

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 510 674**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2007 E 07809909 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2041129**

54 Título: **Inhibidores de la proteína humana tirosina fosfatasa y su uso farmacéutico**

30 Prioridad:

27.06.2006 US 816825 P

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

21.10.2014

73 Titular/es:

**AERPIO THERAPEUTICS INC. (100.0%)
9987 Carver Road, Suite 420
Cincinnati, OH 45242, US**

72 Inventor/es:

**GRAY, JEFFREY LYLE;
CLARK, CYNTHIA, MONESA;
AMARASINGHE, KANDE;
MAIER, MATHEW BRIAN y
NICHOLS, RYAN**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 510 674 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

Inhibidores de la proteína humana tirosina fosfatasa y su uso farmacéutico

5 **Ámbito**

[0001] La presente divulgación se refiere a compuestos eficaces como inhibidores de la proteína humana tirosina fosfatasa beta (HPTP-β), regulando así la angiogénesis. La presente divulgación se refiere adicionalmente a composiciones que comprenden uno o más inhibidores de la proteína humana tirosina fosfatasa beta (HPTP-β) y a métodos para la regulación de la angiogénesis.

Antecedentes

[0002] La angiogénesis, la aparición de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura preexistente, juega un papel crucial en un amplio abanico de procesos fisiológicos y patológicos (Nguyen, L. L. et al., *Int. Rev. Cytol.*, 204, 1 - 48, (2001)). La angiogénesis es un proceso complejo, mediado por la comunicación entre las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos, y su entorno circundante. En las etapas tempranas de la angiogénesis, las células tisulares o tumorales producen y secretan factores de crecimiento proangiogénicos en respuesta a estímulos ambientales tales como la hipoxia. Estos factores se difunden a las células endoteliales cercanas y estimulan los receptores, dando lugar a la producción y la secreción de proteasas que degradan la matriz extracelular circundante. Las células endoteliales activadas comienzan a migrar y a proliferar en el tejido circundante hacia la fuente de estos factores de crecimiento (Bussolino, F., *Trends Biochem. Sci.*, 22, 251 - 256, (1997)). Después, las células endoteliales detienen su proliferación y se diferencian en estructuras tubulares, que es la primera etapa de la formación de vasos sanguíneos estables y maduros. Posteriormente, las células periendoeliales, tales como los pericitos y las células musculares lisas, son reclutadas hacia el vaso recién formado en una etapa adicional hacia la maduración del vaso.

[0003] La angiogénesis está regulada por un equilibrio entre factores naturales pro y antiangiogénicos. El factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento de fibroblastos y la angiopoyetina representan unos pocos de los muchos potenciales factores de crecimiento proangiogénicos. Estos ligandos se unen a sus respectivos receptores de cinasas de tirosina en la superficie de las células endoteliales y transducen las señales que promueven la migración y la proliferación celulares. Aunque se han identificado muchos factores reguladores, los mecanismos moleculares de este proceso todavía no son completamente comprendidos.

[0004] Existen muchos estados patológicos impulsados por una angiogénesis persistente regulada inadecuadamente o no regulada. En dichos estados patológicos, una angiogénesis regulada inadecuadamente o no regulada puede causar una enfermedad en particular o exacerbar una afección patológica existente. Por ejemplo, la neovascularización ocular se ha implicado como la causa más habitual de ceguera, y subyace en la patología de aproximadamente 20 enfermedades oculares. En ciertas afecciones previamente existentes tales como la artritis, los vasos sanguíneos capilares recién formados invaden las articulaciones y destruyen el cartílago. En la diabetes, los nuevos capilares formados en la retina invaden el humor vítreo, provocando hemorragias y ceguera. Tanto el crecimiento como la metástasis de tumores sólidos también dependen de la angiogénesis (Folkman et al., "Tumor Angiogenesis," capítulo 10, 206 - 32, en *The Molecular Basis of Cancer*, Mendelsohn et al., eds., W. B. Saunders, (1995)). Se ha demostrado que los tumores que crecen hasta más de 2 mm de diámetro deben obtener su propio aporte sanguíneo, y lo hacen induciendo el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos capilares. Después de que estos nuevos vasos sanguíneos hayan quedado incluidos en el tumor, proporcionan nutrientes y factores de crecimiento esenciales para el crecimiento del tumor, así como un medio para que las células tumorales entren en la circulación y metastaticen en ubicaciones distantes tales como el hígado, el pulmón o el hueso (Weidner, *New Eng. J. Med.*, 324, 1, 1 - 8 (1991)). Cuando se usan como fármacos en animales con tumores, los inhibidores naturales de la angiogénesis pueden evitar el crecimiento de pequeños tumores (O'Reilly et al., *Cell*, 79, 315 - 28 (1994)). En algunos protocolos, la aplicación de dichos inhibidores conduce a la regresión o la latencia del tumor incluso después del cese del tratamiento (O'Reilly et al., *Cell*, 88, 277 - 85 (1997)). Además, el suministro de inhibidores de la angiogénesis a ciertos tumores puede potenciar su respuesta frente otros regímenes terapéuticos (Teischer et al., *Int. J. Cancer*, 57, 920 - 25 (1994)).

[0005] Aunque muchos estados patológicos están impulsados por una angiogénesis persistente inadecuadamente o no regulada, algunos estados patológicos podrían ser tratados mediante un aumento de la angiogénesis. El crecimiento y la reparación tisulares son acontecimientos biológicos en los que se produce la proliferación celular y la angiogénesis. Por lo tanto, un aspecto importante en la reparación de heridas es la revascularización del tejido dañado mediante una angiogénesis.

[0006] Las heridas crónicas que no cicatrizan son una causa importante de morbilidad prolongada en la población humana envejecida. Este es especialmente el caso en pacientes encamados o diabéticos que desarrollan úlceras cutáneas graves, que no cicatrizan. En muchos de estos casos, el retraso en la curación es el resultado de un inadecuado suministro sanguíneo, bien como resultado de una presión continua o de un bloqueo vascular. La mala

circulación capilar debida a una pequeña aterosclerosis arterial o a una estasis venosa contribuye a un fallo en la reparación del tejido dañado. Dichos tejidos están a menudo infectados por microorganismos que proliferan sin obstáculos por parte de los sistemas de defensa innatos del cuerpo, que requieren un tejido bien vascularizado para eliminar de forma eficaz los organismos patógenos. Como resultado, la mayor parte de la intervención terapéutica se centra en la restauración de flujo sanguíneo a los tejidos isquémicos, permitiendo así que los nutrientes y los factores inmunológicos accedan a la ubicación de la herida.

[0007] Las lesiones ateroscleróticas en grandes vasos pueden provocar una isquemia tisular que podría mejorarse mediante la modulación del crecimiento de los vasos sanguíneos en el tejido afectado. Por ejemplo, las lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias pueden provocar angina e infarto de miocardio que podían ser evitados si se pudiera restaurar el flujo sanguíneo mediante la estimulación del crecimiento de arterias colaterales. De forma análoga, las lesiones ateroscleróticas en las grandes arterias que irrigan las piernas podían provocar una isquemia en los músculos esqueléticos que limita la movilidad y en algunos casos, requiere una amputación, lo que también podría evitarse mejorando el flujo sanguíneo con una terapia angiogénica.

[0008] Otras enfermedades tales como la diabetes y la hipertensión están caracterizadas por una disminución en el número y la densidad de pequeños vasos sanguíneos tales como arteriolas y capilares. Estos pequeños vasos sanguíneos son importantes para el suministro de oxígeno y nutrientes. Una disminución en el número y en la densidad de estos vasos contribuye a las consecuencias negativas de la hipertensión y la diabetes, incluyendo claudicación, úlceras isquémicas, hipertensión acelerada y fallo renal. Estos trastornos habituales y muchas otras dolencias menos comunes, tales como la enfermedad de Burgers, podrían mejorar aumentando el número y la densidad de los pequeños vasos sanguíneos mediante el uso de una terapia angiogénica.

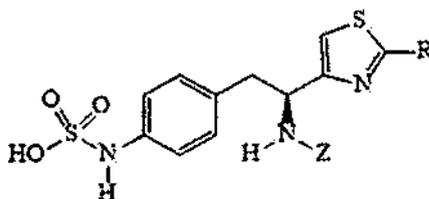
[0009] El documento US 2004/167183 A1 describe inhibidores de la tirosina fosfatasa con diferentes sustituciones.

[0010] Se ha sugerido que un medio para regular la angiogénesis es tratar a los pacientes con un inhibidor de la proteína humana tirosina fosfatasa beta (HPTP- β) (Kruegar et al., EMBO J., 9, (1990)) y por lo tanto, para satisfacer esta necesidad, se han preparado los compuestos de la presente divulgación.

30 Resumen de la divulgación

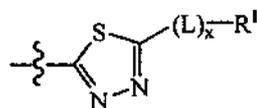
[0011] Los compuestos de la presente divulgación son una nueva clase de compuestos que pueden regular la angiogénesis en seres humanos.

[0012] La presente solicitud se refiere a compuestos según se define en las reivindicaciones. Los compuestos tienen la fórmula (I):



en la que R es una unidad seleccionada entre:

- 40 i) hidrógeno; ii) fenilo; y iii) tiofen-2-ilo,
Z es una unidad [1,3,4]tiadiazol-2-ilo sustituida o no sustituida de fórmula :



R¹ se selecciona entre:

- 45 i) hidrógeno; ii) alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico; iii) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido, en el que las sustituciones se seleccionan entre halógeno, metilo, etilo, isopropilo, amino, metilamino, dimetilamino y etilamino; iv) 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo; v) -OR⁴; vi) -C(O)OR⁵; vii) -COR⁶; o viii) -NR⁷C(O)OR⁸;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico; R⁵ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o bencilo; R⁶ es alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico, o fenilo;

R⁷ es hidrógeno o metilo;

R⁸ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o bencilo;

L es una unidad de fórmula -[C(R^{9a}R^{9b})]_y;

cuando L es una unidad de fórmula -CH₂-, R¹ también puede seleccionarse entre tiazol-4-ilo sustituido o no

sustituido, seleccionándose dichas sustituciones entre metilo, etilo, flúor y cloro, cada uno de R^{9a} y R^{9b} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o fenilo; y el índice x es 0 ó 1; el índice y es de 1 a 4; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y una composición farmacéutica de los mismos que comprende

5

- a) una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la presente divulgación; y
b) un excipiente.

10 **[0013]** Las presentes divulgaciones también se refieren a métodos para el control de la angiogénesis y proporcionar así un tratamiento para enfermedades afectadas por la angiogénesis, comprendiendo dichos métodos la administración a un ser humano de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente divulgación. Estos y otros objetos, características y ventajas serán apreciables por los expertos habituales en la técnica a partir de la lectura de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones anexas. Todos los porcentajes, relaciones y proporciones de este documento son en peso, salvo que se especifique de otro modo. Todas las temperaturas son en grados Celsius (° C) salvo que se especifique de otro modo. Todos los documentos mencionados están en la parte pertinente; la mención de cualquier documento no debe interpretarse como una admisión de que es una técnica anterior con respecto a la presente divulgación.

20 Descripción detallada de la divulgación

[0014] En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a un número de términos que deben ser definidos para que tengan los siguientes significados:

25 **[0015]** Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende un material que no es biológicamente ni de otro modo indeseable, es decir, el material puede ser administrado a un individuo junto con el pertinente compuesto activo sin provocar unos efectos biológicos clínicamente inaceptables ni interactuar de una forma perjudicial con ningún otro componente de la composición farmacéutica en la que está contenido.

30 **[0016]** A lo largo de la descripción y de las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, la palabra "comprender" y otras formas de la palabra, tales como "que comprende" y "comprende" significa que incluyen, pero no se limitan a y no pretenden excluir, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros o etapas.

35 **[0017]** Según se usa en la descripción y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una" y "el / la" incluyen los referentes plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "una composición" incluye las mezclas de dos o más de dichas composiciones.

[0018] "Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o la circunstancia descritos subsiguientemente pueden producirse o no y que la descripción incluye casos en los que el acontecimiento o la circunstancia se produce y casos en los que no.

40

[0019] Los intervalos pueden expresarse en este documento como desde "aproximadamente" un valor en particular y/o hasta "aproximadamente" otro valor en particular. Cuando se expresa dicho intervalo, otro aspecto incluye desde el intervalo en particular y/o hasta el otro valor en particular. De forma análoga, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor en particular forma otro aspecto. Adicionalmente se entenderá que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos en relación con el otro punto final, e independientemente del otro punto final. También se entiende que existen varios valores descritos en este documento, y que cada valor también se describe en este documento como "aproximadamente" ese valor en particular, además del propio valor. Por ejemplo, si se describe el valor "10", entonces también se describe "aproximadamente 10". También se entiende que cuando se describe un valor, entonces también se describen los valores "menores o iguales que el valor", "mayores o iguales que el valor", y los posibles intervalos entre los valores, como comprenderá apropiadamente el experto en la materia. Por ejemplo, si se describe el valor "10", entonces también se describe "menor o igual que 10" así como "mayor o igual que 10". También se entiende que a lo largo de la solicitud se proporcionan datos en varios formatos diferentes y que estos datos representan los puntos finales y los puntos iniciales y los intervalos para cualquier combinación de los puntos de datos. Por ejemplo, si se describen un punto de datos en particular "10" y un punto de datos en particular "15", se entiende que mayor o igual que, menor que, menor o igual que, e igual que 10 y 15 también están descritos, así como los valores entre 10 y 15. También se entiende que se describe cada unidad entre dos unidades en particular. Por ejemplo, si se describen 10 y 15, entonces también se describen 11, 12, 13 y 14.

60 **[0020]** La expresión "unidad orgánica" según se describe en este documento se refiere a grupos o fracciones que comprenden uno o más átomos de carbono y que forman una porción de uno de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, muchos de las unidades sustituyentes mencionadas en otras partes de este documento son unidades orgánicas. Con objeto de que funcionen efectivamente en el contexto de su presencia en los compuestos y/o en las sales descritas en este documento, las unidades orgánicas deberían tener a menudo unos intervalos variables de tamaño restringido y/o de peso molecular variable, de forma que se

65

proporcione la unión deseada a las enzimas objetivo, la solubilidad, y las características de bioabsorción. Por ejemplo, una unidad orgánica puede tener, por ejemplo, 1 - 26 átomos de carbono, 1 - 18 átomos de carbono, 1 - 12 átomos de carbono, 1 - 8 átomos de carbono o 1 - 4 átomos de carbono. Las unidades orgánicas tienen a menudo hidrógeno unido a al menos alguno de los átomos de carbono de las unidades orgánicas y pueden contener 5 opcionalmente los heteroátomos habituales encontrados en los compuestos orgánicos sustituidos, tales como oxígeno, nitrógeno, azufre, o átomos inorgánicos tales como halógenos, fósforo. Un ejemplo de un radical orgánico que no comprende átomos inorgánicos es un radical 5, 6, 7, 8-tetrahidro-2-naftilo. En algunas formas de realización, un radical orgánico puede contener 1 - 10 heteroátomos inorgánicos unidos al mismo o en el mismo, incluyendo halógenos, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo. Algunos ejemplos de radicales orgánicos incluyen, pero no se limitan a, un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino monosustituido, amino disustituido, aciloxi, 10 ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamido, sustituido alquilcarboxamido, dialquilcarboxamido, dialquilcarboxamido, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterocíclico, o radicales heterocíclicos sustituidos, en los que los términos están definidos en otra parte de este documento. Unos pocos ejemplos no limitantes de radicales orgánicos 15 que incluyen heteroátomos incluyen radicales alcoxi, radicales trifluorometoxi, radicales acetoxi, radicales dimetilamino.

[0021] Las unidades de alquilo sustituido y no sustituido lineal, ramificado o cíclico incluyen los siguientes ejemplos no limitantes: metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), ciclopropilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), ciclobutilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclohexilo (C₆); mientras que el alquilo sustituido lineal, ramificado o cíclico, algunos ejemplos no limitantes de los cuales incluyen, hidroximetilo (C₁), clorometilo (C₁), 20 trifluorometilo (C₁), aminometilo (C₁), 1-cloroetilo (C₂), 2-hidroxi-etilo (C₂), 1,2-difluoroetilo (C₂), 2,2,2-trifluoroetilo (C₃), 3-carboxipropilo (C₃), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C₄).

[0022] Los alquilenos sustituidos y no sustituidos lineales, ramificados o cíclicos incluyen, etenilo (C₂), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (*también* 2-metiloetenilo) (C₃), isopropenilo (*también* 2-metiloeten-2-ilo) (C₃), buten-4-ilo (C₄); alqueno sustituido lineal o ramificado, algunos ejemplos no limitantes de los cuales incluyen, 2-cloroetenilo (*también* 2-clorovinilo) (C₂), 4-hidroxibuten-1-ilo (C₄), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C₉), 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C₉). 30

[0023] Los alquínulos sustituidos y no sustituidos lineales o ramificados incluyen, etinilo (C₂), prop-2-inilo (*también* propargilo) (C₃), pxopin-1-ilo (C₃) y 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C₇); alquínulo sustituido lineal o ramificado, algunos ejemplos de los cuales incluyen, 5-hidroxi-5-metilohex-3-inilo (C₇), 6-hidroxi-6-metilohex-3-in-2-ilo (C₈), 5-hidroxi-5-etilohex-3-inilo (C₉). 35

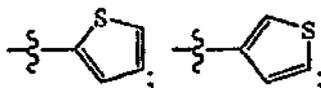
[0024] "Alcoxi" sustituido y no sustituido como se usa en este documento representa una unidad de fórmula general -OR¹⁰⁰ en la que R¹⁰⁰ es una unidad de alquilo, alquilenilo o alquínulo según se ha definido anteriormente en este documento, por ejemplo, metoxi, metoximetilo, metoximetilo.

[0025] "Haloalquilo" sustituido y no sustituido como se usa en este documento representa una unidad de alquilo con un átomo de hidrógeno sustituido por uno o más átomos de halógeno, por ejemplo, trifluorometilo, 1,2-dicloroetilo y 3,3,3-trifluoropropilo.

[0026] El término "arilo" según se usa en este documento representa unidades orgánicas cíclicas que comprenden al menos un anillo de benceno que tiene un anillo conjugado y aromático de seis miembros, y algunos de sus ejemplos incluyen fenilo (C₆), naftilen-1-ilo (C₁₀), naftilen-2-ilo (C₁₀). Los anillos de arilo pueden tener uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por otro radical orgánico o inorgánico. Algunos ejemplos de anillos de arilo sustituido incluyen: 4-fluorofenilo (C₆), 2-hidroxifenilo (C₆), 3-metilfenilo (C₆), 2-amino-4-fluorofenilo (C₆), 2-(*N,N*-dietilamino) fenilo (C₆), 2-cianofenilo (C₆), 2,6-di-*terc*-butilfenilo (C₆), 3-metoxifenilo (C₆), 8-hidroxinaftilen-2-ilo (C₁₀), 50 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C₁₀) y 6-cianonaftilen-1-ilo (C₁₀).

[0027] El término "heteroarilo" representa una unidad orgánica que comprende un anillo conjugado y aromático de cinco o seis miembros, en el que al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los anillos del heteroarilo pueden comprender un único anillo, por ejemplo, un anillo con 55 5 ó 6 átomos en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo no limitado a nitrógeno, oxígeno o azufre, tal como un anillo de piridina, un anillo de furano o un anillo de tiofurano. Un "heteroarilo" también puede ser un sistema anular multicíclico y heteroaromático condensado en el que al menos uno de los anillos es un anillo aromático y al menos un átomo del anillo aromático es un heteroátomo que incluye nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0028] A lo largo de la descripción de la presente divulgación, los términos con la denominación "tiofeno-2-ilo y tiofen-3-ilo" se usan para describir las unidades de heteroarilo con las respectivas fórmulas:



mientras que en la denominación de los compuestos de la presente divulgación, la nomenclatura química de estas fracciones se designa típicamente "tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo", respectivamente. En este documento, los términos "tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo" se usan cuando describen estos anillos como unidades o fracciones que forman los compuestos de la presente divulgación únicamente para esclarecer al experto habitual en la materia que los anillos se denominan así en este documento.

[0029] Los siguientes son ejemplos de unidades que pueden ser sustitutos de los átomos de hidrógeno:

- 10 i) C₁-C₁₂ alquilo, alqueno y alquino lineal, ramificado o cíclico; por ejemplo, metilo (C₁), etilo (C₂), etenilo (C₂), etinilo (C₂), n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), ciclopropilo (C₃), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (*también* 2-metiletlenilo) (C₃), isopropenilo (*también* 2-metiletlen-2-ilo) (C₃), prop-2-inilo (*también* propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), ciclobutilo (C₄), buten-4-ilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclohexilo (C₆); ii) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido; por ejemplo, fenilo, naftilo (*también* denominado en este documento naftilen-1-ilo (C₁₀) o naftilen-2-ilo (C₁₀));
- 15 iii) anillos heterocíclicos C₁-C₉ sustituidos o no sustituidos; según se describe en este documento a continuación;
- iv) anillos de heteroarilo C₁-C₉ sustituidos o no sustituidos; según se describe en este documento a continuación;
- v) $-(CR^{12a}R^{12b})_zOR^{11}$; por ejemplo, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃ y -CH₂OCH₂CH₂CH₃;
- 20 vi) $-(CR^{12a}R^{12b})_zC(O)R^{11}$; por ejemplo, -COCH₃, -CH₂COCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃ y -CH₂COCH₂CH₂CH₃;
- vii) $-(CR^{12a}R^{12b})_zC(O)OR^{11}$; por ejemplo, -CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃ y -CH₂CO₂CH₂CH₂CH₃;
- viii) $-(CR^{12a}R^{12b})_zC(O)N(R^{11})_2$; por ejemplo, -CONH₂, -CH₂CONH₂, -CONHCH₃, -CH₂CONHCH₃, -CON(CH₃)₂ y -CH₂CON(CH₃)₂;
- 25 ix) $-(CR^{12a}R^{12b})_zN(R^{11})_2$; por ejemplo, -NH₂, -CH₂NH₂, NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂ y -CH₂NH(CH₂CH₃);
- x) halógeno; -F, -Cl, -Br y -I;
- xi) $-(CR^{12a}R^{12b})_zCN$;
- 30 xii) $-(CR^{12a}R^{12b})_zNO_2$;
- xiii) -CH_jX_k; en la que X es halógeno, j es desde 0 hasta 2, j + k = 3; por ejemplo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃ o -CBr₃;
- xiv) $-(CR^{12a}R^{12b})_zSR^{11}$; -SH, -CH₂SH, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -SC₆H₅ y -CH₂SC₆H₅;
- xv) $-(CR^{12a}R^{12b})_zSO_2R^{11}$; -SO₂H, -CH₂SO₂H, -SO₂CH₃, -CH₂SO₂CH₃, -SO₂C₆H₅ y -CH₂SO₂C₆H₅; y
- 35 xiii) $-(CR^{12a}R^{12b})_zSO_3R^{11}$; por ejemplo, -SO₃H, -CH₂SO₃H, -SO₃CH₃, -CH₂SO₃CH₃, -SO₃C₆H₅ y -CH₂SO₃C₆H₅;

en las que cada R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido, fenilo, bencilo; o pueden tomarse conjuntamente dos unidades R¹¹ para formar un anillo que comprende 3 - 7 átomos; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; el índice p es desde 0 hasta 4.

[0030] Para los fines de la presente divulgación, los términos "compuesto," "análogo" y "composición en cuestión" representan igualmente bien los ácidos fenilsulfámicos descritos en este documento, incluyendo todas las formas enantioméricas, las formas diastereoméricas, las sales, y similares, y los términos "compuesto," "análogo" y "composición en cuestión" se usan de forma intercambiable a lo largo de la presente memoria descriptiva.

[0031] La presente divulgación aborda una importante necesidad médica no satisfecha, *inter alia*; proporcionando composiciones de inhibidores eficaces de la proteína humana tirosina fosfatasa beta (HPTP-β); y proporcionando así un medio para regular la angiogénesis y el remodelado de vasos sanguíneos en trastornos en los que hay una disminución en la angiogénesis o en los que el flujo sanguíneo de un tejido es insuficiente o en los que sería beneficioso un aumento en el flujo sanguíneo.

[0032] Estas y otras necesidades médicas no satisfechas se resuelven por los inhibidores de la proteína humana tirosina fosfatasa beta (HPTP-β) de la presente divulgación, que son capaces de regular la angiogénesis y el remodelado de los vasos sanguíneos, y sirven así como medio para el tratamiento de enfermedades que están causadas por una insuficiente regulación de la proteína humana tirosina fosfatasa beta (HPTP-β).

[0033] Los compuestos descritos en este documento incluyen todas las formas salinas farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales tanto de grupos básicos, *inter alia*, aminas, así como sales de grupos ácidos, *inter alia*, ácidos sulfámicos y ácidos carboxílicos. Los siguientes son ejemplos de aniones que pueden formar sales con grupos básicos: cloruro, bromuro yoduro, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formiato, acetato,

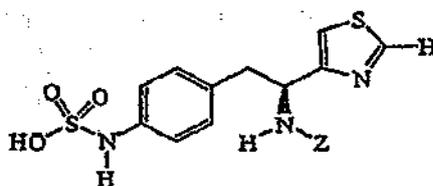
propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato, citrato. Los siguientes son ejemplos de cationes que pueden formar sales con grupos ácidos: sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, bismuto.

5 *Unidades R*

[0034] R es una unidad seleccionada entre:

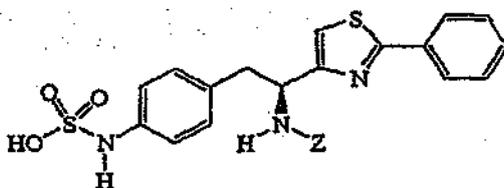
- 10 i) hidrógeno;
ii) fenilo; y
iii) tiofen-2-ilo.

[0035] Un ejemplo de R se refiere a compuestos en los que R es hidrógeno, teniendo dichos compuestos la fórmula general:

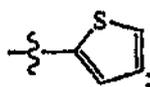


15 en la que Z se define adicionalmente a continuación en este documento.

[0036] Otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I) incluye compuestos en los que R es fenilo, teniendo dichos compuestos la fórmula general:

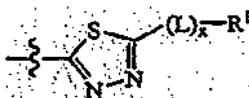


20 [0037] Un ejemplo de los compuestos de Fórmula (I) incluye compuestos en los que las unidades R incluyen unidades con las fórmulas:



[0038] Z es una unidad [1,3,4]tiadiazol-2-il sustituida o no sustituida de fórmula :

25

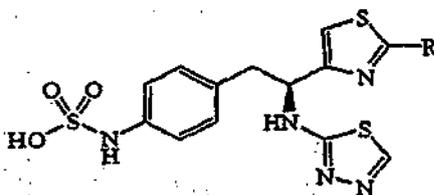


30 y R¹ es un grupo sustituyente que puede seleccionarse independientemente entre una gran diversidad de unidades sustituyentes inorgánicas (hidrógeno, hidroxilo, amino, halógeno o similares) u orgánicas, tales como alquilos, cicloalquilos, heterocíclico, heteroarilos y similares, en los que dichas unidades sustituyentes pueden tener opcionalmente de 1 a 12 átomos de carbono, o de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a seis átomos de carbono. En muchos aspectos de la invención R¹ se selecciona entre:

- 35 i) hidrógeno;
ii) alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico;
iii) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido;
iv) -OR⁴;
v) -C(O)OR⁵;
vi) -COR⁶; y
40 vii) NR⁷C(O)OR⁸;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico; R⁵ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o bencilo; R⁶ es alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico, o fenilo; R⁷ es hidrógeno o metilo; R⁸ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o bencilo.

[0039] Un ejemplo de los compuestos según la Fórmula (I) incluye una unidad R^1 que es hidrógeno, proporcionando así compuestos que tienen la fórmula general:



en la que R se ha definido anteriormente en este documento.

5

[0040] Otro ejemplo de compuestos según la Fórmula (I) incluye compuestos en los que R^1 es alquilo C_1 - C_6 lineal, ramificado o cíclico, algunos ejemplos de los cuales incluyen unidades R^1 seleccionadas entre metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, ciclopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo y ciclopropilmetilo.

10 **[0041]** Un ejemplo adicional de los compuestos según la Fórmula (I) incluye compuestos en los que R^1 es una unidad arilo C_6 o C_{10} sustituida o no sustituida, es decir, fenilo, naftilen-1-ilo y naftilen-2-ilo. Algunos ejemplos de este aspecto incluyen fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-aminofenilo, 2-(*N*-metilamino) fenilo, 2-(*N,N*-dimetilamino) fenilo, 2-(*N*-etilamino) fenilo, 2-(*N,N*-dietilamino) fenilo, 3-aminofenilo, 3-(*N*-metilamino) fenilo, 3-(*N,N*-dimetilamino) fenilo, 3-(*N*-etilamino) fenilo, 3-(*N,N*-dietilamino) fenilo, 4-aminofenilo, 4-(*N*-metilamino) fenilo, 4-(*N,N*-dimetilamino) fenilo, 4-(*N*-etilamino) fenilo, 4-(*N,N*-dietilamino) fenilo, naftilen-1-ilo y naftilen-2-ilo

20 **[0042]** Un ejemplo adicional más de los compuestos según la Fórmula (I) incluye compuestos en los que R^1 tiene la fórmula $-NR^7C(O)OR^8$; R^7 es hidrógeno y R^8 se selecciona entre metilo (C_1), etilo (C_2), n-propilo (C_3), *iso*-propilo (C_3) y ciclopropilo (C_3).

25 **[0043]** Las unidades Z de la presente divulgación pueden comprender adicionalmente una unidad conectora L, que cuando está presente sirve para conectar la unidad de [1,3,4]tiadiazol-2-il con la unidad R^1 . Cuando el índice x es igual a 0, la unidad conectora está ausente. Cuando el índice x es igual a 1 la unidad conectora está presente.

[0044] L es una unidad conectora de fórmula :

30 $-[C(R^{9a}R^{9b})]_y-$;

en la que cada uno de R^{9a} y R^{9b} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, o fenilo y el índice y es de 1 a 4.

35 **[0045]** Un ejemplo de unidades L incluye unidades en las que R^{9a} y R^{9b} son cada uno hidrógeno y el índice y es igual a 1, estas unidades tienen la fórmula:

$-CH_2-$

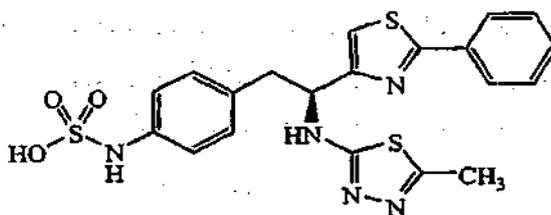
40 que también se denominan en este documento unidades conectoras de metileno.

[0046] Otro ejemplo de unidades L incluye unidades en las que todas las unidades R^{9a} y R^{9b} son hidrógeno y el índice y es igual a 2, esta unidad tiene la fórmula:

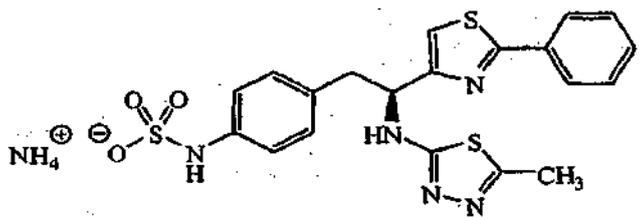
45 $-CH_2CH_2-$

y también se denomina en este documento unidad conectora de etileno.

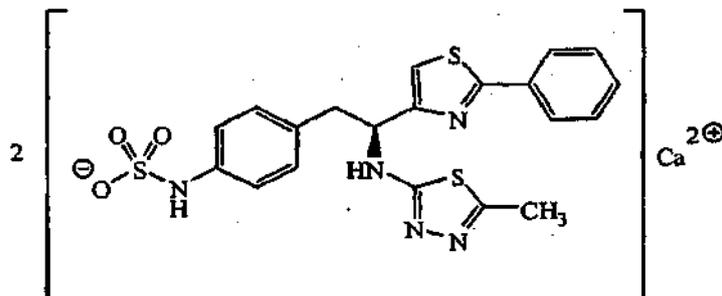
[0047] Como se ha descrito anteriormente en este documento, los compuestos de la presente invención incluyen todas las formas salinas farmacéuticamente aceptables. Un compuesto de fórmula :



puede formar sales, por ejemplo, una sal del ácido sulfónico:

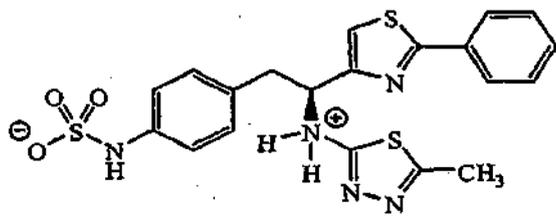


y

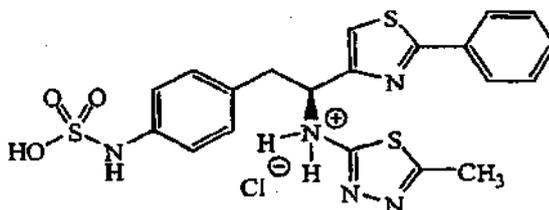


5

[0048] Los compuestos también puede existir en forma bipolar, por ejemplo:



o como una sal de un ácido fuerte, por ejemplo:



10 **[0049]** Los análogos (compuestos) de la presente divulgación están clasificados en varias categorías para ayudar al formulador a aplicar una estrategia sintética racional en la preparación de los análogos que no están expresamente ejemplificados en este documento. La clasificación en categorías no implica un aumento o una disminución en la eficacia para ninguna de las composiciones en cuestión descritas en este documento.

15 **[0050]** Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse mediante el uso del procedimiento esquematizado en este documento a continuación en las etapas (a) - (f), o mediante la realización de modificaciones del mismo que son conocidas por los expertos en la materia y con las que puede llevarse a cabo sin la necesidad de una experimentación excesiva.

Etapa (a)



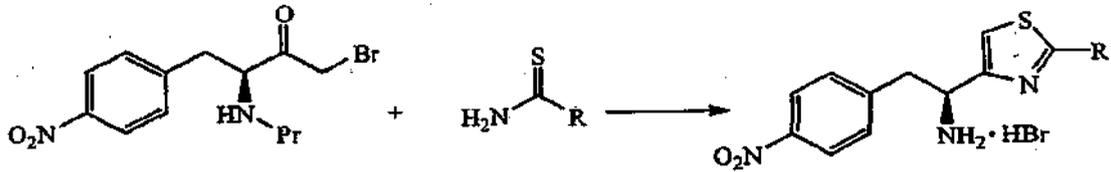
Pr = grupo protector

5

Etapa (b)

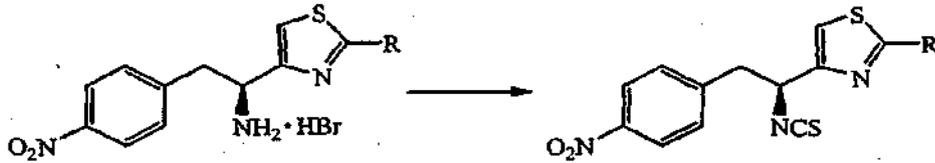


Etapa (c)

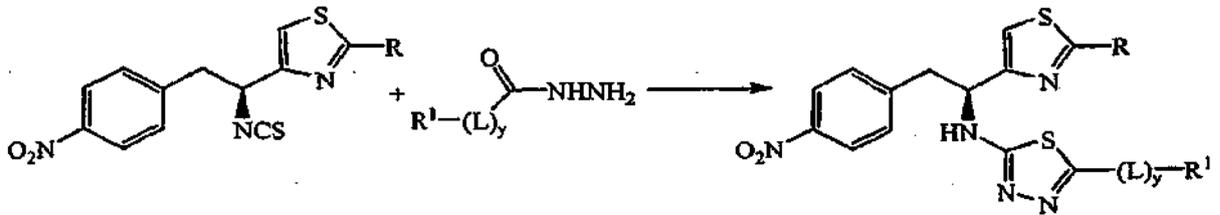


10

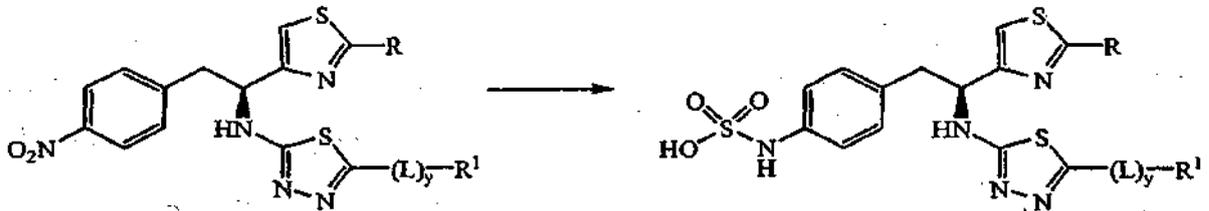
Etapa (d)



Etapa (e)



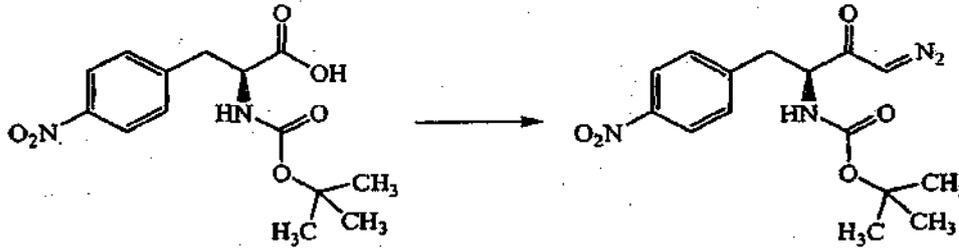
Etapa (f)



15

[0051] El Esquema I de este documento, mostrado a continuación, esquematiza el procedimiento para la preparación de los análogos de la presente divulgación que se describen con detalle en el Ejemplo 1.

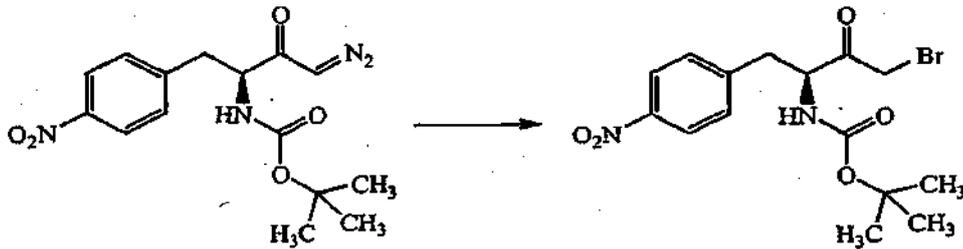
Esquema I



1

Reactivos y condiciones: (a)(i) (*iso*-butil)OCOCI, Et₃N, THF; 0 °C, 20 min.

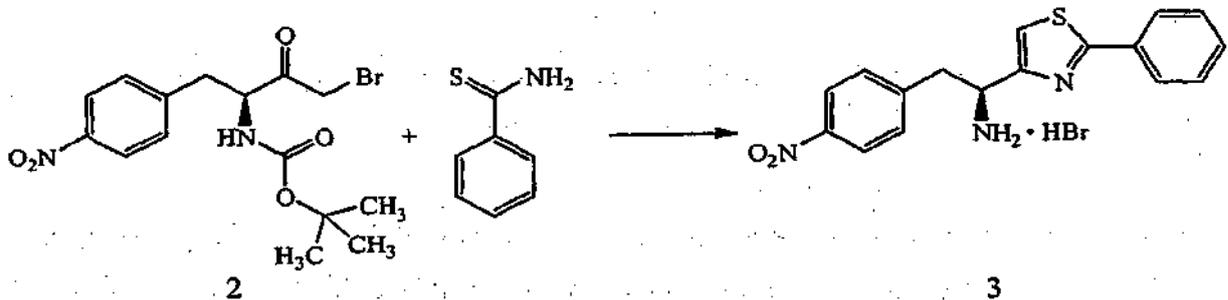
5 (ii) CH₂N₂; desde 0 °C hasta la temperatura ambiente durante 3 horas.



1

2

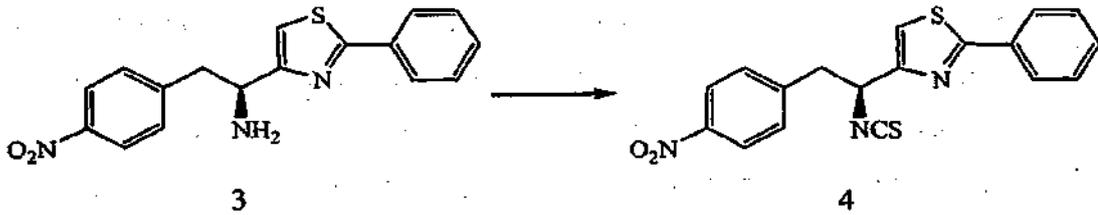
Reactivos y condiciones: (b) 48 % de HBr, THF; 0 °C, 1,5 h



2

3

Reactivos y condiciones: (c) CH₃CN; a reflujo 2 h

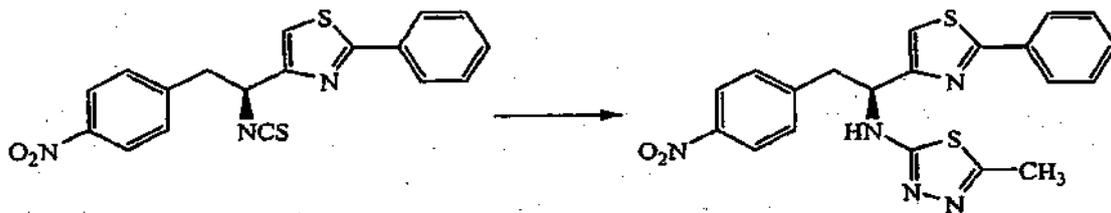


3

4

10

Reactivos y condiciones: (d) tiosfogeno, CaCO₃, CCl₄, H₂O; a la t.a., 18 h

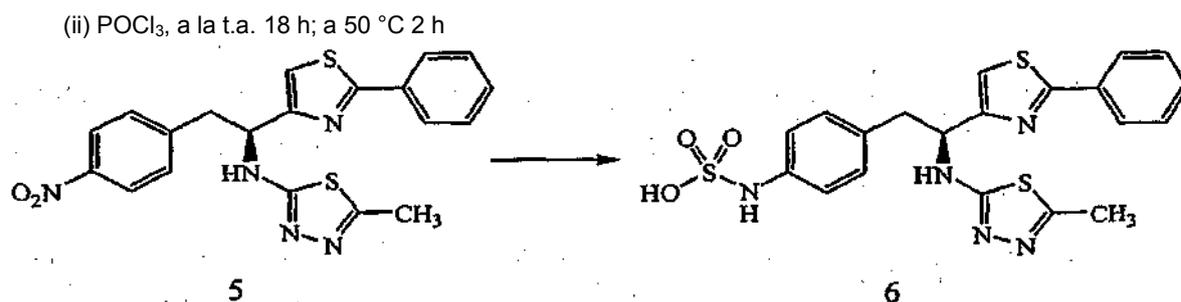


4

5

Reactivos y condiciones: (e)(i) CH₃C(O)NHNH₂, EtOH; a reflujo, 2 h.

15



Reactivos y condiciones: (f) (i) H₂/Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-piridina, NH₄OH.

5 EJEMPLO 1

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

[0052] Preparación del *tert*-butil éster del ácido [3-diazo-1-(4-nitro-bencil)-2-oxo-propil]-carbámico (1): a una disolución a 0 °C de ácido 2-(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-nitrofenil)-propiónico (1,20 g, 4,0 mmol) en THF (20 ml) se le añade gota a gota trietilamina (0,61 ml, 4,4 mmol) seguido de cloroformato de *iso*-butilo (0,57 ml, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 20 min y se filtra. El filtrado se trata con una disolución en éter de diazometano (~ 16 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas y se concentra. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra a vacío. El residuo resultante se purifica sobre sílice (hexano / EtOAc 2:1) para proporcionar 1,1 g (82 % de rendimiento) del producto deseado en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,16 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,25 (dd, J = 13,8 y 6,6, 1H), 3,06 (dd, J = 13,5 y 6,9 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H).

[0053] Preparación del *tert*-butil éster del ácido [3-bromo-1-(4-nitro-bencil)-2-oxo-propil]-carbámico (2): a una disolución a 0 °C de *tert*-butil éster del ácido [3-diazo-1-(4-nitro-bencil)-2-oxo-propil]-carbámico, 1, (0,350 g, 1,04 mmol) en THF (5 ml) se le añade gota a gota HBr al 48 % ac. (0,14 ml, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1,5 horas y se inactiva a 0 °C con Na₂CO₃ sat. La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran a vacío para proporcionar 0,400 g del producto deseado, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,80 (c, J = 6,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

[0054] Preparación de la sal de bromhidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il) etanamina (3): se calienta a reflujo una mezcla de *tert*-butil éster del ácido [3-bromo-1-(4-nitro-bencil)-2-oxo-propil]-carbámico, 2, (1,62 g, 4,17 mmol) y benzotioamida (0,630 g, 4,59 mmol), en CH₃CN (5 ml) durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y se añade éter dietílico (50 ml) a la disolución, y el precipitado que se forma se recoge mediante filtración. El sólido se seca a vacío para proporcionar 1,059 g (63 %) del producto deseado: ESI + EM 326 (M + 1).

[0055] Preparación de (S)-4-(1-isotiocianato-2-(4-nitrofenil)etil)-2-feniltiazol (4): a una disolución de la sal de bromhidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il) etanamina, 3, (2,03 g, 5 mmol) y CaCO₃ (1 g, 10 mmol) en CCl₄/agua (10:7,5 ml) se le añade tiofosgeno (0,46 ml, 6 mmol). La reacción se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas y después se diluye con CH₂Cl₂ y agua. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran a vacío hasta un residuo que se purifica sobre sílice (CH₂Cl₂) para proporcionar 1,71 g (93 %) del producto deseado. ESI + EM 368 (M + 1).

[0056] Preparación de (S)-5-metil-N-(2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (5): se calienta a reflujo una disolución de (S)-4-(1-isotiocianato-2-(4-nitrofenil)-etil)-2-feniltiazol, 4, (332 mg, 0,876 mmol) e hidrazida acética (65 mg, 0,876 mmol) en EtOH (5 ml) durante 2 horas. El disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se disuelve en POCl₃ (3 ml) y la disolución resultante se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas, tras lo cual la disolución se calienta a 50 °C durante 2 horas. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se disuelve en EtOAc (40 ml) y la disolución resultante se trata con NaOH 1 N hasta que el pH se mantiene aproximadamente a 8. La disolución se extrae con EtOAc. Las capas acuosas combinadas se lavan con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a vacío para proporcionar 0,345 g (93 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN-¹H (CDCl₃) 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,91 (m, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 5,23 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,49 (s, 3H). ESI + EM 424 (M + 1).

[0057] Preparación del ácido (S)-4-(2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico (6): se disuelve (S)-5-metil-N-(2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina, 5, (0,404 g, 0,954 mmol) en MeOH (5 ml). Se añade Pd/C (50 mg, al 10 % p/p) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno hasta que se

considera que la reacción se ha completado. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (4 ml) y se trata con SO₃-piridina (0,304 g, 1,91 mmol). La reacción se agita a la temperatura ambiente durante 5 minutos después de haber añadido una disolución de NH₄OH (50 ml) al 7 %. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica mediante una HPLC en fase inversa preparativa para proporcionar 0,052 g (11 % de rendimiento) del producto deseado en forma de la sal de amonio. ¹H (CD₃OD): δ 8,00 - 7,97 (m, 2H), 7,51 - 7,47 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,11 - 7,04 (c, 4H, J = 9,0 Hz), 5,18 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 3,34 - 3,22 (m, 2H), 2,50 (s, 3H). ESI - EM 472 (M - 1).

[0058] El siguiente es un procedimiento general para el aislamiento del compuesto final en forma de un ácido libre.

10

Reducción del grupo nitro del arilo a la amina libre:

[0059] En un recipiente de hidrogenación Parr se carga el compuesto nitro [por ejemplo, el intermedio 5] (1,0 eq) y Pd/C (10 % de Pd sobre C, 50 % de humedad, de tipo Degussa E101 NE/W, 2,68 g, 15 % en peso) en forma de sólidos. Se añade MeOH (15 ml/g) para proporcionar una suspensión. El recipiente se coloca en un aparato de hidrogenación Parr. El recipiente se somete a un proceso de llenado / evacuación a vacío con N₂ (3 x 20 psi) hasta que se vuelve inerte, seguido del mismo procedimiento con H₂ (3 x 40 psi). El recipiente se llena con H₂ y el recipiente se agita bajo 40 psi de H₂ durante ~ 40 h. El recipiente se evacua y la atmósfera se purga con N₂ (5 x 20 psi). Se filtra una alícuota y se analiza mediante una HPLC para asegurar una conversión completa. La suspensión se filtra a través de una capa de celite para eliminar el catalizador, y el filtrado homogéneo de color amarillo se concentra mediante evaporación rotatoria para proporcionar el producto deseado, que se usa sin purificación adicional.

[0060] Preparación del ácido sulfámico libre: se carga un RBF de 100 ml con la amina libre (1,0 eq) preparada en la etapa descrita anteriormente en este documento. Se añade acetonitrilo (5 ml/g) y la suspensión de color amarillo, que típicamente es de un color entre amarillo y naranja, se agita a la temperatura ambiente. Se carga un segundo RBF de tres cuellos de 500 ml con SO₃ · pir (1,4 eq) y acetonitrilo (5 ml/g) y la suspensión se agita a la temperatura ambiente. Ambas suspensiones se calientan suavemente hasta que la disolución de reacción que contiene la amina adquiere un color entre naranja y rojo anaranjado (típicamente a aproximadamente 40 - 45 °C). Este sustrato que contiene la disolución se vierte en una porción en la suspensión en agitación de SO₃ · pir a 35 °C. La mezcla opaca resultante se agita vigorosamente mientras se deja enfriar lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante 45 min, o una vez que se ha determinado que la reacción se ha completado mediante una HPLC, se añade agua (20 ml/g) a la suspensión coloreada para proporcionar una disolución homogénea con un pH de aproximadamente 2,4. Se añade lentamente H₃PO₄ concentrado para reducir el pH hasta aproximadamente 1,4. Durante este ajuste del pH se forma típicamente un precipitado de color blanquecino y la disolución se agita a la temperatura ambiente durante una hora más. La suspensión se filtra y la torta del filtro se lava con el filtrado. La torta de filtro se seca al aire durante una noche para proporcionar el producto deseado en forma del ácido libre.

[0061] Los siguientes son algunos ejemplos no limitantes de compuestos de acuerdo con la presente divulgación.

40

[0062] Ácido (S)-4-(2-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ¹H (CD₃OD): δ 7,97 - 7,94 (m, 2H), 7,73 - 7,70 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 6H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 4H), 5,29 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 3,35 - 3,26 (m, 2H).

[0063] Ácido 4-((S)-2-(5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ¹H (CD₃OD): δ 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,17 - 7,03 (m, 6H), 5,13 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 3,32 - 3,13 (m, 2H), 2,81 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 1,76 - 1,63 (h, 6H, J = 7,4 Hz), 0,97 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

[0064] Ácido 4-((S)-2-(5-bencil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ¹H (CD₃OD): δ 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 5H), 7,05 - 6,94 (m, 6H), 5,04 (t, 1 H, J = 7,1 Hz), 4,07 (s, 2H), 3,22 - 3,04 (m, 2H).

[0065] 5-(3-Metoxibencil)-N-((S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina: ¹H (CD₃OD): δ 7,68 - 7,64 (m, 2H), 7,33 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,23 - 7,12 (m, 6H), 6,94 - 6,91 (m, 3H), 5,22 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 4,22 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,40 - 3,26 (m, 2H).

[0066] Ácido 4-((S)-2-(5-(naftalen-1-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ¹H (CD₃OD): δ 8,08 - 8,05 (m, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,55 - 7,43 (m, 6H), 7,11 - 7,00 (m, 6H), 5,08 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 4,63 (s, 2H), 3,26 - 3,08 (m, 2H).

60

[0067] Ácido 4-((S)-2-(5-((metoxicarbonil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ¹H (CD₃OD): δ 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,03 - 6,92 (m, 6H), 5,02 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 4,30 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,22 - 3,02 (m, 2H).

[0068] Ácido 4-((S)-2-(5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsul-

65

fámico: ^1H (CD_3OD): δ 7,60 - 7,56 (m; 2H), 7,19 (s, 1H), 7,15 - 7,12 (m, 2H), 7,09 - 7,03 (c, 4H, $J = 8,7$ Hz), 5,14 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,28 (s, 2H), 3,33 - 3,14 (m, 2H), 2,67 (s, 3H).

5 **[0069]** La inhibición de la HPTP- β proporciona un medio para mejorar la actividad de las cinasas de tirosina del receptor endotelial incluyendo, pero no se limitan a, la cinasa de tirosina del receptor de la angiopoyetina, Tie-2 y la cinasa de tirosina del receptor del VEGF, VEGFR2 y tratará así los estados patológicos en los que el flujo sanguíneo tisular sea insuficiente. Los compuestos de la presente divulgación sirven como un medio para proporcionar una regulación de la angiogénesis y de otras actividades de las cinasas de tirosina del receptor endotelial. Como tal, la presente divulgación aborda una importante necesidad médica no satisfecha, *inter alia*;

10 **[0070]** Proporcionar composiciones de inhibidores eficaces de la proteína humana tirosina fosfatasa beta (HPTP-p); y proporcionar así un medio para la regulación de la angiogénesis, el remodelado de los vasos sanguíneos y otras actividades de las cinasas de tirosina del receptor endotelial, en trastornos en los que el flujo sanguíneo tisular es insuficiente o en los que un aumento del flujo sanguíneo sería beneficioso.

15 Se ha demostrado que el efecto de los inhibidores de la proteína humana tirosina fosfatasa afecta a varios estados patológicos o trastornos humanos, estos trastornos incluyen;

i) Enfermedad arterial periférica - Shiojima, I. et al., Journal of Clinical Invest., 115, 3108 - 2118, (2005);

20 ii) Enfermedad arterial coronaria - Siddiqui, A. J. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 310, 1002 - 1009, (2003);

iii) Infarto de miocardio (síndrome coronario agudo) - Takahashi, K. et al., Molecular Therapy, 8, 584 - 592, (2003);

25 iv) Apoplejía (enfermedad vascular cerebral) - Stewart, D. et al., Chest, 128, 633 - 642, (2005);

v) fallo cardiaco - Thurston G., J. Anat., 200, 575 - 580, (2002);

30 vi) Hipertensión - Carvalho, R. S. et al., Bone, 34, 849 - 861, (2004);

vii) Neuropatía diabética e isquémica - Carano, A.D. y Filvaroff, E. H., Drug Discovery Today, 8, 980 - 989, (2003);

35 viii) Cicatrización de heridas y envejecimiento de la piel - Simons, M., Circulation, 111, 1556 - 1566 (2005);

ix) Inflamación y aterosclerosis vascular - Annex, B. H. y Simons M., Cardiovascular Research, 65, 649 - 655, (2005);

40 x) Síndromes de filtraciones vasculares - Ardelt, A. A. et al., Stroke, 36, 337 - 341 (2005); y

xi) Crecimiento, mantenimiento y reparación óseos - Cardiovascular Medicine, 12, 62 - 66, (2002).

Formulaciones

45 **[0071]** La presente divulgación también se refiere a composiciones o formulaciones que comprenden los inhibidores de la HPTP β de acuerdo con la presente divulgación. En general, las composiciones de la presente divulgación comprenden:

- 50 a) una cantidad eficaz de uno o más ácidos fenilsufámicos y sales de los mismos de acuerdo con la presente divulgación que son eficaces como inhibidores de la proteína humana tirosina fosfatasa beta (HPTP- β); y
b) uno o más excipientes.

55 **[0072]** Para los fines de la presente divulgación, el término "excipiente" y "portador" se usan de forma intercambiable a lo largo de la descripción de la presente divulgación, y dichos términos se definen en este documento como "ingredientes que se usan en la práctica de la formulación de una composición farmacéutica segura y eficaz".

60 **[0073]** El formulador comprenderá que los excipientes se usan principalmente para que actúen en la administración de un producto farmacéutico seguro, estable y funcional, actuando no sólo como parte del vehículo global de administración sino también como un medio para conseguir una absorción eficaz del principio activo por parte del receptor. Un excipiente puede cumplir un papel simple y directo, al ser un agente de relleno inerte, o un excipiente según se usa en este documento pueden ser parte de un sistema estabilizador del pH o un recubrimiento para asegurar la administración de los ingredientes de forma segura en el estómago. El formulador también puede aprovechar el hecho de que los compuestos de la presente divulgación tienen una potencia celular y unas propiedades farmacocinéticas mejoradas, así como una biodisponibilidad oral mejorada.

[0074] Algunos ejemplos de composiciones de acuerdo con la presente divulgación incluyen:

- 5 a) desde aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 1.000 mg de uno o más ácidos fenilsulfámicos de acuerdo con la presente divulgación; y
 b) uno o más excipientes.

[0075] Otra forma de realización de acuerdo con la presente divulgación se refiere a las siguientes composiciones:

- 10 a) desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 100 mg de uno o más ácidos fenilsulfámicos de acuerdo con la presente divulgación; y
 b) uno o más excipientes.

[0076] Una forma de realización adicional de acuerdo con la presente divulgación se refiere a las siguientes composiciones:

- 15 a) desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 10 mg de uno o más ácidos fenilsulfámicos de acuerdo con la presente divulgación; y
 b) uno o más excipientes.

20 **[0077]** El término "cantidad eficaz" según se usa en este documento significa "una cantidad de uno o más ácidos fenilsulfámicos, eficaz a las dosis y durante los periodos de tiempo necesarios para conseguir el resultado deseado o terapéutico". Una cantidad eficaz puede variar de acuerdo con los factores conocidos en la técnica, tales como el estado patológico, la edad, el sexo y el peso del ser humano o del animal que se va a tratar. Aunque en los ejemplos de este documento pueden describirse unos regímenes de dosificación en particular, una persona experta en la materia apreciaría que el régimen de dosificación puede ser alterado para proporcionar una respuesta terapéutica óptima. Por lo tanto, no es posible especificar una "cantidad exacta". Por ejemplo, pueden administrarse diariamente varias dosis divididas, o la dosis puede reducirse proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Además, las composiciones de la presente divulgación pueden administrarse tan frecuentemente como sea necesario para conseguir una cantidad terapéutica.

30

Método de uso

[0078] La presente divulgación se refiere a métodos para la regulación de la angiogénesis en un ser humano que comprenden la administración a un ser humano de un compuesto de acuerdo con la presente divulgación, según se describe en este documento.

35

[0079] Un aspecto de los métodos de la presente divulgación se refiere a un método para el tratamiento de un trastorno en un sujeto en el que la reserva de flujo sanguíneo tisular es insuficiente, y se selecciona entre enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica o enfermedad vascular cerebral.

40

[0080] Un segundo aspecto de los métodos de la presente divulgación se refiere a un método para la vascularización de tejido isquémico. Según se usa en este documento, "tejido isquémico" significa un tejido que carece de un suministro sanguíneo adecuado. Algunos ejemplos de tejido isquémico incluyen un tejido que carece del suministro sanguíneo adecuado debido a infartos de miocardio y cerebrales, isquemias mesentéricas o en extremidades, o como resultado de una oclusión o una estenosis vascular. En un ejemplo, la interrupción del suministro de sangre oxigenada puede estar provocada por una oclusión vascular. Dicha oclusión vascular puede estar causada por arteriosclerosis, un traumatismo, procedimientos quirúrgicos, una enfermedad y/u otras etiologías. También están incluidos en los métodos de tratamiento de la presente divulgación el tratamiento de la isquemia del músculo esquelético y del miocardio, de la apoplejía, de la enfermedad arterial coronaria, de la enfermedad vascular periférica, de la enfermedad arterial coronaria.

50

[0081] Un tercer aspecto de los métodos de la presente divulgación se refiere a un método de reparación de tejido. Según se usa en este documento, "reparación de tejido" significa promover la reparación, la regeneración, el crecimiento y/o el mantenimiento de un tejido, incluyendo la reparación de heridas o la ingeniería tisular. Un experto en la materia apreciará que se requiere la formación de nuevos vasos sanguíneos para la reparación de tejidos. A su vez, el tejido puede estar dañado por, incluyendo lesiones traumáticas o afecciones que incluyen artritis, osteoporosis y otros trastornos esqueléticos, y quemaduras. El tejido también puede estar dañado por lesiones debidas a procedimientos quirúrgicos, radiación, laceraciones, productos químicos tóxicos, infecciones víricas o bacterianas, o quemaduras. El tejido en necesidad de reparación también incluye heridas que no cicatrizan. Algunos ejemplos de heridas que no cicatrizan incluyen úlceras cutáneas que no cicatrizan resultantes de una patología diabética; o fracturas que no se curan con facilidad.

60

[0082] Los compuestos de la presente divulgación también son adecuados para su uso en la realización de reparaciones de tejidos en el contexto de los procedimientos de regeneración tisular guiada (GTR). Dichos procedimientos son usados actualmente por los expertos en la materia para acelerar la curación de heridas después

65

de procedimientos quirúrgicos invasivos.

[0083] Un cuarto aspecto de los métodos de la presente divulgación se refiere a un método para promover la reparación de tejidos, caracterizado por la mejora del crecimiento del tejido durante el proceso de ingeniería tisular. Según se usa en este documento, "ingeniería tisular" se define como la creación, el diseño y la elaboración de dispositivos prostéticos biológicos, en combinación con materiales sintéticos o naturales, para aumentar o sustituir los tejidos y órganos del cuerpo. Por lo tanto, los presentes métodos pueden usarse para aumentar el diseño y el crecimiento de tejidos humanos fuera del cuerpo para su posterior implantación en la reparación o la sustitución de tejidos enfermos. Por ejemplo, los anticuerpos pueden ser útiles para promover el crecimiento de sustituciones de injertos cutáneos que se usan como terapia en el tratamiento de quemaduras.

[0084] Una iteración adicional de la forma de realización de ingeniería tisular de los métodos de la presente divulgación incluye dispositivos contenidos en la célula o exentos de células que inducen la regeneración de tejidos humanos funcionales cuando se implantan en la zona que requiere la regeneración. Como se ha analizado en este documento, puede usarse una regeneración tisular guiada por biomaterial para promover el crecimiento óseo, por ejemplo, en la enfermedad periodontal. Por lo tanto, pueden usarse anticuerpos para promover el crecimiento de los tejidos reconstituidos ensamblados en configuraciones tridimensionales en la zona de una herida o de otro tejido en necesidad de dicha reparación.

[0085] En una iteración adicional más de la forma de realización de ingeniería tisular de los métodos de la presente divulgación, los compuestos descritos en este documento pueden incluirse en dispositivos externos o internos que contienen tejidos humanos diseñados para sustituir la función de tejidos internos enfermos. Esta metodología implica el aislamiento de células del cuerpo, su sustitución por matrices estructurales en la implantación del nuevo sistema dentro del cuerpo o mediante el uso del sistema fuera del cuerpo. Por ejemplo, pueden incluirse anticuerpos en un injerto vascular de líneas celulares para promover el crecimiento de las células contenidas en el injerto. Se contempla que los métodos de la divulgación puedan usarse para aumentar la reparación de tejidos, en la regeneración y el diseño de productos tales como cartílago y hueso, en tejidos del sistema nervioso central, en músculo, en hígado y en las células de los islotes pancreáticos (productores de insulina).

[0086] La presente divulgación también se refiere al uso de los ácidos fenilsufámicos de acuerdo con la presente divulgación en la preparación de un medicamento para promover el crecimiento de las sustituciones de injertos cutáneos.

[0087] La presente divulgación también se refiere al uso de los ácidos fenilsufámicos de acuerdo con la presente divulgación en la preparación de un medicamento para su uso en la realización de una reparación de tejidos en el contexto de los procedimientos de regeneración guiada de tejidos (GTR).

[0088] Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en la elaboración de uno o más medicamentos, algunos ejemplos de los cuales son:

[0089] Un compuesto para su uso en la preparación de un medicamento útil para los fines de diseño de tejidos, realizando así una mejora en el crecimiento del tejido.

[0090] Un compuesto para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno isquémico en un sujeto.

Procedimientos

Ensayos de cribado mediante el uso de modelos de angiogénesis *in vitro* e *in vivo*

[0091] Los compuestos de la divulgación pueden ser cribados en ensayos de angiogénesis que son conocidos en la técnica. Dichos ensayos incluyen ensayos *in vitro* que miden los sustitutos del crecimiento de vasos sanguíneos en células cultivadas por la formación de estructuras vasculares en explantes de tejido y en ensayos *in vivo* que miden directa o indirectamente el crecimiento de vasos sanguíneos (Auerbach, R. et al., (2003), Clin Chem 49, 32 - 40, Vailhe, B. et al., (2001). Lab Invest 81, 439 - 452).

1. Modelos *in vitro* de angiogénesis

[0092] Los modelos *in vitro* que son adecuados para su uso en la presente divulgación emplean células endoteliales cultivadas o explantes de tejido, y miden el efecto de los agentes sobre las respuestas celulares "angiogénicas" o sobre la formación de estructuras de tipo capilar sanguíneo. Algunos ejemplos de ensayos de angiogénesis *in vitro* incluyen la migración y la proliferación de células endoteliales, la formación de tubos capilares, la creación de endotelio, el ensayo de explante de anillo aórtico y el ensayo del arco aórtico de pollo.

65

2. Modelos *in vivo* de angiogénesis

[0093] Los agentes *in vivo* o los anticuerpos que son adecuados para su uso en la presente divulgación se administran localmente o sistémicamente en presencia o en ausencia de factores de crecimiento (es decir, de VEGF o de angiopoyetina 1), y el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos se mide mediante la observación directa o midiendo un marcador sustituto, tal como el contenido en hemoglobina o un indicador fluorescente. Algunos ejemplos de ensayos de angiogénesis *in vitro* incluyen el ensayo de la membrana corioalantoidea de pollo, el ensayo de angiogénesis corneal y el ensayo de trombo MATRIGEL™.

10 3. Procedimientos para la determinación de la vascularización del tejido isquémico

[0094] Hay disponibles técnicas rutinarias estándar para determinar si un tejido está en riesgo de padecer un daño isquémico debido a una oclusión vascular no deseable. Por ejemplo, en la enfermedad de miocardio, estos métodos incluyen varias técnicas de imagen (por ejemplo, metodologías de radiomarcadores, rayos X y RMN) y pruebas fisiológicas. Por lo tanto, puede determinarse fácilmente la inducción de la angiogénesis como un medio eficaz para prevenir o atenuar la isquemia en los tejidos afectados, o en riesgo de estar afectados, por una oclusión vascular.

[0095] Una persona experta en la materia del uso de técnicas convencionales puede medir la vascularización de un tejido. Algunos ejemplos de mediciones de la vascularización en un sujeto incluyen SPECT (tomografía de emisión monofotónica); PET (tomografía de emisión de positrones); RMN (imágenes por resonancia magnética nuclear); y combinaciones de las mismas, midiendo el flujo sanguíneo al tejido antes y después del tratamiento. Puede usarse una angiografía como una evaluación de la vascularidad macroscópica. Puede usarse una evaluación histológica para cuantificar la vascularidad a nivel de los vasos pequeños. Estas y otras técnicas se analizan en Simons et al., "Clinical trials in coronary angiogenesis," *Circulation*, 102, 73 - 86 (2000).

[0096] Los siguientes son ejemplos de la actividad de la HPTPβ (Cl₅₀ μM) y de la PTP1B (Cl₅₀ μM) están indicados en este documento a continuación en la Tabla I.

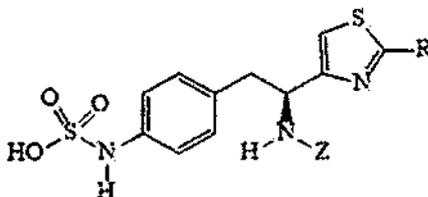
TABLA I

Compuesto	HPTPβ Cl ₅₀ μM	PTP1B Cl ₅₀ μM
Ácido (S)-4-(2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico	0,003	1,4
Ácido (S)-4-(2-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico	0,046	3,7
Ácido 4-((S)-2-(5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico	0,0002	4,71
Ácido 4-((S)-2-(5-bencil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico	0,0006	3,86
Ácido 4-((S)-2-(5-((metoxicarbonil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico	0,002	1,55
Ácido 4-((S)-2-(5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico	9 x 10 ⁻⁶	0,58

[0097] Las dimensiones y los valores descritos en este documento no deben ser interpretados como estrictamente limitados a los valores numéricos exactos indicados. Más bien, salvo que se especifique de otro modo, cada una de dichas dimensiones pretende indicar tanto el valor indicado como un intervalo funcionalmente equivalente que rodea a ese valor. Por ejemplo, una dimensión descrita como "40 mm" pretende indicar "aproximadamente 40 mm".

REIVINDICACIONES

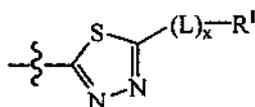
1. Un compuesto de fórmula I:



5 en la que R es una unidad seleccionada entre:

- i) hidrógeno;
- ii) fenilo; y
- iii) tiofen-2-ilo,

10 Z es una unidad [1,3,4]tiadiazol-2-ilo sustituida o no sustituida de fórmula :



R¹ se selecciona entre:

- i) hidrógeno;
- 15 ii) alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico;
- iii) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido, en el que las sustituciones se seleccionan entre halógeno, metilo, etilo, isopropilo, amino, metilamino, dimetilamino y etilamino;
- iv) 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo;
- v) -OR⁴;
- 20 vi) -C(O)OR⁵;
- vii) -COR⁶; o
- viii) -NR⁷C(O)OR⁸;
- R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico; R⁵ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o bencilo; R⁶ es alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico, o fenilo;
- 25 R⁷ es hidrógeno o metilo;
- R⁸ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o bencilo;
- L es una unidad de fórmula -[C(R^{9a}R^{9b})]_y;
- cuando L es una unidad de fórmula -CH₂-, R¹ también puede seleccionarse entre tiazol-4-ilo sustituido o no sustituido, seleccionándose dichas sustituciones entre metilo, etilo, flúor y cloro,
- 30 cada uno de R^{9a} y R^{9b} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o fenilo; y el índice x es 0 ó 1; el índice y es de 1 a 4; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es fenilo.

35 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, hidroximetilo, clorometilo, trifluorometilo, aminometilo, 1-cloroetilo, 2-hidroxietilo, 1,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-carboxipropilo, 2,3-dihidroxiciclobutilo.

40 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en el que R¹ se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo y ciclopropilmetilo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en el que L tiene la fórmula -CH₂-.

45 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R¹ se selecciona entre fenilo sustituido o no sustituido, naftalen-1-ilo y tiazol-2-ilo, dichas sustituciones se seleccionan entre metilo, etilo, flúor y cloro.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

- 50 ácido (S)-4-(2-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;
- ácido 4-(((S)-2-(5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;
- ácido 4-(((S)-2-(5-bencil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;
- ácido 4-(((S)-2-(5-(naftalen-1-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;

ácido 4-(((S)-2-(5-((metoxicarbonil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico; y
ácido 4-(((S)-2-(5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los compuestos son sales que comprenden aniones
5 seleccionados entre cloruro, bromuro yoduro, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formiato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato y citrato, o cationes seleccionados entre sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y bismuto.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, para su uso como un medicamento.
10
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, para su uso para el tratamiento de una afección seleccionada entre isquemia del músculo esquelético y del miocardio, apoplejía, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica y enfermedad arterial coronaria.
- 15 11. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del angiogénesis.
12. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, para la preparación de un medicamento para la vascularización de tejido isquémico.
20
13. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, para la preparación de un medicamento para promover el crecimiento de sustituciones de injertos cutáneos.
14. Una composición farmacéutica que comprende:
25
- A) uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1; y
B) uno o más excipientes o portadores.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- 10 • US 2004167183 A1 [0009]

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- **NGUYEN, L.L. et al.** *Int. Rev. Cytol.*, 2001, vol. 204, 1-48 [0002]
- **BUSSOLINO, F.** *Trends Biochem. Sci.*, 1997, vol. 22, 251-256 [0002]
- Tumor Angiogenesis. **FOLKMAN et al.** *The Molecular Basis of Cancer*. W. B. Saunders, 1995, 206-32 [0004]
- **WEIDNER.** *New Eng. J. Med.*, 1991, vol. 324 (1), 1-8 [0004]
- **O'REILLY et al.** *Cell*, 1994, vol. 79, 315-28 [0004]
- **O'REILLY et al.** *Cell*, 1997, vol. 88, 277-85 [0004]
- **TEISCHER et al.** *Int. J. Cancer*, 1994, vol. 57, 920-25 [0004]
- **KRUEGAR et al.** *EMBO J.*, 1990, 9 [0010]
- **SHIOJIMA, I. et al.** Peripheral Artery Disease. *Journal of Clinical Invest.*, 2005, vol. 115, 3108-2118 [0070]
- **SIDDQUI, A.J. et al.** Coronary Artery Disease. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2003, vol. 310, 1002-1009 [0070]
- **TAKAHASHI, K. et al.** Myocardial Infarction (Acute Coronary Syndrome). *Molecular Therapy*, 2003, vol. 8, 584-592 [0070]
- **STEWART, D. et al.** Stroke (Cerebral Vascular Disease). *Chest*, 2005, vol. 128, 633-642 [0070]
- **THURSTON G.** Heart Failure. *J. Anat.*, 2002, vol. 200, 575-580 [0070]
- **CARAVALHO, R. S. et al.** Hypertension. *Bone*, 2004, vol. 34, 849-861 [0070]
- **CARANO, A.D. ; FILVAROFF, E.H.** Diabetic and Ischemic Neuropathy. *Drug Discovery Today*, 2003, vol. 8, 980-989 [0070]
- **SIMONS, M.** Wound Healing and Skin Aging. *Circulation*, 2005, vol. 111, 1556-1566 [0070]
- **ANNEX, B.H. ; SIMONS M.** Vascular Inflammation and atherosclerosis. *Cardiovascular Research*, 2005, vol. 65, 649-655 [0070]
- **ARDELT, A.A. et al.** Vascular Leak Syndromes. *Stroke*, 2005, vol. 36, 337-341 [0070]
- Bone Growth, Maintenance and Repair. *Cardiovascular Medicine*, 2002, vol. 12, 62-66 [0070]
- **AUERBACH, R. et al.** *Clin Chem*, 2003, vol. 49, 32-40 [0091]
- **VAILHE, B. et al.** *Lab Invest*, 2001, vol. 81, 439-452 [0091]
- **SIMONS et al.** Clinical trials in coronary angiogenesis. *Circulation*, 2000, vol. 102, 73-86 [0095]

15