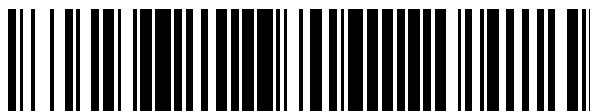


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 177**

51 Int. Cl.:

C07D 285/16 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2006 E 06839092 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2012 EP 1963294**

54 Título: **Derivados de 1,2,5-tiazolidina útiles para el tratamiento de condiciones mediadas por proteínas tirosina fosfatasas (PTPASA)**

30 Prioridad:

08.12.2005 US 748491 P

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

05.03.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**BARNES, DAVID;
BEBERNITZ, GREGORY RAYMOND;
COPPOLA, GARY MARK;
STAMS, TRAVIS;
TOPIOL, SIDNEY WOLF;
VEDANANDA, THALATHTHANI RALALAGE y
WAREING, JAMES RICHARD**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 397 177 T3

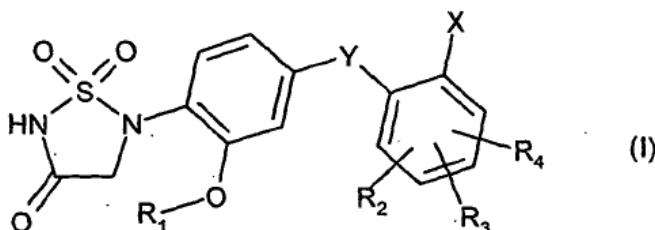
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 1,2,5-tiazolidina útiles para el tratamiento de condiciones mediadas por proteínas tirosina fosfatasas (PTPASA)

- 5 La presente invención se relaciona con derivado de tiazolidinona, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, métodos para hacer tales compuestos para uso en métodos de condiciones de tratamiento mediadas por proteína tirosina fosfatasas.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención provee compuestos de la fórmula



en donde

- 10 R₁ es hidrógeno, -C(O)R₅, -C(O)NR₆R₇ o -C(O)OR₈ en los cuales
- R₅ y R₆ son, independientemente uno de otro, hidrógeno, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo o alquilo sustituido opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y heterociclilo;
- 15 R₇ y R₈ son, independientemente uno de otro, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo o alquilo sustituido opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y heterociclilo;
- 20 R₂, R₃ y R₄ son, independientemente uno de otro, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, carboxi libre o esterificado, carbamoilo, sulfamoilo, amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alqueno, alquino o (C1-8)alquilo sustituido opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alqueno, alquino, aralcoxi, heteroaralcoxi, heterociclilo y heterocicliloxi; o
- 25 R₂ y R₃ combinados son alqueno el cual junto con los átomos de anillo al cual están unidos forma un anillo fusionado de 5 a 7 miembros con la condición de que R₂ y R₃ están enlazados a átomos de carbono adyacentes uno a otro; o
- R₂ y R₃ combinados junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un anillo aromático o heteroaromático fusionado de 5 a 6 miembros con la condición de que R₂ y R₃ están enlazados a átomos de carbono adyacentes uno a otro;
- 30 X es hidrógeno, fluoro, ciano, o carboxi libre o esterificado; o
- X es -NR₉C(O)R₁₀, -NR₉C(O)OR₁₁, -NR₉S(O)₂R₁₂, -(CH₂)_mS(O)₂R₁₃, -OS(O)₂R₁₄ o -OnC(O)NR₁₅R₁₆ en los cuales
- R₉ es hidrógeno, alquilo inferior, acilo, alcocarbonilo o sulfonilo;
- 35 R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ son, independientemente uno de otro, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo o (C1-8)alquilo sustituido opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alqueno, alquino, aralcoxi, heteroaralcoxi, heterociclilo y heterocicliloxi; o
- R₁₀, R₁₂ y R₁₃ son, independientemente uno de otro, -NR₁₇R₁₈ en los cuales
- R₁₇ y R₁₈ son, independientemente uno de otro, hidrógeno; alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo o heterociclilo;

o

R₁₇ y R₁₈ combinados son alquileo el cual junto con el átomo de nitrógeno al cual está enlazado forma un anillo de 4 a 7 miembros;

R₁₅ y R₁₆ son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo o heterociclilo;

5 o

R₁₅ y R₁₆ combinados son alquileo el cual junto con el átomo de nitrógeno al cual está enlazado forma un anillo de 4 a 7 miembros;

m y n son, independientemente uno de otro, cero o un entero de 1; o

C-X es reemplazado por nitrógeno;

10 Y es CH₂, O o S;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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-1B) y la PTPasa de células T (TC PTP) y, así, pueden emplearse para el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad de PTPasa. De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser empleados en el tratamiento de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, condiciones que acompañan la diabetes tipo 2, incluyendo dislipidemia, por ejemplo hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, aterosclerosis, restenosis vascular, síndrome de intestino irritable, pancreatitis, tumores de células adiposas y carcinomas tales como liposarcomas, dislipidemia y otros trastornos donde está indicada la resistencia a la insulina. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser empleados para el tratamiento del cáncer (tal como cáncer de próstata o seno), osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, y enfermedades que involucran inflamación y el sistema inmune.

Más abajo se listan definiciones de diversos términos utilizados para describir los compuestos de la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos a medida que se usan a lo largo de la especificación a menos que de alguna otra manera se limiten en casos específicos bien sea individualmente o como parte de un grupo más grande. En general, siempre que un grupo alquilo sea referido como parte de la estructura, también se entiende un grupo alquilo opcionalmente sustituido.

De acuerdo con lo anterior, el término "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a grupos hidrocarburo no sustituidos o sustituidos de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono. Grupos alquilo no sustituidos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo y similares. Grupos alquilo sustituidos incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo sustituidos por uno o más de los siguientes grupos: halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloxialcoxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alqueniilo, alquinilo, aralcoxi, heteroaraloxi, heterociclilo y heterocicliloxi incluyendo indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, piperidilo, morfolinilo y similares.

El término "alquilo inferior" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores tal como se describe anteriormente que tienen de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

40 El término "alqueniilo" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores que tienen al menos 2 átomos de carbono y contienen un doble enlace carbono a carbono en el punto de unión. Se prefieren grupos que tienen de 2 a 8 átomos de carbono.

45 El término "alquinilo" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores que tienen al menos dos átomos de carbono y contienen un enlace triple carbono a carbono en el punto de unión. Se prefieren grupos que tienen de 2 a 8 átomos de carbono.

50 El término "alquileo" se refiere a un puente en cadena recta de 3-6 átomos de carbono conectado por enlaces sencillos, por ejemplo, -(CH₂)_x-, donde x es 3-6, el cual puede ser interrumpido con uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, S(O), S(O)₂ o NR", en donde R" pueden ser hidrógenos, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, acilo, carbamoilo, sulfonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo o aralcoxycarbonilo y similares; y el alquileo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes

- 5 seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, carboxi libre o esterificado, carbamoilo, sulfamoilo, amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alquenilo, alquinilo o (C₁₋₈)alquilo sustituidos opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alquenilo, alquinilo, aralcoxi, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclioxi y similares.
- 10 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos opcionalmente sustituidos de 3 a 12 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, alcanilo, acilamino, carbamoilo, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, alcoxycarbonilo, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, heterociclilo y similares.
- 15 Grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares.
- Grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares
- Grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo y similares
- El término "alcoxi" se refiere a alquil-O-.
- El término "alcanoilo" se refiere a alquil-C(O)-.
- 20 El término "alcanoiloxi" se refiere a alquil-C(O)-O-.
- El término "alquilamino" y "dialquilamino" se refieren a alquil-NH- y (alquil)₂N-, respectivamente.
- El término "alcanoilamino" se refiere a alquil-C(O)-NH-.
- El término "alquiltio" se refiere a alquil-S-.
- El término "alquilaminotiocarbonilo" se refiere a alquil-NHC(S)-.
- 25 El término "trialquilsililo" se refiere a (alquil)₃Si-.
- El término "trialquilsililoxi" se refiere a (alquil)₃SiO-.
- El término "alquiltiono" se refiere a alquil-S(O)-.
- El término "alquilsulfonilo" se refiere a alquil-S(O)₂-.
- El término "alcoxycarbonilo" se refiere a alquil-O-C(O)-.
- 30 El término "alcoxycarboniloxi" se refiere a alquil-O-C(O)O-.
- El término "carboxycarbonilo" se refiere a HO-C(O)C(O)-.
- El término "carbamoilo" se refiere a H₂NC(O)-, alquil-NHC(O)-, (alquil)₂NC(O)-, aril-NHC(O)-, alquil(aril)-NC(O)-, heteroaril-NHC(O)-, alquil(heteroaril)-NC(O)=, aralquil-NHC(O)-, alquil(aralquil)-NC(O)- y similares.
- 35 El término "sulfamoilo" se refiere a H₂NS(O)₂-, alquil-NHS(O)₂-, (alquil)₂NS(O)₂-, aril-NHS(O)₂-, alquil(aril)-NS(O)₂-, (aril)₂NS(O)₂-, heteroaril-NHS(O)₂-, aralquil-NHS(O)₂-, heteroaralquil-NHS(O)₂- y similares.
- El término "sulfonamido" se refiere a alquil-S(O)₂-NH-, aril-S(O)₂-NH-, aralquil-S(O)₂-NH-, heteroaril-S(O)₂-NH-, heteroaralquil-S(O)₂-NH-, alquil-S(O)₂-N(alquil)-, aril-S(O)₂-N(alquil)-, aralquil-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaralquil-S(O)₂-N(alquil)- y similares:
- 40 El término "sulfonilo" se refiere a alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, aralquilsulfonilo, heteroaralquilsulfonilo y similares.
- El término "sulfonato" o "sulfoniloxi" se refiere a alquil-S(O)₂-O-, aril-S(O)₂-O-, aralquil-S(O)₂-O-, heteroaril-S(O)₂-O-, heteroaralquil-S(O)₂-O- y similares.

El término "amino opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo amino primario o secundario el cual puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente tal como acilo, sulfonilo, alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, heteroaralcoxicarbonilo, carboxicarbonilo, carbamoilo, alquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo y similares.

5 El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción de anillo, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, bifenilo y difenilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente por uno a cinco sustituyentes tales como alquilo, trifluorometilo, halo, hidroxilo, alcoxi, acilo, alcanilo, amino opcionalmente sustituido, tiol, alquiltio, nitro; ciano, carboxi, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, sulfonato, heterociclilo y similares

10 El término "arilo monocíclico" se refiere al fenilo opcionalmente sustituido tal como se describió bajo arilo.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo enlazado directamente a través de un grupo alquilo, tal como bencilo.

El término "aralcanoilo" se refiere a aralquil-C(O)-.

El término "aralquiltio" se refiere a aralquil-S-.

15 El término "aralcoxi" se refiere a un grupo arilo enlazado directamente a un grupo alcoxi.

El término "arilsulfonilo" se refiere a aril-S(O)₂-.

El término "ariltio" se refiere a aril-S-.

El término "aroiolo" se refiere a aril-C(O)-.

El término "aroilamino" se refiere a aril-C(O)-NH-.

20 El término "ariloxicarbonilo" se refiere a aril-O-C(O)-.

El término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico opcionalmente sustituido aromático, o parcial o completamente saturado no aromático, por ejemplo, el cual es un sistema de anillo de 4 a 7 miembros monocíclico, de 7 a 12 miembros bicíclico o de 10 a 15 miembros tricíclico, el cual tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, donde el heteroátomo de nitrógeno y azufre pueden estar también opcionalmente oxidado. El grupo heterocíclico puede estar enlazado a un heteroátomo o a un átomo de carbono.

25

Grupos heterocíclicos monocíclicos de ejemplo incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahydrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfóxido, tiamorfolinilo sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo, 1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilo y similares.

30

Grupos heterocíclicos bicíclicos de ejemplo incluyen indolilo, dihidroindolilo, benzotiazolilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, decahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizininilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, benzodiazepinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]-piridinil] o furo[2,3-b]piridinil); dihidroisoindolilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilo, dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinil), ftalazinilo y similares.

35

Grupos heterocíclicos tricíclicos de ejemplo incluyen carbazolilo, dibenzoazepinilo, ditienoazepinilo, bencindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, xantenilo, carbolinilo y similares.

40

El término "heterociclilo" incluye grupos heterocíclicos sustituidos. Grupos heterocíclicos sustituidos se refieren a grupos heterocíclicos que están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de los siguientes:

45 (a) alquilo opcionalmente sustituido;

(b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);

(c) halo;

- (d) oxo (esto es= O);
- (e) amino, alquilamino o dialquilamino opcionalmente sustituidos;
- (f) alcoxi;
- (g) cicloalquilo;
- 5 (h) carboxi;
- (i) heterociclooxi;
- (j) alcoxycarbonilo, tal como alcoxycarbonilo inferior no sustituido;
- (k) mercapto;
- (l) nitro;
- 10 (m) ciano;
- (n) sulfamoilo o sulfonamido;
- (o) alquilcarboniloxi;
- (p) arilcarboniloxi;
- (q) ariltio;
- 15 (r) ariloxi;
- (s) alquiltio;
- (t) formilo;
- (u) carbamoilo;
- (v) aralquilo; y
- 20 (w) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxii, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino o halo.

El término "heterociclooxi" denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno.

- 25 El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático, por ejemplo un arilo monocíclico o bicíclico, tal como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, y similares, sustituidos opcionalmente con por ejemplo, alquilo inferior, alcoxi inferior, o halo.

El término "heteroarilsulfonilo" se refiere a heteroaril-S(O)-.

El término "heteroariloilo" se refiere a heteroaril-C(O)-.

El término "heteroaroilamino" se refiere a heteroaril-C(O)NH-

El término "heteroaralquil" se refiere a un grupo heteroarilo enlazado a través de un grupo alquilo.

- 30 El término "heteroaralcanoilo" se refiere a heteroaralquil-C(O)-.

El término "heteroaralcanoilamino" se refiere a heteroaralquil-C(O)NH-

El término "acilo" se refiere a alcanilo, cicloalcanoilo, aroilo, heteroariloilo, aralcanoilo, heteroaralcanoilo y similares.

El término "aciloxi" se refiere a alcaniloxi, cicloalcaniloxi, aroiloxi, heteroariloxi, aralcaniloxi, heteroaralcaniloxi y similares.

- 35 El término "acilamino" se refiere a alcanilamino, cicloalcanilamino, aroilamino, heteroarilamino, aralcanilamino, heteroaralcanilamino y similares.

El término "carboxi esterificado" se refiere a alcoxicarbonilo, cicloalcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, heterociclooxycarbonilo, opcionalmente sustituidos, y similares.

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

De la misma forma, sales de adición ácida, tales como las formadas con ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos y ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido maleico y ácido metanosulfónico, son posibles siempre y cuando un grupo básico, tal como piridilo, constituya parte de la estructura.

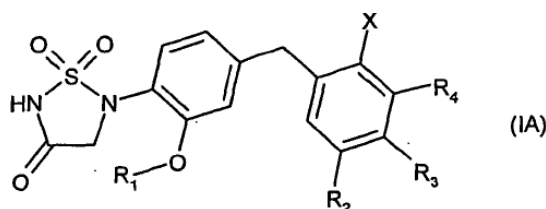
- 10 Tal como se describió aquí anteriormente, la presente invención proporciona derivados 1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona de la fórmula (I), composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, métodos para preparar tales compuestos y métodos para tratar y/o prevenir condiciones asociadas con la actividad de la PTPasa, en particular, actividad de PTP-1 B y la TC PTP, por administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéutica del mismo.

- 15 Se prefieren los compuestos de la fórmula (I) en donde

Y es CH₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se prefieren adicionalmente los compuestos de la fórmula (I) que tienen la fórmula



- 20 en donde

R₁ es hidrógeno, -C(O)R₅, -C(O)NR₆R₇ o -C(O)OR₈ en los cuales

R₅ y R₆ son, independientemente uno de otro, hidrógeno, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo o alquilo sustituido opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y heterociclilo;

- 25 R₇ y R₈ son, independientemente uno de otro, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo o alquilo sustituido opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y heterociclilo;

- 30 R₂, R₃ y R₄ son, independientemente uno de otro, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, carboxi libre o esterificado, carbamoilo, sulfamoilo, amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alqueno, alquino o (C1-8)alquilo sustituido opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alqueno, alquino, aralcoxi, heteroaralcoxi, heterociclilo y heterocicliloxi; o

- 35 R₂ y R₃ combinados son alquilenos el cual junto con los átomos de anillo al cual están unidos forma un anillo fusionado de 5 a 7 miembros; o

R₂ y R₃ combinados junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo aromático o heteroaromático fusionado de 6 a 6 miembros;

X es ciano; o

- 40 X es -NR₉C(O)R₁₀, -NR₉C(O)OR₁₁, -NR₉S(O)₂R₁₂, -(CH₂)_mS(O)₂R₁₃ o -OS(O)₂R₁₄ en los cuales R₉ es hidrógeno o alquilo inferior;

- 5 R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} son, independientemente uno de otro, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo o (C_{1-8}) alquilo sustituido opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alquenilo, alquinilo, aralcoxi, heteroaralcoxi, heterociclilo y heterocicliloxi; o
- R_{10} , R_{12} y R_{13} son, independientemente uno de otro, $-NR_{17}R_{18}$ en los cuales
- R_{17} y R_{18} son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo o heterociclilo;
- o
- 10 R_{17} y R_{18} combinados son alquilenos el cual junto con el átomo de nitrógeno al cual está enlazado forma un anillo de 4 a 7 miembros;
- m es cero; o
- C-X es reemplazado por nitrógeno;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Se prefieren compuestos de la fórmula (IA) en donde
- 15 X es ciano; o
- X es $-NR_9$
- $S(O)_2R_{12}$ o $-OS(O)_2R_{14}$ en los cuales
- R_9 es hidrógeno o alquilo inferior;
- 20 R_{12} y R_{14} son, independientemente uno de otro, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo o (C_{1-8}) alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alquenilo, alquinilo, aralcoxi, heteroaralcoxi, heterociclilo y heterocicliloxi;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 Especialmente preferidos son los compuestos de la (IA), designados como el grupo A, en donde
- R_9 es hidrógeno;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Se prefieren los compuestos en el grupo A en donde
- R_{12} y R_{14} son, independientemente uno de otro, arilo monocíclico o $C_{(1-4)}$ alquilo;
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Adicionalmente se prefieren los compuestos en el grupo A en donde
- R_1 es hidrógeno o $-C(O)R_5$ en los cuales R_5 arilo monocíclico;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Especialmente se prefieren también los compuestos de la fórmula (IA), designados como el grupo B, en donde
- 35 R_2 , R_3 y R_4 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, arilo monocíclico, $C_{(1-4)}$ alcoxi o $C_{(1-4)}$ alquilo opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Preferidos son los compuestos en el grupo B en donde

R₉ es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Adicionalmente preferidos son los compuestos en el grupo B en donde

R₁₂ y R₁₄ son, independientemente uno de otro, arilo monocíclico o C₍₁₋₄₎alquilo;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Son más preferidos los compuestos en el grupo B en donde

R₁ es hidrógeno o -C(O)R₅ en los cuales R₅ arilo monocíclico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Realizaciones particulares de la invención son:

- 10 5-(4-Bencil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-[2-Hidroxi-4-(3-hidroxibencil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-[2-Hidroxi-4-(3-metoxibencil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-[4-(2-Fluoro-3-trifluorometilbencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzonitrilo;
- 15 5-[4-(2-Fluorobencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-(2-Hidroxi-4-naftalen-2-ilmetilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-[2-Hidroxi-4-(3-trifluorometilbencilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-[2-Hidroxi-4-(2-metilbencil)fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-[4-(4-Fluorobencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 20 Ácido 3-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzoico metil éster;
 5-(4-Bifenil-3-ilmetil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-[4-(3-Fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-[2-Hidroxi-4-(4-metilbencil)fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-[2-Hidroxi-4-(4-hidroxibencil)fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 25 5-[4-(3-Fluorobencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-[4-(4-*tert*-Butilbencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-[4-(2-Bencenosulfonilmetilbencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-[2-Hidroxi-4-(3-metilbencil)fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 Ácido {2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-carbámico *tert*-butil éster;
- 30 *N*-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-*C*-fenil-metanosulfonamida;
N-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-bencenosulfonamida;
 Ácido Etanosulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida;
 Ácido Propano-1-sulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida;

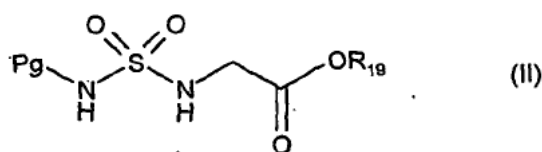
- Ácido Butano-1-sulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida;
 C-Ciclohexil-*N*-{2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-metanosulfonamida;
N-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-metanosulfonamida;
N-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-4-isopropilbencenosulfonamida;
 5 *N*-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,1-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-aminosulfonamida;
N-{3-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-naftalen-2-il}-metanosulfonamida;
N-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-acetamida;
 4-*tert*-Butil-*N*-{2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-benzamida;
N-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-benzamida;
 10 5-[4-(4-Etilpiridin-2-ilmetil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-[4-(6-Metoxipiridin-2-ilmetil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-(2-Hidroxi-4-piridin-2-ilmetilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-[2-Hidroxi-4-(2-metanosulfonilbencil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
N-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-*N*-metilmetanosulfonamida;
 15 5-[2-Hidroxi-4-(2-metanosulfonilmetilbencil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-[4-(3-Metansulfonilfenil)metil-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 C-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-*N,N*-dimetilmetanosulfonamida;
 Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster;
 Ácido metanosulfónico 3-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-naftalen-2-il éster;
 20 Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-naftalen-1-il éster;
 Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil éster;
 Ácido metanosulfónico 1-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-naftalen-2-il éster;
 Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metoxifenil éster;
 Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil éster;
 25 Ácido etanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil éster;
 Ácido propano-1-sulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil éster;
 Ácido metanosulfónico 4-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster;
 Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-5-metilfenil éster;
 Ácido metanosulfónico 4-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil éster;
 30 Ácido etanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster;
 Ácido propano-1-sulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster;
 5-[4-(2-Fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 3-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-*N*-metilbenzamida sal de potasio;

- Ácido 3-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzoico sal de dipotasio;
- Ácido 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzoico;
- 5-[4-(2,5-Difluorobencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[4-(3-Etilbencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5 5-(2-Hidroxi-4-fenoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona sal de potasio;
- 2-Hidroxi-6-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzonitrilo;
- 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-trifluorometilbenzonitrilo;
- 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilbenzonitrilo;
- 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metil-benzonitrilo;
- 10 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-trifluorometilbenzonitrilo;
- 5-(2-Hidroxi-4-fenilsulfanilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenilsulfanil]-4-trifluorometilbenzonitrilo;
- 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenilsulfanil]-6-trifluorometilbenzonitrilo;
- Ácido metanosulfónico 2-[3-dietilcarbamoiloxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster;
- 15 Ácido metanosulfónico 2-[3-isopropoxicarboniloxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster;
- N*-{4-Cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-metanosulfonamida;
- N*-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil}-metanosulfonamida;
- N*-{4-Fluoro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-metanosulfonamida;
- N*-{4-Fluoro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-bencenosulfonamida;
- 20 Ácido etanosulfónico {4-fluoro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida;
- Ácido propano-2-sulfónico {4-fluoro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida;
- Ácido propano-1-sulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil}-amida;
- N*-{4-Fluoro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-*C*-fenil-metanosulfonamida;
- Ácido etanosulfónico {4-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida;
- 25 Ácido propano-2-sulfónico {4-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida;
- Ácido propano-1-sulfónico {4-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida;
- Ácido etanosulfónico {4-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil}-amida;
- N*-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil}-metanosulfonamida;
- N*-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4,6-dimetilfenil}-metanosulfonamida;
- 30 Ácido etanosulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil}-amida;
- Ácido propano-1-sulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil}-amida;
- Ácido etanosulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4,6-dimetilfenil}-amida;
- N*-{4-Cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil}-metanosulfonamida;

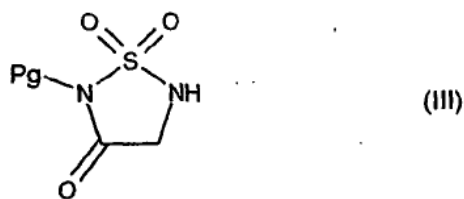
- N*-{4-Cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil}-metanosulfonamida;
N-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-5-metilfenil}-metanosulfonamida;
N-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metoxifenil}-metanosulfonamida;
N-{5-Cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-metanosulfonamida;
- 5 Ácido etanosulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil}-amida;
 Ácido metanosulfónico 4-etil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster;
 Ácido metanosulfónico 4-*tert*-butil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster;
 Ácido bietilcarbámico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil éster;
 Ácido etanosulfónico {4-etil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida;
- 10 Ácido propano-1-sulfónico {4-etil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida;
N-{4-Etil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-metanosulfonamida;
N-{4-Bencil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]fenil}metanosulfonamida;
N-{3-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-bifenil-4-il}-metanosulfonamida;
N-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metoxifenil}-metanosulfonamida;
- 15 Ácido etanosulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metoxifenil}-amida;
 Ácido propano-1-sulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metoxifenil}-amida;
 Ácido metanosulfónico 5-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-7-metilindan-4-il éster;
 Ácido metanosulfónico 6-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-indan-5-il éster;
N-{2-[4-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-3-hidroxi-bencil]-1,4-dimetilfenil}sulfamida;
- 20 *N*-{2-[4-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-3-hidroxi-bencil]-1-metil-4-clorofenil}sulfamida;
N-{2-[4-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-3-hidroxi-bencil]-4-etilfenil}sulfamida;
 Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-isopropilfenil éster;
 Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-5-metilfenil éster;
 Ácido metanosulfónico 2-cloro-6-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster;
- 25 Ácido metanosulfónico 5-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster;
 Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-5-metoxifenil éster;
 Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metoxifenil éster;
N-{2-Cloro-6-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-metanosulfonamida;
 Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4,6-dimetilfenil éster;
- 30 Ácido benzoico 5-bencil-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
 Ácido benzoico 5-(2-metanosulfoniloxibencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
 Ácido benzoico 5-(2-metanosulfoniloxi-5-metilbencil)-2-(9,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
 Ácido benzoico 5-(2-metanosulfonilamino-5-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;

- Ácido benzoico 5-(2-metanosulfonilaminobencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- Ácido benzoico 5-[2-(benzoilmetanosulfonilamino)-5-metilbencil]-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- Ácido benzoico 5-[2-(benzoilmetanosulfonilamino)-bencil]-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- Ácido 2-amino-3-metilbutírico 5-(2-metanosulfoniloxi-bencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- 5 Ácido benzoico 5-(5-cloro-2-metanosulfonilamino-3-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- Ácido benzoico 5-(2-metanosulfonilamino-3,5-dimetilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- Ácido 2-amino-3-metilbutírico 5-(2-metanosulfoniloxi-5-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- Ácido benzoico 5-(2-metanosulfoniloxi-3,5-dimetilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- Ácido metanosulfónico 2-[3-metoxicarboniloxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil éster;
- 10 Ácido 2-amino-3-metilbutírico 5-(2-metanosulfonilamino-bencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- 2-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-5-[2-[(metoxicarbonil)(metilsulfonil)-amino]-3,5-dimetilbencil}fenilo metilo carbonato;
- Ácido carbónico 5-(2-metanosulfonilamino-3,5-dimetilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster metil éster;
- 15 Ácido benzoico 5-(2-metanosulfonilamino-4-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- Ácido benzoico 5-(2-metanosulfoniloxi-4-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- Ácido benzoico 5-[2-(benzoilmetanosulfonilamino)-4-metilbencil]-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- Ácido benzoico 5-(2-metanosulfoniloxi-3-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- Ácido benzoico 5-(5-cloro-2-metanosulfoniloxi-3-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- 20 Ácido benzoico 5-[2-(benzoilmetanosulfonilamino)-3-metilbencil]-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- Ácido benzoico 5-(2-metanosulfonilamino-3-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- Ácido 2-metilbenzoico 5-(2-metanosulfoniloxi-5-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster; and
- 5-(4-Bencil-2-hidroxi-6-metilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 Los compuestos de la invención dependiendo 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.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse partiendo, por ejemplo, de la ciclización de compuestos de la fórmula



- 30 en donde Pg es un grupo protector de N apropiado tal como 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo o 2-trimetilsililetilo, y R₁₉ es hidrógeno para producir compuestos de la fórmula



donde Pg tiene un significado tal como se describió aquí anteriormente, por tratamiento con un agente de acoplamiento tal como diisopropil carbodiimida (DIC) o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) en 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 diclorometano (DCM). La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un aditivo tal como de hidroxibenzotriazol (HOBt).

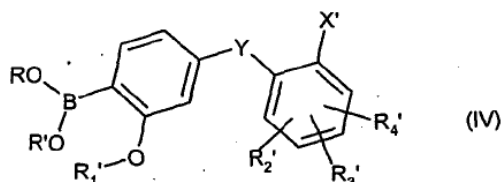
5

Los compuestos de la fórmula (II) donde R₁₉ es hidrógeno pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula (II) en donde R₁₉ es un grupo alquilo de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, compuestos de la fórmula (II) en los cuales R₁₈ es metilo o etilo pueden tratarse 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 producir compuestos de la fórmula (II) en donde R₁₉ es hidrógeno, o compuestos de la fórmula (II) en donde R₁₉ es t-butilo pueden tratarse con un ácido tal como ácido clorhídrico (HCl) o ácido trifluoroacético (TFA) en un solvente orgánico tal como DCM o acetato de etilo (EtOAc) para producir compuestos de la fórmula (II) donde R₁₉ es hidrógeno.

10

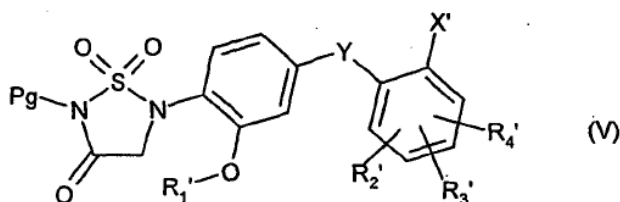
15 Los compuestos de la fórmula (II) donde R₁₉ es un grupo alquilo tal como metilo, etilo o t-butilo, y similares, pueden obtenerse de manera análoga a un procedimiento de la literatura descrito por Ducry et al. in Helvetica Chimica Acta, 1999, 82, 2432.

Los compuestos resultantes de la fórmula (III) en donde Pg tiene un significado tal como se define aquí pueden ser acoplados entonces con una variedad de derivados de ácido borónico de la fórmula



20 donde Y tiene un significado tal como se define aquí anteriormente, y R₁', R₂', R₃', R₄' y X' tienen significados tal como se definen aquí para R₁, R₂, R₃, R₄ y X o R₁', R₂', R₃', R₄' y X' son grupos convertibles a R₁, R₂, R₃, R₄ y X, respectivamente, y R y R' son hidrógeno o alquilo inferior, o R y R' combinados son alquileno los cuales junto con los átomos de boro y oxígeno forman un anillo de 5 o 6 miembros, en presencia de un catalizador de cobre tal como acetato de cobre (II) y una base tal como carbonato de cesio (II) (Cs₂CO₃) o TEA en un solvente orgánico tal como THF, 1,4-dioxano o DCM para formar compuestos de la fórmula

25

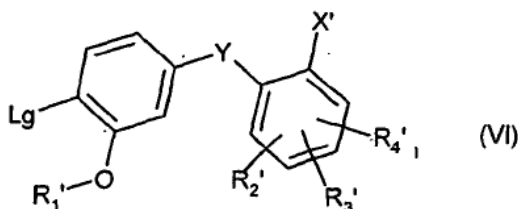


30 donde Y y Pg tienen significados tal como se definen aquí anteriormente, y R₁', R₂', R₃', R₄' y X' tienen significados tal como se define aquí para R₁, R₂, R₃, R₄ y X, o R₁', R₂', R₃', R₄' y X' son grupos convertibles a R₁, R₂, R₃, R₄ y X, respectivamente. Alternativamente, los compuestos de la fórmula (III) puede ser acoplados con un derivado de boroxina correspondiente a un derivado de ácido borónico de la fórmula (IV) tal como lo describe, por ejemplo, Chan et al. in Tet. Lett. 2003, 44, 3863

30

Los compuestos de la fórmula (IV) son conocidos, o si son novedosos, pueden prepararse utilizando métodos bien conocidos en la técnica, o tal como se ilustra aquí en los Ejemplos, o modificaciones de los mismos.

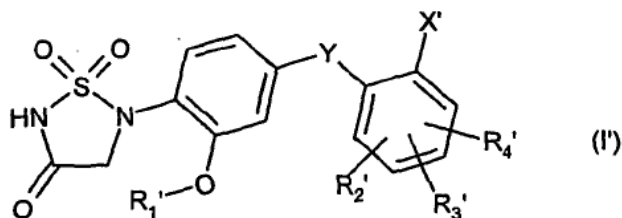
5 Alternativamente, los compuestos de la fórmula (V) donde Y y Pg tienen significados tal como se define aquí anteriormente, y R₁' , R₂' , R₃' , R₄' y X' tienen significados tal como se define aquí para R₁, R₂, R₃, R₄ y X, o R₁' , R₂' , R₃' , R₄' y X' son grupos convertibles a R₁, R₂, R₃, R₄ y X respectivamente, pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (III) en donde Pg tiene un significado tal como se define aquí con compuestos de la fórmula



10 donde Y tiene un significado tal como se define aquí anteriormente, L_g representa un grupo saliente tal como haluro o trifluorometanosulfonato, preferiblemente fluoruro o cloruro, y R₁' , R₂' , R₃' , R₄' y X' tienen significados tal como se define aquí para R₁, R₂, R₃, R₄ y X, o R₁' , R₂' , R₃' , R₄' y X' son grupos convertibles a R₁, R₂, R₃, R₄ y X, 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) puede ser tratado primero con una base tal como Cs₂CO₃, o bis (trimetilsilil) amida de sodio, litio o potasio en un solvente orgánico inerte tal como THF o 1,4-dioxano seguido por reacción con un compuesto de fórmula (VI) a una temperatura que varía desde temperatura ambiente (RT) hasta 110°C.

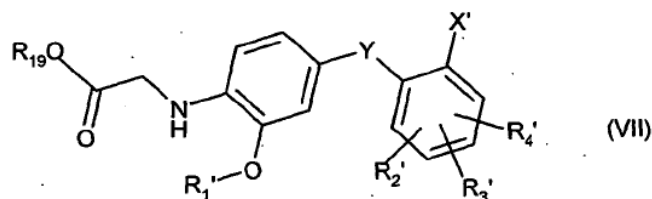
Los compuestos de la fórmula (VI) son conocidos, o si son novedosos, pueden prepararse utilizando métodos bien conocidos en la técnica, o como se ilustra aquí en los Ejemplos, o modificaciones de los mismos.

20 Los compuestos de la fórmula (V) en donde Y y Pg tienen significados tal como se definen aquí anteriormente, y R₁' , R₂' , R₃' , R₄' y X' tienen significados tal como se define aquí para R₁, R₂, R₃, R₄ y X, o R₁' , R₂' , R₃' , R₄' y X' son grupos convertibles en R₁, R₂, R₃, R₄ y X, respectivamente, pueden ser convertidos en compuestos de la fórmula



25 por eliminación de un grupo protector de 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 presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono en un solvente orgánico polar tal como MeOH o EtOAc, o por tratamiento con un ácido tal como TFA en un solvente orgánico tal como DCM, preferiblemente en presencia de un aditivo tal como t-butildimetilsilano o trietilsilano, o en particular cuando Pg es un grupo trimetilsililetilo que utiliza un reactivo fluoruro tal como tetra-n-butilamoniofluoruro en un solvente orgánico tal como THF o 1,4-dioxano.

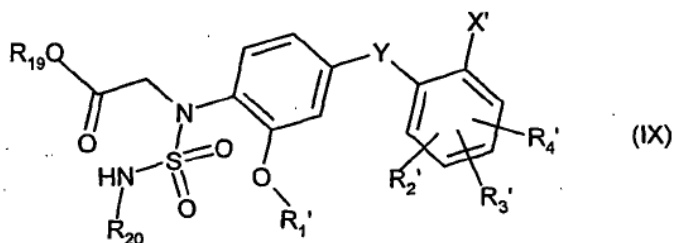
30 Además, los compuestos de la fórmula (I') donde Y tiene un significado tal como se describió aquí anteriormente, y R₁' , R₂' , R₃' , R₄' y X' tienen significados tal como se define aquí para R₁, R₂, R₃, R₄ y X, o R₁' , R₂' , R₃' , R₄' y X' son grupos convertibles a R₁, R₂, R₃, R₄ y X, respectivamente, pueden prepararse condensando compuestos de la fórmula



en donde R_{19} tiene un significado tal como se define aquí anteriormente, con cloruro de sulfamoilo análogos a la fórmula



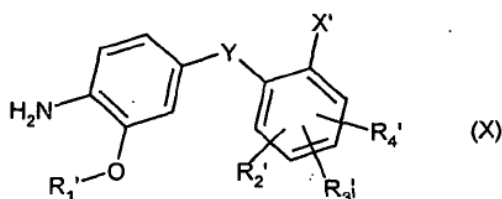
- 5 en donde R_{20} es hidrógeno o alcoxicarbonilo tal como t-butoxicarbonilo o 2-trimetilsililetoxicarbonilo en presencia de una base tal como TEA o NMM en un solvente orgánico tal como acetonitrilo (MeCN), DCM o THF para formar compuestos de la fórmula



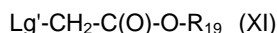
- 10 en donde Y, R_{19} y R_{20} tienen significados tal como se define aquí anteriormente, y R_1' , R_2' , R_3' , R_4' y X' tienen significados tal como se definen aquí para R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X, o R_1' , R_2' , R_3' , R_4' y X' son grupos convertibles a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X, respectivamente.

Los compuestos de la fórmula (VIII) donde R_{20} es alcoxicarbonilo pueden ser obtenidos haciendo reaccionar isocianato de clorosulfonilo con el alcohol apropiado en un solvente orgánico tal como MeCN, DCM o THF.

- 15 Los compuestos de la fórmula (VII) pueden ser preparados utilizando métodos bien conocidos en la técnica o de acuerdo con métodos descritos aquí o modificaciones de los mismos, por ejemplo, bajo condiciones de aminación reductora, o de acuerdo con el método descrito por Tohru Fukuyama et al. in Tet. Lett, 1997, 38 (33), 5831; o haciendo reaccionar aminas de la fórmula



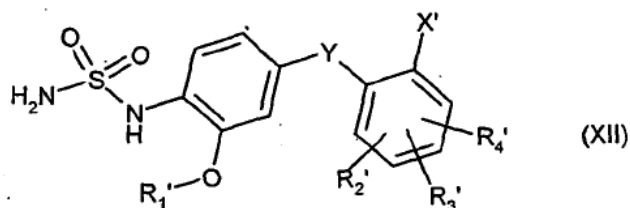
- 20 donde Y tiene un significado tal como se definió anteriormente y R_1' , R_2' , R_3' , R_4' y X' tienen significados tal como se definen aquí para R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X, o R_1' , R_2' , R_3' , R_4' y X' son grupos convertibles a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X, respectivamente, con un acetato de la fórmula



donde Lg' y R_{19} tienen significados tal como se definen aquí, en presencia de una base tal como TEA o NMM en un solvente inerte tal como THF o 1,4-dioxano.

- 25 Las aminas de la fórmula (X) son conocidas, o si novedosas, pueden obtenerse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, o tal como se describe aquí en los Ejemplos ilustrativos, o utilizando modificaciones de los mismos.

- Los compuestos de la fórmula (IX) donde Y y R₁₉ tienen significados tal como se definen aquí, y R₁', R₂', R₃', R₄' y X' tienen significados tal como los que se definen aquí para R₁, R₂, R₃, R₄ y X, o R₁', R₂', R₃', R₄' y X' son grupos convertibles a R₁, R₂, R₃, R₄ y X, respectivamente, y R₂₀ es alcóxicarbonilo pueden convertirse en compuestos de la fórmula (IX) en donde R₂₀ es hidrógeno de acuerdo con métodos conocidos en la técnica o utilizando métodos descritos aquí o modificaciones de los mismos, por ejemplo, compuestos de la fórmula (IX) en donde R₂₀ es t-butoxicarbonilo, pueden ser tratados con un ácido tal como TFA, puro o en cualquier solvente orgánico extrínseco tal como DCM, o compuestos de la fórmula (IX) donde R₂₀ es 2-trimetilsililetoxicarbonilo pueden ser tratados con un reactivo de fluoruro tal como tetra-n-butilamoniofluoruro en un solvente orgánico tal como THF o 1,4-dioxano para producir compuestos de la fórmula (IX) en donde R₂₀ es hidrógeno.
- Los compuestos de la fórmula (IX) donde Y y R₁₉ tienen significados tal como los definidos aquí, y R₁', R₂', R₃', R₄' y X' tienen significados tal como los definidos aquí para R₁, R₂, R₃, R₄ y X, o R₁', R₂', R₃', R₄' y X' son grupos convertibles a R₁, R₂, R₃, R₄ y X, respectivamente, y R₂₀ es hidrógeno pueden ser ciclizados para formar compuestos de la fórmula (I') utilizando métodos y condiciones bien conocidas en la técnica o tal como se ilustra con ejemplos aquí o modificaciones de los mismos.
- Alternativamente, los compuestos de la fórmula (IX) en donde Y y R₁₉ tienen significados tal como los definidos aquí, y R₁', R₂', R₃', R₄' y X' tienen significados tal como los definidos aquí para R₁, R₂, R₃, R₄ y X, o R₁', R₂', R₃', R₄' y X' son grupos convertibles en R₁, R₂, R₃, R₄ y X, respectivamente; y R₂₀ es hidrógeno, pueden ser obtenidos condensando primero aminas de la fórmula (X) con sulfamida en una solución acuosa y en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio (NaHCO₃) a una temperatura elevada, preferiblemente en el punto de ebullición de la solución, para producir compuestos de la fórmula



- donde Y tiene un significado tal como se define aquí, y R₁', R₂', R₃', R₄' y X' tienen significados tal como se define aquí para R₁, R₂, R₃, R₄ y X, o R₁', R₂', R₃', R₄' y X' son grupos convertibles en R₁, R₂, R₃, R₄ y X, respectivamente. El compuesto de fórmula (XII) puede ser convertido entonces a un compuesto de la fórmula (IX) en el cual R₂₀ es hidrógeno mediante la reacción con acetatos de la fórmula (XI) en presencia de una base tal como hidruro de sodio en un solvente inerte tal como THF o DMF.

- En compuestos de partida e intermediarios que son convertidos en los compuestos de la invención de una forma descrita aquí, los grupos funcionales presentes, tales como grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo, son protegidos opcionalmente mediante grupos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica preparativa. Los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo protegidos son aquellos que pueden ser convertidos bajo condiciones moderadas en los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo libres sin que el marco molecular sea destruido o sin que tenga lugar otras reacciones colaterales indeseadas.

- El propósito de introducir grupos protectores es proteger los grupos funcionales de reacciones indeseadas con componentes de la reacción bajo las condiciones utilizadas para llevar a cabo una transformación química deseada. La necesidad y selección de grupos protectores para una reacción particular es conocida para los experimentados en la técnica y depende de la naturaleza del grupo funcional que se va a proteger (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), la estructura y estabilidad de la molécula de la cual el sustituyente es parte y las condiciones de reacción.

- Grupos protectores bien conocidos que satisfacen estas condiciones y su introducción y eliminación están descritos, por ejemplo, en McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York (1973); y Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John-Wiley and Sons, Inc, New York (1999).

Las reacciones antes mencionadas se llevan a cabo de acuerdo con métodos estándar, en presencia o ausencia de diluyentes, preferiblemente tales como los que son inertes a los reactivos y solventes de los mismos, de catalizadores, agentes de condensación o dichos otros agentes y/o atmósferas inertes, a temperaturas bajas, temperatura ambiente o temperaturas elevadas (preferiblemente en o cerca del punto de ebullición de los solventes

usados), y a una presión atmosférica o superatmosférica. Los solventes, catalizadores y condiciones de reacción preferidos se definen en los ejemplos ilustrativos anexos.

5 La invención incluye adicionalmente cualquier variante de los procesos presentes, en los cuales un producto intermedio obtenible en cualquier etapa de los mismos se utiliza como material de partida y se llevan a cabo las restantes etapas, o en los cuales los materiales de partida se forman in situ bajo las condiciones de reacción, o en los cuales los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales o antípodas ópticamente puros.

Los compuestos de la invención y los intermediarios también pueden ser convertidos uno en otro de acuerdo con métodos generalmente conocidos per se.

10 La invención también se relaciona con cualquier material de partida, intermediarios y procesos novedosos para su manufactura.

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

15 Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

20 Cualquier racemato resultante de los productos finales o intermediarios puede ser resuelto en los antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. Los intermediarios ácidos carboxílicos pueden ser resueltos así en sus antípodas ópticos por ejemplo, por cristalización fraccionada de las sales D- o L-(alfa-metilbencilamina, cinchonidina, cinchonina, quinina, quinidina, efedrina, deshidroxiabietilamina, brucina o estricnina). Los productos racémicos también pueden ser resueltos por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión utilizando un adsorbente quiral.

25 Finalmente, los compuestos de la invención se obtienen bien sea en forma libre, como sal de los mismos si hay grupos formadores de sales presentes o como derivados profármacos de los mismos.

30 En particular, el grupo NH- de la unidad estructural 1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona, pueden convertirse en sales con bases farmacéuticamente aceptables. Las sales pueden formarse utilizando métodos convencionales, ventajosamente en presencia de un solvente etéreo o alcohólico, tal como un alcohol inferior. De las soluciones de estos últimos, las sales pueden ser precipitadas con éteres, por ejemplo dietil éter. Las sales resultantes pueden ser convertidas en los compuestos libres por tratamiento con ácidos. Estas u otras sales también pueden ser utilizadas para purificación de los compuestos obtenidos.

35 Los compuestos de la invención que tienen grupos básicos pueden ser convertidos en sales de adición ácida, especialmente sales farmacéuticamente aceptables. Se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, un ácido fosfórico o hidrohálico, o con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos (C₁₋₄) alcanocarboxílicos los cuales, por ejemplo, son no sustituidos o sustituidos con un halógeno, por ejemplo ácido acético, tal como ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, por ejemplo, ácido oxálico, succínico, maleico o fumárico, tal como ácido hidroxí-carboxílicos, por ejemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos, por ejemplo ácido aspártico o glutámico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos (C₁₋₄) alquil sulfónicos (por ejemplo ácido metanosulfónico) o ácidos arilsulfónicos los cuales son no sustituidos o sustituidos (por ejemplo con halógeno). Se prefieren sales formadas con ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico y ácido maleico.

45 Los derivados profármaco de cualquier compuesto de la presente invención son derivados de dichos compuestos los cuales después de la administración liberan el compuesto original in vivo a través de algún proceso químico o fisiológico, por ejemplo, un profármaco al ser puesto en el pH fisiológico o a través de acción enzimática es convertido en el compuesto original. Derivados profármacos de ejemplos son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados S-acilo y O-acilo de tioles, alcoholes o fenoles, donde acilo tiene un significado tal como se define aquí: Se prefieren derivados ésteres farmacéuticamente aceptables convertibles por solvólisis bajo

condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico original, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, bencil ésteres, alquil ésteres inferiores mono o disustituidos, tales como el ω -(alquilamino inferior mono o di, carboxi, alcoxicarbonilo inferior)- en sus ésteres de alquilo inferiores, el α -(alcanoiloxi inferior, alcoxicarbonilo inferior o dialquilaminocarbonilo inferior)-en sus ésteres de alquilo inferior, tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares utilizados convencionalmente en la técnica.

A la vista de la cercana relación entre los compuestos libres, los derivados profármacos y los compuestos en la forma de sus sales, cada vez que se cita un compuesto en este contexto, se sobreentiende también un derivado profármaco y una sal correspondiente, con la condición de que sea posible o apropiado bajo las circunstancias.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden ser obtenidos en la forma de sus hidratos, o incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

Tal como se describió anteriormente, los compuestos de la presente invención son inhibidores de las PTPasas y, así, pueden ser empleados para el tratamiento de condiciones mediadas por las PTPasas. De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser empleados para el tratamiento de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, condiciones que acompañan la diabetes tipo 2 incluyendo dislipidemia, por ejemplo, hiperlipidemia y hipertrigliceridemia, aterosclerosis, restenosis vascular, síndrome de intestino irritable, pancreatitis, tumores de células adiposas y carcinomas tales como liposarcoma, dislipidemia y otros trastornos donde la resistencia a la insulina está indicada. Además, los compuestos de la presente invención pueden emplearse para tratar cáncer (tal como cáncer de próstata o cáncer de seno), osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, y enfermedades que involucran inflamación y el sistema inmune.

La presente invención provee adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto farmacológicamente activo de la presente invención, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquellas adecuadas para administración entérica, tal como oral o rectal; transdérmica y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, para el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad de PTPasa, en particular la actividad de PTP-1 B y TC PTP. Tales condiciones incluyen resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, condiciones que acompañan la diabetes tipo 2 incluyendo dislipidemia, por ejemplo, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, aterosclerosis, restenosis vascular, síndrome de intestino irritable, pancreatitis, tumores de células adiposas y carcinomas tales como liposarcoma, dislipidemia y otros trastornos donde la resistencia a la insulina está indicada. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser empleados para tratar cáncer (tales como cáncer de próstata o cáncer de seno), osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, y enfermedades que involucran inflamación y el sistema inmune.

Así, los compuestos farmacológicamente activos de la invención pueden ser empleados en la manufactura de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de los mismos en conjunción o mezcla con excipientes o vehículos adecuados para su aplicación entérica o parenteral. Se prefieren tabletas y 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, sílica, talco, ácido esteárico, sus sales de magnesio o calcio y/o polietilén glicol; para tabletas también

c) aglomerantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes. Las composiciones inyectables son preferiblemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas.

Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilizantes, humectación o emulsión, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Tales composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, preferiblemente de forma aproximada 1-50% del ingrediente activo.

Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Vehículos ventajosos incluyen solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del huésped. De forma característica, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de la velocidad de administración del compuesto a la piel del huésped a una rata controlada y predeterminada durante un período prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas tal como se describió anteriormente para el tratamiento de condiciones mediadas por PTPasas, preferiblemente resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, condiciones que acompañan la diabetes tipo 2 que incluyen dislipidemia, por ejemplo, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, aterosclerosis, restenosis vascular, síndrome del intestino irritable, pancreatitis, tumores de células adiposas y carcinomas tales como liposarcoma, dislipidemia, y otros trastornos en donde la resistencia a la insulina está indicada. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser empleados para tratar cáncer (tal como cáncer de próstata o seno), osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, y enfermedades que involucran inflamación y el sistema inmune.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención tal como se definió anteriormente, bien sea solo o en una combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo, cada uno a una dosis terapéutica efectiva como se informa en la técnica. Tales agentes terapéuticos incluyen:

a) agentes antidiabéticos tales como insulina, derivados de insulina e imitaciones; secretagogos de la insulina tales como las sulfonilureas, por ejemplo, Glipizide, glyburide y Amarilo; ligandos del receptor de sulfonilurea insulino-trópicos tales como meglitinides, por ejemplo, nateglinide y repaglinide; derivados de tiazolidona tales como glitazonas, por ejemplo, pioglitazona y rosiglitazona; activadores de la glucoquinasa; inhibidores de GSK3 (glicógeno sintasa quinasa-3) tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos de RXR tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores cotransportadores de la glucosa dependientes de sodio tales como T-1095; inhibidores de la glicógeno fosforilasa A tales como BAY R3401; bioguanidinas tales como metformina; inhibidores de la alfa glucosidasa tales como acarbosa; GLP-1 (péptido 1 similar a glucagón), análogos de GLP-1 tales como exendin-4 e imitadores de GLP-1; moduladores de PPAR (receptores activados por proliferador de peroxisoma), por ejemplo agonistas no glitazona tipo PPAR γ tales como análogos de *N*-(2-benzoilfenil)-L-tirosina, por ejemplo, GI-262570, y JTT501; inhibidores de DPPIV (dipeptidil peptidasa IV), tales como LAF237, MK-0431, saxagliptin y GSK23A; inhibidores de SCD-1 (estearoil CoA desaturasa-1); inhibidores de DGAT1 y DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa 1 y 2); inhibidores de ACC2 (acetil CoA carboxilasa 2); y destructores de AGE (productos finales avanzados de glicación);

b) agentes anti-dislipidémicos tales como inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, por ejemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; compuestos que incrementan el HDL tales como la inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), por ejemplo, JTT705; análogos e imitadores de Apo-A1; inhibidores de la escualeno sintasa; ligandos del FXR (receptor farnesoide X) y LXR (receptor X del hígado); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico; y aspirina;

c) agentes antiobesidad tales como fentermina, fentermine, leptin, bromocriptine, dexamfetamina; anfetamina, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, orlistat, dexfenfluramina, mazindol, fentermina, fendimetrazine, dietilpropion, fluoxetine, bupropion, topiramate, dietilpropion, benzfetamina, fenilpropanolamina, ecopipam, efedrina, y pseudoefedrina; moduladores de la absorción de colesterol tales como ZETIA® y KT6-971; y antagonistas del receptor canabinoide tales como rimonabant; y

d) agentes antihipertensivos, por ejemplo, diuréticos de bucle tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; inhibidores de la angiotensina convertidora de enzimas (ACE) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de la membrana de Na-K-ATPasa tales como digoxina; inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas de la angiotensina II tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan y valsartán, en particular valsartán; inhibidores de la renina tales como ditekiren, zankiren, terlakiren, aliskiren, RO 66-1132 y RO-66-1168; bloqueadores del receptor β -adrenérgico tales como atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores de los canales de calcio tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamil; antagonistas del receptor de aldosterona tales como eplerenona; e inhibidores de la aldosterona sintasa tales como anastrazol y fadrazol.

Otros compuestos antidiabéticos específicos son descritos por Patel Mona en Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12 (4), -623-633, en las figuras 1 a 7, los cuales se incorporan aquí como referencia. Un compuesto de la presente invención pueden ser administrado bien sea simultáneamente, antes o después del otro ingrediente activo, bien sea separadamente por la misma o diferente ruta de administración o juntos en la misma formulación farmacéutica.

La estructura de los agentes terapéuticos identificados por números de códigos, nombres genéricos o comerciales pueden tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora aquí como referencia.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente terapéutico, seleccionado preferiblemente de agentes antidiabéticos, hipolipidémicos, agentes antiobesidad o agentes antihipertensivos, lo más preferiblemente de agentes antidiabéticos o antiobesidad como se describió anteriormente.

La presente invención se relaciona adicionalmente con composiciones farmacéuticas tal como se describió anteriormente para uso como medicamento.

La presente invención se relaciona adicionalmente con el uso de composiciones o combinaciones farmacéuticas tal como se describió anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad de la PTPasa, en particular actividad de PTP-1B y TC PTP. Tales condiciones incluyen resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, condiciones que acompañan la diabetes tipo 2 incluyendo dislipidemia, por ejemplo, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, aterosclerosis, restenosis vascular, síndrome de intestino irritable, pancreatitis, tumores de células adiposas y carcinomas tales como liposarcoma, dislipidemia y otros trastornos en donde está indicada la resistencia a la insulina. Además, el compuesto de la presente invención puede emplearse para tratar cáncer (tal como cáncer de próstata o de seno), osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, y enfermedades que involucran la inflamación y el sistema inmune.

Así, la presente invención también se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) para uso como medicamento, para el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad de la PTPasa, en particular la actividad de PTP-1 B y TC PTP, y con una composición farmacéutica para uso en condiciones mediadas por la actividad de PTPasa, en particular la actividad de PTP-1 B y TC PTP, que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención provee adicionalmente un método para el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad de PTPasa, en particular, actividad de PTP-1B y TC PTP, método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

Una dosificación unitaria para un mamífero de aproximadamente 50 a 70 kilos puede contener entre aproximadamente 1 mg y 1000 mg, ventajosamente entre aproximadamente 5 mg a 500 mg del ingrediente activo. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) depende de la especie de animal de sangre caliente (mamífero), el peso corporal, edad y condición del individuo, de la forma de administración y del compuesto involucrado.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también provee una combinación terapéutica, por ejemplo, un kit, kit de partes, por ejemplo para uso en cualquier método como se define aquí, que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usada concomitantemente o en secuencia con al menos una composición farmacéutica que comprende al menos otro agente terapéutico, seleccionado preferiblemente de agentes antidiabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes antiobesidad o agentes antihipertensivos. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

De la misma forma, la presente invención provee un kit de partes que comprende: (i) una composición farmacéutica de la invención; y (ii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de un agente antidiabético, un agente hipolipidémico, un agente antiobesidad, un agente antihipertensivo, o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, en forma de dos unidades separadas de los componentes (i) a (ii).

De la misma forma, la presente invención provee un método tal como se definió anteriormente que comprende la coadministración, por ejemplo, concomitantemente o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda sustancia fármaco, siendo dicha segunda sustancia fármaco un antidiabético, un hipolipidémico, un agente antiobesidad o un agente antihipertensivo, por ejemplo, como se indicó anteriormente.

Preferiblemente, un compuesto de la invención se administra a un mamífero que así lo requiere.

Preferiblemente, un compuesto de la invención se utiliza para el tratamiento de una enfermedad que responde a la modulación de la actividad de PTPasa, en particular la actividad de PTP-1B y TC PTP.

Preferiblemente, la condición asociada con la actividad de PTPasa, en particular la actividad de PTP-1B y TC PTP, se selecciona de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, condiciones que acompañan a la diabetes tipo 2 incluyendo dislipidemia, por ejemplo, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, aterosclerosis, restenosis vascular, síndrome de intestino irritable, pancreatitis, tumores de la células adiposas y carcinomas tales como liposarcoma, dislipidemia y otros trastornos en donde está indicada la resistencia a la insulina. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser empleados para tratar cáncer (tales como cáncer de próstata o seno), osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, y enfermedades que involucran la inflamación y el sistema inmune.

Finalmente, la presente invención provee compuestos para uso en un método que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I) en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente antidiabético, un agente hipolipidémico, un agente antiobesidad o un agente antihipertensivo.

Finalmente, la presente invención provee compuestos para uso en un método que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I) en la forma de una composición farmacéutica tal como se describe aquí.

Tal como se usa a lo largo de la especificación y en las reivindicaciones, el término "tratamiento" abarca todas las diferentes formas o modos de tratamiento tal como son conocidas para las personas del arte pertinente y en particular incluye tratamiento preventivo, curativo, de retardo de progresión y paliativo.

Las propiedades antes citadas son demostrables en pruebas in vitro e in vivo, utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos, tejidos y preparaciones aisladas de los mismos. Dichos compuestos pueden ser aplicados in vitro en la forma de soluciones, por ejemplo, preferiblemente soluciones acuosas, e in vivo bien sea por vía entérica, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo como una suspensión o una solución acuosa. La dosificación in vitro puede variar entre aproximadamente entre concentraciones de 10^{-3} molar y 10^{-11} molar o entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-10} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva in vivo puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1 y 500 mg/kg o 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 puede establecerse mediante los siguientes métodos o siguiendo métodos bien descritos en el arte (por ejemplo Peters G. et al. J. Biol. Chem., 2000, 275, 18201-09).

Por ejemplo, la actividad inhibidora de PTP- 1B in vitro puede determinarse como sigue:

El establecimiento de la actividad de PTP-1B humano (HPTP-1 B) en presencia de diversos agentes se determina midiendo la cantidad de fosfato inorgánico liberada a partir de un sustrato fosfopéptido utilizando un formato de placa de microtitulación de 96 pozos. El ensayo (100 μ l) se lleva a cabo en un regulador de ensayo que comprende Tris 50 mM (pH 7.5), NaCl 50 mM, DTT 3 mM a temperatura ambiente. El ensayo se lleva a cabo típicamente en presencia de dimetilsulfóxido (DMSO) al 0.4%. Sin embargo, se utilizan concentraciones tan altas como 10% con ciertos compuestos pobremente solubles. Una reacción típica se inicia mediante la adición de 0.4 pmoles de hPTP-1 B (aminoácidos 1-411) a pozos que contienen el regulador de ensayo, 3 nmoles del sustrato de fosfopéptido sintético (GNGDpYMPMSPKS), y el compuesto de prueba. Después de 10 minutos, se agregan 180 μ l del reactivo verde de malaquita (verde de malaquita 0.88 mM, molibdato de amonio 8.2 mM, HCl acuoso 1 N y Tritón X-100 al 0.01%) para terminar la reacción. El fosfato inorgánico, un producto de la reacción enzimática, se cuantifica después de 15 minutos como el color verde resultante de la formación de complejo con el reactivo de Malaquita y se determina como una A_{620} utilizando un espectrofotómetro Molecular Devices (Sunnyvale, CA) SpectraMax Plus. Los compuestos de prueba se solubilizan en DMSO al 100% (Sigma, D-8779) y se diluyen en DMSO. La actividad se define como el cambio neto en absorbancia resultante de la actividad del hPTP-1B_[1-411] menos el de un tubo con hPTP-1B_[1-411] ácido inactivado conocido.

El hPTP-1B_[1-411] se clona por PCR a partir de una biblioteca de ADNc de hipocampo humano (Clontech) y se inserta en un vector pET 19-b (Novagen) en el sitio de restricción Nco1. Se transforma una cepa BL21 de E. coli (DE3) con este clon y se almacena como cultivo de reserva en glicerol al 20% a -80°C. Para la producción de la enzima, se inocula un cultivo de reserva en Lb/Amp y se cultiva a 37°C. La expresión del PTP-1 B se inicia por inducción con IPTG 1 mM después de que el cultivo haya alcanzado un $OD_{600} = 0.6$. Después de 4 horas, la pella bacteriana se recolecta por centrifugación. Las células se resuspenden en 70 ml de regulador de lisis (Tris 50 mM, NaCl 100 mM, DTT 5 mM, Tritón X-100 al 0.1%, pH 7.6), se incuban sobre hielo durante 30 minutos y luego se somete a sonicación (4 X 10 segundos de explosiones a potencia total). El lisado se centrifuga a 100,000 g durante 60 minutos y el sobrenadante se intercambia con regulador y se purifica sobre una columna de intercambio catiónico POROS 20SP seguida por una columna de intercambio aniónico Source 30Q (Pharmacia), utilizando eluciones con gradientes lineales de NaCl. La enzima se reúne, se ajusta a 1 mg/ml y se congela a -80°C.

Alternativamente, el establecimiento de la actividad del PTP-1 B humano en presencia de diversos agentes puede determinarse midiendo los productos de hidrólisis de sustratos competidores conocidos. Por ejemplo, la escisión del sustrato para -nitro-fenilfosfato (pNPP) da como resultado la liberación del para-nitrofenol de color amarillo (PNP) el cual puede ser monitoreado en tiempo real utilizando un espectrofotómetro. De la misma forma, la hidrólisis del sustrato fluorogénico 6,8-difluoro-4-metilumbelliferilo fosfato sal de amonio (DiFMUP) da como resultado la liberación del DiFMU fluorescente el cual puede ser seguido fácilmente de modo continuo con un lector de fluorescencia (Anal. Biochem. 273, 41, 1999, Anal. Biochem. 338, 32, 2005):

Ensayo de pNPP

Los compuestos fueron incubados con PTP-1B_[1-298] humano recombinante 1 nM o PTP-1B_[1-322] en regulador (Hepes 50 mM, pH 7.0, KCl 50 mM, EDTA 1 mM, DTT 3 mM, NP-40 al 0.05% durante 5 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inicia mediante la adición de pNPP (concentración final 2 mM) y se deja transcurrir durante de 120 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se detienen con NaOH 5 N. Se mide la absorbancia a 405 nm utilizando cualquier lector de placas de 384 pozos estándar.

Ensayo DiFMUP

Los compuestos se incuban con PTP-1B_[1-298] humano recombinante 1 nM o PTP-1B_[1-322] en regulador (Hepes 50 mM, pH 7.0, KCl 50 mM, EDTA 1 mM, DTT 3 mM, NP-40 al 0.05% (o BSA al 0.001%) durante 5 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inicia mediante la adición de DiFMUP (concentración final 6 mM) y se corre cinéticamente sobre un lector de placas de fluorescencia a longitudes de onda de excitación de 355 nm y emisión de 460 nm. Se utilizan las velocidades de reacción a lo largo de 15 minutos para calcular la inhibición.

El PTP-1B_[1-298] se expresa en E. coli BL21 (DE3) que contiene plásmidos contruidos utilizando vectores pET19b (Novagen). La bacteria se cultiva en medio mínimo utilizando una estrategia de lote alimentado "Por Demanda". Típicamente, una fermentación de 5.5 litros se inicia en el modo de lote por alimentación y se cultiva durante la noche sin atención a 37°C. Las densidades ópticas varían entre 20-24 OD_{600} y los cultivos se inducen a 30°C con IPTG hasta una concentración final de 0.5 mM. Las células bacterianas son recolectadas 8 horas después y produjeron 200-350 gm (peso húmedo). Las células se congelan como pellas y se almacenan a -80°C hasta el uso.

Todas las etapas se llevan a cabo a 4°C a menos que se anote otra cosa. Las células (aproximadamente 15 g) son descongeladas rápidamente hasta 37°C y resuspendidas en 50 ml de regulador de lisis que contiene Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM, DTT 5 mM, pH 8.0 que contiene una tableta de cóctel de proteasa Complete (libre de EDTA) (Boehringer Mannheim), PMSF 100 µM y 100 µg/ml de DNasa I. Las células son sometidas a lisis por sonicación (4x10 segundos por explosión, potencia completa) utilizando un Virsonic 60 (Virtus). La pella se recolecta a 35,000 x g, se resuspende en 25 ml de regulador de lisis utilizando un Politron y se recolecta como se indicó anteriormente. Los dos sobrenadantes se combinan y centrifugan durante 30 minutos a 100,000 x g. El lisado soluble puede ser almacenado en esta etapa a -80°C o utilizado para purificación adicional. Se utiliza diafiltración utilizando una membrana MWCO 10 kD para intercambio del regulador con la proteína y reducir la concentración de NaCl antes de la cromatografía de intercambio catiónico. El regulador de diafiltración contiene MES 50 mM, NaCl 75 mM, DTT 5 mM, pH 6.5. El sobrenadante soluble es cargado entonces sobre una columna POROS 20 SP (1 x 10 cm) equilibrada con el regulador de intercambio catiónico (MES 50 mM y NaCl 75 mM, pH 6.5) a una rata de 20 ml/minuto. Se corre una columna analítica (4.6 x 100 mm) de manera similar excepto que la rata de flujo se reduce a 10 ml/minuto. La proteína se eluye de la columna utilizando un gradiente lineal de sal (NaCl 75 - 500 mM en 25 CV). Las fracciones que contienen PTP-1 B_[1-298] se identifican y reúnen de acuerdo con los análisis de SDS-PAGE. La purificación final se lleva a cabo utilizando Sephacril S-100 HR (Pharmacia). La columna (2.6 x 35 cm) se equilibra con HEPES 50 mM, NaCl 100 mM, DTT 3 mM, pH 7.5 y se corre a una rata de flujo de 2 ml/minuto. La proteína final es reunida y concentrada hasta aproximadamente 5 mg/ml utilizando un concentrador Ultrafree-15 (Millipore) con un MWCO de 10,000. La proteína concentrada se almacena a -80°C hasta el uso.

El enlazamiento competitivo al sitio activo de la enzima puede determinarse como sigue:

El enlazamiento del ligando se detecta adquiriendo espectros de ¹H-¹⁵N HSQC sobre 250 ml de PTP-1B_[1-298] 0.15 mM en presencia y ausencia del compuesto agregado (1-2 mM). El enlazamiento se determina mediante la observación de los cambios de desplazamiento químico de la ¹⁵N o ¹H-amida en espectros HSQC bidimensionales con la adición del compuesto a la proteína marcada con ¹⁵N. Debido a la edición espectral de ¹⁵N, no se observa señal del ligando, solamente señales de proteína. Así el enlazamiento puede ser detectado en concentraciones altas de compuesto. Los compuestos que producen un patrón de desplazamiento químico similar a los cambios vistos con enlazadores de sitio activo conocidos son considerados como positivos.

Todas las proteínas son expresadas en E. coli BL21 (DE3) que contienen plásmidos construidos utilizando vectores pET19b (Novagen). Se produce PTP-1B₁₋₂₉₈ marcado uniformemente con ¹⁵N por cultivo de bacterias sobre medio mínimo que contiene cloruro de amonio marcado con ¹⁵N. Todas las etapas de purificación se ejecutan a 4°C. Las células (aproximadamente 15 gramos) son descongeladas rápidamente hasta 37°C y resuspendidas en 50 ml de regulador de lisis que contiene Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM, DTT 5 mM, pH 8.0 que contiene una tableta de cóctel de proteasa Complete (libre de EDTA) (Boehringer Mannheim), PMSF 100 µM y 100 µg/ml de DNasa I. Las células son sometidas a lisis por sonicación. La pella es recolectada a 35,000 x g, resuspendida en 25 ml de regulador de lisis utilizando un Polytron y recolectada como se dijo antes. Los dos sobrenadantes se combinan y centrifugan durante 30 minutos a 100,000 x g. La diafiltración utilizando una membrana MWCO de 10 kD se utiliza para intercambio con regulador de la proteína y reducir la concentración de NaCl antes de la cromatografía de intercambio catiónico. El regulador de diafiltración contiene MES 50 mM, NaCl 75 mM, DTT 5 mM, pH 6.5. El sobrenadante soluble se carga entonces sobre una columna POROS SP 20 (1 x 10 cm) equilibrada con regulador de intercambio de cationes (MES 50 mM y NaCl 75 mM, pH 6.5) a una rata de 20 Mu/minuto. La proteína se eluye de la columna utilizando un gradiente salino lineal (NaCl 75 - 500 mM en 25 CV). Se identifican las fracciones que contienen PTP-1B y se reúnen de acuerdo con los análisis de SDS-PAGE. El PTP-1B₁₋₂₉₈ es purificado adicionalmente por cromatografía de intercambio aniónico utilizando una columna POROS 20 HQ (1 x 10 cm). El conjunto de la cromatografía de intercambio catiónico es concentrado y el regulador se intercambia en Tris-HCl 50 mM, pH 7.5 que contiene NaCl 75 mM y DTT 5 mM. La proteína se carga sobre la columna a 20 ml/minuto y se eluye utilizando un gradiente lineal de NaCl (75 - 500 mM en 25 CV). La purificación final se ejecuta utilizando Sephacril S-100 HR (Pharmacia) (HEPES 50 mM, NaCl 100 mM, DTT 3 mM, pH 7.5). Las muestras para RMN se componen de PTP-1B₁₋₂₉₈ ¹⁵N marcado uniformemente con ¹⁵N (0.15 mM) e inhibidor (1-2 mM) en un regulador al 10%/D₂O/H₂O al 90% Bis-Tris-d₁₉ (50 mM, pH = 6.5) en solución que contiene NaCl (50 mM), DL-1,4-Ditiotreitol-d₁₀ (5mM) y azida de sodio (0.02%).

Los espectros de RMN ¹H-¹⁵N HSQC se registran a 20°C, en espectrómetros Bruker DRX500 o DMX600. En todos los experimentos de RMN, se aplican gradientes de campo pulsados para permitir la supresión de la señal del solvente. La detección de la cuadratura en las dimensiones detectadas indirectamente se logra utilizando el método

States-TPPI. Los datos son procesados utilizando software Bruker y analizados utilizando el software NMR Compass (MSI) en ordenadores Silicon Graphics.

La glucosa y la insulina que disminuyen la actividad in vivo pueden ser evaluadas como sigue:

5 Ratonos adultos machos C57BL ob/ob (Jackson Lab, Bar Harbor, ME) de una edad de 11 semanas son alojados seis por caja en un cuarto de ciclo de luz invertido (luz desde la 6:00 p.m. a 6:00 am) y reciben acceso a alimento Purina para roedores y agua *ad libitum*. En el día 1 se toman muestras de sangre de la cola a las 8:00 am y se determinan los niveles de glucosa en plasma. Los animales son asignados aleatoriamente a los grupos de control y de compuesto. Los promedios de los valores de glucosa en plasma de los grupos son comparados. Los animales son dosificados entonces oralmente con vehículo (carboximetilcelulosa al 0.5% con Tween-80 al 0.2%) o compuestos (a 30 mg/kg) en vehículo. Los ratones son dosificados diariamente durante un total de 3 días. En el día 10 4 se toman muestras de sangre basal. Las muestras de plasma son analizadas en cuanto a la concentración de glucosa utilizando un YSI2700 Dual Channel Biochemistry Chemistry Analyzer (Yellow Springs Instrument Co., Yellow Springs, OH) y las concentraciones de insulina utilizando una prueba de ELISA.

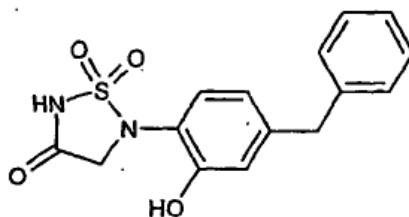
15 Los siguientes ejemplos están previstos para ilustrar la invención y no deben considerarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados Centígrados (°C). Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 y 100 mmHg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios 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 las convencionales en el arte.

20 Métodos de HPLC

Método A: columna en fase reversa, C-8 de 4.6 mm x 5 cm, tamaño de partícula 3 µM con un gradiente de 10-90% de MeCN/agua (bicarbonato de amonio 5 mM) durante un período de 2 minutos a una tasa de flujo de 4 ml/minuto a 50°C (inyección de 3 µl). Detección DADUV, 220-600 nm.

Ejemplo 1

25 5-(4-Bencil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 2-Benciloxi-4-yodo-1-nitrobenceno

30 A una solución de 5-yodo-2-nitrofenol (2.65 g, 10 mmoles) [J Org Chem., vol. 63, pp 4199-4208 (1998)] en DMF (10 ml) se agrega bromuro de bencilo (1.71 g, 10 mmol) y K₂CO₃ (2.07 g, 15 mmol) y la mezcla se calienta a 65°C durante 30 minutos. Entonces se agrega agua (400 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 200 ml). La capa de agua se acidifica entonces y se extrae con EtOAc (100 ml). La capa de EtOAc combinada se lava entonces con HCl 1N y salmuera, se seca con NaSO₄ y se concentra para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

B. 2-Benciloxi-4-yodofenilamina

35 A una mezcla de 2-benciloxi-4-yodo-1-nitrobenceno (2.35 g, 6.62 mmol) y Fe (1.85 g, 33.1 mmol) se agrega AcOH (24 ml) y EtOH (12 ml) y se somete a reflujo a 100°C durante 1.5 horas. La mezcla se enfría entonces y se filtra a través de Celite. Se agrega EtOAc (300 ml) y luego se lava con NaHCO₃ saturado (2x), salmuera (1x) y se seca con NaSO₄. Se concentra entonces y el residuo se purifica por cromatografía de columna para dar el compuesto del título.

C. Ácido (2-Benciloxi-4-yodofenilamino)-acético *tert*-butil éster

5 A una solución de 2-benciloxi-4-yodofenilamina (2.35 g, 7.23 mmol) en DMF (15 ml) se agrega *tert*-butil éster del ácido bromoacético (1.76 g, 9.04 mmol) y K₂CO₃ (5.0 g, 36.2 mmol) y la mezcla se calienta a 50°C durante 4 horas. Se agrega solución de HCl 2 N (200 ml) con enfriamiento y luego se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava entonces con salmuera, se seca y concentra. El residuo es purificado entonces por cromatografía de columna para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

D. *N*-(*t*-Butoxicarbonilsulfamoil)-*N*-(2-benciloxi-4-yodofenil)glicina *tert*-butil éster

10 A una solución enfriada con hielo de isocianato de clorosulfonilo (0.788 ml, 8.94 mmol) en DCM (40 ml) se agrega gota a gota *t*-butanol (0.855 ml, 8.94 mmol). Luego se agregan a 0°C ácido (2-benciloxi-4-yodofenilamino)-acético *tert*-butil éster (2.62 g, 5.96 mmol) y trietilamina (2.08 ml, 14.9 mmol) en DCM (40 ml) gota a gota. Después de agitación durante 30 minutos, se agrega DCM (300 ml) y la capa orgánica se lava con solución de HCl 2N. Se seca entonces con NaSO₄, y se concentra. El residuo es purificado por cromatografía de columna para dar el compuesto del título en forma de una espuma blancuzca.

E. *t*-Butil-*N*-[2-(benciloxi)4-yodofenil]-*N*-([2-(*tert*-butoxicarbonil)[2 (trimetilsilil)etil]amino)sulfonil]glicinato

15 A una solución de *N*-(*t*-butoxicarbonilsulfamoil)-*N*-(2-benciloxi-4-yodofenil)glicina *tert*-butil éster (3.49 g, 5.6 mmol) en tolueno (224 ml) se agrega trifenilfosfina (2.22 g, 8.47 mmol) y 2-trimetilsilaniletanol (992 mg, 8.38 mmol). Se agrega DIAD (1.6 ml, 8.13 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Luego de agitar durante 50 minutos, se elimina el tolueno bajo presión reducida. Después de 18 horas, se agrega EtOAc/hexano al 20% (50 ml en 4 incrementos) para formar un precipitado. El sólido es filtrado y el filtrado se concentra. El residuo se purifica entonces por cromatografía de columna para dar el compuesto del título en forma de una espuma blanca.

20

F. *N*-[2-(benciloxi)-4-yodofenil]-*N*-([2-(trimetilsilil)etil]amino) sulfonil]glicina

25 A una solución del compuesto anterior (3.11 g, 4.33 mmol) en DCM (20 ml) se agrega TFA (10 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y los volátiles se evaporan hasta sequedad. El residuo se disuelve en tolueno y se reevapora. El residuo se recrystaliza a partir de éter/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, MS (MH)⁺ = 561.

G. 5-(2-Benciloxi-4-yodofenil)-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

30 A una solución del compuesto anterior (2.05 g, 3.64 mmol) en THF (20 ml) se agrega EDCI (1.05 g, 4.0 mmol) seguido por HOBt (0.54 g, 4.0 mmol) y TEA (1.01 ml, 7.28 mmol). La mezcla se agita entonces a temperatura ambiente durante 3 horas, y el solvente se evapora entonces. El residuo se somete entonces a partición entre EtOAc y solución de HCl 1N. La capa orgánica es lavada con NaHCO₃ saturada, se seca con MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna para dar el compuesto del título en forma de un aceite claro.

H. Yodometilbenceno

35 A una solución de yoduro de sodio (9.6 g, 64.0 mmol) en acetona (100 ml) se agrega bromuro de bencilo (10.4 g, 60 mmol). La mezcla se agita a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfría y concentra. El residuo es disuelto en MTBE, se lava con salmuera y se seca sobre MgSO₄. La solución se filtra a través de un taco de sílica gel y el solvente se elimina bajo presión reducida para producir yodometilbenceno en forma de un aceite naranja, que cristaliza por enfriamiento.

I. 5-(4-Bencil-2-benciloxifenil)-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

40 Se coloca polvo de zinc (7.2 g) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, colocado bajo vacío y calentado con una pistola de calor durante 5-8 minutos. El sólido caliente se deja enfriar lentamente hasta temperatura ambiente. Se agrega DMF (50 ml), seguido por 1,2-dibromoetano (0.8 ml). La mezcla se coloca bajo una atmósfera de N₂ y se calienta de nuevo hasta que ocurre efervescencia y la reacción se mantiene por sí misma. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente y se agrega TMSCI (0.8 ml) y se agita durante 30 minutos. Se agrega yodometilbenceno (6.2 g, 28 mmol) y la mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción es monitoreada por TLC hasta que el material de partida se convierte en el ZnI, punto en el cual se agregan Pd₂dba₃ (0.8 g, 0.874 mmol) y P(*o*-tolilo)₃ (1.0 g, 3.28 mmol). Se agrega lentamente gota a gota una solución de 5-(2-

45

5 benciloxi-4-yodofenil)-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (10.0 g, 18.3 mmol) en DMF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluye con EtOAc, se filtra a través de Celite y se lava con EtOAc. La mezcla orgánica se lava con 100 ml de HCl 1 N, 150 ml de solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre MgSO₄. La solución se filtra entonces a través de un taco de sílica gel y se concentra para producir un aceite naranja. El aceite es triturado con hexano/éter 4:1. El material crudo es sometido a cromatografía eluyendo con hexano/EtOAc 4:1. Las fracciones puras se concentran hasta un aceite naranja y se agrega hexano. La solución se filtra y se lava con hexano para producir 5-(4-bencil-2-benciloxifenil)-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

J. 5-(4-Bencil-2-benciloxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

10 Una mezcla de 5-(4-bencil-2-benciloxifenil)-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (1.1 g, 2.16 mmol) y TBAF (solución 1.0 M en THF, 4.0 ml, 4 mmol) se calienta a 50°C durante 18 horas. Después de que el THF es eliminado bajo vacío reducido, se agrega solución de KHCO₃ (0.50 M, 10 ml), seguida por agua (10-15 mL). Se deja que el residuo recubra el vidrio y se decanta el agua. El residuo se lava con agua (2x), y éter (1x). El residuo es tratado con solución de 1 N de HCl y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava entonces con agua, se seca con MgSO₄ y se concentra para dar el compuesto del título en forma de un aceite naranja.

15 K. Sal de potasio de 5-(4-Bencil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

20 Una mezcla de 5-(4-bencil-2-benciloxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (55 mg, 0.135 mmol), KHCO₃ (0.75 M, 0.18 mL), EtOH (0.5 mL), agua (2 mL) y Pd/C al 10% (50 mg) se agita a temperatura ambiente bajo un balón de H₂ durante 2 horas. Luego se filtra a través de Celite. La mezcla se lava entonces con éter y se liofiliza para dar el compuesto del título en forma de un sólido color beige, MS (MH)⁻ = 317.

Ejemplo 2

25 Los siguientes compuestos se preparan utilizando materiales de partida apropiados y los métodos generales descritos en el Ejemplo 1, Etapas H-K. La etapa H es omitida cuando el material de partida de yodo apropiado está disponible. Los Ejemplos 2-8 utilizan cloruro de 2-metilbencilzinc en lugar de polvo de Zinc, TMSCl y 1,2-dibromoetano.

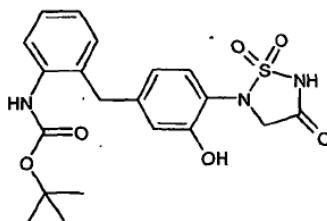
Ejemplo	Nombre Químico	MS (m/z)
2-1	5-[2-Hidroxi-4-(3-hidroxibencil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 333
2-2	5-[2-Hidroxi-4-(3-metoxibencil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 347
2-3	5-[4-(2-Fluoro-3-trifluorometilbencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 403
2-4	2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzonitrilo	(M-H) ⁻ = 342
2-5	5-[4-(2-Fluorobencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 335
2-6	5-(2-Hidroxi-4-naftalen-2-ilmetilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 367
2-7	5-[2-Hidroxi-4-(3-trifluorometilbencilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 385
2-8	5-[2-Hidroxi-4-(2-metilbencil)fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 331
2-9	5-[4-(4-Fluorobencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 335
2-10	Ácido 3-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzoico metil éster	(M-H) ⁻ = 375
2-11	5-(4-Bifenil-3-ilmetil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 393
2-12	5-[4-(3-Fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 349
2-13	5-[2-Hidroxi-4-(4-metilbencil)fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 331
2-14	5-[2-Hidroxi-4-(4-hidroxibencil)fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 333

(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	MS (m/z)
2-15	5-[4-(3-Fluorobencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 335
2-16	5-[4-(4- <i>tert</i> -Butilbencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 373
2-17	5-[4-{2-Bencenosulfonilmetilbencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 471
2-18	5-[2-Hidroxi-4-(3-metilbencil)fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 331

Ejemplo 3

Ácido {2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-carbámico *tert*-butil éster



5

A. Ácido (2-Hidroximetilfenil)-carbámico *tert*-butil éster

A una solución de (2-aminofenil)-metanol (2.0 g, 16.2 mmol) en 20 ml de THF se agrega di-*tert* butil dicarbonato (4.26 g, 19,52 mmol). La Mezcla se agita a 48°C durante 18 horas. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con HCl enfriado con hielo 0.2 N (1x) NaCl saturado (1x) y agua (1x). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y concentra. El material es purificado por cromatografía instantánea para obtener ácido (2-hidroximetilfenil)-carbámico *tert*-butil éster.

10

B. Ácido (2-Yodometilfenil)-carbámico *tert*-butil éster

A una solución de imidazol (2.6 g, 37 mmol) y PPh₃ (9.6 g, 37 mmol) en DCM (180 ml) se agrega lentamente I₂ (9.4 g, 37 mmol) durante un período de 10 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agrega gota a gota una solución de ácido (2-hidroximetilfenil)-carbámico *tert*-butil éster (7.5 g, 33.6 mmol) en DCM (40 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentra hasta aproximadamente 70 mL y el precipitado resultante es filtrado y lavado con DCM. El filtrado se concentra y purifica para dar el compuesto del título en forma de un sólido.

15

C. Ácido (2-{3-Benciloxi-4-[1,1,4-trioxo-5-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]-bencil}-fenil)-carbámico *tert*-butil éster

El compuesto del título se prepara a partir de ácido (2-yodometilfenil)-carbámico *tert*-butil éster de forma análoga al Ejemplo 1, etapa I.

20

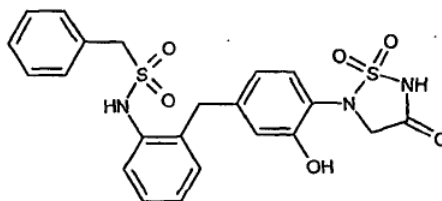
D. Ácido {2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-carbámico *tert*-butil éster

El compuesto del título se prepara a partir del ácido (2-{3-benciloxi-4-[1,1,4-trioxo-5-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]-bencil}-fenil)-carbámico *tert*-butil éster de forma análoga al Ejemplo 1, Etapas J y K: MS (M-H)⁻ = 432.

25

Ejemplo 4

N-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-*C*-fenil-metanosulfonamida



A. 5-[4-(2-Aminobencil)-2-benciloxifenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

- 5 A una solución cruda de ácido (2-{3-benciloxi}-4-[1,1,4-trioxo-5-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]-bencil)-fenil)-carbámico *tert*-butil éster (4.0 g, 6.41 mmol) en DCM (15 mL) se agrega ácido trifluoroacético (7 mL, 93.9 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente es eliminado bajo presión reducida, se agrega DCM y luego se evapora (5x) para producir 5-[4-(2-aminobencil)-2-benciloxifenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona.

B. *N*-(2-{3-Benciloxi-4-[1,1,4-trioxo-5-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]-bencil}-fenil)-*C*-fenil-metanosulfonamida

- 10 A una solución de 5-[4-(2-aminobencil)-2-benciloxifenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (150 mg, 0.29 mmol) en piridina (3 mL) se agrega cloruro de α -tolilsulfonilo (66 mg, 0.35 mmol) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se neutraliza utilizando solución de 1 N de HCl, se diluye luego con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera y agua y se seca con MgSO₄ y se concentra. El residuo es purificado por cromatografía de columna instantánea para dar el compuesto del título.

15 C. *N*-(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-*C*-fenil-metanosulfonamida

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 1, Etapas J y K: MS (MH)⁻ = 486.

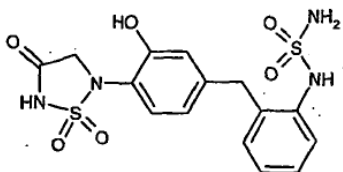
Ejemplo 5

Los siguientes compuestos se preparan utilizando los procedimientos generales delineados en el Ejemplo 4

Ejemplo	Nombre Químico	MS (m/z)
5-1	<i>N</i> -(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-bencenosulfonamida	(M-H) ⁻ = 472
5-2	Ácido etanosulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida	(M-H) ⁻ = 424
5-3	Ácido propano-1-sulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida	(M-H) ⁻ = 438
5-4	Ácido butano-1-sulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida	(M-H) ⁻ = 452
5-5	<i>C</i> -Ciclohexil- <i>N</i> -(2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-metanosulfonamida	(M-H) ⁻ = 492
5-6	<i>N</i> -(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-metanosulfonamida	(M-H) ⁻ = 410
5-7	<i>N</i> -(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-4-isopropilbencenosulfonamida	(M-H) ⁻ = 514

20 **Ejemplo 6**

N-(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-aminosulfonamida



A. *N*-(2-{3-Benciloxi-4-[1,1,4-trioxo-5-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]-bencil}-fenil)-sulfonamida *tert*-butil éster

5 *N*-(2-{3-Benciloxi-4-[1,1,4-trioxo-5-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]-bencil}-fenil)-sulfonamida *tert*-butil éster se prepara de manera análoga al Ejemplo 1, Etapa D, partiendo de 5-[4-(2-aminobencil)-2-benciloxifenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Ejemplo 4, Etapa A).

B. *N*-(2-{3-Benciloxi-4-[1,1,4-trioxo-5-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]-bencil}-fenil)-aminosulfonamida

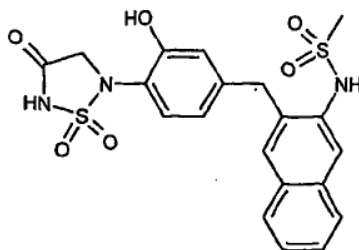
N-(2-{3-Benciloxi-4-[1,1,4-trioxo-5-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]-bencil}-fenil)-aminosulfonamida se prepara de acuerdo con el procedimiento general delineado en el Ejemplo 1, Etapa F.

10 C. *N*-(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-aminosulfonamida

N-(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-aminosulfonamida se prepara de manera análoga al Ejemplo 1, Etapas J y K: MS (M-H)⁻ = 411.

Ejemplo 7

N-(3-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-naftalen-2-il)-metanosulfonamida



15

A. (3-Aminonaftalen-2-il)-metanol

A una solución de ácido 3-amino-2-naftoico (2 g, 10.7 mmol) en THF (11 ml) a 0°C se agrega una solución 1 M de complejo borano-tetrahidrofurano (27 ml) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 6 horas. El complejo en exceso de borano-tetrahidrofurano se anula agregando metanol a 0°C y el solvente se evapora para obtener un sólido amarillo. El sólido se lava con agua, EtOAc y luego se seca bajo alto vacío para dar (3-aminonaftalen-2-il)-metanol.

20

B. 5-[4-(3-Aminonaftalen-2-ilmetil)-2-benciloxifenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

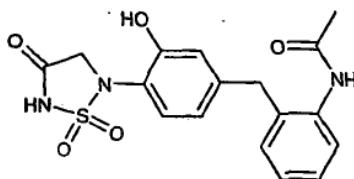
El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 3, Etapas A-C y Ejemplo 4, Etapa A a partir de (3-aminonaftalen-2-il)-metanol.

25 C. *N*-(3-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-naftalen-2-il)-metanosulfonamida

N-(3-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-naftalen-2-il)-metanosulfonamida se prepara de manera análoga al Ejemplo 4, Etapas B y C, partiendo de 5-[4-(3-aminonaftalen-2-ilmetil)-2-benciloxifenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona y cloruro de metanosulfonilo: MS (M-H)⁻ = 460.

Ejemplo 8

30 *N*-(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-acetamida



A. *N*-(2-{3-Benciloxi-4-[1,1,4-trioxo-5-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]-bencil}-fenil)-acetamida

- 5 A una solución de 5-[4-(2-aminobencil)-2-benciloxifenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Ejemplo 4, Etapa A) (250 mg, 0.478 mmol) en piridina (1.5 mL) se agrega cloruro de acetilo (41 mg, 0.525 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se diluye con EtOAc y se lava con HCl 0.5 N, NaHCO₃ saturado y salmuera. Se seca entonces sobre Na₂SO₄/MgSO₄, se filtra y concentra para producir *N*-(2-{3-benciloxi-4-[1,1,4-trioxo-5-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]-bencil}-fenil)-acetamida en forma de una goma: MS (M+H)⁺ = 566.1.

B. *N*-(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-acetamida

- 10 *N*-(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-acetamida se prepara de acuerdo con los procedimientos generales delineados en el Ejemplo 1, etapas J y K: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.34, (br s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.67 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.0, 1.77 Hz, 1H).

Ejemplo 9

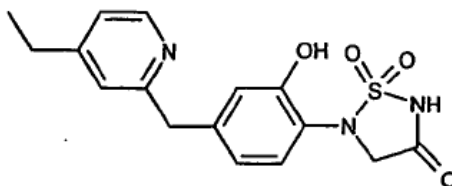
Los siguientes compuestos se preparan siguiendo los procedimientos generales como se delinea en el Ejemplo 8.

15

Ejemplo	Nombre Químico	MS (m/z)
9-1	4- <i>tert</i> -Butil- <i>N</i> -(2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-benzamida	(M-H) ⁻ = 492
9-2	<i>N</i> -(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-benzamida	(M-H) ⁻ = 436

Ejemplo 10

5-[4-(4-Etilpiridin-2-ilmetil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



- 20 A. 5-(2-Benciloxi-4-vinilfenil)-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

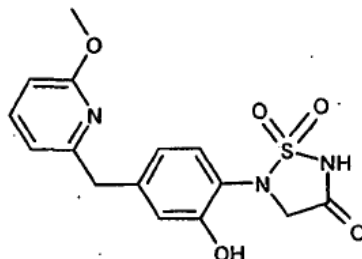
- 25 A una solución de 5-(2-benciloxi-4-yodofenil)-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (2.24 g, 4.1 mmol) en acetonitrilo (41 mL) en un recipiente a presión, se agrega tributil (vinil) estaño (1.43 ml, 4.9 mmol), Pd₂(dba)₃ (73 mg, 0.16 mmol), y tri-*o*-tolilfosfina. El recipiente se sella y la mezcla se agita a 80°C durante 18 horas. La reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente, luego se agita vigorosamente con KF saturado (10 mL) durante 15 minutos. La mezcla se filtra a través de Celite, se lava varias veces con acetonitrilo. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo crudo se purifica a través de cromatografía en sílica gel utilizando un gradiente de EtOAc/hexanos 0-40% para producir 5-(2-benciloxi-4-vinilfenil)-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona en forma de un aceite incoloro: MS (M+NH₄)⁺ = 462.

B. 3-Benciloxi-4-[1,1,4-trioxo-5-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]-benzaldehído

- 5 A una solución de 5-(2-benciloxi-4-vinilfenil)-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletíl)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (1.9 g, 4.3 mmol) en THF/*t*-BuOH/H₂O 1:1:1 (60 mL) se agrega 1-metilmorfoline-*N*-óxido (551 mg, 4.74 mmol) y OsO₄ (2 ml de una solución al 2.5% en peso en *t*-BuOH, 0.17 mmol). La reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente, luego se diluye con agua (15 mL) y se trata con NaIO₄ (4.5 g, 21.5 mmol) y NaHCO₃ (3.6 g, 43 mmol). La mezcla se agita vigorosamente durante 1 hora, luego se filtra a través de Celite. La solución se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con NaCl saturado. La solución se seca sobre MgSO₄ y el solvente se elimina bajo a presión reducida, luego se purifica a través de cromatografía en sílica gel utilizando un gradiente de EtOAc/hexanos 0-40% para producir 3-benciloxi-4-[1,1,4-trioxo-5-(2-trimetilsilaniletíl)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]-benzaldehído en forma de un sólido blanco: MS (M+NH₄)⁺ = 464.
- 10 C. 5-(2-Benciloxi-4-hidroximetilfenil)-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletíl)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona
- 15 A una solución de 3-benciloxi-4-[1,1,4-trioxo-5-(2-trimetilsilaniletíl)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]-benzaldehído (1.6 g, 3.6 mmol) en benceno (20 mL), en un recipiente a presión, se agrega trietilsilano (688 ml, 4.3 mmol) y (PPh₃)₂Re(O)₂I (63 mg, 0.072 mmol). El recipiente se sella y la reacción se agita a 60°C durante 18 horas. La mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente y el solvente se elimina bajo presión reducida. El trietilsilil éter crudo se disuelve inmediatamente en MeOH (20 mL), se trata con TFA (aproximadamente 150 µL) y se agita durante 1 hora. El solvente se elimina bajo presión reducida y el alcohol crudo es purificado a través de cromatografía en sílica gel utilizando un gradiente de EtOAc/hexanos 0-50% para producir 5-(2-benciloxi-4-hidroximetilfenil)-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletíl)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona en forma de un sólido gris claro: MS (M+H)⁺ = 466.
- 20 D. 5-(2-Benciloxi-4-yodometilfenil)-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletíl)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona
- 25 A una suspensión de PPh₃ enlazada a resina (850 mg, 2.5 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C, en un recipiente a presión, se agrega imidazol (200 mg, 2.8 mmol) y yodo (650 mg, 2.5 mmol). La mezcla se agita vigorosamente a 0°C durante 30 minutos. A la mezcla se agrega una solución de 5-(2-benciloxi-4-hidroximetilfenil)-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletíl)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (550 mg, 1.2 mmol) en DCM (10 ml) gota a gota. Se sella el recipiente y se calienta a 45°C con agitación, durante 2 horas. La reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y la mezcla se filtra a través de un taco de algodón para eliminar la resina. La solución orgánica se lava con Na₂SO₃ saturado y NaCl saturado, luego se seca sobre MgSO₄. El solvente se elimina bajo presión reducida para producir 5-(2-benciloxi-4-yodometilfenil)-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletíl)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona en forma de un sólido blanco, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional: MS (M+H)⁺ = 576.
- 30 E. 5-[2-Benciloxi-4-(4-etilpiridin-2-ilmetil)-fenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilanil-etil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona
- 35 En un recipiente a presión, se seca polvo de zinc (2.145 g; 33 mmol) por calentamiento bajo vacío, luego se enfría, se coloca bajo N₂, y se suspende en N,N-dimetilacetamida (4 mL). A la suspensión se agrega 1,2-dibromoetano (220 ml, 2.55 mmol) y la mezcla se calienta hasta ebullición. La mezcla se deja enfriar, y se agrega TMSCl (325 ml, 2.55 mmol), seguido por agitación durante 30 minutos, para producir una solución verde. A la suspensión de zinc activado se agrega 5-(2-benciloxi-4-yodometilfenil)-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletíl)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (3.0 g, 5.37 mmol) en N,N-dimetilacetamida (5 mL) durante 30 minutos. La solución de organozinc se filtra y desgasifica con N₂, luego se le agrega Pd₂(dba)₃ (250 mg, 0.275 mmol) y 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (330 mg, 1.1 mmol), seguidas por 2-bromo-4-etilpiridina (1.20 g, 6.44 mmol) desgasificada en N, N-dimetilacetamida. Los recipientes se sellan y la reacción se calienta en microondas en 4 lotes, 120°C durante 20 minutos. La reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente, luego se filtra a través de Celite. Las soluciones resultantes se combinan y diluyen con EtOAc (150 mL) y se lavan con agua y salmuera, luego se secan sobre MgSO₄. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo crudo se purifica a través de cromatografía en sílica gel utilizando un gradiente de EtOAc/hexanos 0-75% para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro: MS (M+H)⁺ = 616.
- 40 F. 5-[2-Benciloxi-4-(4-etilpiridin-2-ilmetil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona
- 45 A una solución de 5-[2-benciloxi-4-(4-etilpiridin-2-ilmetil)-fenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilanil-etil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (47 mg, 0.088 mmol) en DMF (1 mL) se agrega CsF (80 mg, 0.53 mmol). La reacción se agita a 60°C durante 2 horas. La reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y el solvente se evapora bajo una corriente de N₂. El residuo crudo se toma en acetonitrilo y se filtra, lavando con acetonitrilo varias veces. El solvente se elimina bajo presión reducida y la sal de cesio cruda de 5-[2-benciloxi-4-(6-benciloxipiridin-2-ilmetil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional: MS (M+H)⁺ = 516.
- 50 G. 5-[4-(4-Etilpiridin-2-ilmetil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona
- El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 1, Etapa K: ¹H NMR (MeOD) δ 8.27 (d, J = 4.55, 1H), 7.32 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.70 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.61 (q, J = 7.41 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.83 Hz, 3H); MS (M-H)⁻ = 346.

Ejemplo 11

5-[4-(6-Metoxipiridin-2-ilmetil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 5-[2-benciloxi-4-(6-metoxipiridin-2-ilmetil)-fenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

- 5 El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 10, Etapa A-E usando 2-bromo-6-metoxipiridina en lugar de 2-benciloxi-6-bromopiridina en la Etapa E.

B. 5-[2-benciloxi-4-(6-metoxipiridin-2-ilmetil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 10, Etapa F.

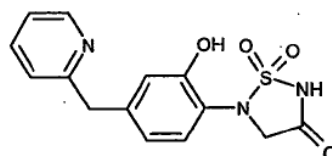
C. 5-[4-(6-Metoxipiridin-2-ilmetil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

- 10 A una solución de 5-[2-benciloxi-4-(6-metoxipiridin-2-ilmetil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (30 mg, 0.07 mmol) en DCM (10 mL) se agrega gota a gota BBR_3 1 M (110 mL, 0.11 mmol) en DCM. La reacción se detiene con agua (1 mL) y se agrega exceso de KOH 1 M, seguido por lavado con Et_2O . La capa acuosa se concentra bajo presión reducida y el residuo crudo se purifica por HPLC utilizando un gradiente de acetonitrilo/agua 10-100% para producir la sal de TFA de 5-[4-(6-metoxipiridin-2-ilmetil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona: MS (M-H)⁻ = 348.

15

Ejemplo 12

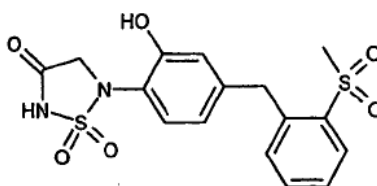
5-(2-Hidroxi-4-piridin-2-ilmetilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



- 20 5-(2-Hidroxi-4-piridin-2-ilmetilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara de acuerdo con el procedimiento general delineado en el Ejemplo 10 usando 2-bromopiridina en la Etapa E: MS (M-H)⁻ = 318; ¹H NMR (MeOD) δ 8.39 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.70 (td, J = 8, 4 Hz, 1H), 7.20 (m, 3H), 6.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.0 (s, 2H).

Ejemplo 13

5-[2-Hidroxi-4-(2-metanosulfonilbencil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



25

A. Ácido 2-Metilsulfanilbenzoico metil éster

A una solución de tiosalicilato de metilo (4.0 g, 23.8 mmol) en DMF (25 mL) se agrega K_2CO_3 (4.0 g, 28.94 mmol) seguido por yoduro de metilo (2.3 ml, 36.9 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con HCl 1 N (3x) y agua (1x). La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra para producir el ácido 2-metilsulfanilbenzoico metil éster.

5 B. Ácido 2-Metanosulfonilbenzoico metil éster

10 A una solución de ácido 2-metilsulfanilbenzoico metil éster (546 mg, 3 mmol) en dioxano (15 mL) se agrega MCPBA (25% en agua, 4.12 g, 6 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agrega solución de $NaHCO_3$ (15 mmol en 50 ml de agua) y la suspensión se extrae con EtOAc (2x). La capa orgánica se lava con salmuera, se seca con $MgSO_4$ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna para dar el compuesto del título.

C. (2-Metanosulfonilfenil)-metanol

15 A una solución de ácido 2-metanosulfonilbenzoico metil éster (1.5 g, 7 mmol) en THF (20 mL) se agrega $LiBH_4$ (616 mg, 30 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agrega $LiBH_4$ adicional (310 mg, 15 mmol) y la mezcla se calienta a $65^\circ C$ durante 45 minutos. Luego bajo enfriamiento con hielo, se agrega solución 1 N de HCl para detener el exceso de $LiBH_4$ antes de que se agregue EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera (2x) y agua (1x), se seca con $MgSO_4$ y se concentra para dar el compuesto del título.

D. 1-Yodometil-2-metanosulfonilbenceno

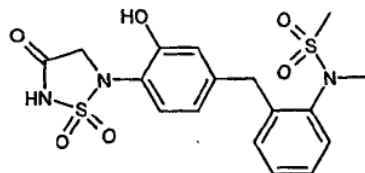
El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 3, Etapa B.

E. 5-[2-Hidroxi-4-(2-metanosulfonilbencil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

20 5-[2-Hidroxi-4-(2-metanosulfonilbencil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara de acuerdo con los procedimientos generales delineados en el Ejemplo 1, Etapas I-K: (M-H) = 395.

Ejemplo 14

N-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-*N* metilmetanosulfonamida



25 A. Ácido 2-Metanosulfonilaminobenzoico metil éster

El ácido 2-Metanosulfonilaminobenzoico metil éster es preparada de acuerdo con el procedimiento general delineado en el Ejemplo 4, Etapa B, utilizando ácido 2-aminobenzoico metil éster y cloruro de metanosulfonilo.

B. Ácido 2-(Metanosulfonilmetilamino)-benzoico metil éster

30 El ácido 2-(Metanosulfonilmetilamino)-benzoico metil éster se prepara de acuerdo con el procedimiento general delineado en el Ejemplo 13, Etapa A.

C. *N*-(2-Hidroximetilfenil)-*N*-metil-metanosulfonamida

N-(2-Hidroximetilfenil)-*N*-metilmetanosulfonamida se prepara de acuerdo con el procedimiento general delineado en el Ejemplo 13, Etapa C.

D. *N*-(2-Yodometilfenil)-*N*-metil-metanosulfonamida

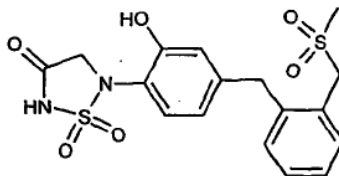
35 El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 3, Etapa B.

E. *N*-(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-*N*-metil-metanosulfonamida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con los procedimientos generales delineados en el Ejemplo 1, Etapas I-K: MS (MH) = 424.

Ejemplo 15

5-[2-Hidroxi-4-(2-metanosulfonilmetilbencil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 1-Clorometil-2-metanosulfonilmetilbenceno

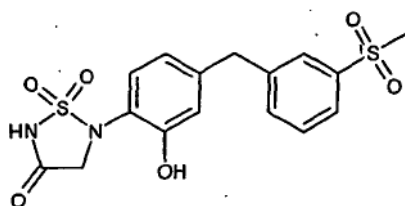
- 5 A una solución de α,α' -dicloro-*o*-xileno (3.5 g, 18 mmol) en DMF (20 mL) se agrega metanosulfinato de sodio (0.612 g, 6.0 mmol) y la mezcla se agita a 65°C durante 4 horas. Se agregan entonces Hielo/agua y EtOAc, las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{MgSO}_4$, se filtra y concentra. El residuo resultante se somete a cromatografía sobre sílica gel, se eluye con un gradiente de hexano/EtOAc para producir 1-clorometil-2-metanosulfonilmetilbenceno en forma de un sólido blanco: MS ($\text{M}+\text{NH}_4^+$) = 236.

10 B. 5-[2-Hidroxi-4-(2-metanosulfonilmetilbencil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

5-[2-Hidroxi-4-(2-metanosulfonilmetilbencil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara de acuerdo con los procedimientos generales delineados en el Ejemplo 1, Etapas H-K: MS ($\text{M}-\text{H}$) = 409.

Ejemplo 16

5-{4-(3-Metansulfonilfenil)metil-2-hidroxifenil}-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



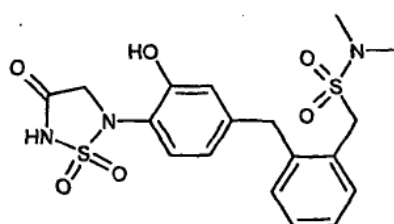
15

A. Alcohol 3-Metanosulfonil bencílico

- 20 A una solución de ácido 3-(metilsulfonil)benzoico (1.2 g, 6.0 mmol) en THF (30 ml) a 0°C, se agregan cantidades equimolares de borano (6.0 ml de una solución 1.0 M en THF) y trifluoruro de boro dietil eterato (0.8 mL, 6.0 mmol). La reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente durante la noche, y luego se detiene vertiéndola sobre una mezcla de hielo y NaHCO_3 sólido. Después de la extracción con EtOAc, la capa orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 . La eliminación del solvente genera el producto en forma de un aceite incoloro: MS ($\text{M} + \text{NH}_4$) = 204.

B. 5-{4-(3-Metansulfonilfenil)metil-2-hidroxifenil}-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

- 25 5-{4-(3-Metansulfonilfenil)metil-2-hidroxifenil}-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara de acuerdo con los procedimientos generales delineados en el Ejemplo 13, Etapas D y E, partiendo de alcohol 3-metanosulfonil bencílico y utilizando CsF para la eliminación del grupo TMS-etilo (Ejemplo 10, Etapa F): MS ($\text{M}-\text{H}$) = 395.

Ejemplo 17C-[2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil]-*N,N*-dimetilmetanosulfonamida

A. Ácido 2-*N,N*-Dimetilsulfonamidometilbenzoico metil éster

El ácido 2-*N,N*-Dimetilsulfonamidometilbenzoico metil éster es preparado de acuerdo con el procedimiento general delineado en el Ejemplo 13, Etapa A, partiendo de ácido 2-sulfonamidometilbenzoico metil éster.

B. *C*-(2-Hidroximetilfenil)-*N,N*-dimetilmetanosulfonamida

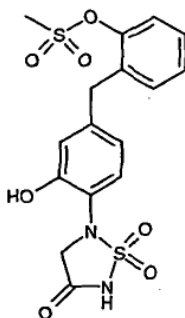
- 5 *C*-(2-Hidroximetilfenil)-*N,N*-dimetilmetanosulfonamida se prepara de acuerdo con el procedimiento general delineado en el Ejemplo 13, Etapa C, partiendo de ácido 2-dimetilsulfamoilmetilbenzoico metil éster.

C. *C*-(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-*N,N* dimetilmetanosulfonamida

- 10 *C*-(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-*N,N*-dimetilmetanosulfonamida se prepara de acuerdo con los procedimientos generales delineados en el Ejemplo 3, Etapas B y C, y el Ejemplo 1, Etapas J y K: MS (M-H)⁻ = 438.

Ejemplo 18

Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster



A. Ácido 2-Metanosulfoniloxibenzoico metil éster

- 15 El Ácido 2-Metanosulfoniloxibenzoico metil éster se prepara de acuerdo con el procedimiento general delineado en el Ejemplo 4, Etapa B, utilizando ácido 2-hidroxibenzoico metil éster y cloruro de metanosulfonilo.

B. Ácido metanosulfónico 2-hidroximetilfeniléster

El ácido metanosulfónico 2-hidroximetilfeniléster se prepara de acuerdo con el procedimiento general delineado en el Ejemplo 13, Etapa C.

- 20 C. Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster

El ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster se prepara de acuerdo con los procedimientos generales delineados en el Ejemplo 3, Etapas B y C y Ejemplo 1, Etapas J y K, partiendo de ácido metanosulfónico 2-hidroximetilfeniléster: MS (M-H)⁻ = 411.

Ejemplo 19

- 25 Los siguientes compuestos se preparan utilizando materiales de partida y métodos generales apropiados descritos en el Ejemplo 18, con la excepción de que se utiliza CsF en lugar de TBAF para la eliminación del grupo TMS-etilo (el procedimiento general está descrito en el Ejemplo 10, Etapa F).

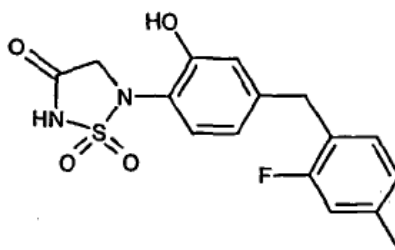
Ejemplo	Nombre Químico	MS (m/z)
19-1	Ácido metanosulfónico 3-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-naftalen-2-il éster	(M-H) ⁻ = 461
19-2	Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-naftalen-1-il éster	(M-H) ⁻ = 461

(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	MS (m/z)
19-3	Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil éster	(M-H) ⁻ = 425
19-4	Ácido metanosulfónico 1-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-naftalen-2-il éster	(M-H) ⁻ = 461
19-5	Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metoxifenil éster	(M-H) ⁻ = 441
19-6	Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil éster	(M-H) ⁻ = 425
19-7	Ácido etanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil éster	(M-H) ⁻ = 439
19-8	Ácido propano-1-sulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil éster	(M-H) ⁻ = 453
19-9	Ácido metanosulfónico 4-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster	(M-H) ⁻ = 445
19-10	Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-5-metilfenil éster	(M-H) ⁻ = 425
19-11	Ácido metanosulfónico 4-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil éster	(M-H) ⁻ = 459
19-12	Ácido etanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster	(M-H) ⁻ = 425
19-13	Ácido propano-1-sulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster	(M-H) ⁻ = 439

Ejemplo 20

5-[4-(2-Fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



5

A. 5-[2-Benciloxi-4-(2-fluoro-4-metilbencil)-fenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletíl)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

5-[2-Benciloxi-4-(2-fluoro-4-metilbencil)-fenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletíl)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara de manera análoga al Ejemplo1, Etapa I, usando 2-fluoro-1-yodometil-4-metilbenceno.

B. 5-[2-Benciloxi-4-(2-fluoro-4-metilbencil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

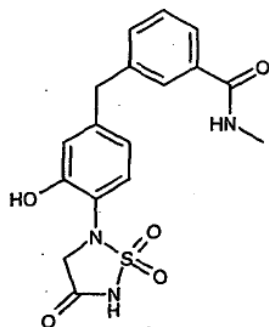
10 5-[2-Benciloxi-4-(2-fluoro-4-metilbencil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara de manera análoga al Ejemplo10, Etapa F.

C. 5-[4-(2-Fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

5-[4-(2-Fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara de manera análoga al Ejemplo1, Etapa K: MS (M-H)⁻ = 351.

Ejemplo 21

3-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-*N*-metilbenzamida sal de potasio



A. Ácido 3-[3-Benciloxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzoico

- 5 A una solución de ácido 3-[3-benciloxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzoico metil éster (intermediario del Ejemplo LBY596) (0.3 g, 0.643 mmol) en THF se agrega una solución de LiOH (0.081 g, 1.929 mmol) en H₂O. La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vierte sobre HCl 1 M y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y concentra para producir un aceite color
- 10 pardo. El aceite se coloca bajo alto vacío para producir sólido de ácido 3-[3-benciloxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzoico MS (M-H)⁻ = 451.2.

B. 3-[3-Benzlyoxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-*N*-metilbenzamida

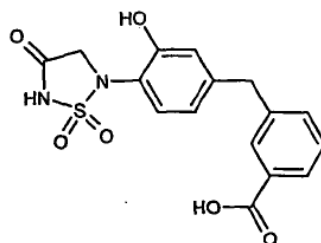
- 15 A una solución de ácido 3-[3-benciloxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzoico (0.05 g, 0.1104 mmol) en THF se agrega DIPEA (0.021 g, 0.029 mL, 0.166 mmol). La mezcla se agrega a una suspensión de PS-carbodiimida (0.151 g, 0.166 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agrega metilamina (2 M en THF, 0.055 mL) y la solución se hace turbia. Se agrega DMF (1 mL) y la reacción se hace clara de nuevo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche, luego se filtra y el filtrado se lava con HCl 1 M y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y concentra para producir 34 mg de un sólido pegajoso amarillo. El sólido se purifica por HPLC preparativa para producir 7 mg de 3-[3-benciloxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-*N*-metilbenzamida en forma de un sólido blanco esponjoso: MS (M+H)⁺ = 466.2.

20 C. 3-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-*N*-metilbenzamida

3-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-*N*-metilbenzamida sal de potasio se prepara de forma análoga al Ejemplo 1, Etapa K: MS (M-H)⁻ = 374.

Ejemplo 22

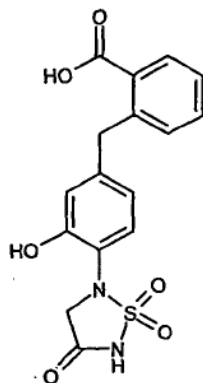
Ácido 3-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzoico sal de dipotasio



- 25 Ácido 3-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzoico sal de dipotasio se prepara de manera análoga al Ejemplo 21, eliminando la etapa B: MS (M-H)⁻ = 361.

Ejemplo 23

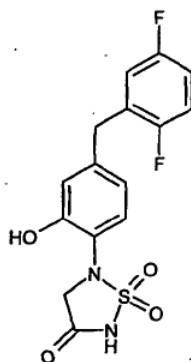
Ácido 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzoico



Ácido 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzoico se prepara de manera análoga al Ejemplo22, partiendo de ácido 2-bromometilbenzoico metil éster: MS (M-H)⁻ =361.

Ejemplo 24

- 5 5-[4-(2,5-Difluorobencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



- A. 5-[2-Benciloxi-4-(2,5-difluorobencil)-fenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletíl)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

5-[2-Benciloxi-4-(2,5-difluorobencil)-fenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletíl)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara de manera análoga al Ejemplo1, Etapa I, con la excepción de que se usa bromuro de 2,5-difluorobencilzinc como material de partida y eliminando el polvo de Zn, 1,2-dibromoetano y TMSCl.

- B. 5-[2-Benciloxi-4-(2,5-difluorobencil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

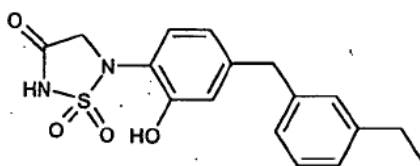
5-[2-Benciloxi-4-(2,5-difluorobencil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara de acuerdo con el procedimiento general delineado en el Ejemplo 10, Etapa F.

- C. 5-[4-(2,5-Difluorobencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

15 5-[4-(2,5-Difluorobencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara de manera análoga al Ejemplo1, Etapa K, usando Pd(OH)₂: MS (M-H)⁻ = 353.

Ejemplo 25

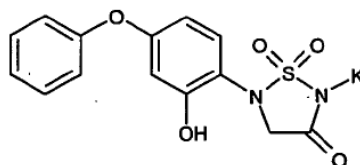
- 5-[4-(3-Etilbencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



El compuesto del título se prepara usando materiales de partida apropiados y el procedimiento general descrito en el Ejemplo 24, usando Pd/C en lugar de Pd(OH)₂.

Ejemplo 26

5-(2-Hidroxi-4-fenoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona sal de potasio



5

A. 2-Benciloxi-4-fluoro-1-nitrobenzono

A una solución de K₂CO₃ (2.07 g, 15 mmol) en DMF (8 mL) se agrega 5-fluoro-2-nitrofenol (1.57 g, 10 mmol), seguida por bromuro de bencilo (1.75 g, 10.2 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se vierte sobre agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua (3x), NaCl saturado (1x) y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se elimina bajo presión reducida y el aceite residual se filtra a través de un paño de sílica gel utilizando DCM para eluir 2-benciloxi-4-fluoro-1-nitrobenzono en forma de un aceite amarillo, el cual solidifica lentamente por reposo: mp = 52-54 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.03-7.98 (m, 2H), 7.53-7.36 (m, 5H), 6.66 (dd, J = 10.17, 2.64 Hz, 1H), 6.81-6.73 (m, 1H), 5.26 (s, 2H).

10

B. 2-Benciloxi-4-fenoxi-1-nitrobenzono

A una suspensión de K₂CO₃ (0.654 g, 4.74 mmol) en DMF (6 mL) se agrega 2-benciloxi-4-fluoro-1-nitrobenzono (0.90 g, 3.64 mmol), seguido por fenol (0.343 g, 3.64 mmol). La mezcla se agita a 100°C durante 48 horas. La mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente, luego se vierte sobre agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua (2x), NaCl saturado (1x) y se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se elimina bajo presión reducida para producir 2-benciloxi-4-fenoxi-1-nitrobenzono en forma de un sólido amarillo pálido: mp = 96-98 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 7H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.59, 1.01 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 6.46-6.43 (m, 1H), 5.08 (s, 2H).

15

20

C. 2-Benciloxi-4-fenoxifenilamina

A una mezcla de 2-benciloxi-4-fenoxi-1-nitrobenzono (1.0 g, 3.12 mmol) y polvo de indio (1.0 g, 8.7 mmol) en THF (8 mL) se agrega HCl concentrado (1.5 ml) gota a gota. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La solución se decanta a partir del indio sin reaccionar y se agrega NaOH 2N, lo cual da como resultado la formación de un precipitado gomoso. El residuo se tritura con EtOAc y se centrifuga. La solución se decanta y el solvente se elimina bajo presión reducida para producir un aceite oscuro. El residuo se purifica por cromatografía instantánea utilizando DCM para eluir el 2-benciloxi-4-fenoxifenilamina en forma de un aceite: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.43-7.23 (m, 8H), 7.00 (t, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.52 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.34, 2.52 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.71 (br s, 2H); MS (M+H)⁺ = 292.

25

30

D. Ácido (2-Benciloxi-4-fenoxifenilamino)acético metil éster

A una mezcla de 2-benciloxi-4-fenoxifenilamina (400 mg, 1.37 mmol) y K₂CO₃ (284 mg, 2.05 mmol) en DMF (5 mL) se agrega bromoacetato de metilo (231 mg, 1.51 mmol). La mezcla se agita a 60°C durante 90 minutos, luego se agrega bromoacetato de metilo adicional (50 mg) y la mezcla se agita a 60°C durante 1 hora. La mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente, luego se vierte sobre agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua (3x), NaCl saturado (1x) y se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se elimina bajo presión reducida para producir ácido (2-benciloxi-4-fenoxifenilamino)acético metil éster. Este se utiliza directamente en la siguiente etapa.

35

E. N-(t-Butoxicarbonilsulfamoil)-N-(2-benciloxi-4-fenoxifenil)glicina metil éster

A una solución de isocianato de clorosulfonilo (0.274 g, 1.93 mmol) en DCM (2 mL) se agrega gota a gota una solución de t-butanol (0.143 g, 1.93 mmol) en 1 ml de DCM. La solución se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. Una solución de ácido (2-benciloxi-4-fenoxifenilamino)acético metil éster (0.50 g, 1.38 mmol) y trietilamina (0.278 g, 2.75 mmol) en DCM (1 mL) se agrega gota a gota. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el solvente se elimina bajo presión reducida. El aceite residual es purificado por cromatografía instantánea utilizando DCM para eluir N-(t-butoxicarbonilsulfamoil)-N-(2-benciloxi-4-fenoxifenil)glicina metil éster en forma de un aceite: ¹H. NMR (CDCl₃) δ 7.50

40

45

(d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 8H), 7.08 (t, 1H), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.50 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 11.12, 2.53 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.36 (s, 9H); MS (M-H)⁻ = 541.

F. *N*-Sulfamoil-*N*-(2-benciloxi-4-fenoxifenil)glicina metil éster

5 Una solución de *N*-(*t*-butoxicarbonilsulfamoil)-*N*-(2-benciloxi-4-fenoxifenil)glicina metil éster (0.375 g, 0.69 mmol) en 6 mL de TFA/DCM (1:1) se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. El solvente se elimina bajo presión reducida. Se agrega cloruro de metileno al residuo y se elimina bajo presión reducida. El aceite resultante se purifica por cromatografía instantánea utilizando EtOAc/DCM al 10% para eluir *N*-sulfamoil-*N*-(2-benciloxi-4-fenoxifenil)glicina metil éster en forma de un aceite: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.44 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 7H), 7.09 (t, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 6.60 (d, J = 2.52 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.59, 2.53 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.62 (s, 3H); MS (M-H)⁻ = 441.

G. 5-(2-Benciloxi-4-fenoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona sal de potasio

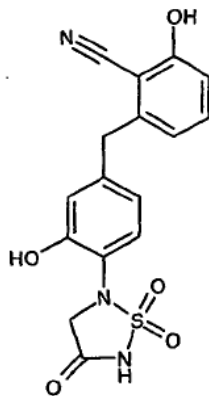
15 A una solución de *N*-sulfamoil-*N*-(2-benciloxi-4-fenoxifenil)glicina metil éster (0.28 g, 0.63 mmol) en THF (5 mL) se agrega gota a gota una solución 1.0M de *t*-butóxido de potasio (0.63 mL) en TH. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se elimina bajo presión reducida para producir 5-(2-benciloxi-4-fenoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona sal de potasio en forma de una goma Este se usa directamente en la siguiente etapa: MS (M-H)⁻ = 409.

H. 5-(2-Hidroxi-4-fenoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

20 Una solución de 5-(2-benciloxi-4-fenoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona sal de potasio (0.30 g, 0.67 mmol) en agua (10 mL) se hidrogena a 1 atmósfera sobre Pd/C al 10% (0.05 g) durante 24 horas. El catalizador se filtra y el agua se elimina por liofilización para generar el producto, 5-(2-hidroxi-4-fenoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona sal de potasio, en forma de un sólido amorfo de color gris pálido: mp = 205-210 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.52 (br s, 1H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.19 (t, 1H), 7.08 (d, J = 7.57 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 8.59, 2.78 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H); MS (M-H)⁻ = 319.

Ejemplo 27

25 2-Hidroxi-6-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]benzonitrilo



A. 2-Benciloxi-4-fluoro-1-nitrobenceno

El compuesto del título se prepara siguiendo un procedimiento como se describe en el Ejemplo 26, Etapa A: MS (M+18)⁺ = 265.

30 B. Ácido 2-(3-Benciloxi-4-nitrofenil)-malónico *tert*-butil éster etil éster

35 A una suspensión de NaH (60%, 9.38 g, 235 mmol) en DMF (200 mL) a 0°C bajo N₂ se agrega *tert*-butil etil malonato (45.7 mL, 243 mmol), durante 30 minutos. La reacción se agita durante 1.5 horas en un baño de hielo. Se agrega 2-Benciloxi-4-fluoro-1-nitrobenceno (20.0 g, 80.9 mmol) y la reacción se calienta a 50°C durante 7.5 horas. La reacción se detiene con H₂O (600 mL) y se extrae con EtOAc (2 L). La fase orgánica se concentra a aproximadamente 1 litro, se lava con H₂O (2 x 500 mL) y salmuera (300 mL), y se seca sobre Na₂SO₄. La evaporación produce un aceite amarillo. El aceite es sometido a azeotropía con DCM y el sólido resultante se tritura con una solución de hexanos/Et₂O, produciendo un sólido amarillo. Se obtienen dos recolecciones adicionales del sólido a partir del filtrado por pozo. Los sólidos se combinan para producir ácido 2-(3-benciloxi-4-nitrofenil)-malónico *tert*-butil éster etil éster: MS (M-H)⁻ = 414.

C. Ácido (3-Benciloxi-4-nitrofenil)-acético etil éster

5 El ácido 2-(3-Benciloxi-4-nitrofenil)-malónico tert-butil éster etil éster (5.00 g, 12.0 mmol) se suspende en ácido fórmico (60 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se toma en EtOAc (100 mL). La solución orgánica se extrae con NaHSO₃ saturado (2 x 50 mL) y salmuera (30 mL), antes de ser secada sobre Na₂SO₄ y concentrado hasta formar un aceite. La purificación por columna instantánea (EtOAc/hexanos 10-15%) produce ácido (3-benciloxi-4-nitrofenil)-acético etil éster en forma de un aceite amarillo: MS (M+H)⁺ = 316.

D. 2-Benciloxi-6-fluorobenzonitrilo

10 2-benciloxi-6-fluorobenzonitrilo se prepara de acuerdo con el procedimiento delineado en la etapa A comenzando con 2-fluoro-6-hidroxibenzonitrilo.

E. 2-Benciloxi-6-(3-benciloxi-4-nitrobencil)-benzonitrilo

15 El ácido (3-Benciloxi-4-nitrofenil)-acético etil éster (etapa C) (1.90 g, 6.03 mmol) y 2-benciloxi-6-fluorobenzonitrilo (etapa D) (2.74 g, 12.1 mmol) se disuelven en DMF (18 mL) y se agregan gota a gota a una suspensión de Cs₂CO₃ (5.89 g, 18.1 mmol) en DMF (18 mL). La mezcla se calienta hasta 80°C durante 1.5 horas, luego se agita a 60°C durante 16 horas. La mezcla se diluye con EtOAc (350 mL) y se extrae con HCl 1 N (2 x 75 mL), seguido por salmuera (75 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se toma en THF (18 mL), MeOH (18 mL) y NaOH 1 N (36 mL). La descarboxilación se completa después de 2 horas, la mezcla de reacción se vierte sobre agua con hielo (100 mL) y se acidifica a pH aproximadamente 2 con HCl 6 N. La mezcla se extrae con EtOAc (2 x 200 mL) y la fase orgánica se lava con salmuera (75 mL), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para producir un aceite color marrón. La purificación por columna instantánea (EtOAc/hexanos 10-75%) produce el 2-benciloxi-6-(3-benciloxi-4-nitrobencil)-benzonitrilo en forma de un sólido blancuzco: MS (M+H)⁺ = 451.

F. 2-(4-Amino-3-benciloxibencil)-6-benciloxibenzonitrilo

25 A una solución de 2-benciloxi-6-(3-benciloxi-4-nitrobencil)-benzonitrilo (0.564 g, 1.25 mmol) en EtOAc (50 mL) bajo N₂, se agrega óxido de platino (0.112 g, 0.493 mmol). La suspensión se agita bajo una atmósfera de H₂. Al consumirse el material de partida por LC/MS, la mezcla de reacción se pasa a través de un tapón de Celite y se concentra. La purificación del residuo por cromatografía instantánea (EtOAc/hexanos 15-20%) produce 2-(4-amino-3-benciloxibencil)-6-benciloxibenzonitrilo en forma de un aceite amarillo: MS (M+H)⁺ = 421.

G. Ácido [2-Benciloxi-4-(3-benciloxi-2-cianobencil)-fenilamino]-acético etil éster

30 Se agrega glioxalato de etilo a una solución de 2-(4-amino-3-benciloxibencil)-6-benciloxibenzonitrilo (0.281 g, 0.668 mmol), ACN (3 mL) y AcOH (1.5 mL) bajo N₂. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfría en un baño de hielo y se agrega una suspensión de triacetoxiborohidruro de sodio (0.284 g, 1.34 mmol) y ACN (1.5 mL) gota a gota. Al consumirse el material de partida por LC/MS, la reacción se concentra y el residuo se detiene con NaHCO₃ saturado (2 x 10 mL). La mezcla se extrae con DCM (40 mL) y las fases orgánicas se secan sobre Na₂CO₃. La evaporación produce ácido [2-benciloxi-4-(3-benciloxi-2-cianobencil)-fenilamino]-acético etil éster en forma de un aceite verde: MS (M+H)⁺ = 507.

H. 2-Benciloxi-6-[3-benciloxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzonitrilo

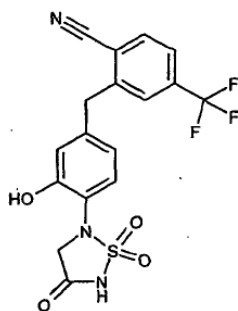
2-Benciloxi-6-[3-benciloxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzonitrilo se prepara de manera análoga al Ejemplo 26, Etapas D a F.

I. 2-Hidroxi-6-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzonitrilo

40 2-Hidroxi-6-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzonitrilo se prepara de manera análoga al Ejemplo 24, Etapa C: MS (M-H)⁻ = 358; ¹H NMR (MeOD) δ 7.33 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.73 (m, 2H), 6.67 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.97 (s, 2H).

Ejemplo 28

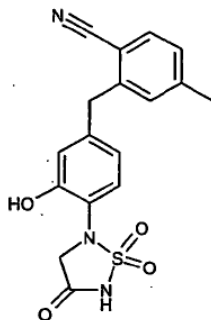
2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-trifluorometilbenzonitrilo



5 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-trifluorometilbenzonitrilo se prepara de acuerdo con los procedimientos generales delineados en el Ejemplo 27, usando 2-fluoro-4-trifluorometilbenzonitrilo en la Etapa E: $^1\text{H NMR}$ (MeOD) δ 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 6.75 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.22 (s, 2H). MS (M-H)⁻ = 410

Ejemplo 29

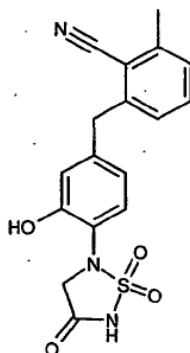
2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilbenzonitrilo



10 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilbenzonitrilo se prepara de acuerdo con los procedimientos generales delineados en el Ejemplo 27, usando 2-fluoro-4-metilbenzonitrilo en la Etapa E: $^1\text{H NMR}$ (MeOD) δ 7.56 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.36 (s, 3H). MS (M-H)⁻ = 356.

Ejemplo 30

2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metil-benzonitrilo



15

A. 3-Benciloxi-4-nitrobenzaldehído

20 A una solución en agitación de bromuro de bencilo (6.9 g, 40.3 mmol) y 3-hidroxi-4-nitrobenzaldehído (9.7 g, 58.0 mmol) se agrega K_2CO_3 (8.9 g, 64.4 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con K_2CO_3 acuoso y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y concentra para producir 3-benciloxi-4-nitrobenzaldehído en forma de un sólido amarillo: MS (M+H)⁺ = 258.

B. (3-Benciloxi-4-nitrofenil)-metanol

3-Benciloxi-4-nitrobenzaldehído (10.3 g, 0.040 mol) se disuelve en metanol (120 mL) con calentamiento y luego se enfría a 0°C. A esta solución en agitación, se agrega borohidruro de sodio (1.5 g, 0.40 mol) en porciones durante un periodo de 5 minutos. La mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. El solvente es eliminado bajo presión reducida y se agrega EtOAc. La capa orgánica se lava con HCl 1 N y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio/sulfato de magnesio, y se concentra para producir (3-benciloxi-4-nitrofenil)-metanol en forma de un sólido amarillo-pardo: MS (M+NH₄⁺ = 277.

C. 2-Benciloxi-4-bromometil-1-nitrobenceno

A una solución en agitación de (3-benciloxi-4-nitrofenil)-metanol (11.0 g, 0.042 mol) en THF anhidro se agrega trietilamina (8.7 g, 0.86 mol). La mezcla se enfría a -20°C, seguida por la adición de cloruro de metanosulfonilo (5.8 g, 0.051 mol) y luego se agita a -20°C durante 45 minutos. A esta mezcla se agrega bromuro de litio (37.3 g, 0.43 mol) en THF anhidro (40 mL) durante 40 minutos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se concentra bajo presión reducida y se diluye con EtOAc y agua. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y concentra para producir 2-benciloxi-4-bromometil-1-nitrobenceno en forma de un sólido amarillo.

D. 2-Metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo

Se disuelven Pd₂(dba)₃ (764 mg, 0.834 mmol) y triciclohexilfosfina (547 mg, 1.95 mmol) en dioxano (50 mL) y la mezcla se agita bajo nitrógeno durante 30 minutos. A esta se agrega bis(pinacolato)diboro (3.89 g, 15.3 mmol), KOAc (2.05 g, 20.9 mmol) y 2-cloro-6-metil benzonitrilo (2.10 g, 13.9 mmol). La suspensión se calienta en un microondas a 100°C durante 20 minutos. Se agrega KOAc adicional (480 mg). La mezcla de reacción se calienta durante 20 minutos adicionales a 100°C en un microondas. La mezcla de reacción se diluye con tolueno (100 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se separa y filtra a través de Celite y se concentra. El residuo pardo se utiliza en la siguiente etapa.

E. 2-(3-Benzytoxi-4-nitrobencil)-6-metilbenzonitrilo

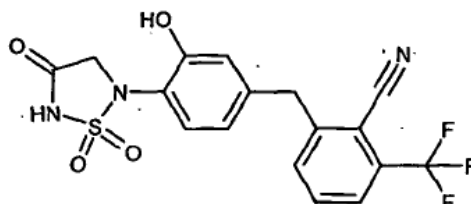
Una mezcla de 2-benciloxi-4-bromometil-1-nitrobenceno (2.99 g, 9.27 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (536 mg, 0.464 mmol) en DME (10 mL) se calienta a 60°C durante 2 minutos en un microondas. Se agregan 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo (5.96 g de sustancia cruda, aproximadamente 13.9 mmol) en DME (10 mL) y EtOH (2 mL) junto con Na₂CO₃ (2 m, 3.3 mL). La mezcla de reacción se calienta a 110°C durante 30 minutos mediante microondas. Luego la reacción se calienta a 120°C durante 15 minutos adicionales con microondas. La mezcla de reacción se diluye con DCM (150 mL) y se extrae con agua (50 mL). La capa se extrae con DCM (30 mL) y las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄. La evaporación produce un aceite color pardo, y luego es purificada por cromatografía instantánea para producir un sólido color bronce como el compuesto del título: MS (M-H)⁻ = 357.2.

F. 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilbenzonitrilo

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 27, Etapas F-H: MS (M-H)⁻ = 356.7.

Ejemplo 31

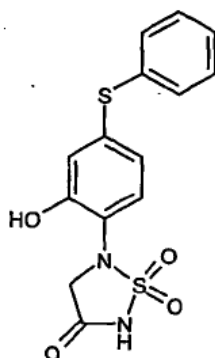
2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,6-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-trifluorometilbenzonitrilo



2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,6-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-trifluorometilbenzonitrilo se prepara de acuerdo con los procedimientos generales delineados en el Ejemplo 27, usando 2-fluoro-6-trifluorometilbenzonitrilo en la Etapa E: MS (M-H)⁻ = 410.

Ejemplo 32

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



A. 2-Benciloxi-1-nitro-4-fenilsulfanilbenceno

Una suspensión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (490 mg, 12.2 mmol) se agita en 15 mL de DMF. A esta mezcla se agrega cuidadosamente bencenotiol (1.25 mL, 1.34 g, 12.2 mmol) y la mezcla se agita durante 1 hora. A esta solución se agrega porción a porción 2-benciloxi-4-fluoronitrobenceno (3.00 g, 12.1 mmol), dando inicialmente una solución oscura que eventualmente cambia a amarillo pálido. Cuando la LC muestra la desaparición del material de partida, la mezcla se vierte sobre acetato de etilo y se extrae con agua, hidróxido de sodio 1 N y cuatro veces con salmuera. Esta solución se seca, filtra y el solvente se retira bajo presión reducida para dejar una mezcla heterogénea la cual es triturada con hexano, filtrada, y los sólidos lavados con hexano para generar 2-benciloxi-1-nitro-4-fenilsulfanilbenceno, mp 77-79 °C: NMR (CDCl₃) δ 7.79 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.46 (m, 5H), 7.33 (m, 5H), 6.77 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 6.72 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz), 5.08 (s, 2H).

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

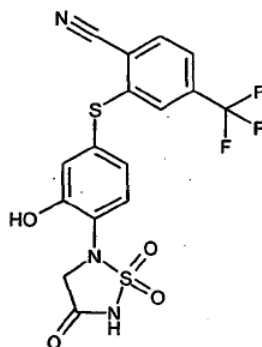
El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 26, Etapas C a F de 2-benciloxi-1-nitro-4-fenilsulfanilbenceno.

C. 5-(2-Hidroxí-4-fenilsulfanilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 11, Etapa C: MS (M-H)⁻ = 335.

Ejemplo 33

2-[3-Hidroxí-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenilsulfanil]-4-trifluorometilbenzonitrilo



A. 3-Benciloxi-4-nitrobencenotiol

A una suspensión de NaH (60%, 1.21 g, 30.3 mmol) en DMF seco (20 mL) bajo N₂ a 0°C se agrega gota a gota ácido 3-mercaptopropiónico etil éster (1.9 mL, 15.2 mmol) y 2-benciloxi-4-fluoro-1-nitrobenceno (intermediario del Ejemplo 27) (2.5 g, 10.1 mmol) en DMF seco (10 mL). La reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 4 días. La mezcla se diluye entonces con EtOAc (100 mL) y se extrae con HCl 1N 50 mL). Las fases orgánicas se lavan con salmuera y se secan con Na₂SO₄. La evaporación produce un aceite amarillo que es purificado por cromatografía instantánea (30-50% de EtOAc). El compuesto del título se aísla en forma de un aceite amarillo: MS (M-H)⁻ = 260.2.

B. 2-[3-Benciloxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenilsulfanil]-4-trifluorometilbenzonitrilo

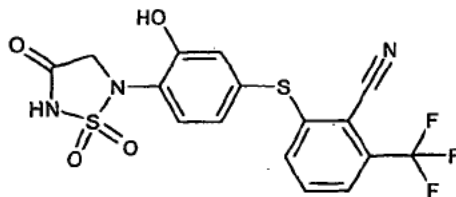
El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo27, Etapas E a G, partiendo de 3-benciloxi-4-nitrobenzotiol y 2-fluoro-4-trifluorometilbenzonitrilo.

C. 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenilsulfanil]-4-trifluorometilbenzonitrilo

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo11, Etapa C: MS (M-H)- = 428.

5 Ejemplo 34

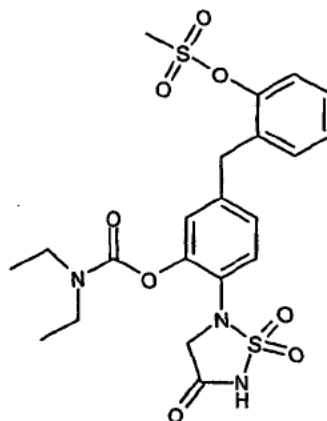
2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenilsulfanil]-6-trifluorometilbenzonitrilo



El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo33, de 2-fluoro-6-trifluorometilbenzonitrilo: MS (MH)- = 428.

10 Ejemplo 35

Ácido metanosulfónico 2-[3-dietilcarbamoiloxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster



A. *tert*-Butilo *N*-(2-(benciloxi)-4-{2-[(metilsulfonil)oxi]bencil}fenil)-*N*-{[(*tert*-butoxicarbonil)[2-(trimetilsilil)etil]amino]sulfonil}glicinato

15 El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 1, Etapa 1, partiendo de (*tert*-butilo *N*-[2-(benciloxi)-4-yodofenil]-*N*-{[(*tert*-butoxicarbonil)[2-(trimetilsilil)etil]amino]-sulfonil}glicinato) (intermediario del Ejemplo 1) y ácido metanosulfónico 2-yodometilfenil éster (intermedio del Ejemplo 18).

B. *tert*-Butilo *N*-(2-hidroxi-4-{2-[(metilsulfonil)oxi]bencil}fenil)-*N*-{[(*tert*-butoxicarbonil)[2-(trimetilsilil)etil]amino]sulfonil}glicinato

20 El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo1, Etapa K.

C. *tert*-Butilo *N*-(2-(dietilcarbamoil)-4-{2-[(metilsulfonil)oxi]bencil}fenil)-*N*-{[(*tert*-butoxicarbonil)[2-(trimetilsilil)etil]amino]sulfonil}glicinato

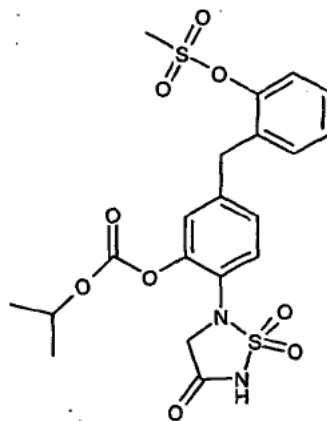
25 Una mezcla del compuesto anterior (810 mg, 1.18 mmol), cloruro de dietilcarbamoilo (0.265 mL, 2.10 mmol) y K_2CO_3 (690 mg, 5 mmol) en DMF (10 mL) se calienta a 65°C durante 4.5 horas. El solvente es eliminado a través de vacío y se agrega hielo/agua. Se utiliza EtOAc para extraer (2x), y la capa orgánica se lava con $NaCO_3$ (1x), agua (1x) y salmuera (1x). Se seca entonces con $NaSO_4$ y $MgSO_4$, se concentra para dar el compuesto del título.

D. Ácido metanosulfónico 2-[3-dietilcarbamoiloxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 1, Etapas F y G, seguido por el Ejemplo 10, Etapa F: MS (M-H)⁻ = 510.

Ejemplo 36

Ácido metanosulfónico 2-[3-isopropoxycarbonilo-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster



5

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 35, con la excepción de que se utiliza cloroformiato de isopropilo en lugar de cloruro de dietilcarbamoilo. Y en la última etapa se utiliza TFA en lugar de CsF para la eliminación del grupo TMS-etilo (procedimiento general delineado en el Ejemplo 10, Etapa F): MS (M-H)⁻ = 497.

10 Ejemplo 37

Los siguientes compuestos se preparan utilizando los procedimientos generales delineados en el Ejemplo 7, con la excepción de que se utiliza CsF en lugar de TBAF en la Etapa B para la eliminación del grupo TMS-etilo (procedimiento general delineado en el Ejemplo 10, Etapa F). Se admite la Etapa A para los Ejemplos 37-13, 37-15 y 37-16

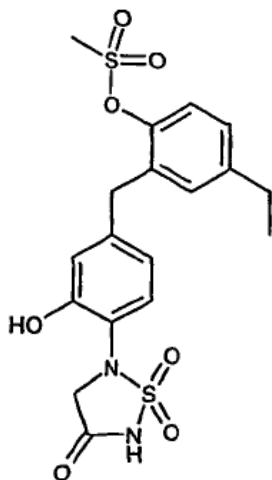
Ejemplo	Nombre Químico	MS (m/z)
37-1	<i>N</i> -{4-Cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-metanosulfonamida	(M-H) ⁻ = 444
37-2	<i>N</i> -{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil}-metanosulfonamida	(M-H) ⁻ = 424
37-3	<i>N</i> -{4-Fluoro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-metanosulfonamida	(M-H) ⁻ = 428
37-4	<i>N</i> -{4-Fluoro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-bencenosulfonamida	(M-H) ⁻ = 490
37-5	Ácido etanosulfónico {4-fluoro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida	(M-H) ⁻ = 442
37-6	Ácido propano-2-sulfónico {4-fluoro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida	(M-H) ⁻ = 456
37-7	Ácido propano-1-sulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil}-amida	(M-H) ⁻ = 452
37-8	<i>N</i> -{4-Fluoro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-C-fenil-metanosulfonamida	(M-H) ⁻ = 504

(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	MS (m/z)
37-9	Ácido etanosulfónico {4-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida	(M-H) ⁻ = 458
37-10	Ácido propano-2-sulfónico {4-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida	(M-H) ⁻ = 472
37-11	Ácido propano-1-sulfónico {4-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida	(M-H) ⁻ = 472
37-12	Ácido etanosulfónico {4-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil}-amida	(M-H) ⁻ = 472
37-13	<i>N</i> -{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil}-metanosulfonamida	(M-H) ⁻ = 424
37-14	<i>N</i> -{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4,6-dimetilfenil}-metanosulfonamida	(M-H) ⁻ = 438
37-15	Ácido etanosulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil}-amida	(M-H) ⁻ = 438
37-16	Ácido propano-1-sulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil}-amida	(M-H) ⁻ = 452
37-17	Ácido etanosulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4,6-dimetilfenil}-amida	(M-H) ⁻ = 452
37-18	<i>N</i> -{4-Cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil}-metanosulfonamida	(M-H) ⁻ = 459
37-19	<i>N</i> -{4-Cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil}-metanosulfonamida	(M-H) ⁻ = 459
37-20	<i>N</i> -{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-5-metilfenil}-metanosulfonamida	(M-H) ⁻ = 424
37-21	<i>N</i> -{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metoxifenil}-metanosulfonamida	(M-H) ⁻ = 440
37-22	<i>N</i> -{5-Cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-metanosulfonamida	(M-H) ⁻ = 445
37-23	Ácido etanosulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil}-amida	(M-H) ⁻ = 438

Ejemplo 38

Ácido metanosulfónico 4-etil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster



A. Ácido 5-Etil-2-hidroxi benzoico metil éster

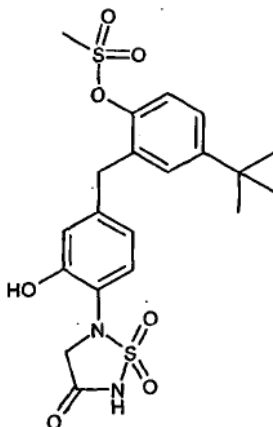
El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo1, Etapa K, a partir del ácido 5-acetil-2-hidroxi benzoico metil éster.

5 B. Ácido metanosulfónico 4-etil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 18, Etapas A a C, a partir del Ácido 5-etil-2-hidroxi benzoico metil éster: MS (M-H)⁻ = 439.

Ejemplo 39

Ácido metanosulfónico 4-*tert*-butil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster



10

A. Ácido metanosulfónico 4-*tert*-butil-2-formilfenil éster

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo18, Etapa A, a partir del ácido 5-*tert*-butil-2-hidroxi benzoico metil éster.

B. Ácido metanosulfónico 4-*tert*-butil-2-hidroximetilfenil éster

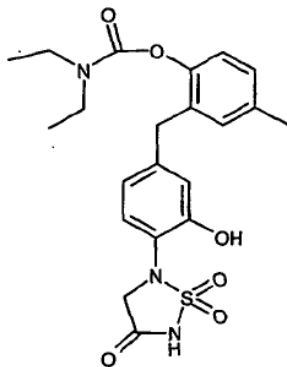
15 El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo30, Etapa A, a partir del ácido metanosulfónico 4-*tert*-butil-2-formilfenil éster.

C. Ácido metanosulfónico 4-*tert*-butil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo18, Etapa C: MS (M-H)⁻ = 467.

Ejemplo 40

Ácido dietilcarbámico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil éster



A. Ácido 2-(4-Metoxibenciloxi)-5-metilbenzoico metil éster

- 5 2-Hidroxi-5-metilbenzoico ácido metil éster (4.98 g, 30 mmol) y 1-clorometil-4-metoxibenceno (4.69 g, 30 mmol) y K₂CO₃ (4.55 g, 33 mmol) in DMF (50 mL) se calienta hasta 60 °C durante 72 h. La mezcla se diluye entonces con EtOAc (100 mL), y luego se lava con solución 1 N de HCl y salmuera. Entonces se seca y concentra. El residuo se purifica por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

B. [2-(4-Metoxibenciloxi)-5-metilfenil]-metanol

- 10 A una solución de ácido 2-(4-metoxibenciloxi)-5-metilbenzoico metil éster (7.32 g, 25.6 mmol) en THF a 0 °C se agrega LiAlH₄ (1 M) en THF, (26 mL, 26 mmol) gota a gota y la mezcla se agita durante 1 hora. Se agrega gota a gota Na₂SO₄ (saturado, 1 mL) a 0°C y se deja asentar durante 15 minutos. Se agrega más THF (80 mL) y se filtra. El filtrado en entonces concentrado y se agrega EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lava con salmuera y se seca con MgSO₄. Luego se concentra para dar el compuesto del título.

- 15 C. 5-[2-Benciloxi-4-(2-hidroxi-5-metilbencil)-fenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletíl)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo3, Etapas B y C, y Ejemplo 4, Etapa A.

D. Ácido dietilcarbámico 2-{3-benciloxi-4-[1,1,4-trioxo-5-(2-trimetilsilaniletíl)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]-bencil}-4-metilfenil éster

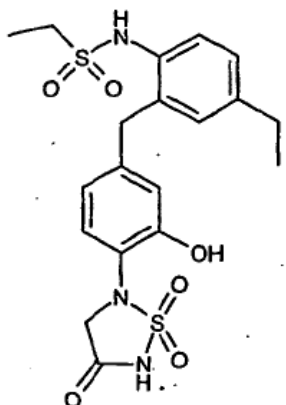
El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo35, Etapa C.

- 20 E. Ácido dietilcarbámico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil éster

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo10, Etapa F, y seguido por el Ejemplo 1, Etapa K: MS (M-H)⁻ = 446.

Ejemplo 41

Ácido etanosulfónico {4-etil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida



A. Ácido 2-Nitro-5-vinilbenzoico metil éster

El compuesto del título se prepara de forma análoga al método descrito en el Ejemplo 30, Etapa E con la excepción de que se usa ácido vinil borónico en lugar de 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo.

5 B. Ácido 2-Amino-5-etilbenzoico metil éster

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo1, Etapa K.

C. Ácido 2-Amino-5-etilbenzoico

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo21, Etapa A con la excepción de que se usa NaOH en lugar de LiOH.

10 D. Ácido etanosulfónico {4-etil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo7 excepto que se usa CsF en lugar de TBAF para la eliminación del grupo TMS-etilo (procedimiento delineado en el Ejemplo 10, Etapa F): MS (M-H)- = 452.

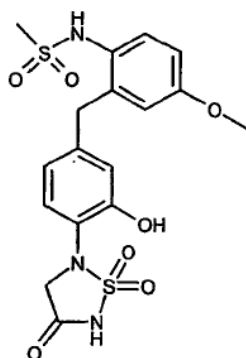
Ejemplo 42

15 Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga al Ejemplo 41. En el caso del Ejemplo 42-4, se utiliza ácido fenilborónico. En el caso de 42-3, se utiliza beta-bencil-9-BBN

Ejemplo	Nombre Químico	MS (m/z)
42-1	Ácido propano-1-sulfónico {4-etil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida	(M-H)- = 466
42-2	N-{4-Etil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-metanosulfonamida	(M-H)- = 438
42-3	N-{4-Bencil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencilfenil]}metanosulfonamida	(M-H)- = 500
42-4	N-{3-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-bifenil-4-il}-metanosulfonamida	(M-H)- = 486

Ejemplo 43

N-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metoxifenil}-metanosulfonamida



A. Ácido 5-Metoxi-2-nitrobenzoic

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo7, Etapa A.

B. *N*-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metoxifenil}-metanosulfonamida

5 El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 41, Etapas B y D: MS (M-H)⁻ = 440.

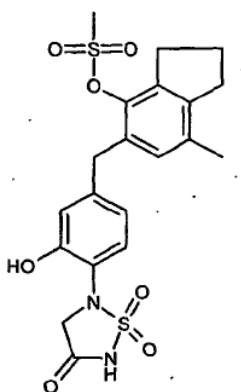
Ejemplo 44

Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga al Ejemplo 43

Ejemplo	Nombre Químico	MS (m/z)
44-1	Ácido etanosulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metoxifenil}-amida	(M-H) ⁻ = 454
44-2	Ácido propano-1-sulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metoxifenil}-amida	(M-H) ⁻ = 468

Ejemplo 45

10 Ácido metanosulfónico 5-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-7-metilindan-4-il éster



A 4-Benciloxi-5-bromo-7-metilindano

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo1, Etapa A, a partir de 5-bromo-7-metilindan-4-ol.

B. 4-Benciloxi-7-metilindan-5-carbaldehído

15 A una solución de 4-benciloxi-5-bromo-7-metilindano (5.87 g, 19.4 mmol) en THF (75 mL) a -78°C se agrega gota a gota *n*-buli (1.6 M en hexano 13.3 mL, 21.3 mmol) y se agita a -78°C durante 1.5 horas. Se agrega gota a gota DMF (recién destilado desde CaH₂, 29 mL, 0.38 mmol) y se agita a -78°C durante 4 horas antes de ser calentado lentamente hasta temperatura ambiente y agitado durante 18 horas. Se agrega EtOAc y se lava con HCl 1 N y

salmuera, se seca y concentra. El residuo se purifica por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro

C. 4-Hidroxi-7-metilindan-5-carbaldehído

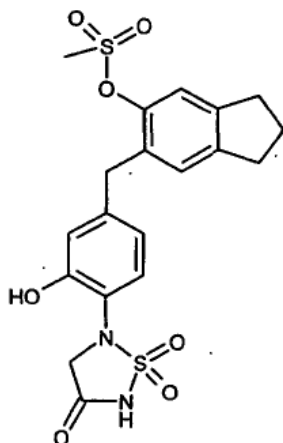
El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo1, Etapa K.

5 D. Ácido metanosulfónico 5-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-7-metil-indan-4-il éster

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo39, Etapas A a C, usando trietilamina en lugar de piridina: MS (M-H)⁻ = 465. ¹H NMR (CD₃OD) δ 2.05 (quinteto, J = 8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3 H), 2.81 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 6.63 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8 Hz, 1H).

10 Ejemplo 46

Ácido metanosulfónico 6-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-indan-5-il éster



A. 6-Bromoindan-5-ol

15 A una solución de 5-indanol (6.32 g, 47 mmol) en DMF (20 mL) se agrega NBS (8.38 g, 47 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agrega agua y la mezcla se extrae entonces con EtOAc. La capa orgánica se lava con solución de HCl 1N, se seca con NaSO₄ y se concentra para dar el compuesto del título el cual se usa en la siguiente etapa sin purificación.

B. 5-Bromo-6-(4-metoxibenciloxi)-indano

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo40, Etapa A.

20 C. 6-(4-Metoxibenciloxi)-indan-5-carbaldehído

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo45, Etapa B.

D. 6-Hidroxiindan-5-carbaldehído

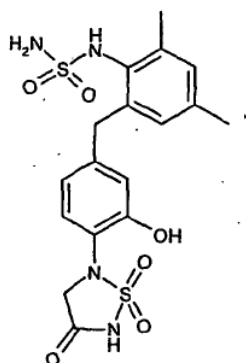
El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo4, Etapa A.

E. Ácido metanosulfónico 6-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-indan-5-il éster

25 El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo39, Etapas A a C: ¹H NMR (CD₃OD) δ 2.10 (quinteto, J = 8 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 1H). MS (M-H)⁻ = 451.

Ejemplo 47

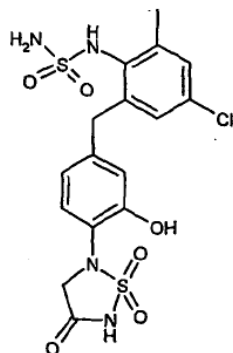
N-{2-[4-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-3-hidroxibencil]-1,4-dimetilfenil}sulfamida



El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 6, partiendo de 5-[4-(2-amino-3,5-dimetilbencil)-2-benciloxifenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilanil-etil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (37-14): MS (M-H)- = 439.

Ejemplo 48

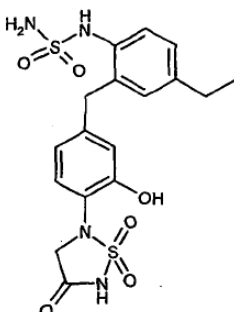
- 5 *N*-(2-[4-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-3-hidroxi-bencil]-1-metil-4-clorofenil)sulfamida



El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 6 a partir de 5-[4-(2-amino-5-cloro-3-metilbencil)-2-benciloxifenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilanil-etil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (intermediario del Ejemplo 37-12): MS (M-H)- = 459.

10 Ejemplo 49

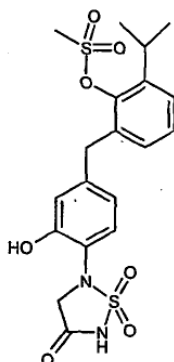
- N*-(2-[4-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-3-hidroxi-bencil]-4-etilfenil)sulfamida



El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 6 a partir de 5-[4-(2-amino-5-etil)-2-benciloxifenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilanil-etil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (intermediario del Ejemplo 42-2): MS, (M-H)- = 439.

15 Ejemplo 50

- Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-isopropilfenil éster



A. Ácido 2-Hidroxi-3-isopropilbenzoico metil éster

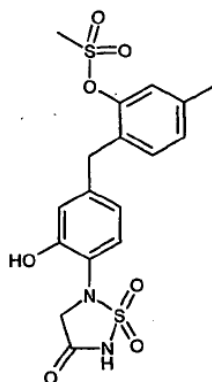
- 5 A una solución de ácido 2-hidroxi-3-isopropilbenzoico (4.5 g, 25 mmol) en MeOH (75 mL) se agregan 10 gotas de ácido sulfúrico y la mezcla se calienta en un baño de aceite a 45°C durante 18 horas. Se agrega ácido sulfúrico adicional (10 gotas) y la mezcla se calienta de nuevo a 60°C durante 18 horas. Se evapora el solvente bajo presión reducida y el residuo se disuelve en EtOAc. La fase orgánica se lava entonces con NaHSO₃ saturado (4x), agua (1x) y salmuera y luego se seca con Na₂SO₄ y MgSO₄, y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea para dar el compuesto del título en forma de un aceite.

B. Ácido metanosulfónico 2-cloro-6-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster

- 10 El compuesto del título se prepara de manera análoga al ejemplo 18 con la excepción de que se utiliza CsF en lugar de TBAF para la eliminación del grupo TMS-etilo (procedimiento general delineado en el Ejemplo 10, Etapa F): MS (M-H)⁻ = 453

Ejemplo 51

Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-5-metilfenil éster



- 15 A. Ácido 2-Hidroxi-4-metilbenzoico metil éster
- A una solución de ácido 2-hidroxi-4-metilbenzoico (1.52 g, 10 mmol) en tolueno (6 mL) y metanol (2 mL) a 0°C se agrega trimetilsilildiesometano (2 M en hexano, 6 mL, 12 mmol) gota a gota. La mezcla se calienta entonces hasta temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. El solvente es eliminado bajo presión reducida y el residuo es purificado por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 20 B. Ácido metanosulfónico 2-cloro-6-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 50, Etapa B: MS (M-H)⁻ = 445.

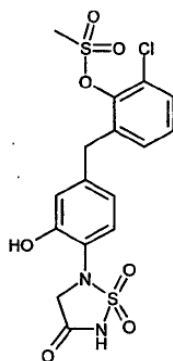
Ejemplo 52

Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga al Ejemplo 51 con el material de partida apropiado.

Ejemplo	Nombre Químico	MS (m/z)
52-1	Ácido metanosulfónico 2-cloro-6-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster	(M-H) ⁻ = 445
52-2	Ácido metanosulfónico 5-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster	(M-H) ⁻ = 445
52-3	Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-5-metoxifenil éster	(M-H) ⁻ = 441
52-4	Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metoxifenil éster	(M-H) ⁻ = 441

Ejemplo 53

N-(2-Cloro-6-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-metanosulfonamida

5 A. Ácido 2-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-clorobenzoico

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo3, Etapa A, iniciando a partir del ácido 2-amino-3-clorobenzoico metil éster excepto que se agrega LiHMDS como base.

B. Ácido (2-Cloro-6-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil)-fenil)-carbámico *tert*-butil éster

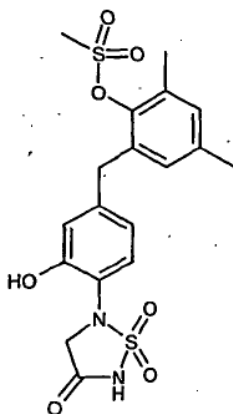
El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo13, Etapa C.

10 C. *N*-(2-Cloro-6-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-metanosulfonamida

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo7, Etapas B y C, con la excepción de que se usa CsF en lugar de TBAF para la eliminación del grupo TMS-etilo (procedimiento general delineado en el Ejemplo 10; Etapa F); MS (M-H)⁻ = 444.

Ejemplo 54

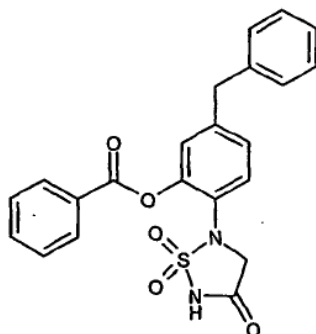
15 Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4,6-dimetilfenil éster



El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 50 a partir del ácido 2-hidroxi-3,5-dimetilbenzoico (*Synthesis*, 1984, 758-760): MS (M-H)- = 439.

Ejemplo 55

- 5 Ácido benzoico 5-bencil-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster



- 10 A una solución de 5-(4-bencil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (45 mg, 0.141 mmol) en DMF (0.2 mL) se agrega KOtBu (1.0 M en THF, 0.17 mL, 0.17 mmol). Después de que se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, se agrega cloruro de benzoilo (35 mg, 0.254 mmol). Después de que se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, la reacción es detenida con solución de HCl 1N. El residuo es purificado entonces por HPLC preparativa utilizando CH₃CN (TFA al 0.1%)/agua (5-70%) para dar el compuesto del título: MS (M-H)- = 421

Ejemplo 56

- 15 Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga al ejemplo 55 utilizando materiales de partida apropiados con cloruro de benzoilo o anhídrido benzoico. El ejemplo 56-7 y 56-13 utilizan Boc-D, L-valina, éster de hidroxisuccinimida en lugar de cloruro de benzoilo y el ejemplo 56-10 utiliza Boc-L-valina éster de hidroxisuccinimida. Para el ejemplo 56-24, se utiliza cloroformiato de isopropilo. Para los ejemplos 56-12, 56-14 y 56-15, se utiliza cloroformiato de metilo. El Ejemplo 56-18 es un subproducto del ejemplo 56-16 y el ejemplo 56-21 es un subproducto del ejemplo 56-22.

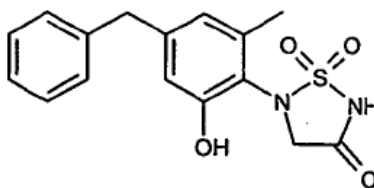
Ejemplo	Nombre Químico	MS(m/z)
56-1	Ácido benzoico 5-(2-metanosulfoniloxibencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster	(M-H) ⁻ = 515
56-2	Ácido benzoico 5-(2-metanosulfoniloxi-5-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster	(M-H) ⁻ = 529
56-3	Ácido benzoico 5-(2-metanosulfonilamino-5-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster	(M-H) ⁻ = 528
56-4	Ácido benzoico 5-(2-metanosulfonilaminobencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster	(M-H) ⁻ = 514
56-5	Ácido benzoico 5-[2-(benzoilmetanosulfonilamino)-5-metilbencil]-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster	(M-H) ⁻ = 632
56-6	Ácido benzoico 5-[2-(benzoilmetanosulfonilamino)-bencil]-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster	(M-H) ⁻ = 618
56-7	Ácido 2-Amino-3-metilbutírico 5-(2-metanosulfoniloxi-bencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster	(M-H) ⁻ = 510
56-8	Ácido benzoico 5-(5-cloro-2-metanosulfonilamino-3-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster	(M-H) ⁻ = 563
56-9	Ácido benzoico 5-(2-metanosulfonilamino-3,5-dimetilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster	(M-H) ⁻ = 542
56-10	Ácido 2-Amino-3-metilbutírico 5-(2-metanosulfoniloxi-5-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster	(M-H) ⁻ = 524
56-11	Ácido benzoico 5-(2-metanosulfoniloxi-3,5-dimetilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster	(M-H) ⁻ = 543
56-12	Ácido metanosulfónico 2-[3-metoxicarboniloxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil éster	(M-H) ⁻ = 511
56-13	Ácido 2-Amino-3-metilbutírico 5-(2-metanosulfonilamino-bencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster	(M-H) ⁻ = 509
56-14	2-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-5-{2-[(metoxicarbonil)(metilsulfonil)amino]-3,5-dimetilbencil}fenilo metilo carbonato	(M-H) ⁻ = 554
56-15	Ácido carbónico 5-(2-metanosulfonilamino-3,5-dimetilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster metil éster	(M-H) ⁻ = 496
56-16	Ácido benzoico 5-(2-metanosulfonilamino-4-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster	(M-H) ⁻ = 528
56-17	Ácido benzoico 5-(2-metanosulfoniloxi-4-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster	(M-H) ⁻ = 529
56-18	Ácido benzoico 5-[2-(benzoilmetanosulfonilamino)-4-metilbencil]-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster	(M-H) ⁻ = 632
56-19	Ácido benzoico 5-(2-metanosulfoniloxi-3-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster	(M-H) ⁻ = 529
56-20	Ácido benzoico 5-(5-cloro-2-metanosulfoniloxi-3-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster	(M-H) ⁻ = 564
56-21	Ácido benzoico 5-[2-(benzoilmetanosulfonilamino)-3-metilbencil]-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster	(M-H) ⁻ = 632
56-22	Ácido benzoico 5-(2-metanosulfonilamino-3-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster	(M-H) ⁻ = 528

(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	MS(m/z)
56-23	Ácido 2-Metilbenzoico 5-(2-metanosulfonilo-5-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster	(M-H) ⁻ = 543
56-24	Ácido metanosulfónico 2-[3-isopropoxycarbonilo-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metil-fenil éster	(M-H) ⁻ = 511

Ejemplo 57

- 5 5-(4-Bencil-2-hidroxi-6-metilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



- A. 1-Benciloxi-3-metil-2-nitrobenzono

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 1, Etapa A, a partir de 3-metil-2-nitrofenol.

- B. 2-Benciloxi-6-metilfenilamina

- 10 A una solución de 1-benciloxi-3-metil-2-nitrobenzono (5.0 g, 20.6 mmol) en EtOAc (150 mL) se agrega SnCl₂ (23.2 g, 103 mmol) y la mezcla se calienta a 60°C durante 72 horas. La mezcla se filtra entonces y al filtrado se agrega NaHCO₃ saturado y Na₂CO₃ sólido. Luego se filtra de nuevo. La capa de EtOAc se separa y se lava con salmuera, se seca y concentra. El residuo es purificado por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

- 15 C. 2-Benciloxi-4-bromo-6-metilfenilamina

- A una mezcla de 2-benciloxi-6-metilfenilamina (3.4 g, 16 mmol) en MeOH (50 mL) y AcOH (20 mL) se agrega BR₂ (0.82 mL, 16 mmol) en AcOH (10 mL) a 0°C. La mezcla se agita entonces a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se elimina entonces bajo presión reducida. Luego se agrega solución de K₂CO₃ seguida por EtOAc. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca y concentra. El residuo se purifica entonces por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título en forma de un líquido rojo.

- 20 D. 5-(2-Benciloxi-4-bromo-6-metilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 26, Etapas D a G.

- E. 5-(4-Bencil-2-benciloxi-6-metilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

- 25 El compuesto del título se prepara de manera análoga al Ejemplo 30, Etapa E con la excepción de que se usa beta-bencil-9-BBN en lugar de (4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo.

- F. 5-(4-Bencil-2-hidroxi-6-metilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

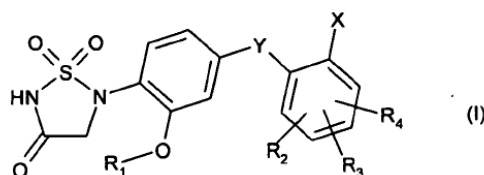
El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 1, Etapa K: MS (M-H)⁻ = 331.

La tabla a continuación muestra la actividad inhibidora (valores IC₅₀) de compuestos representativos de la invención para PTP-1B humano.

Compuesto	IC ₅₀ (nM)
Ejemplo No. 52-1	126 nM
Ejemplo No. 52-3	133 nM

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



en donde

5 R_1 es hidrógeno, $-C(O)R_5$, $-C(O)NR_6R_7$ o $-C(O)OR_8$ en los cuales

R_5 y R_6 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo o alquilo sustituido opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y heterociclilo;

10 R_7 y R_8 son, independientemente uno de otro, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo o alquilo sustituido opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y heterociclilo;

15 R_2 , R_3 y R_4 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, carboxi libre o esterificado, carbamoilo, sulfamoilo, amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alqueno, alquino o (C_{1-8}) alquilo sustituido opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alqueno, alquino, aralcoxi, heteroaralcoxi, heterociclilo y heterocicliloxi; o

20 R_2 y R_3 combinados son alqueno el cual junto con los átomos de anillo al cual están unidos forma un anillo fusionado de 5 a 7 miembros con la condición de que R_2 y R_3 están enlazados a átomos de carbono adyacentes uno a otro; o

R_2 y R_3 combinados junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un anillo aromático o heteroaromático fusionado de 5 a 6 miembros con la condición de que R_2 y R_3 están enlazados a átomos de carbono adyacentes uno a otro;

25 X es hidrógeno, fluoro, ciano, o carboxi libre o esterificado; o

X es $-NR_9C(O)R_{10}$, $-NR_9C(O)OR_{11}$, $-NR_9S(O)_2R_{12}$, $-(CH_2)_mS(O)_2R_{13}$, $-OS(O)_2R_{14}$ o $-O_nC(O)NR_{15}R_{16}$ en los cuales R_9 es hidrógeno, alquilo inferior, acilo, alcoxycarbonilo o sulfonilo;

30 R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} son, independientemente uno de otro, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo o (C_{1-8}) alquilo sustituido opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alqueno, alquino, aralcoxi, heteroaralcoxi, heterociclilo y heterocicliloxi; o

R_{10} , R_{12} y R_{13} son, independientemente uno de otro, $-NR_{17}R_{18}$ en los cuales

R_{17} y R_{18} son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo o heterociclilo; o

35 R_{17} y R_{18} combinados son alqueno el cual junto con el átomo de nitrógeno al cual está enlazado forma un anillo de 4 a 7 miembros;

R_{15} y R_{16} son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo o heterociclilo; o

R_{15} y R_{16} combinados son alqueno el cual junto con el átomo de nitrógeno al cual está enlazado forma un anillo de 4 a 7 miembros;

40 m y n son, independientemente uno de otro, cero o un entero de 1; o

C-X es reemplazado por nitrógeno;

Y es CH₂, O o S;

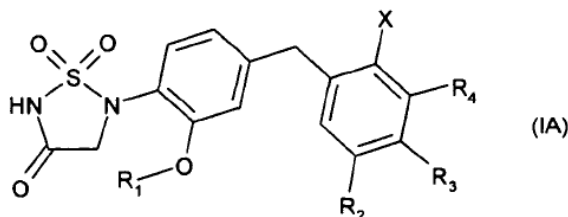
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

Y es CH₂;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 de la fórmula



en donde

R₁ es hidrógeno, -C(O)R₅, -C(O)NR₆R₇ o -C(O)OR₈ en los cuales

10 R₅ y R₆ son, independientemente uno de otro, hidrógeno, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo o alquilo sustituido opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y heterociclilo;

15 R₇ y R₈ son, independientemente uno de otro, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo o alquilo sustituido opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y heterociclilo;

20 R₂, R₃ y R₄ son, independientemente uno de otro, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, carboxi libre o esterificado, carbamoilo, sulfamoilo, amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alqueno, alquino o (C₁₋₈)alquilo sustituido opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alqueno, alquino, aralcoxi, heteroaralcoxi, heterociclilo y heterociciloxi; o

R₂ y R₃ combinados son alqueno el cual junto con los átomos de anillo al cual están unidos forma un anillo fusionado de 5 a 7 miembros; o

25 R₂ y R₃ combinados junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo aromático o heteroaromático fusionado de 5 a 6 miembros;

X es ciano; o

X es -NR₉C(O)R₁₀, -NR₉C(O)OR₁₁, -NR₉S(O)₂R₁₂, -(CH₂)_mS(O)₂R₁₃ o -OS(O)₂R₁₄ en los cuales

R₉ es hidrógeno o alquilo inferior;

30 R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ son, independientemente uno de otro, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo o (C₁₋₈)alquilo sustituido opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alqueno, alquino, aralcoxi, heteroaralcoxi, heterociclilo y heterociciloxi; o

35 R₁₀, R₁₂ y R₁₃ son, independientemente uno de otro, -NR₁₇R₁₈ en los cuales

R₁₇ y R₁₈ son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo o heterociclilo; o

R₁₇ y R₁₈ combinados son alqueno el cual junto con el átomo de nitrógeno al cual está enlazado forma un anillo de 4 a 7 miembros;

- m es cero; o
- C-X es reemplazado por nitrógeno;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde
- 5 X es ciano; o
- X es $-NR_9S(O)_2R_{12}$ o $-OS(O)_2R_{14}$ en los cuales
- R_9 es hidrógeno o alquilo inferior;
- R_{12} y R_{14} son, independientemente uno de otro, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo o (C_{1-8}) alquilo sustituido opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alquenoilo, alquinilo, aralcoxi, heteroaralcoxi, heterociclilo y heterociclioxi;
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde
- 15 R_9 es hidrógeno;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde
- R_{12} y R_{14} son, independientemente uno de otro, arilo monocíclico o $C_{(1-4)}$ alquilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 20 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde
- R_1 es hidrógeno o $-C(O)R_5$ en los cuales R_5 arilo monocíclico;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde
- R_2 , R_3 y R_4 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, arilo monocíclico, $C_{(1-4)}$ alcoxi o $C_{(1-4)}$ alquilo opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde
- R_9 es hidrógeno;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 30 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde
- R_{12} y R_{14} son, independientemente uno de otro, arilo monocíclico o $C_{(1-4)}$ alquilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde
- R_1 es hidrógeno o $-C(O)R_5$ en los cuales R_5 arilo monocíclico;
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es seleccionado del grupo consistente de:

- 5-(4-Bencil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[2-Hidroxi-4-(3-hidroxibencil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[2-Hidroxi-4-(3-metoxibencil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[4-(2-Fluoro-3-trifluorometilbencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzonitrilo;
- 5-[4-(2-Fluorobencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(2-Hidroxi-4-naftalen-2-ilmetilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[2-Hidroxi-4-(3-trifluorometilbencilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[2-Hidroxi-4-(2-metilbencil)fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 10 5-[4-(4-Fluorobencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- Ácido 3-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzoico metil éster;
- 5-(4-Bifenil-3-ilmetil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[4-(3-Fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[2-Hidroxi-4-(4-metilbencil)fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 15 5-[2-Hidroxi-4-(4-hidroxibencil)fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[4-(3-Fluorobencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[4-(4-*tert*-Butilbencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[4-{2-Bencenosulfonilmetilbencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[2-Hidroxi-4-(3-metilbencil)fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 20 Ácido {2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-carbámico *tert*-butil éster;
- N*-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-*C*-fenil-metanosulfonamida;
- N*-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-bencenosulfonamida;
- Ácido etanosulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida;
- Ácido propano-1-sulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida;
- 25 Ácido butano-1-sulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida;
- C*-Ciclohexil-*N*-{2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-metanosulfonamida;
- N*-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-metanosulfonamida;
- N*-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-4-isopropilbencenosulfonamida;
- N*-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-aminosulfonamida;
- 30 *N*-{3-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-naftalen-2-il}-metanosulfonamida;
- N*-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-acetamida;
- 4-*tert*-Butil-*N*-{2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-benzamida;
- N*-{2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-benzamida;

- 5-[4-(4-Etilpiridin-2-ilmetil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[4-(6-Metoxipiridin-2-ilmetil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(2-Hidroxi-4-piridin-2-ilmetilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[2-Hidroxi-4-(2-metanosulfonilbencil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5 N-(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-*N*-metilmetanosulfonamida;
- 5-[2-Hidroxi-4-(2-metanosulfonilmetilbencil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[4-(3-Metansulfonilfenil)metil-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- C-[2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil]-*N,N*-dimetilmetanosulfonamida;
- Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster;
- 10 Ácido metanosulfónico 3-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-naftalen-2-il éster;
- Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-naftalen-1-il éster;
- Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil éster;
- Ácido metanosulfónico 1-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-naftalen-2-il éster;
- Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metoxifenil éster;
- 15 Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil éster;
- Ácido etanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil éster;
- Ácido propano-1-sulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil éster;
- Ácido metanosulfónico 4-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster;
- Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-5-metilfenil éster;
- 20 Ácido metanosulfónico 4-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil éster;
- Ácido etanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster;
- Ácido propano-1-sulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster;
- 5-[4-(2-Fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 3-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-*N*-metilbenzamida sal de potasio;
- 25 Ácido 3-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzoico sal de dipotasio;
- Ácido 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzoico;
- 5-[4-(2,5-Difluorobencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[4-(3-Etilbencil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(2-Hidroxi-4-fenoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona sal de potasio;
- 30 2-Hidroxi-6-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-benzonitrilo;
- 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-trifluorometilbenzonitrilo;
- 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilbenzonitrilo;
- 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metil-benzonitrilo;

- 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-trifluorometilbenzonitrilo;
- 5-(2-Hidroxi-4-fenilsulfanilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenilsulfanil]-4-trifluorometilbenzonitrilo;
- 2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenilsulfanil]-6-trifluorometilbenzonitrilo;
- 5 Ácido metanosulfónico 2-[3-dietilcarbamoiloxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster;
- Ácido metanosulfónico 2-[3-isopropoxicarboniloxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster;
- N*-(4-Cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-metanosulfonamida;
- N*-(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil)-metanosulfonamida;
- N*-(4-Fluoro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-metanosulfonamida;
- 10 *N*-(4-Fluoro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-bencenosulfonamida;
- Ácido etanosulfónico {4-fluoro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida;
- Ácido propano-2-sulfónico {4-fluoro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida;
- Ácido propano-1-sulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil}-amida;
- N*-(4-Fluoro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-*C*-fenil-metanosulfonamida;
- 15 Ácido etanosulfónico {4-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida;
- Ácido propano-2-sulfónico {4-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida;
- Ácido propano-1-sulfónico {4-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida;
- Ácido etanosulfónico {4-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil}-amida;
- N*-(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil)-metanosulfonamida;
- 20 *N*-(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4,6-dimetilfenil)-metanosulfonamida;
- Ácido etanosulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil}-amida;
- Ácido propano-1-sulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil}-amida;
- Ácido etanosulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4,6-dimetilfenil}-amida;
- N*-(4-Cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil)-metanosulfonamida;
- 25 *N*-(4-Cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metilfenil)-metanosulfonamida;
- N*-(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-5-metilfenil)-metanosulfonamida;
- N*-(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metoxifenil)-metanosulfonamida;
- N*-(5-Cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-metanosulfonamida;
- Ácido etanosulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil}-amida;
- 30 Ácido metanosulfónico 4-etil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster;
- Ácido metanosulfónico 4-*tert*-butil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster;
- Ácido dietilcarbámico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil éster;
- Ácido etanosulfónico {4-etil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida;

- Ácido propano-1-sulfónico {4-etil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil}-amida;
N-(4-Etil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-metanosulfonamida;
N-(4-Bencil-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]fenil)metanosulfonamida;
N-(3-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-bifenil-4-il)-metanosulfonamida;
- 5 *N*-(2-[3-Hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metoxifenil)-metanosulfonamida;
 Ácido etanosulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metoxifenil}-amida;
 Ácido propano-1-sulfónico {2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metoxifenil}-amida;
 Ácido metanosulfónico 5-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-7-metilindan-4-il éster;
 Ácido metanosulfónico 6-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-indan-5-il éster;
- 10 *N*-(2-[4-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-3-hidroxi-bencil]-1,4-dimetilfenil)sulfamida;
N-(2-[4-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-3-hidroxi-bencil]-1-metil-4-clorofenil)sulfamida;
N-(2-[4-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-3-hidroxi-bencil]-4-etilfenil)sulfamida;
 Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-isopropilfenil éster;
 Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-5-metilo fenil éster;
- 15 Ácido metanosulfónico 2-cloro-6-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster;
 Ácido metanosulfónico 5-cloro-2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil éster;
 Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-5-metoxifenil éster;
 Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-6-metoxifenil éster;
N-(2-Cloro-6-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-fenil)-metanosulfonamida;
- 20 Ácido metanosulfónico 2-[3-hidroxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4,6-dimetilfenil éster;
 Ácido benzoico 5-bencil-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
 Ácido benzoico 5-(2-metanosulfoniloxibencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
 Ácido benzoico 5-(2-metanosulfoniloxi-5-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
 Ácido benzoico 5-(2-metanosulfonilamino-5-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- 25 Ácido benzoico 5-(2-metanosulfonilaminobencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
 Ácido benzoico 5-[2-(benzoilmetanosulfonilamino)-5-metilbencil]-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
 Ácido benzoico 5-[2-(benzoilmetanosulfonilamino)-bencil]-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
 Ácido 2-Amino-3-metilbutírico 5-(2-metanosulfoniloxi-bencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
 Ácido benzoico 5-(5-cloro-2-metanosulfonilamino-3-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- 30 Ácido benzoico 5-(2-metanosulfonilamino-3,5-dimetilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
 Ácido 2-Amino-3-metilbutírico 5-(2-metanosulfoniloxi-5-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
 Ácido benzoico 5-(2-metanosulfoniloxi-3,5-dimetilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
 Ácido metanosulfónico 2-[3-metoxicarboniloxi-4-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bencil]-4-metilfenil éster;

- Ácido 2-Amino-3-metilbutírico 5-(2-metanosulfonilamino-bencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- 2-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-5-{2-[(metoxicarbonil)(metilsulfonil)-amino]-3,5-dimetilbencil}fenilo metilo carbonato;
- 5 Ácido carbónico 5-(2-metanosulfonilamino-3,5-dimetilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster metil éster;
- Ácido benzoico 5-(2-metanosulfonilamino-4-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- Ácido benzoico 5-(2-metanosulfoniloxi-4-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- Ácido benzoico 5-[2-(benzoilmetanosulfonilamino)-4-metilbencil]-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- Ácido benzoico 5-(2-metanosulfoniloxi-3-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- 10 Ácido benzoico 5-(5-cloro-2-metanosulfoniloxi-3-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- Ácido benzoico 5-[2-(benzoilmetanosulfonilamino)-3-metilbencil]-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- Ácido benzoico 5-(2-metanosulfonilamino-3-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster;
- Ácido 2-Metilbenzoico 5-(2-metanosulfoniloxi-5-metilbencil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil éster; and
- 5-(4-Bencil-2-hidroxi-6-metilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 20 14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para uso en el tratamiento de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo II, obesidad, hipertensión, enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, dislipidemia, aterosclerosis, restenosis vascular, síndrome de intestino irritable, pancreatitis, cáncer, osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades infecciosas, y enfermedades que involucran inflamación y el sistema inmune.
- 25 15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de manera conjunta de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antidiabético, un agente hipolipidémico, un agente antiobesidad o un agente antihipertensivo.
16. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad de PTPasa.
- 30 17. un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para uso como medicamento.