraliza con HCl acuoso 1N (1.73 mL) y se extrae tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavan con solución salina, se secan sobre MgSO₄ anhidro, de descolorizan con carbón, se filtra y se evapora para dar ácido 2-(2-amino -benzoilamino)-3-(3-benciloxi-4-nitro-fenil)-propiónico como un aceite amarillo viscoso: [M+1]⁺ = 436, [M-1]⁻ = 434.

J. 3-(3-Benciloxi-4-nitro-bencil)-3,4-dihidro-1H-benzo [1,4] diazepina-2,5- diona

10 A una solución del compuesto I del título, ácido 2-(2-amino -benzoilamino)-3-(3-benciloxi-4-nitro-fenil)- propiónico (317 mg, 0.728 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agrega HOBt (111.5 mg, 0.728 mmol) y clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDAC.HCl, 140 mg, 0.72 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h y se evapora. El residuo se particiona entre EtOAc y agua y la solución orgánica se lava con HCl acuoso 1 N, agua, NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se descoloriza y se evapora a un pequeño volumen. El producto precipitado se recolecta mediante filtración y se seca para dar 3-(3-benciloxi-4-nitro-bencil)-3,4-dihidro-1H-benzo [1,4] diazepina-2,5- diona: punto de fusión = 243-245° C.

K. 3-(4-amino -3-benciloxi-bencil)-3,4-dihidro-1H-benzo [1,4] diazepina-2,5- diona

20 Una solución del compuesto J del título, 3-(3-benciloxi-4-nitro-bencil)-3,4-dihidro-1H-benzo [1,4] diazepina-2,5- diona (196 mg, 0.47 mmol) en EtOAc- metanol (1:1, 44 mL) se hidrogena sobre óxido de platino (22 mg) a presión atmosférica durante 1 h. El catalizador se filtra y el filtrado se evapora hasta secado para dar 3-(4-amino -3-benciloxibencil)- 3,4-dihidro-1H-benzo [1,4] diazepina-2,5- diona como una espuma: [M+1]⁺ = 388.

L. éster de etilo de ácido 2-Benciloxi-4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [1,4] diazepin-3-ilmetil)-fenilamino]-acético

25 A una solución del compuesto K del título, 3-(4-amino -3-benciloxi-bencil)-3,4-dihidro-1H-benzo [1,4] diazepina- 2,5- diona (190 mg, 0.47 mmol) en THF (1 mL) se agrega glioxolato de etilo (50% en tolueno, 0.120 mL, 0.61 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluye con ácido metanol- acético (9:1, 4 mL) y cianoborohidruro de sodio sólido (32 mg, 0.52 mmol) se agrega una vez y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evapora hasta secado el residuo se extrae con EtOAc, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, y solución salina, se seca y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía (columna de gel de sílice, 2x20 cm, on EtOAc-hexano- metanol 6:4:1) para dar éster de etilo de ácido 2- benciloxi-4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [1,4] diazepin-3-ilmetil)-fenilamino]- acético como un sólido cristalino blanco: punto de fusión = 156-158° C.

M. éster de etilo de ácido N- [2-Benciloxi-4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [1,4] diazepin-3-ilmetil)-fenil]-N- [t-butiloxicarbonilaminosulfonil]- amino- acético r

35 Una solución de cloruro de t -butiloxicarbonilamino sulfonilo en CH₂Cl₂ (solución 1 M) se prepara al disolver alcohol t-butílico (0.35 mL, 3.66 mmol) en CH₂Cl₂ (2.6 mL), enfriando la solución a 0° C, agregando en forma de gota con agitación isocianato de clorosulfonilo (0.32 mL, 3.68 mmol) y agitando la mezcla a 0° C durante 1 h. El reactivo anterior (0.314 mL, 0.314 mmol) se agrega en forma de gota a una solución del compuesto L del título, éster de etilo de ac 2-benciloxi-4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [1,4] diazepin- 3-ilmetil)-fenilamino]- acético (92 mg, 0.194 mmol en CH₂Cl₂ (2 mL) a 0° C con agitación. La solución resultante se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se diluye con CH₂Cl₂, se lava con agua, HCl acuoso 1 N, NaHCO₃ acuoso saturado, y solución salina, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora para dar éster de etilo de ácido N- [2-benciloxi-4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [1,4] diazepin-3-ilmetil)-fenil]-N- [t-butiloxicarbonilaminosulfonil]-amino - acético: [M+1]⁺ = 653.

45 N. éster de etilo de ácido N- [2-Benciloxi-4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [1,4] diazepin-3-ilmetil)-fenil]-N- [aminosulfonil]- amino- acético

50 El compuesto M del título, éster de etilo de ácido N- [2-benciloxi-4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [1,4] diazepin-3-ilmetil)- fenil]-N- [t-butiloxicarbonilaminosulfonil]-amino - acético (124 mg, 0.19 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂-TFA-trietilsilano (2.5:7:0.5, 1.5 mL) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se evapora. El residuo se disuelve en EtOAc y la solución se lava dos veces con NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora para dar éster de etilo de ácido N- [2-benciloxi-4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [1,4] diazepin-3-ilmetil)- fenil]-N- [aminosulfonil]-amino - acético como una espuma: [M+1]⁺ = 553.

O. 3- [3-Benciloxi-4-(1,1,4- Trioxo- [1,2,5] tiadiazolidin- 2-il)- bencil]-3,4-dihidro-1H-benzo [1,4] diazepina-2,5- diona

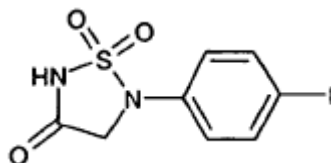
A una solución del compuesto N del título, éster de etilo de ácido N- [2-benciloxi-4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [1,4] diazepin- 3-ilmetil)-fenil]-N- [aminosulfonil]-amino - acético (93 mg, 0.168 mmol) en THF se enfría a 0° C y se trata en forma de gota con una solución de t-butoxido de potasio en THF (1M, 0.244 mL, 0.244 mmol). Después de agitación a 0° C durante 30 min se agrega solución de t-butoxido de potasio adicional y se continúa la agitación durante otra hora. La suspensión resultante de sólidos finos se centrifuga, se decanta el sobrenadante y la torta de sólidos se suspende en EtOAc y se centrifuga. Se decanta el sobrenadante y la torta de sólidos se tritura con EtOAc y HCl acuoso 2N. La capa de EtOAc se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se descoloriza con carbón, se filtra y se evapora para dar 3- [3-benciloxi- 4-(1,1,4- Trioxo- [1,2,5] tiadiazolidin- 2-il)- bencil]-3,4-dihidro-1H-benzo [1,4] diazepina-2,5- diona como una espuma: [M+1]⁺ = 507.

P. 3- [3-Hidroxi-4-(1,1,4- Trioxo- [1,2,5] tiadiazolidin- 2-il)- bencil]-3,4-dihidro-1H-benzo [1,4] diazepina-2,5- diona

Una solución de 3- [3-benciloxi-4-(1,1,4- Trioxo- [1,2,5] tiadiazolidin- 2-il)- bencil]-3,4-dihidro-1H-benzo [1,4] diazepina- 2,5- diona (452 mg, 0.89 mmol) en ácido etanol- acético (2:1, 12 mL) se hidrogena durante 10% de catalizador de paladio sobre carbón (106 mg) a 50 psi durante 24 h. El catalizador se filtra y el filtrado se evapora hasta secado. El residuo se purifica mediante LC-MS, sobre un instrumento Gilson-Micromass utilizando una columna Fenomenex Luna, 5µ, 60x21.2 mm, C-8, un gradiente de 5% a 100% durante 8 min con solvente A (agua, 0.1 % de ácido trifluoroacético) y B (MeCN, 0.1% de ácido trifluoroacético) con índice de flujo 20 mL/min, detector UV a 215 nm y ajuste de voltaje de cono a 30 V. La purificación se conduce con diversas series con 50 mg de material crudo que se va a utilizar en cada serie (aproximadamente 16 series). Las fracciones puras se agrupan y se evaporan hasta secado, el residuo se disuelve en agua-MeCN y la solución se filtra y el filtrado se concentra para dar 3- [3-hidroxi-4-(1,1,4- Trioxo- [1,2,5] tiadiazolidin- 2-il)- bencil]-3,4-dihidro-1H-benzo [1,4] diazepina-2,5- diona como un sólido amorfo: punto de fusión = 180° C; [M+1]⁺ = 417.

Ejemplo 45

5-(4- Yodo-fenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona



A. éster de metilo de N-(2-Trimetilsililetoxicarbonil- sulfamoil) -N-(4- Yodo-fenil) glicina

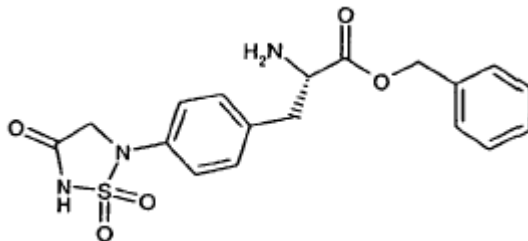
Se agrega Clorosulfonilisocianato (3.97 mL, 45.6 mmol) a CH₂Cl₂ (50 mL) en un matraz Schlenk 300 mL seco de 300 mL bajo balón de argón, y se enfría con agitación en un baño de hielo/ sal/ agua. Se agrega trimetilsililetoxicarbonil (6.53 mL, 45.6 mmol) a esta solución y se agita mientras que se mantiene el enfriamiento durante 1 h. Luego una solución de éster de metilo de ácido (4-yodofenilamino) acético (4.43 g, 15.2 mmol, obtenida mediante alquilación de 4-yodoanilina utilizando el método de Tohru Fukuyama et. al., Tet. Lett. 1997, 38 (33), 5831-34) y TEA (8.69 mL, 62.32 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) se canula rápidamente en esta solución agitada, enfriada mencionada anteriormente. Después de 30 min, la reacción se vierte en 400 mL de HCl acuoso 1 N y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con HCl acuoso 1 N, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre una columna de 110 g gel de sílice RediSep (Isco Inc.) con una elución de gradiente 30 mL/min de 5:95 (EtOAc:CH₂Cl₂) a 10:90 durante 15 min. Las fracciones que contienen producto se combinan y se evaporan para dar un aceite que sobre reposo en un alto vacío se solidifica para producir éster de metilo de N-(2-trimetilsililetoxicarbonil- sulfamoil) -N-(4-yodofenil) glicina como un sólido amarillo.

B. 5-(4- Yodo-fenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

Se agrega Fluoruro de tetrabutilamonio (6.39g, 24.48 mmol) a una solución del compuesto de A del título, éster de metilo de N-(2-trimetilsililetoxicarbonil- sulfamoil) -N-(4- Yodo-fenil) glicina (3.15 g, 6.12 mmol) en tetrahidrofurano destilado fresco (60 mL). La reacción se agita bajo argón y se calienta a 90° C. La reacción se monitorea por HPLC de fase inversa (YMC CombiScreen Pro C18, 50 x 4.6 mm I.D., tamaño de partícula S-5 micras, 12 nM) eluyendo a 3 mL/min con un gradiente de 90:10 (0.1% de TFA en agua: MeCN) a 10:90 a 7.0 min. El material de partida tiene un tiempo de retención de 4.88 min y el producto tiene un tiempo de retención de 2.83 min. Después de 24 h, la reacción se vierte en 500 mL de HCl acuoso 1N y se extrae con EtOAc. La solución orgánica se trata con Na₂SO₄ y carbón, se filtra a través de celita y se concentra para dar un aceite. La cristalización a partir de EtOAc/hexano (y algo de carbón adicional) produce 5-(4- Yodo-fenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un polvo amarillo claro: punto de fusión = 191-193° C, [M-H]⁻ = 336.8.

Ejemplo 46

Éster de bencilo de ácido (S)-2-amino -3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)fenil]- propiónico



A. 5-(4- Yodo-fenil)-2-(4-metoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

5 El compuesto del título del Ejemplo 45, 5-(4- Yodo-fenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (355.9 mg, 1.05 mmol) se disuelve en THF (20 mL) en un frasco tapado con tapón con capacidad de 40 mL, y se agita bajo balón de argón. Se agrega trifetilfosfina (552 mg, 2.11 mmol) como un sólido y se agita hasta que se disuelve, se agrega luego 4-
10 metoxialcohol bencilico (0.156 mL, 1.26 mmol) mediante jeringa. La reacción agitada se enfría en un baño de hielo, y se agrega lentamente azodicarboxilato de disopropilo (0.415 mL, 2.11 mmol) en forma de gota mediante jeringa. Después de dos h, la reacción se concentra en vacío y el residuo se toma en CH₂Cl₂. La cromatografía sobre una columna 35 g gel de sílice RediSep (Isco, Inc.) con una elución de gradiente 30 mL/min de 10:90 (EtOAc:hexano) a 30:70 durante 15 min da 5-(4- Yodo-fenil)-2-(4-metoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 3.80 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.89 (d, J = 7.5, 2H, aril), 7.03 (d, J = 7.5, 2H), 7.41 (d, J = 7.5, 2H), 7.73 (d, J = 7.5, 2H).

15 B. éster de bencilo de ácido (S)-2-t-Butoxicarbonilamino-3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin-2-il]-fenil}-propiónico

Sobre lámina de zinc (99.9% Aldrich 35,602-6, 775 mg, 11.85 mmol) cortada en pequeñas piezas se agrega DMF (destilado fresco de CaH₂ bajo argón, 4.5 mL) y 1,2-dibromoetano (0.033 mL, 0.38 mmol) bajo argón. La mezcla se calienta a 50° C durante 10 min, luego se deja enfriar y se agrega cloruro de trimetilsililo (0.19 mL, 0.153 mmol). La
20 reacción se agita durante 25 min y se agrega una solución de éster de bencilo de ácido (R)-2- t-butoxicarbonilamino-3- Yodo-propiónico (Fluka, 2.18 g, 5.37 mmol) en DMF (10 mL). Después de 15 min, la mezcla se decanta en una solución del compuesto de A del título, 5-(4- Yodo-fenil)- 2-(4-metoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (1.75 g, 3.82 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (232.5mg, 0.764 mmol) y tris (dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (175 mg, 0.191 mmol) en DMF (13 mL). Después de agitación durante 1.5 h, la mezcla de reacción resultante se vierte en una
25 mezcla de cloruro de amonio acuoso saturado (200 mL) y agua (200 mL) y se extrae con EtOAc (2 x 250 mL). La solución orgánica se lava con agua (1 x 200 mL) y solución salina (1 x 200 mL), luego se filtra a través de celita para eliminar un precipitado gris fuerte. El filtrado se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra para dar un aceite rojo marrón oscuro. Este se somete a cromatografía sobre una columna 110 g gel de sílice RediSep (Isco, Inc.) con una elución de gradiente 30 mL/min de 0:100 (EtOAc:CH₂Cl₂) a 10:90 durante 25 min. Las fracciones que
30 contienen producto se combinan y se concentran para producir éster de bencilo de ácido (S)-2- t-butoxicarbonilamino-3-{4- [5-(4-metoxibencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-propiónico como un sólido blanco después de trituración con Et₂O: [M+NH₄]⁺ = 627.0, [M-HCO₂]⁻ = 654.1.

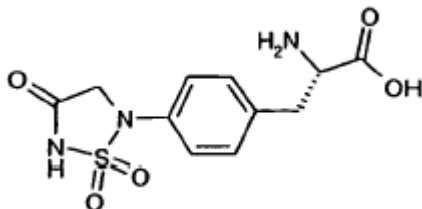
C. éster de bencilo de ácido (S)-2-amino -3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)fenil]- propiónico

35 El compuesto B del título, éster de bencilo de ácido (S)-2- t-butoxicarbonilamino-3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}- propiónico (40 mg, 0.066 mmol) se disuelve en TFA (1.32 mL) que contiene t-butildimetilsilano (0.033 mL, 0.198 mmol) en un frasco de 1 dram. La reacción se monitorea por HPLC de fase inversa (YMC CombiScreen Pro C18, 50 x 4.6 mm I.D., tamaño de partícula S-5 micras, 12 nM) eluyendo a 3 mL/min con un gradiente de 90:10 (0.1 % de TFA en agua: MeCN) a 10:90 a 7.0 min. El material de partida tiene un tiempo de retención de 4.97 min y un nuevo pico tiene un tiempo de retención de 3.09 min, el material de partida sin el
40 grupo t-butoxilcarbonilo como un "intermedio", [M+H]⁺ = 510. Después de 25 min a temperatura ambiente, la reacción se calienta a 80° C durante unos 25 min adicionales. Un nuevo pico mediante HPLC tiene un tiempo de retención de 2.02 min, que corresponde al producto deseado. La reacción se enfría, se filtra a través de florisil para eliminar un precipitado negro y se concentra sobre un Savant SpeedVac. El residuo resultante se tritura con Et₂O para dar un sólido blanco. Este material se purifica sobre una columna HPLC de fase inversa preparativa (YMC CombiPrep Pro C18, 50 x 20 mm I.D., tamaño de partícula S-5 micras, 12 nM) en dos alícuotas iguales y se eluye a
45 30 mL/min con un gradiente de 90:10 (0.1 % de TFA en agua:MeCN) 10:90 durante 5.0 min, luego se mantiene a 10:90 hasta 7 min. Las fracciones que contienen producto se combinan y se concentran sobre un Savant SpeedVac

para producir éster de bencilo de ácido (S)-2-amino -3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propiónico como una espuma blanca: [M-1] = 388.0.

Ejemplo 47

ácido (S)-2-amino -3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propiónico



5

A. ácido (S)-2- t-Butoxicarbonilamino-3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil]- propiónico

El compuesto B del título en el Ejemplo 46, éster de bencilo de ácido (S)-2- t-butoxicarbonilamino-3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil]-propiónico (107 mg, 0.176 mmol) se disuelve en una mezcla 1:1 de EtOAc: EtOH (50 mL) en una botella Parr de 200 mL. Se agrega 10% de paladio sobre carbono (30 mg) como un sólido y la mezcla de reacción se hidrogena sobre un aparato agitador Parr a 41 psi de hidrógeno durante 2.5 h. La mezcla de reacción se filtra a través de celita y se concentra en vacío para dar ácido (S)-2- t-butoxicarbonilamino-3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil]-propiónico como una espuma blanca: [M-H] = 518.1.

10

B. ácido (S)-2-amino -3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propiónico

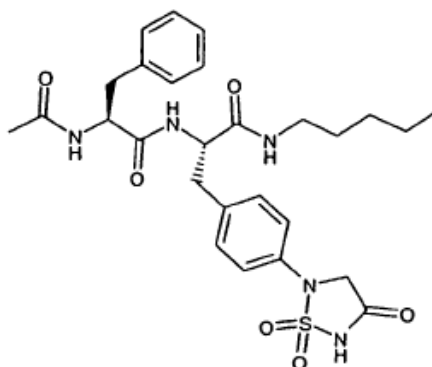
15 El compuesto A del título, ácido (S)-2- t-butoxicarbonilamino-3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil]- propiónico (84.5 mg, 0.163 mmol) se disuelve en TFA (3.26 mL) que contiene t-butildimetilsilano (0.081 mL, 0.498 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se monitorea por HPLC de fase inversa (YMC CombiScreen Pro C18, 50 x 4.6 mm I.D., tamaño de partícula S-5 micras, 12 nM) eluyendo a 3 mL/min con un gradiente de 90:10 (0.1% de TFA en agua:MeCN) a 10:90 durante 7.0 min. El material de partida tiene un tiempo de retención de 3.85 min. Después de 20 min a temperatura ambiente, la reacción se calienta a 80° C durante unos 45 min adicionales. Un nuevo pico mediante HPLC tiene un tiempo de retención de 0.52 min, que corresponde al producto deseado. La reacción se enfría, se filtra a través de florisil para eliminar un precipitado negro y se concentra sobre un Savant SpeedVac. El residuo resultante se tritura con Et₂O para dar un sólido blanco. Este material se purifica sobre una columna HPLC de fase inversa preparativa (YMC CombiPrep Pro C18, 50 x 20 mm I.D., tamaño de partícula S-5 micras, 12 nM) en dos alícuotas iguales y se eluye a 30 mL/min con un gradiente de 100:0 (0.1% de TFA en agua:MeCN) a 70:30 durante 5.0 min, luego a 10: 90 por 7 min. Las fracciones que contienen producto se combinan y se concentran sobre un Savant SpeedVac, luego se trituran con 10% de dimetilsulfóxido (DMSO) en MeCN para producir ácido (S)-2-amino -3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propiónico como un sólido blanco: [M-1] = 298.0.

20

25

30 Ejemplo 48

(S)-2-Acetilamino -N-((S)-1-pentilcarbamoil- 2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-etil)-3-fenil-propionamida



A. éster de t- butilo de ácido ((S)-2-{4- [5-(4-Metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-1-pentilcarbamoil- etil)- carbámico

Se agregan HOBt (27 mg, 0.175 mmol), pentil amina (0.020 mL, 0.175 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (37 mg, 0.192 mmol) a una solución de un compuesto del título en el Ejemplo 47, ácido (S)- 2- t-butoxicarbonilamino-3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-propiónico (91 mg, 0.175 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentra y el producto se toma en EtOAc, se lava con HCl acuoso 1N, NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina. La solución orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra para dar un sólido blanco. La cromatografía sobre una columna de 10 g gel de sílice RediSep (Isco Inc.) con una elución de gradiente 30 mL/min de 30:70 (EtOAc:hexano) a 60:40 durante 10 min produce éster de t- nutilo de ácido ((S)- 2-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-1-pentilcarbamoil- etil)- carbámico como un sólido blanco: [M+1]⁺ = 589.

B. (S)-2-amino -3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-N-pentil- propionamida

Una solución del compuesto A del título, éster de t- butilo de ácido ((S)-2-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}- 1-pentilcarbamoil- etil)- carbámico (64 mg, 0.108 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se trata con TFA (1 mL). Después de 20 min, el solvente se evapora bajo corriente de nitrógeno. El residuo se particiona entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, y la solución orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra para producir (S)-2-amino -3-{4- [5-(4-metoxibencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-N-pentil- propionamida como un sólido blanco: [M+1]⁺ = 489.

C. (S)-2-Acetilamino -N-((S)-2-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-1-pentilcarbamoil- etil)-3-fenil- propionamida

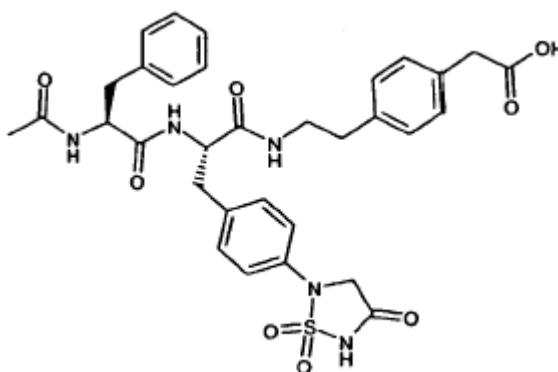
Se agregan HOBt (16 mg, 0.102 mmol), ácido (S)-2-Acetilamino -3-fenil- propiónico (21 mg, 0.102 mmol) y EDCI (21 mg, 0.112 mmol) a una solución del compuesto B del título, (S)-2-amino -3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-N-pentilpropionamida (50 mg, 0.102 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2.5 h, luego se concentra. El residuo se toma en EtOAc, se lava con HCl acuoso 1 N, NaHCO₃ saturado y solución salina, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra para producir (S)-2-Acetilamino -N-((S)-2-{4- [5-(4-metoxibencil)- 1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-1-pentilcarbamoil- etil)-3-fenil- propionamida como una espuma blanca: [M+1]⁺ = 678.

D. (S)-2-Acetilamino -N-((S)-1-pentilcarbamoil- 2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-etil)- 3-fenil- propionamida

Una solución del compuesto C del título, (S)-2-Acetilamino -N-((S)-2-{4- [5-(4-metoxi-bencil)- 1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-1-pentilcarbamoil- etil)-3-fenil- propionamida (49 mg, 0.07 mmol) en TFA (1.4 mL) que contiene t-butildimetilsilano (0.035 mL, 0.21 mmol) se calienta a 80° C durante 1 h. La reacción se concentra bajo corriente de nitrógeno para dar un aceite que se toma en 60% de MeCN en agua. Se agrega agua (1 mL), y la mezcla se filtra a través de un filtro Acrodisco de 0.1 micras. La mezcla resultante se carga sobre una columna HPLC de fase inversa preparativa (YMC CombiPrep Pro C18, 50 x 20 mm I.D., tamaño de partícula S-5 micras, 12 nM) en tres alícuotas y se eluye a 30 mL/min con un gradiente de 90:10 (0.1% de TFA en agua:MeCN) a 10:90 durante 5 min. Luego se mantiene a 10:90 hasta 7 min. Las fracciones que contienen producto se combinan y se concentran sobre un Savant SpeedVac para producir (S)-2-Acetilamino -N-((S)-1-pentilcarbamoil- 2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-etil)-3-fenil- propionamida como un sólido blanco: [M-1]⁻ = 556.

40 Ejemplo 49

[4-(2-((S)-2-((S)-2-Acetilamino -3-fenil-propionilamino)-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-propionilamino)-etil)-fenil]- acético



A. éster de bencilo de ácido (S)-2-amino -3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-propiónico

5 El compuesto B del título en el Ejemplo 46, éster de bencilo de ácido (S)-2- t-butoxicarbonilamino-3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}- propiónico (100 mg, 0.164 mmol) se disuelve en una mezcla de TFA (3.28 mL) y t-butil-dimetilsilano (0.082 mL, 0.492 mmol) y después de 5 min el frasco se coloca sobre un Savant SpeedVac para eliminar solventes. El residuo se tritura con Et₂O para dar un sólido blanco. Este se disuelve en CH₂Cl₂ y se lava con 5% de solución de NaHCO₃ acuosa, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora para producir éster de bencilo de ácido (S)-2-amino -3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-propiónico como un aceite.

B. éster de bencilo de ácido (S)-2-((S)-2-Acetilamino -3-fenil-propionilamino)-3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-propiónico

15 El compuesto A del título, éster de bencilo de ácido (S)-2-amino -3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}- ácido propiónico 79 mg, 0.155 mmol) y ácido (S)-2-Acetilamino -3-fenil- propiónico (33.7 mg, 0.162 mmol) se disuelven en CH₂Cl₂ (3.1 mL). Se agrega HOBt (24.8 mg, 0.162 mmol) como un sólido, seguido por EDCI (31.0 mg, 0.162 mmol) y TEA (0.023 mL, 0.162 mmol) en una suspensión de CH₂Cl₂ (1 mL). Después de 1 h, se agrega EtOAc (100 mL) y la mezcla se lava tres veces con HCl acuoso 2N (50 mL) seguido por NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La capa de EtOAc se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra para producir éster de bencilo de ácido (S)-2-((S)-2-Acetilamino -3-fenil-propionilamino)- 3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}- propiónico como un polvo blanco.

C. ácido (S)-2-((S)-2-Acetilamino -3-fenil-propionilamino)-3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin-2-il]-fenil}- propiónico

25 El compuesto B del título, éster de bencilo de ácido (S)-2-((S)-2-Acetilamino -3-fenil-propionilamino)-3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}- propiónico (104.3 mg, 0.149 mmol) se disuelve en EtOAc:EtOH (50:50 ; 250 mL) y se coloca en una botella de Agitador Parr junto con 10% de paladio sobre carbono (30 mg). Se evacua este gas en la botella y se reemplaza con hidrógeno a 45 psi y se agita durante 1.5 h. La mezcla de reacción se filtra a través de celita y se concentra para producir ácido (S)-2-((S)-2-Acetilamino -3-fenil-propionilamino)-3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}- propiónico como una espuma amarillo claro.

30 D. éster de t- butilo de ácido {4- [2-((S)-2-((S)-2-Acetilamino -3-fenil-propionilamino)-3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-propionilamino) -etil]-fenil}- acético

35 El compuesto C del título, ácido (S)-2-((S)-2-Acetilamino -3-fenil-propionilamino)-3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}- propiónico (83.4 mg, 0.137 mmol) se disuelve en DMF (2 mL) y una solución de éster de t - butilo de ácido [4-(2-amino -etil) fenil]- acético (32.2 mg, 0.137 mmol) en CH₂Cl₂ (0.5 mL) se agrega seguido por una solución de HOBt (21.9 mg, 0.143 mmol) en DMF:CH₂Cl₂ (50:50, 0.5 mL), y finalmente EDCI (27.6 mg, 0.143 mmol) y TEA (0.020 mL, 0.143 mmol) como una suspensión en CH₂Cl₂ (0.5 mL). La reacción se mezcla bien para dar una solución homogénea. Después de 3 h, se agrega EtOAc (100 mL) y la reacción se lava tres veces con HCl acuoso 2N (50 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La capa de EtOAc se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra para producir éster de t- butilo de ácido {4- [2-((S)-2-((S)-2- Acetilamino -3-fenil-propionilamino)-3-{4- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-propionilamino)- etil]-fenil}- acético como un aceite.

E. [4-(2-((S)-2-((S)-2-Acetilamino -3-fenil-propionilamino)-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-propionilamino)-etil)-fenil]- acético

5 El compuesto D del título, éster de t- butilo de ácido {4- [2-((S)-2-((S)-2-Acetilamino -3-fenil-propionilamino)-3-{4- [5-
(4-metoxi-bencil)- 1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil]-propionilamino) -etil]-fenil]- acético (85.4 mg, 0.103
10 mmol) se disuelve en TFA (2.07 mL) que contiene t-butildimetisilano (0.051 mL, 0.309 mmol) y se calienta en un
frasco sellado a 80° C durante 1 h. El solvente se elimina sobre un Savant SpeedVac, y la trituración con Et₂O
produce un sólido blanco que se disuelve en DMSO:agua (1:6, 12 mL) y se carga en una columna HPLC de fase
inversa preparativa (YMC CombiPrep Pro C18, 50 x 20 mm I.D., tamaño de partícula S-5 micras, 12 nM) en cinco
alícuotas y se eluye a 30 mL/min con un gradiente de 90:10 (0.1% de TFA en agua:MeCN) a 10:90 durante 5 min.
Luego se mantiene a 10:90 hasta 7 min. Las fracciones que contienen producto se combinan y se concentran sobre
un Savant SpeedVac para dar [4-(2-((S)-2-((S)-2-Acetilamino -3-fenil-propionilamino)- 3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5-
tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propionilamino)-etil)-fenil]- acético como un polvo blanco: [M-1]⁻ = 648.22.

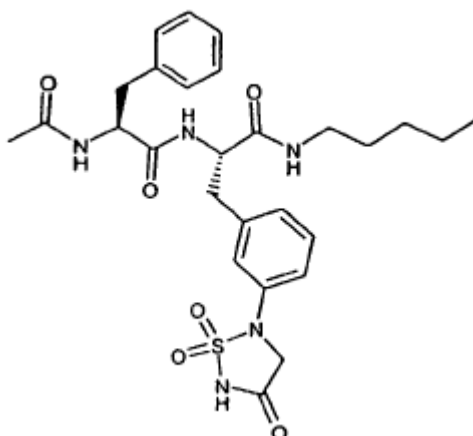
Ejemplo 50

Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga a los Ejemplos 48 y 49.

Ejemplo	Nombre Químico	MS [m/z]
50-1	(S)-2-Acetilamino -3-fenil-N-((S)-1-(4-fenil-butylcarbamoyl) -2- [4-(1,1,4- trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-etil)- propionamida	[M-H] ⁻ = 618
50-2	Ácido 2- [4-(2-Benzoylamino-2-{1-carbamoyl- 2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadi- azolidin-2- il) -fenil]-etilcarbamoyl)-etil)-fenoxi]- malónico	[M+1] ⁺ = 668
50-3	(S)-2-(Bifenil-4-sulfonilamino)-N-pentil-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propionamida	[M-1] ⁻ = 583
50-4	(S)-2-(Bifenil-4-sulfonilamino)-N-(4-fenil-butyl)-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propionamida	[M-1] ⁻ = 645
50-5	(S)-2-Bencenosulfonilamino-N-pentil-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadi- azolidin-2- il) -fenil]- propionamida	[M-1] ⁻ = 507
50-6	(S)-2-Bencenosulfonilamino-N-(4-fenil-butyl)-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propionamida	[M-1] ⁻ = 569
50-7	(S)-2-Bencenosulfonilamino-N-(3,3-difenil-propil)-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propionamida	[M-1] ⁻ = 631
50-8	(S)-2-Acetilamino -N- [(S)-2- [3-bromo-4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadi-azolidin- 2- il) -fenil]-1-(4-fenil-butylcarbamoyl) -etil]-3-fenilpropionamida	[M-1] ⁻ = 696, 698
50-9	(S)-2-((S)-2-Acetilamino -3-fenil-propionilamino)-3- [3-bromo-4-(1,1,4- Trioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-N-pentil- propionamida	[M+1] ⁺ = 636, 638
50-10	(S)-2-Bencenosulfonilamino-3- [3-bromo-4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2- il) -fenil]-N-(4-fenil-butyl)- propionamida	[M+1] ⁺ = 649,651

Ejemplo 51

15 (S)-2-Acetilamino -N-((S)-1-pentylcarbamoyl- 2- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-etil)-3-fenil- propionamida



A. éster de metilo de N-(2-Trimetilsililetoxicarbonil- sulfamoil) -N-(3- Yodo-fenil) glicina

A una solución (baño hielo/sal /agua) enfriada de clorosulfonilisocianato (3.23 mL, 37.1 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) se agrega trimetilsililetanol (5.32 mL, 37.1 mmol). Después de 1 h, se agrega una solución de éster de metilo de ácido (3-yodo-fenilamino)- acético (2.7 g, 9.28 mmol) (obtenida mediante alquilación de 3-yodoanilina utilizando el método de Tohru Fukuyama et. al., Tett. Lett. 38 (33) pp. 5831-34, 1997) y TEA (5.3 mL, 38.04 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) y la reacción se agita durante 2.5 h. La mezcla se vierte en 400 mL de HCl acuoso 1N y se extrae con EtOAc. La capa de EtOAc se lava con HCl acuoso 1N, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra. La cromatografía sobre una columna de 110 g gel de sílice RediSep (Isco Inc.) con una elución de gradiente 30 mL/min de 10:90 (EtOAc:hexano) a 40:60 durante 55 min da un aceite. La trituración con Et₂O produce éster de metilo de N-(2-trimetilsililetoxicarbonil- sulfamoil) -N-(3-yodofenil) glicina como un sólido blanco.

B. 5-(3- Yodo-fenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

Una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (5.88 g, 18.67 mmol) en THF (40 mL) se agrega una solución del compuesto de A del título, éster de metilo de N-(2-trimetilsililetoxicarbonil- sulfamoil) -N-(3- Yodo-fenil) glicina (2.33 g, 4.5 mmol) en THF (50 mL). La reacción se calienta a 90° C y se monitorea mediante HPLC de fase inversa (YMC CombiScreen Pro C18, 50 x 4.6 mm I.D., tamaño de partícula S-5 micras, 12 nM) eluyendo a 3 mL/min con un gradiente de 90:10 (0.1% de TFA en agua:MeCN) a 10:90 a 7.0 min. El material de partida tiene un tiempo de retención de 4.82 min y el producto tiene un tiempo de retención de 2.81 min. Después de 24 h, la reacción se vierte en 500 mL de HCl acuoso 1N y se extrae con EtOAc. La solución orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra para dar un sólido amarillo. Trituración con EtOAc/hexano produce 5-(3- yodo-fenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un sólido blanco: (M-H)⁻ = 336.9.

C. 5-(3- Yodo-fenil)-2-(4-metoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona

El compuesto B del título, 5-(3- Yodo-fenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (932 mg, 2.76 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (20 mL) en un frasco tapado con tapón de capacidad de 40 mL, se agita bajo balón de argón. Se agrega trifenilfosfina (1.47 g, 5.51 mmol) como un sólido y se agita hasta que se disuelve, luego se agrega alcohol 4-metoxibencílico (0.688 mL, 5.51 mmol) mediante jeringa. La reacción agitada se enfría en un baño de hielo, y se agrega lentamente azodicarboxilato de dietilo (0.867 mL, 5.51 mmol) en forma de gota mediante jeringa. La reacción se agita 16 h y luego se reenfría y se agrega más azodicarboxilato de dietilo (0.433 mL, 2.26 mmol). Después de 5h, la reacción se concentra en vacío, luego se toma en CH₂Cl₂ y se somete a cromatografía sobre una columna 35 g gel de sílice RediSep (Isco, Inc.) con una elución de gradiente 30 mL/min de 0:100 (EtOAc:CH₂Cl₂) durante 5min, luego a 5:95 durante 35 min. Las fracciones que contienen producto se combinan, concentran y recrystalizan con EtOAc/hexanos para producir 5-(3- Yodo-fenil)-2-(4-metoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona como un sólido blanco: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO- d₆) δ 3.76 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 6.92 (d, J = 7.5, 2H), 7.27 (t, J = 7.5, 1H), 7.33 (d, J = 7.5, 2H), 7.39 (d, J = 7.5, 1H), 7.63 (d, J=7.5, 1H), 7.67 (s, 1H).

D. éster de bencilo de ácido (S)-2- t-Butoxicarbonilamino-3-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin-2-il]-fenil}-propiónico

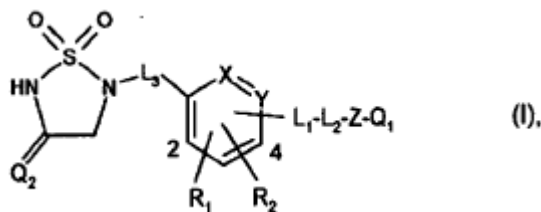
Sobre lámina de zinc (99.9% Aldrich 35,602-6, 118.5 mg, 1.813 mmol) cortada en pequeñas piezas se agrega DMF (destilado fresco de CaH₂ bajo argón, 0.4 mL) y 1,2-dibromoetano (0.006 mL, 0.065 mmol) bajo argón. La mezcla se calienta a 50° C durante 10 min, luego se deja enfriar y se agrega cloruro de trimetilsililo (0.003 mL, 0.026 mmol). La reacción se agita durante 25 min y se agrega una solución de éster de bencilo de ácido (R)-2- t-butoxicarbonilamino-3- Yodo-propiónico (Fluka, 342 mg, 0.844 mmol) en DMF (1 mL). Después de 1 h, la mezcla se decanta a una

- solución del compuesto C del título, 5-(3-yodofenil)- 2-(4-metoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona (300 mg, 0.65 mmol), tri-o-tolilfosfina (29.9 mg, 0.13 mmol) y tris (dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (29.9 mg, 0.033 mmol) en DMF (2 mL). Después de agitación durante 1.5 h, la mezcla de reacción resultante se vierte en agua (100 mL), se extrae con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas de EtOAc combinadas se lavan con agua (1 x 200 mL) y solución salina (1 x 200 mL), se secan sobre MgSO₄ anhidro, se filtran y se concentran para dar un aceite amarillo. Este se somete a cromatografía sobre una columna 35 g gel de sílice RediSep (Isco, Inc.) con una elución de gradiente 30 mL/min de 0:100 (EtOAc:CH₂Cl₂) a 12:88 durante 40 min. Las fracciones que contienen producto se combinan y se concentran para producir éster de bencilo de ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4-Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}- propiónico como un aceite transparente: [M+NH₄]⁺ = 627.0, [M-HCO₂]⁻ = 654.1.
- 5
- 10 E. ácido (S)-2- t-Butoxicarbonilamino-3-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}- propiónico
- El compuesto D del título, éster de bencilo de ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4-Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}- propiónico (187 mg, 0.307 mmol) se disuelve en una mezcla 1:1 de EtOAc:EtOH (50 mL) en una botella Parr de 200 mL. Se agrega 10% de paladio sobre carbono (52 mg) como un sólido y la mezcla de reacción se hidrogena sobre un aparato agitador Parr a 47 psi de hidrógeno durante 1.33 h. La mezcla de reacción se filtra a través de celita y se concentra en vacío para dar (S)-2- t-butoxicarbonilamino-3-{3- [5-(4-metoxibencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}- ácido propiónico como una espuma blanca: [M-1]⁻ = 518.1.
- 15
- F. éster de butilo d eác ((S)-2-{3- [5-(4-Metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil} -1-pentilcarbamoil- etil)- carbámico
- 20 Se agregan HOBt (46.4 mg, 0.302 mmol), pentil amina (0.035 mL, 0.302 mmol) y EDCI (63.7 mg, 0.332 mmol) a una solución del compuesto E del título, ácido (S)-2- t-butoxicarbonilamino-3-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}- propiónico (157 mg, 0.302 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción luego se concentra en vacío y el producto se toma en EtOAc. La solución orgánica se lava de forma sucesiva con HCl acuoso 1N, solución de NaHCO₃ acuosa saturada y solución salina, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra para producir éster de t- butilo de ácido ((S)-2-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4-Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}- 1-pentilcarbamoil- etil)- carbámico como una película blanca.
- 25
- G. (S)-2-amino -3-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-N-pentil- propionamida
- Una solución del compuesto F del título, éster de t- butilo de ácido ((S)-2-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}- 1-pentilcarbamoil- etil)- carbámico (156 mg, 0.265 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se trata con TFA (1 mL). Después de 30 min, el solvente se evapora bajo corriente de nitrógeno. El residuo se particiona entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La solución orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra para producir (S)-2-amino -3-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-N-pentil-propionamida como un sólido blanco: [M+1]⁺ = 489.
- 30
- 35 H. (S)-2-Acetilamino -N-((S)-2-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-1-pentilcarbamoil- etil)-3-fenil- propionamida
- Se agregan HOBt (40.5 mg, 0.264 mmol), ácido (S)-2-Acetilamino -3-fenil- propiónico (54.7 mg, 0.264 mmol) y EDCI (50.6 mg, 0.264 mmol) a una solución del compuesto G del título, (S)-2-amino -3-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4-trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-N-pentil- propionamida (129 mg, 0.264 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentra y el producto se toma en EtOAc, se lava con HCl acuoso 1N, NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para producir (S)-2-Acetilamino -N-((S)- 2-{3- [5-(4-metoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-1-pentilcarbamoil- etil)-3-fenil- propionamida como un sólido blanco: [M+1]⁺ = 678.
- 40
- 45 I. (S)-2-Acetilamino -N-((S)-1-pentilcarbamoil- 2- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-etil)- 3-fenil-propionamida
- Una solución del compuesto H del título, (S)-2-Acetilamino -N-((S)-2-{3- [5-(4-metoxibencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il]-fenil}-1-pentilcarbamoil- etil)-3-fenil- propionamida (124 mg, 0.183 mmol) en TFA (3 mL) que contiene t- butidimetilsilano (0.091 mL, 0.548 mmol) se calienta a 80° C durante 30 min, luego se concentra bajo corriente de nitrógeno para dar un aceite que contiene una suspensión oscura fina. El producto se toma en 60% de MeCN en agua y se agrega agua (1 mL). La mezcla se filtra a través de un filtro Acrodisco de 0.1. micras y el filtrado se carga sobre una columna HPLC de fase inversa preparativa (YMC CombiPrep Pro C18, 50 x 20 mm I.D., tamaño de partícula S-5 micras, 12 nM) en cinco alícuotas y se eluye a 30 mL/min con un gradiente de 90:10 (0.1% de TFA en agua:MeCN) a 10:90 durante 5 min. Luego se mantiene a 10:90 hasta 7 min. Las fracciones que contienen producto se combinan y se concentran sobre un Savant SpeedVac para producir (S)-2-Acetilamino -N-((S)- 1-
- 50

pentilcarbamoil- 2- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-etil-3-fenil- propionamida como una espuma blanca: $[M+1]^+ = 558$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



5 en la que L_1 , L_2 , L_3 , Q_1 , Q_2 , R_1 , R_2 , X , Y y Z tienen los mismos significados que llevan a un compuesto seleccionado del grupo, que consiste de los compuestos

5-naftalen-1-ilmetil-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona,

N-[3-(1,1,4-Trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil)-bencil]-acetamida,

éster de t-butil de ácido [3-(1,1,4-Trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil)-bencil]-carbámico,

5-(4-aminometil-bencil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona,

10 N-[4-(1,1,4-Trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil)-bencil]-acetamida,

Éster de t-butilo de ácido [4-(1,1,4-Trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil)-bencil]-carbámico

3-fenil-N-[4-(1,1,4-Trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil)-bencil]-propionamida,

5-(3-Yodo-bencil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona,

5-(3-nitro-bencil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona,

15 5-(3-amino-bencil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona,

N-[3-(1,1,4-Trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil)-fenil]-acetamida,

1,1-dioxo-5-piridin-4-ilmetil-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona,

5-(4-amino-bencil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona,

N-[3-(1,1,4-Trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil)-fenil]-butiramida,

20 1-propil-3-[3-(1,1,4-Trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil)-fenil]-urea,

éster de metilo de ácido 4-(1,1,4-Trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil)-benzoico,

ácido 4-(1,1,4-Trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil)-benzoico,

ácido 2-(1,1,4-Trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilmetil)-benzoico,

5-(2-metil-bencil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona,

25 1,1-dioxo-5-piridin-3-ilmetil-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona,

1,1-dioxo-5-piridin-2-ilmetil-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona,

5-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona,

1,1-dioxo-5-tiofen-2-ilmetil-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona,

- 5-(4-metoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 5-(4-amino -2-bromo-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- acetamida,
- N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazotidin-2-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida,
- 5 N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]-metanosulfonamida,
- 5-(4-metil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- ácido Amino- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- acético,
- 2-amino -N-propil-2- [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- acetamida,
- 2-amino -N-propil-2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- acetamida,
- 10 2,2,2-trifluoro-N-(propilcarbamoil- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]-metil)- acetamida,
- 2-metanosulfonilamino-N-propil-2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- acetamida,
- 2-Acetilamino -N-propil-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- propionamida,
- éster de dietilo de ácido 2-Acetilamino -2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil] -malónico,
- 2-amino -N-propil-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- propionamida,
- 15 éster de etilo de ácido 2-Acetilamino -3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- propiónico,
- ácido Fenil-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)- acético,
- 1,1-dioxo-5-fenil-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 5- [2-(4-metil- tiazol-5-il) -etil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 5- [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 20 5- [2-(2-cloro-fenil) -etil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 5- [2-(4-amino -fenil) -etil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 2,2,2-trifluoro-N-(4- [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il) -etil]-fenil)- acetamida,
- N-(4- [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il) -etil]-fenil)- butiramida,
- 1,1-dioxo-5-(2-piridin-3-il-etil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 25 1,1-dioxo-5-(2-piridin-4-il-etil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- ácido 3-Fenil-2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-propiónico,
- 5- [2-(3-amino -fenil) -etil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 5-(4-aminometil-naftalen-1-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 5-(1-etil-2-metil-1H-benzimidazol-5-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazofidin-3- ona,
- 30 5- [2-metil-1-(3-metil- butit)-1H-benzimidazol-5-ilmetil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 5-(4-metoxi-quinolin -7-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,

- 5-(4-isobutoxi-quinolin-7-ilmetil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona,
- Ácido {(1-butylcarbamoyl-3-phenyl-propyl)-[4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoyl]-amino}-acético,
- Ácido {[butylcarbamoyl-(4-ethyl-phenyl)-methyl]-[4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoyl]-amino}-acético,
- 5 { [butylcarbamoyl-(3-phenoxy-phenyl)-methyl]-[4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoyl]-amino}-ácido acético,
- Ácido {[butylcarbamoyl-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-[4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoyl]-amino}acético,
- ácido {[2-bromo-phenyl]-butylcarbamoyl-methyl]-[4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoyl]-amino}-acético,
- ácido (butylcarbamoyl-naphthalen-2-ylmethyl)-[4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoyl]-amino}-acético,
- ácido {[butylcarbamoyl-(4-chloro-phenyl)-methyl]-[4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoyl]-amino}-acético,
- 10 ácido {[3-benzyloxy-phenyl]-butylcarbamoyl-methyl]-[4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoyl]-amino}-acético,
- ácido {[(E)-1-butylcarbamoyl-3-phenyl-allyl]-[4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoyl]-amino}-acético,
- Ácido N-(1-butylcarbamoyl-3-phenyl-propyl)-N-(4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiazodiazolidin-2-ylmethyl)-benzoyl)-amino-acético,
- éster de 4-metanosulfonil-bencilo de ácido 4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoico,
- 15 éster de 3-cloro-bencilo de ácido 4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoico,
- éster de 4-butyl-bencilo de ácido 4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoico,
- éster de 4-hidroximetil-bencilo de ácido 4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoico,
- éster de 2-fenil-bencilo de ácido 4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoico,
- éster bifenil-2-ylmethyl de ácido 4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoico,
- 20 éster 4-difluorometoxy-bencilo de ácido 4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoico,
- éster de 5-(carboxy-difluoro-methyl)-tiofen-2-ylmethyl de ácido 4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoico,
- éster de etilo de ácido [4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-fenylmetanosulfonil]-acético,
- éster de etilo de ácido [4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzylsulfanyl]-acético,
- 5- [4-(3-methyl-butylsulfanyl)-benzyl]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona,
- 25 éster de 2-ethyl-butyl de ácido 4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoico,
- éster de cyclobutylmethyl de ácido 4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoico,
- éster de cyclopentylmethyl de ácido 4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoico,
- éster de 2-methyl-pentyl de ácido 4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoico,
- éster de 2,4,4-trimethyl-pentyl de ácido 4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoico,
- 30 éster de cyclohexylmethyl de ácido 4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoico,
- éster de 1,2-dimethyl-propyl de ácido 4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoico,
- éster de cyclopentyl de ácido 4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ylmethyl)-benzoico,

- éster de 2-metil-butilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de 2-metilsulfanil- etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de 2-carboximetilsulfanil- etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de 5-nitro-furan-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- 5 éster de piridin-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de 3-hidroximetil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de 3-metanosulfonil- bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- ácido (4-{4- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoilamino]-butil}-fenil)- acético,
- ácido (4-{3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoilamino]-propil}-fenil)- acético,
- 10 éster de 5-dimetilaminometil-furan-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- (S)- 2-Acetilamino -N-((S)-1-pentilcarbamoil- 2- [3- (1,1,4- Trioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]-etil)- 3- fenil-propionamida,
- 5-(1H-indol-5-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 1,1-dioxo-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 15 5- [4-(4-bencil-piperazin-1-ilmetil)- bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- acético,
- 5-(4-benzoil- bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 5-naftalen-2-ilmetil-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 5- [4-(4-metil-pentanoil) -benril]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 20 5- [3- (2-fluoro-fenoxi)- bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- ácido 3-{2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]-etoxi}- benzoico,
- 1-(3-metil-butil)-6-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-1H-quinolin -2- ona,
- metil-fenetil- amida de ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico,
- (2-tiofen-2-il-etil)- amida de ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico,
- 25 fenetil- amida de ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico,
- ácido [4-(2-[[5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2-carbonil]-amino]-etil)-fenil]- acético,
- éster de 4-carboxi-bencilo de ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico,
- éster de isobutilo de ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico,
- isobutil- amida de ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico,
- 30 2-amino -N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]- acetamida,
- éster de 4-carboxi-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,

- 1,1-dioxo-5-(3-fenoxi-bencil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 ácido 3-Nitro- 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 5-(4-hidroximetil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 éster de metilo de ácido 2-amino -4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoico,
- 5 5-(4-hidroxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 ácido 5-Nitro-2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 ácido 5-amino - 2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 5-(4-cloro-3-metoxi-5-nitro-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 5-(2-nitro-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 10 5-(3-metil-2-nitro-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 5-(3-metil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 1,1-dioxo-5-(3-fenil-propil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 5-(4-butoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazotidin-3- ona,
 1,1-dioxo-5-(2-trifluorometil-bencil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 15 ácido 3-amino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 ácido 4- [5-amino -2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- butírico,
 5-(2-metil-3-nitro-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 5-(4-metil-3-nitro-bencil) -1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 5-(5-metil-2-nitro-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 20 5-(2-amino -bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]-isoindol -1,3- diona,
 2- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]-isoindol -1,3- diona,
 5,5'- [1,4-fenilenobis (metileno)bis [1,2,5- tiadiazolidina-3- ona]-1,1- dióxido,
 Ácido N- [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenil]- oxalámico,
- 25 5-(3-hidroxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 ácido 2-amino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 5- [5-(4-nitro-fenil)-furan-2-ilmetil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 5-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 5-(3-hidroximetil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 30 5-(3-amino -5-hidroximetil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 5-(3-amino -4-metil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,

- 5-(2-amino -3-metil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 5-(3-amino -2-metil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 5-(2-amino -5-metil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 2,2,2-trifluoro-N- [4- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencil]- acetamida,
 5 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-piridina -2- carbonitrilo,
 éster de etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-piridina -2- carboxílico,
 5-(3,4-dimetoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 5-(3-amino -5-hidroxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 5-(3,5-dimetil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 10 éster de etilo de ácido (S)-3-Fenil-2- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencilamino]- propiónico,
 éster de etilo de ácido (S)-3-Fenil-2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencilamino]- propiónico,
 éster de metilo de ácido 2-amino -5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 éster de metilo de ácido 2-Acetilamino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoico,
 5-(2-bencil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 15 5-(2,4-bis-trifluorometil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 1,1-dioxo-5-(2,4,6-trifluoro-bencil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 5-(2-bromo-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 5,5'- [[1,1'-bifenil]-2,2'-diil]bis (metileno)bis [1,2,5- tiadiazolidina-3- ona]-1,1- dióxido,
 5-(4-etilaminometil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazotidin-3- ona,
 20 ácido 2-Acetilamino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 éster de etilo de ácido 2-amino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 1,1-dioxo-5- [4-(fenetilamino-metil)- bencil]-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 5-(4-dietilaminometil-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 éster de bencilo de ácido 2-amino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 25 N-bencil-4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzamida,
 5-(5-dimetilaminometil-furan-2-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 N- [2-(3-trifluorometil-fenil) -etil]-4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzamida,
 N-(3-metil-butil)-4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzamida,
 ácido (S)- 3-Fenil-2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-propiónico,
 30 ácido (R)- 3-Fenil-2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-propiónico,
 éster de bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,

- ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenoxi]- acético,
- éster de isobutilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de isobutilo de ácido 2-amino - 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de metilo de ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenoxi]- acético,
- 5 éster de 4-carboximetoxi-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- 5-(5-aminometil-tiofen-2-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- ácido 4-{2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencilamino]-etil)- benzoico,
- éster de isobutilo de ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenoxi]- acético,
- éster de bencilo de ácido [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-fenoxi]- acético,
- 10 N-isobutil-4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzamida,
- 5-(5-dietilaminometil-tiofen-2-ilmetil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- ácido 4-(2-[[5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2-ilmetil]-amino]-etil)- benzoico,
- éster de metilo de ácido 3-Nitro- 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoico,
- éster de etilo ácido 3-Nitro- 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- 15 éster de isobutilo de ácido 3-Nitro- 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- 5-(4-etoxi-bencil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 1,1-dioxo-5-(3-trifluorometil-bencil)-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- éster de 4-carboximetil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de fenetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- 20 éster de 2-fenilamino-etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de 2-(3-metoxi-fenil)-etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de 2,2-dimetil-propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- 25 éster de 2-metoxicarbonil- 2-metilpropilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de 2,2,4-trimetil-pentilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de 3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de (3aR,4S,5R,6aS)-5-benzoiloxi-2-oxo-hexahidro-ciclopenta [b] furan-4-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- 30 ácido 6-[[5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2-ilmetil]-amino]- hexanoico,
- 5-{5- [(3-metil-butilamino)-metil]-tiofen-2-ilmetil}-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- éster de 3-metil-4-nitro-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,

- éster de 3-cloro-4-metil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 5- [5-(isobutilamino-metil)-tiofen-2-ilmetil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 éster de 5-etoxicarbonil- pentilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 éster de 2-(3-cloro-fenil)-etil de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 5 éster de 2-m-tolil- etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 éster de 2-(3-trifluorometil-fenil)-etilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 éster de etilo de ácido (R)-3-Fenil-2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- bencilamino]- propiónico,
 5- [4-(bencilamino-metil)- bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 éster de 4-metil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 10 ácido 4-Metil- 6-[[5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2-ilmetil]-amino]- hexanoico,
 éster de [4-(metoxicarbonil)-fenil]metilo de ácido 4- [(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)metil]- benzoico,
 éster de 2-ciclohexil-2-metil-propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 éster de 2-fenoxi-propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 éster de 4-trifluorometil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 15 éster de 3-trifluorometil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 éster de 2-(4-carboxifenil) etilo de ácido 4- [(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)metil]-ácido benzoico,
 5- [5-(3-metil- butiril) -tiofen-2-ilmetil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 ácido 3- [[[4- [(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)metil]benzoil] -oxi]metil] benzoico,
 5- [4-(isobuti)amino-metil)-benci]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 20 5-{4- [(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-bencil}-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 éster de naftalen-1-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 éster de 4-nitro-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 ácido (4-{2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoilamino]-etil}-fenil)- acético,
 5- [5-(4-meti)-pentanoil] -tiofen-2-ilmetil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 25 ácido 5-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-tiofen-2- carboxílico,
 éster de 3-nitro-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 éster de 3-(carboximetil-amino)-2,2-dimetil-propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 ácido 5- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoiloximetil]-tiofen-2- carboxílico,
 5- [4-(4-bencil-piperazin-1-ilmetil)- bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
 30 éster de bifenil-4-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
 éster de 4-Acetilamino -bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,

- éster de 2-bencil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de 2-metil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de 2-metil-3-nitro-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de glicina-N-(aminosulfonil)-N- [[4- [[(2-feniletil)tio]metil]fenil]metil]-metilo
- 5 éster de 3-carboximetil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de 4-metil-3-nitro-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico éster de 4-fluoro-2-trifluorometil-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)- bencilo de ácido 4- [5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil]- benzoico,
- 10 éster de 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)- bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de 5-metil-2-nitro-bencilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de o-tolilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- 15 éster de 3-(carboximetil-metil-amino)-2,2-dimetil-propilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de fenilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de 5-isobutilcarbamoil- tiofen-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de naftalen-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- N,N-diisobutil-4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzamida,
- 20 ácido {4- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoil] -piperazin-1-il}- acético,
- éster de naftalen-2-ilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de isobutilo de ácido 5- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)-benzoiloximetil]-tiofen-2- carboxílico,
- éster de 5-carbamoil- tiofen-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- 5- [4-(4-bencil-piperazina-1-carbonil)- bencil]-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 25 éster de 5-(3-fenil-propionil) -tiofen-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- éster de 5-bencilcarbamoil- tiofen-2-ilmetilo de ácido 4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-ilmetil)- benzoico,
- 1,1-dioxo-5-fenil-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 5-(2,4-diamino-fenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- éster de metilo de ácido 3-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)- benzoico,
- 30 ácido 3-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)- benzoico,
- 5-(4-aminometil-fenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- éster de metilo de ácido [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- acético,
- ácido [2-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- acético,

- 5-(2,4-dimetoxifenil)-1,1- dioxo- [1,2,5] tiadiazolidin- 3- ona,
 N-bencil-2- [3-metil-4-(1,1,4- Trioxo- [1,2,5] tiadiazolidin- 2-il)-fenoxi]- acetamida,
 3- [3-hidroxi-4-(1,1,4- Trioxo- [1,2,5] tiadiazolidin- 2-il)- bencil]-3,4-dihidro-1H-benzo [1,4] diazepina-2,5- diona,
 5-(4- Yodo-fenil)-1,1- dioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 3- ona,
- 5 éster de bencilo de ácido (S)-2-amino -3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propiónico,
 ácido (S)-2-amino -3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propiónico,
 (S)-2-Acetilamino -N-((S)-1-pentilcarbamoil- 2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-etil)-3-
 fenilpropionamida,
- 10 (S)-2-Acetilamino -3-fenil-N-((S)-1-(4-fenil-butilcarbamoil) -2- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- etil)-
 propionamida,
 ácido [4-(2-((S)-2-Acetilamino -3-fenil-propionilamino)-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-
 propionilamino)- etil)-fenil]- acético,
 ácido 2- [4-(2- benzoilamino- 2- {1- carbamoil- 2- [4-(1,1,4- trioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 2- il)-fenil]-etilcarbamoil)- etil]-
 fenoxi]- malónico,
- 15 (S)-2-(bifenil-4-sulfonilamino)-N-pentil-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propionamida,
 (S)-2-(bifenil-4-sulfonilamino)-N-(4-fenil-butil)-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propionamida,
 (S)-2-bencenosulfonilamino-N-pentil-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propionamida,
 (S)-2-bencenosulfonilamino-N-(4-fenil-butil)-3-[4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propionamida,
 (S)-2-bencenosulfonilamino-N-(3,3-difenil-propil)-3- [4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]- propionamida,
- 20 (S)- 2- Acetilamino - N- [(S)- 2- [3- bromo- 4-(1,1,4- trioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 2- il) fenil]- 1-(4- fenil- butilcarbamoil) -
 etil]-3-fenil- propionamida,
 (S)-2-bencenosulfonilamino-3- [3-bromo-4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-N-(4-fenil-butil)- propionamida,
 (S)-2-((S)-2-Acetilamino -3-fenil-propionilamino)-3- [3-bromo-4-(1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-Npentil-
 propionamida y
- 25 (S)-2-Acetilamino -N-((S)-1-pentilcarbamoil- 2- [3- (1,1,4- Trioxo-1,2,5- tiadiazolidin- 2-il)-fenil]-etil)-3-
 fenilpropionamida,
 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.
2. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal
 farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o prevención de diabetes.
- 30 3. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal
 farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno metabólico mediado por la
 resistencia a la insulina.
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la reivindicación 1 de la
 fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo y un portador
 farmacéuticamente aceptable.
- 35 5. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 4 para uso en el tratamiento o
 prevención de diabetes.

6. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 4 para uso en el tratamiento o prevención de aterosclerosis.
7. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 4 para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno metabólico mediado por la resistencia a la insulina.
- 5 8. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 que comprende otro agente terapéutico.
9. El uso de un compuesto como se define en la reivindicación 1 de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de diabetes, aterosclerosis o un trastorno metabólico mediado por la resistencia a la insulina.