

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 429**

51 Int. Cl.:

C07D 277/28 (2006.01)

C07D 277/60 (2006.01)

C07D 277/64 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

A61K 31/427 (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 07809907 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2041102**

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

30 Prioridad:

27.06.2006 US 816730 P

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

22.12.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 525 429 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 tirosina fosfatasa humana y métodos de uso

5 Campo de la divulgación

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

Antecedentes de la divulgación

[0002] La angiogénesis, el surgimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura preexistente, desempeña un papel crucial en una amplia gama 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 primeras etapas de la angiogénesis, el tejido o las células tumorales producen y secretan factores de crecimiento proangiogénicos como respuesta a estímulos ambientales tales como la hipoxia. Estos factores se difunden a las células endoteliales cercanas y estimulan los receptores que conducen a la producción y secreción de proteasas que degradan la matriz extracelular circundante. Las células endoteliales activadas comienzan a migrar y proliferar en el tejido circundante hacia la fuente de estos factores de crecimiento (Bussolino, F., *Trends Biochem. Sci.*, 22, 251-256, (1997)). Las células endoteliales entonces dejan de proliferar y diferenciarse en estructuras tubulares, que es el primer paso en la formación de vasos sanguíneos maduros, estables. Posteriormente, las células periendoteliales, tales como pericitos y células del músculo liso, se reclutan para el vaso recién formado en una etapa adicional hacia la maduración de los vasos.

[0003] La angiogénesis está regulada por un equilibrio de factores pro- y antiangiogénicos de origen natural. El factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento de fibroblastos, y angiopoyetina representan algunos de los muchos factores de crecimiento proangiogénicos potenciales. Estos ligandos se unen a sus respectivas tirosina quinasas receptoras en la superficie de células endoteliales y transducen señales que estimulan la migración y la proliferación celular. Aunque se han identificado muchos factores reguladores, los mecanismos moleculares de este proceso aún no se entienden completamente.

[0004] Existen muchas patologías impulsadas por la angiogénesis persistente no regulada o regulada de manera inapropiada. En estas patologías, la angiogénesis no regulada o regulada de manera inapropiada puede causar una enfermedad en particular o empeorar una afección patológica existente. Por ejemplo, la neovascularización ocular se ha visto implicada como la causa más común de ceguera y subyace en la patología de aproximadamente 20 enfermedades oculares. En ciertas condiciones 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, causando hemorragia 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 aumentan hasta más de 2 mm de diámetro deben obtener su propio suministro de sangre y lo hacen induciendo el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos capilares. Después de que estos nuevos vasos sanguíneos se hayan embebido 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 produzcan metástasis en sitios distantes, tales como hígado, pulmón o hueso (Weidner, *New Eng. J. Med.*, 324, 1, 1-8 (1991)). Cuando se usan como fármacos en animales portadores de tumores, los inhibidores naturales de la angiogénesis pueden prevenir la formación de pequeños tumores (O'Reilly *et al.*, *Cell*, 79, 315-28 (1994)). En algunos protocolos, la aplicación de tales inhibidores conduce a la regresión del tumor y la latencia 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 a otros regímenes terapéuticos (Teischer *et al.*, *Int. J. Cancer*, 57, 920-25 (1994)).

[0005] Aunque muchas patologías son impulsadas por la angiogénesis no regulada persistente o regulada de forma inapropiada, algunas patologías se podrían tratar por el aumento de la angiogénesis. El crecimiento y la reparación de tejidos son sucesos biológicos en los que se producen la proliferación celular y la angiogénesis. Por lo tanto, un aspecto importante de la reparación de heridas es la revascularización del tejido dañado por la angiogénesis.

[0006] Las heridas crónicas que no cicatrizan, son una causa principal de morbilidad prolongada en la población humana de edad. Este es especialmente el caso de pacientes encamados o diabéticos que desarrollan úlceras graves en la piel que no cicatrizan. En muchos de estos casos, el retraso en la cicatrización es un resultado del suministro inadecuado de sangre, ya sea como resultado de la presión continua o de la obstrucción vascular. La mala circulación capilar debido a la aterosclerosis de las arterias pequeñas o estasis venosa contribuye a la

insuficiencia para reparar el tejido dañado. Tales tejidos a menudo están infectados con microorganismos que proliferan sin respuesta por los sistemas de defensa ingratos del organismo que requieren tejido bien vascularizado para eliminar organismos patógenos de forma eficaz. Como resultado, la mayoría de los centros de intervención terapéutica se centran en la restauración del flujo sanguíneo a tejidos isquémicos permitiendo de este modo que los nutrientes y los factores inmunológicos accedan al sitio de la herida.

[0007] Las lesiones ateroscleróticas en los vasos grandes pueden causar isquemia tisular que se podría mejorar mediante la modulación del crecimiento de vasos sanguíneos en el tejido afectado. Por ejemplo, las lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias pueden causar angina de pecho e infarto de miocardio que se podrían evitar si se pudiera restaurar el flujo sanguíneo al estimular el crecimiento de arterias colaterales. De manera similar, las lesiones ateroscleróticas en las arterias grandes que suministran ha las piernas pueden causar isquemia en el músculo esquelético que limita la movilidad y en algunos casos requiere la amputación, que también se puede prevenir mediante la mejora del flujo sanguíneo con terapia angiogénica.

[0008] Otras enfermedades tales como la diabetes y la hipertensión se caracterizan por una disminución en el número y densidad de vasos sanguíneos pequeños tales como arteriolas y capilares. Estos vasos sanguíneos pequeños son importantes para el suministro de oxígeno y nutrientes. Una disminución en el número y la densidad de estos vasos contribuye a las consecuencias adversas de la hipertensión y la diabetes incluyendo claudicación, úlceras isquémicas, hipertensión acelerada, e insuficiencia renal. Estos trastornos comunes y muchas otras dolencias menos comunes, tales como la enfermedad de Burgers, se podrían mejorar mediante el aumento del número y densidad de vasos sanguíneos pequeños usando terapia angiogénica.

[0009] El documento de patente US2004/167183 desvela inhibidores de tirosina fosfatasa que tienen diferentes sustituciones.

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

30 Sumario 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 divulgación se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas y sus sales farmacéuticamente aceptables, y/o composiciones farmacéuticas de las mismas que comprenden

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

[0013] La presente divulgación también se refiere a métodos para controlar la angiogénesis, y de este modo proporcionar 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.

[0014] Este y otros objetivos, características, y ventajas eran evidentes para los expertos habituales en la materia a partir de una lectura de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones adjuntas. Todos los porcentajes, relaciones y proporciones en el presente documento son el peso, a menos que se indique de otro modo. Todas las temperaturas están en grados Celsius (°C) a menos que se indique de otro modo.

50 Descripción detallada de la divulgación

[0015] En la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen a continuación, se hará referencia a un número de expresiones, que se definirán para que tengan los siguientes significados:

[0015] Por "farmacéuticamente aceptable" se hace referencia a un material que no es biológicamente o de otro modo indeseable, es decir, el material se puede administrar a un individuo junto con el compuesto activo pertinente sin causar efectos biológicos clínicamente inaceptables o sin interactuar de una manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición farmacéutica en que está contenido.

[0016] A través de toda la descripción y las reivindicaciones de la presente memoria descriptiva, el término "comprender" y otras formas del término, tales como "que comprende" y "comprende", se refiere a que incluye, y no pretende excluir, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros, o etapas.

[0017] Tal como se usa en la descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno", y "el" incluyen referentes en plural a menos que el contexto lo dicte claramente de otro modo. Por lo tanto, por ejemplo, la

referencia a "una composición" incluye mezclas de dos o más de tales composiciones.

[0018] "Opcional" u "opcionalmente" se refiere a que el suceso o circunstancia que se describe posteriormente se puede producir o no, y a que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia se produce y casos en los que lo hace.

[0019] En el presente documento, los intervalos se pueden expresar como de "aproximadamente" un valor en particular, y/o a "aproximadamente" otro valor en particular. Cuando se expresa tal intervalo, otro aspecto incluye de un valor en particular y/o al 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. Además, se entenderá que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro punto final, como independientemente del otro punto final. También se entenderá que existe un número de valores que se desvelan en el presente documento, y que cada valor también se desvela en el presente documento como "aproximadamente" ese valor en particular además del valor en sí mismo. Por ejemplo, si se desvela el valor "10", entonces también se desvela "aproximadamente 10". También se entiende que cuando se desvela un valor, entonces también se desvelan "menor o igual que" el valor, "mayor o igual al valor", y posibles intervalos entre valores, tal como lo entiende apropiadamente el experto en la materia. Por ejemplo, si se desvela el valor "10", entonces también se desvela "menor o igual que 10" así como "mayor o igual que 10". También se entiende que, a través de toda la solicitud, los datos se proporcionan en un número de formatos diferentes y que estos datos representan puntos finales y puntos de partida e intervalos para cualquier combinación de los puntos de datos. Por ejemplo, si se desvela un punto de datos en particular "10" y un punto de datos en particular "15", se entiende que se consideran desvelados mayor que, mayor o igual que, menor que, mayor o igual que, e igual a 10 y 15 así como entre 10 y 15. Además se entiende que también se desvela cada unidad entre dos unidades en particular. Por ejemplo, si se desvelan 10 y 15, entonces también se desvelan 11, 12, 13, y 14.

[0020] La expresión "unidad orgánica" tal como se describe en el presente documento se refiere a grupos o restos que comprenden uno o más átomos de carbono y que forman una parte de uno de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, muchas de las unidades sustituyentes mencionadas en cualquier parte en el presente documento son unidades orgánicas. Con el fin de funcionar de forma eficaz en el contexto de su presencia en los compuestos y/o sales que se desvelan en el presente documento, las unidades orgánicas a menudo podrían tener intervalos variables de tamaño y/o peso molecular restringido, con el fin de proporcionar la unión deseada a las enzimas diana, solubilidad, características de bioabsorción. Por ejemplo, la 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. A menudo, las unidades orgánicas tienen hidrógeno unido al menos alguno de los átomos de carbono de las unidades orgánicas, y pueden contener opcionalmente los heteroátomos comunes encontrados en compuestos orgánicos sustituidos, tales como oxígeno, nitrógeno, azufre, y similares, o átomos inorgánicos tales como halógenos, fósforo, y similares. Un ejemplo de un radical orgánico que no comprende átomos inorgánicos es un radical 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo. En algunas realizaciones, un radical orgánico puede contener 1-10 heteroátomos inorgánicos unidos al mismo o en el mismo, incluyendo halógenos, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, y similares. Ejemplos de radicales orgánicos incluyen radicales alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino monosustituido, amino disustituido, aciloxi, ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamido, alquilcarboxamido sustituido, dialquilcarboxamido, dialquilcarboxamido sustituido, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterocíclico, o heterocíclico sustituido, en los que los términos se definen en cualquier parte en el presente documento. Unos pocos ejemplos de radicales orgánicos que incluyen heteroátomos incluyen radicales alcoxi, radicales trifluorometoxi, radicales acetoxi y radicales dimetilamino.

[0021] Las unidades de alquilo lineal, ramificado o cíclico sustituido y sin sustituir incluyen los siguientes ejemplos: 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 ejemplos de alquilo lineal, ramificado, o cíclico, sustituido incluyen, hidroximetilo (C₁), clorometilo (C₁), trifluorometilo (C₁), aminometilo (C₁), 1-cloroetilo (C₂), 2-hidroxietilo (C₂), 1,2-difluoroetilo (C₂), 2,2,2-trifluoroetilo (C₃), 3-carboxipropilo (C₃), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C₄).

[0022] Alquenilo lineal, ramificado, o cíclico sustituido y sin sustituir incluyen, etenilo (C₂), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (*también* 2-metiletlenilo) (C₃), isopropenilo (*también* 2-metiletlen-2-ilo) (C₃), buten-4-ilo (C₄); alquenilo lineal o ramificado sustituido, ejemplos 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).

[0023] Alquínilo lineal o ramificado sustituido y sin sustituir incluyen, etinilo (C₄), prop-2-inilo (*también* propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃), y 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C₇); alquínilo lineal o ramificado sustituido, ejemplos de los cuales incluye, 5-hidroxi-5-metilhex-3-inilo (C₇), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C₈), 5-hidroxi-5-etilhept-3-inilo (C₉).

[0024] "Alcoxi" sustituido y sin sustituir tal como se usa en el presente documento representa una unidad que tiene la fórmula general -OR¹⁰⁰ donde R¹⁰⁰ es una unidad alquilo tal como se ha definido anteriormente en el presente

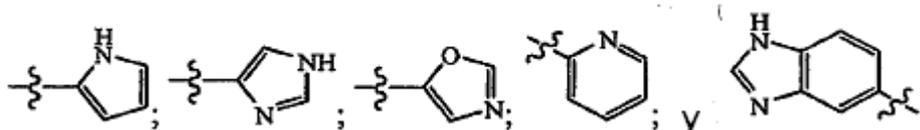
documento, por ejemplo, metoxi, metoximetilo, metoximetilo.

[0025] "Haloalquilo" sustituido y sin sustituir tal como se usa en el presente documento representa una unidad alquilo que tienen un átomo de hidrógeno sustituido con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo, trifluorometilo, 1,2-dicloroetilo, y 3,3,3-trifluoropropilo.

[0026] El término "arilo" tal como se usa en el presente documento representa unidades orgánicas cíclicas que comprenden al menos un anillo de benceno que tiene un anillo de seis miembros conjugado y aromático, ejemplos de los cuales incluyen fenilo (C₆), naftilen-1-ilo (C₁₀), naftilen-2-ilo (C₁₀). Los anillos de arilo pueden tener uno o más átomos de hidrógeno sustituidos con otro radical orgánico o inorgánico. Los ejemplos de anillos 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-*tert*-butilfenilo (C₆), 3-metoxifenilo (C₆), 8-hidroxi-naftilen-2-ilo (C₁₀), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C₁₀), y 6-cianonaftilen-1-ilo (C₁₀).

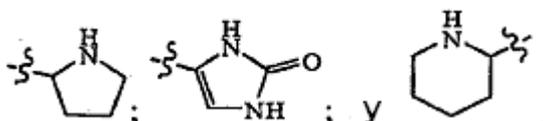
[0027] El término "heteroarilo" representa una unidad orgánica que comprende un anillo conjugado y aromático de cinco o seis miembros en el que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo, ejemplos de los cuales son nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los anillos de heteroarilo pueden comprender un solo anillo, por ejemplo, un anillo que tiene 5 o 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 de anillos policíclicos y heteroaromáticos condensados 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] Los siguientes son ejemplos de anillos de heteroarilo de acuerdo con la presente divulgación:



25

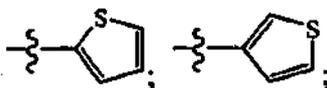
[0029] El término "heterocíclico" representa un sistema de anillos que tiene de 3 a 10 átomos en el que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo, ejemplos de los cuales son nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los anillos pueden ser anillos individuales, anillos condensados, o anillos bicíclicos. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen:



[0030] Todos los anillos de heteroarilo o heterocíclicos que se ha mencionado anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes para hidrógeno, tal como se describe adicionalmente en el presente documento.

[0031] A través de toda la descripción de la presente divulgación, las expresiones que tienen la grafía "tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo" se usan para describir las unidades de heteroarilo que tienen las respectivas fórmulas:

40



mientras que en la nomenclatura de los compuestos de la presente divulgación, la nomenclatura química para estos restos en general se deletrea como "tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo" respectivamente. En el presente documento, las expresiones "tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo" se usan cuando se describen estos anillos como unidades o restos que forman los compuestos de la presente divulgación únicamente para no hacerlo ambiguo al experto con una experiencia cuyos anillos se mencionan en el presente documento.

[0032] El término "sustituido" se usa a través de toda la memoria descriptiva. En el presente documento, el término "sustituido" se define como "un resto de hidrocarbilo, bien acíclico o cíclico, que tiene uno o más átomos de hidrógeno sustituidos con un sustituyente o varios sustituyentes tal como se define a continuación en el presente documento". Las unidades, cuando son sustituyentes para átomos de hidrógeno, son capaces de sustituir un átomo

de hidrógeno, dos átomos de hidrógeno, o tres átomos de hidrógeno de un resto de hidrocarbilo de una vez. Además, estos sustituyentes pueden sustituir dos átomos de hidrógeno en dos carbonos adyacentes para formar dicho sustituyente, nuevo resto, o unidad. Por ejemplo, una unidad sustituida que requiere una sola sustitución de átomo de hidrógeno incluye halógeno, hidroxilo, y similares. Una sustitución de dos átomos de hidrógeno incluye carbonilo, oximino, y similares. Una sustitución de dos átomos de hidrógeno a partir de átomos de carbono adyacentes incluye epoxi, y similares. Una sustitución de tres átomos de hidrógeno incluye ciano, y similares. El término sustituido se usa a través de toda la presente memoria descriptiva para indicar que un resto de hidrocarbilo, entre otros, anillo aromático, cadena de alquilo; puede tener uno o más de los átomos de hidrógeno sustituidos con un sustituyente. Cuando se describe un resto como "sustituido", se puede sustituir cualquier número de los átomos de hidrógeno. Por ejemplo, 4-hidroxifenilo es un "anillo carbocíclico aromático sustituido", (N,N-dimetil-5-amino)octanilo es una "unidad de alquilo C₈ sustituido", 3-guanidinopropilo es una "unidad de alquilo C₃ sustituido", y 2-carboxipiridinilo es una "unidad de heteroarilo sustituido".

[0033] Los siguientes son ejemplos de unidades que pueden sustituir átomos de hidrógeno en un hidrocarbilo u otra unidad:

- i) alquilo, alqueno, y alquino C₁-C₁₂ 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-ino (*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 sin sustituir; por ejemplo, fenilo, naftilo (*también* denominado en el presente documento naftilen-1-ilo (C₁₀) o naftilen-2-ilo (C₁₀));
- iii) anillos heterocíclicos C₁-C₉ sustituidos o sin sustituir; tal como se describen en el presente documento;
- iv) anillos de heteroarilo C₁-C₉ sustituidos o sin sustituir; tal como se describen a continuación en el presente documento;
- v) $-(CR^{13a}R^{13b})_zOR^{12}$; por ejemplo, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, y -CH₂OCH₂CH₂CH₃;
- vi) $-(CR^{13a}R^{13b})_zC(O)R^{12}$; por ejemplo, -COCH₃, -CH₂COCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃, y -CH₂COCH₂CH₂CH₃;
- vii) $-(CR^{13a}R^{13b})_zC(O)OR^{12}$; por ejemplo, -CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃, y -CH₂CO₂CH₂CH₂CH₃;
- viii) $-(CR^{13a}R^{13b})_zC(O)N(R^{12})_2$; por ejemplo, -CONH₂, -CH₂CONH₂, -CONHCH₃, -CH₂CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, y -CH₂CON(CH₃)₂;
- ix) $(CR^{13a}R^{13b})_zN(R^{12})_2$; por ejemplo, -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, y -CH₂NH(CH₂CH₃);
- x) halógeno; -F, -Cl, -Br, and -I;
- xi) $-(CR^{13a}R^{13b})_zCN$;
- xii) $-(CR^{13a}R^{13b})_zNO_2$;
- xiii) -CH_jX_k; en el que X es halógeno, j es de 0 a 2, j + k = 3; por ejemplo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃, o -CBr₃;
- xiv) $-(CR^{13a}R^{13b})_zSR^{12}$; -SH, -CH₂SH, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -SC₆H₅, y -CH₂SC₆H₅;
- xv) $-(CR^{13a}R^{13b})_zSO_2R^{12}$; -SO₂H, -CH₂SO₂H, -SO₂CH₃, -CH₂SO₂CH₃, -SO₂C₆H₅, y -CH₂SO₂C₆H₅; y
- xiii) $-(CR^{13a}R^{13b})_zSO_3R^{12}$; por ejemplo, -SO₃H, -CH₂SO₃H, -SO₃CH₃, -CH₂SO₃CH₃, -SO₃C₆H₅, y -CH₂SO₃C₆H₅;

en los que cada R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado, o cíclico sustituido o sin sustituir, fenilo, bencilo; o dos unidades R¹² se pueden tomar en conjunto para formar un anillo que comprende 3-7 átomos; cada uno de R^{13a} y R^{13b} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; el índice p es de 0 a 4.

[0034] Para los fines de la presente divulgación, las expresiones "compuesto", "análogo", y "composición de materia" permanecen igualmente bien para las entidades químicas divulgadas que se describen en el presente documento, incluyendo todas las formas enantioméricas, formas diastereoméricas, sales, y las expresiones "compuesto", "análogo", y "composición de materia" se usan indistintamente a través de toda la presente memoria descriptiva.

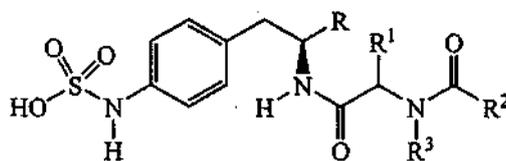
[0035] La presente divulgación se dirige a varias necesidades médicas sin satisfacer, entre otras;

- 1) Proporcionar composiciones eficaces como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β); y proporcionar de este modo un método para regular la angiogénesis en un trastorno, enfermedad, mal, o afección en la que hay un aumento de la angiogénesis;
- 2) Proporcionar composiciones eficaces como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β); y proporcionar de este modo un método para regular la angiogénesis en un trastorno, enfermedad, mal, o afección; y
- 3) Proporcionar composiciones eficaces como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-

β); y proporcionar de este modo un método para regular la angiogénesis en un trastorno, enfermedad, mal, o afección en los que hay una disminución de la angiogénesis.

- [0036]** Estas y otras necesidades médicas sin satisfacer se resuelven mediante los inhibidores de proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β) de la presente divulgación, que son capaces de regular la angiogénesis y de este modo sirven como un método para el tratamiento del aumento o la disminución de la angiogénesis en seres humanos o en el tratamiento de enfermedades que están causadas por la regulación insuficiente de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β).
- 10 **[0037]** Los compuestos que se desvelan en el presente documento incluyen todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de ambos grupos básicos, entre otros, aminas, así como sales de grupos ácidos, entre otros, ácido sulfámico, 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, y similares. Los siguientes son ejemplos de cationes que pueden formar sales de grupos ácidos: sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, bismuto, y similares.

[0038] Los compuestos de la presente divulgación tienen la Fórmula (I):

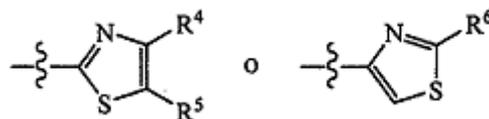


20

donde el átomo de carbono que tiene la unidad amino tiene la estereoquímica (S) tal como se indica en la fórmula.

[0039] R es una unidad de tiazolilo sustituido o sin sustituir que tiene la fórmula:

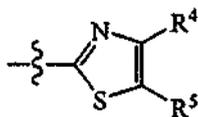
25



R⁴, R⁵, y R⁶ son grupos sustituyentes que se definen en las reivindicaciones y se pueden elegir independientemente entre una gran diversidad de unidades de sustituyentes inorgánicos (hidrógeno, hidroxilo, amino, halógeno o similares) u orgánicos, tales como alquilos, cicloalquilos, heterocíclico, heteroarilos, y similares, en los que tales unidades de 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.

[0040] Un ejemplo de compuestos de Fórmula (I), las unidades R se refieren a unidades de tiazol-2-ilo que tienen la fórmula:

35



donde R⁴ y R⁵ se seleccionan entre:

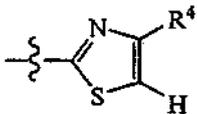
40

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado, o cíclico sustituido o sin sustituir;
- iii) fenilo sustituido o sin sustituir;
- iv) heteroarilo de 5 miembros o números seis miembros sustituido o sin sustituir, en el que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o

45

R⁴ y R⁵ se pueden tomar en conjunto para formar un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos; en el que todas las sustituciones son tal como se definen en las reivindicaciones.

[0041] Un ejemplo de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R que tienen la fórmula:



5 donde R⁵ es hidrógeno y R⁴ es una unidad elegida entre metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), iso-propilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), n-pentilo (C₅), 1-metilbutilo (C₅), 2-metilbutilo (C₅), 3-metilbutilo (C₅), ciclopropilo (C₅), n-hexilo (C₆), 4-metilpentilo (C₆), y ciclohexilo (C₆).

10 **[0042]** En otro ejemplo de compuestos de Fórmula (1), las unidades R incluyen unidades en las que R⁴ es una unidad elegida entre metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), iso-propilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), y *terc*-butilo (C₄); y R⁵ es una unidad elegida entre metilo (C₁) o etilo (C₂). Los ejemplos no limitantes de este aspecto de R incluyen 4,5-dimetiltiazol-2-ilo, 4-etil-5-metiltiazol-2-ilo, 4-metil-5-etiltiazol-2-ilo, y 4,S-dietiltiazol-2-ilo.

15 **[0043]** En un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (1), las unidades R incluyen unidades en las que R⁵ es hidrógeno y R⁴ es una unidad de alquilo sustituido, eligiendo dichas sustituciones entre:

15

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

20 en el que cada R¹¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

[0044] Los ejemplos de unidades que pueden ser un sustituto para hidrógeno en las unidades R incluyen -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂Cl, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, y -CH₂NH(CH₂CH₃).

25

[0045] Otros ejemplos de unidades que comprenden unidades R incluyen 2,2-difluorociclopropilo, 2-metoxiciclohexilo, y 4-clorociclohexilo.

30 **[0046]** Además, en un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (1), las unidades R incluyen unidades en las que R⁵ es hidrógeno y R⁴ es fenilo o fenilo sustituido, en el que los ejemplos de unidades R⁴ incluyen fenilo, 3,4-dimetilfenilo, 4-*terc*-butilfenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-dietilaminofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-metoxifenilo, 4-(difluorometoxi)fenilo, 4-(trifluoro-metoxi)fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, y 3,4-diclorofenilo, que cuando se incorporan en la definición de R proporcionan las siguientes unidades R 4-feniltiazol-2-ilo, 3,4-dimetilfeniltiazol-2-ilo, 4-*terc*-butilfeniltiazol-2-ilo, 4-ciclopropilfeniltiazol-2-ilo, 4-dietilaminofeniltiazol-2-ilo, 4-(trifluorometil)feniltiazol-2-ilo, 4-
35 metoxi-feniltiazol-2-ilo, 4-(difluorometoxi)feniltiazol-2-ilo, 4-(trifluorometoxi)feniltiazol-2-ilo, 3-clorofenilo, 4-clorofeniltiazol-2-ilo, y 3,4-diclorofeniltiazol-2-ilo.

40 **[0047]** Además, un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (1) incluye unidades R en las que R⁴ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, e *iso*-propilo y R⁵ es fenilo o fenilo sustituido. Un ejemplo de una unidad R de acuerdo con el quinto aspecto de la primera categoría de unidades R incluye 4-metil-5-feniltiazol-2-ilo y 4-etil-5-feniltiazol-2-ilo.

45 **[0048]** Otro ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (1) incluye unidades R en las que R⁵ es hidrógeno y R⁴ es una unidad de heteroarilo sustituido o sin sustituir elegida entre 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-4-ilo, [1,2,3]triazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-5-ilo, y [1,3,4]tiadiazol-2-ilo.

50 **[0049]** Un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (1) incluye unidades R en las que R⁴ es tiofen-2-ilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo tiofen-2-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, y 5-metiltiofen-2-ilo.

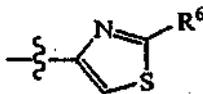
[0050] Además, un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (1) incluye unidades R en las que R⁴ es tiofen-3-ilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo tiofen-3-ilo, 5-clorotiofen-3-ilo, y 5-metiltiofen-3-ilo.

55

[0051] Otro ejemplo de compuestos de Fórmula (1) incluye unidades R en las que R⁴ y R⁵ se toman en conjunto para formar un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos. Ejemplos del sexto aspecto de la primera categoría de unidades R incluyen 5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*d*]tiazol-2-ilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]tiazol-2-ilo.

60

[0052] Ejemplos adicionales de compuestos de Fórmula (I) incluyen unidades R que son unidades de tiazol-4-ilo que tienen la fórmula:



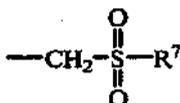
5

donde R⁶ es una unidad elegida entre:

- i) hidrógeno;
 ii) alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado, o cíclico sustituido o sin sustituir;
 10 iii) anillos de fenilo sustituido o sin sustituir que tienen de 5 a 10 átomos en el anillo; o
 iv) heteroarilo sustituido o sin sustituir que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo.

[0053] Un ejemplo de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R⁶ es hidrógeno.

- 15 **[0054]** Un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R⁶ es una unidad elegida entre metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), iso-propilo (C₃), n-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), iso-butilo (C₄), y terc-butilo (C₄). Ejemplos de este aspecto de R incluyen 2-metiltiazol-4-ilo, 2-etiltiazol-4-ilo, 2-(n-propil)tiazol-4-ilo, y 2-(iso-propil)tiazol-4-ilo.
- 20 **[0055]** Además, un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R⁶ es fenilo sustituido o sin sustituir, ejemplos de los cuales incluyen fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, y 4-metoxifenilo.
- 25 **[0056]** Además, un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R⁶ es heteroarilo sustituido o sin sustituir, ejemplos de los cuales incluyen tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 2,5-dimetiltiazol-4-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 4-etiltiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, y 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo.
- 30 **[0057]** Un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R⁶ es una unidad que tiene la fórmula:

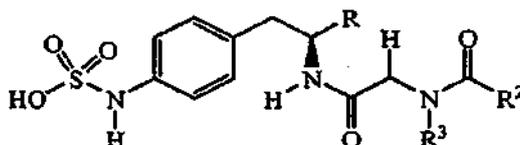


- 35 donde R⁷ es alquilo C₁-C₄ sustituido o sin sustituir y fenilo sustituido o sin sustituir, ejemplos de R⁶ incluyen 4-clorobencenosulfonilmetilo y terc-butilsulfonilmetilo.

[0058] Un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R⁶ es una unidad elegida entre piridinilo sustituido o sin sustituir, pirazinilo, and pirimidinilo, ejemplos de los cuales incluyen pirazin-2-ilo y (2-metil)piridin-5-ilo.

Unidades R¹

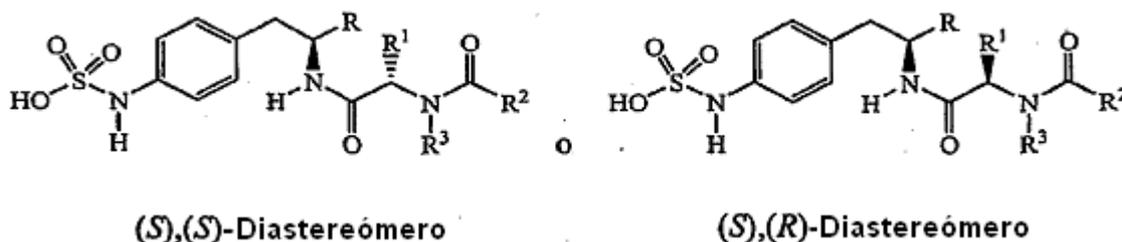
- 45 **[0059]** Un ejemplo de unidades R¹ incluye compuestos en los que R¹ es hidrógeno. Los compuestos de la presente divulgación en los que R¹ es igual a hidrógeno tienen la fórmula:



y los compuestos de esta categoría por lo tanto no comprenden un segundo centro quiral.

50

[0060] Otro ejemplo de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R^1 que tienen un segundo centro quiral y, por ejemplo, que tienen las fórmulas:



5

y la estereoquímica indicada. Los compuestos desvelados pueden ser diastereómeros individuales o mezclas de los mismos y el formulador los puede obtener en cualquiera de las siguientes formas:

- i) en forma de una mezcla de los diastereómeros (S),(S) y (S),(R) y se usan como una mezcla para la regulación de la angiogénesis;
- ii) en forma de una mezcla de los diastereómeros (S),(S) y (S),(R) que a continuación se separan en los diastereómeros individuales antes de su uso para la regulación de la angiogénesis; o
- iii) se preparan directamente como el diastereómero (S),(S) o (S),(R) individual, el método que se describe adicionalmente a continuación en el presente documento.

15

[0061] Un ejemplo de compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) incluye unidades R^1 que son bencilo, ejemplos de los cuales incluyen ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico, ácido 4-{(S)-2-(S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-fenilpropanamido-2-(2-feniltiazol-4-il)}fenilsulfámico, ácido 4-{(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-etil}fenilsulfámico, y ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(2-etiltiazol-4-il) etil}fenilsulfámico, así como otros compuestos que se describen a continuación en el presente documento.

[0062] Otro ejemplo de compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) incluye unidades R^1 que son bencilo sustituido, ejemplos de los cuales incluyen ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(4-hidroxifenil)propanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico; ácido 4-{(S)-2-(S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(4-clorofenil)propanamido-2-(2-feniltiazol-4-il)}fenilsulfámico, y ácido 4-{(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-(4-metilfenil)propanamido]-etil}fenilsulfámico.

[0063] Un ejemplo adicional de compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) incluye unidades R^1 que son fenilo, ejemplos de los cuales incluyen ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-feniletanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico, ácido 4-{(S)-2-(S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-feniletanamido-2-(2-feniltiazol-4-il)}fenilsulfámico, y ácido 4-{(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-2-feniletanamido]-etil}fenilsulfámico.

[0064] Además un ejemplo adicional de compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) incluye unidades R^1 que son alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado, ejemplos de los cuales incluyen ácido 4-{(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-metilbutanamido]-etil}fenilsulfámico, ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpentanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico, y ácido 4-{(S)-2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-4-metilpentanamido]etil}fenilsulfámico, así como otros compuestos que se describen a continuación en el presente documento.

40

[0065] R^2 es una unidad elegida entre:

- i) alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado; o
- ii) alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado.

45

[0066] Un ejemplo de R^2 incluye unidades de alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado que tienen la fórmula:



50 donde R^8 es una unidad de alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado seleccionado entre metilo (C_1), etilo (C_2), n-propilo (C_3), iso-propilo (C_3), n-butilo (C_4), *sec*-butilo (C_4), *iso*-butilo (C_4), *tert*-butilo (C_4), n-pentilo (C_5), o n-hexilo (C_6).

[0067] Otro ejemplo de compuestos de acuerdo con la Fórmula (i) incluye unidades R^2 que son alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado seleccionado entre metilo (C_1), etilo (C_2), n-propilo (C_3), iso-propilo (C_3), n-butilo (C_4), *sec*-butilo (C_4), *iso*-butilo (C_4), *tert*-butilo (C_4), n-pentilo (C_5), o n-hexilo (C_6).

55

[0068] R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

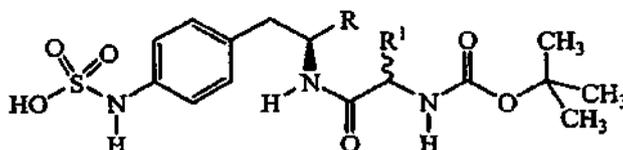
[0069] Un ejemplo de R³ incluye compuestos en los que R³ es hidrógeno.

5 [0070] Otro ejemplo de R³ incluye compuestos en los que R³ es metilo.

[0071] Un ejemplo adicional de R³ incluye compuestos en los que R³ se selecciona entre etilo (C₂), n-propilo (C₃), iso-propilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), y *terc*-butilo (C₄).

10 [0072] Los compuestos de Fórmula (I) se pueden organizar en varias categorías para estrictamente la finalidad de describir alternativas para estrategias de síntesis para la preparación de subgéneros de compuestos dentro del alcance de la Fórmula (I) que no se usan a modo de ejemplo expresamente en el presente documento. Esta organización mental en categorías no implica nada con respecto al aumento o la disminución de la eficacia biológica con respecto a cualquiera de los compuestos o composiciones de la materia que se describe en el presente documento.

[0073] El primer aspecto de la Categoría I de la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



20

donde R es una unidad de tiazol-2-ilo sustituida o sin sustituir y ejemplos de R y R¹ y la estereoquímica en R¹ se describen adicionalmente en la Tabla I.

TABLA I

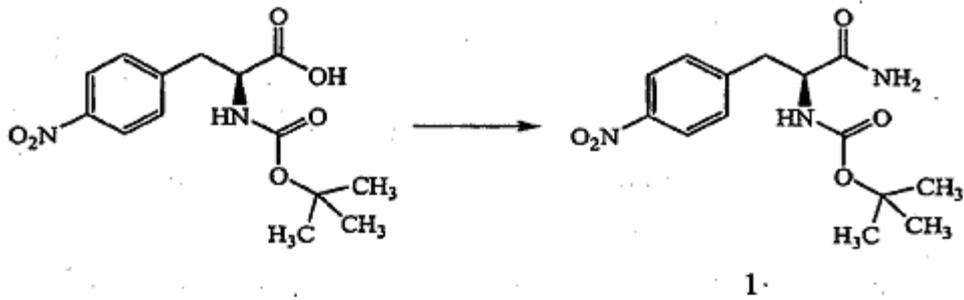
Nº	R	R ¹
1	tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
2	4-metiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
3	4-etiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
4	4-propiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
5	4- <i>iso</i> -propiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
6	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
7	4-butiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
8	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
9	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
10	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
11	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
12	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
13	4-(metoximetil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
14	4-(éster de etilo del ácido carboxílico)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
15	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
16	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
17	4-feniltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
18	4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
19	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
20	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
21	4-(tiofeno-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo

N°	R	R ¹
22	4-(tiofeno-3-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
23	4-(5-clorotiofeno-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
24	5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
25	4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-ilo	(S)-bencilo

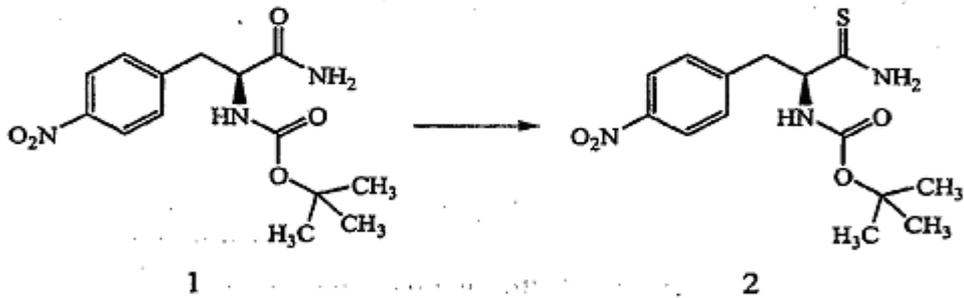
[0074] Los compuestos incluidos dentro del primer aspecto de la Categoría I de la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento que se resume en el Esquema I y que se describe en el Ejemplo 1 a continuación en el presente documento.

5

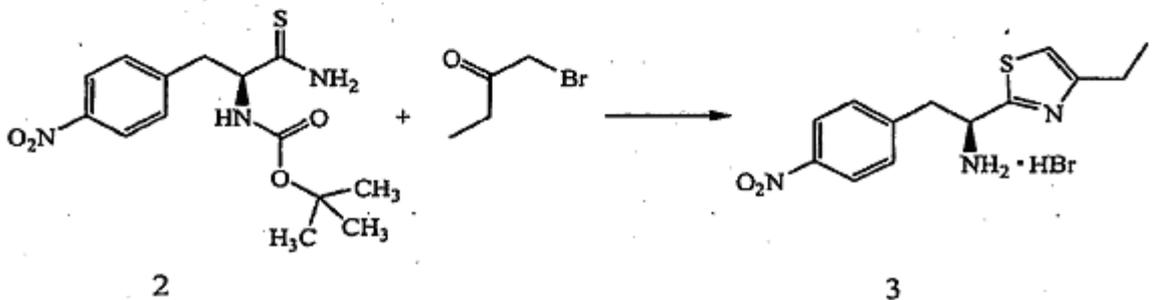
Esquema I



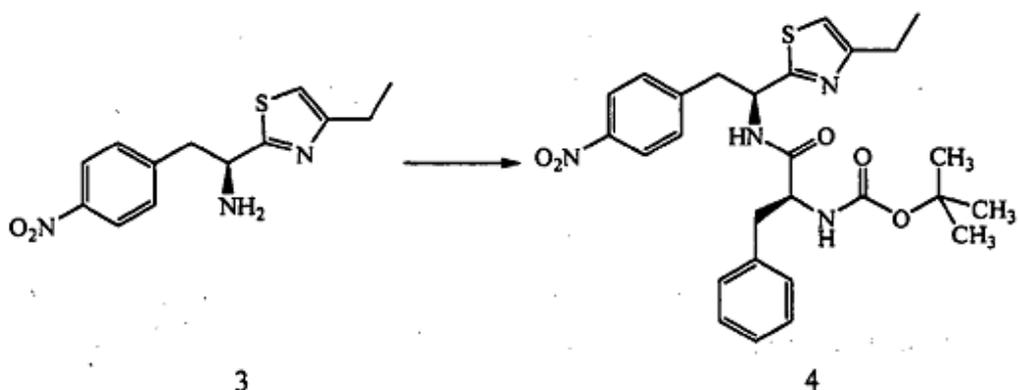
Reactivos y condiciones: (a)(i) (*iso*-butil) OCOCl, NMM, DMF; 0 °C, 20 min.
(ii) NH₃; 0 °C durante 30 min.



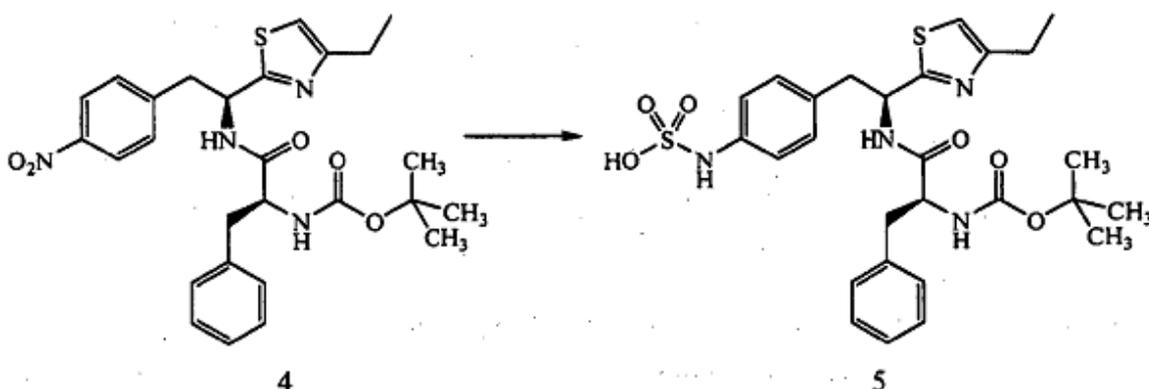
Reactivos y condiciones: (b) reactivo de Lawesson, THF; ta, 3 h.



Reactivos y condiciones: (c) CH₃CN; reflujo, 3 h.



Reactivos y condiciones: (d) Boc-Phe, EDCI, HOBt, DIPEA, DMF; ta, 18 h.



Reactivos y condiciones: (e) (i) H_2 :Pd/C, MeOH; (ii) SO_3 -piridina, NH_4OH ; ta, 2 h.

EJEMPLO 1

5 Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico (5)

[0075] Preparación de éster de *tert*-butilo del ácido [1-(S)-carbamoil-2-(4-nitrofenil)etil-carbámico (1): A una solución a 0 °C de ácido 2-(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-nitrofenil)-propiónico y N-metilmorfolina (1,1 ml, 9,65 mmol) en DMF (10 ml) se añade gota a gota clorocarbonato de *iso*-butilo (1,25 ml, 9,65 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 20 minutos tras lo cual se pasa NH_3 (g) a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se disolvió en EtOAc, se lava sucesivamente con ácido cítrico al 5 %, agua, $NaHCO_3$ al 5 %, agua y salmuera, se seco (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío hasta un residuo que se tritura con una mezcla de EtOAc/éter de petróleo para proporcionar 2,2 g (74 %) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

15

[0076] Preparación de éster de *tert*-butilo del ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(S)-tiocarbamoiletíl]carbámico (2): A una solución de éster de *tert*-butilo del ácido [1-(S)-carbamoil-2-(4-nitrofenil)etil-carbámico, 1, (0,400 g, 1,29 mmol) en THF (10 ml) se añade reactivo de Lawesson (0,262 g, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 3 horas y se concentra hasta un residuo que se purifica sobre sílice para proporcionar 0,350 g (83 %) del producto deseado. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,70 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,11-3,30 (m, 1H), 1,21 (s, 9H).

[0077] Preparación de 1-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil amina (3): Una mezcla de éster de *tert*-butilo del ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(S)-tiocarbamoiletíl]carbámico, 2, (0,245 g, 0,753 mmol), 1-bromo-2-butanona (0,125 g, 0,828 mmol) en CH_3CN (5 ml) se calienta a reflujo 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade éter dietílico a la solución y el precipitado que se forma se retira por filtración. El sólido se seca al vacío para proporcionar 0,242 g (rendimiento de un 90 %) del producto deseado. ESI+ MS 278 (M+1).

[0078] Preparación de éster de *tert*-butilo del ácido {1-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilcarbamoil]-2-feniletíl} carbámico (4): A una solución de bromhidrato de 1-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil amina, 3, (0,393 g, 1,1

30

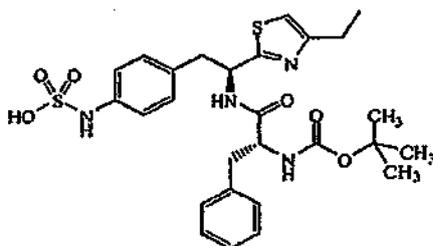
mmol), ácido (S)-(2-*tert*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropiónico (0,220 g, 0,828 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,127 g, 0,828 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C, se añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,159 g, 0,828 mmol) seguido de diisopropilamina (0,204 g, 1,58 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extraen con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con HCl acuoso 1 N, NaHCO₃ acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se retira al vacío para proporcionar 0,345 g del producto deseado que se usa sin purificación adicional. LC/MS ESI+ 525 (M+1).

[0079] Preparación de ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropan-amido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico (5): éster de *tert*-butilo del ácido {1-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilcarbamoil]-2-feniletil} carbámico, 4, (0,345 g) se disuelve en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % en p/p) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno 2 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO₃-piridina (0,314 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo cual se añade una solución de NH₄OH al 7 % (50 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,222 g del producto deseado en forma de la sal de amonio. (CD₃OD) ¹H: δ 7,50-6,72 (m, 10H), 5,44-5,42 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,34 (s, 1H), 3,34-2,79 (m, 4H), 2,83-2,76 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 1,40 (s, 9H), 1,31 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

[0080] Los compuestos finales de la presente divulgación también se pueden aislar en forma del ácido libre. Un ejemplo de este procedimiento se describe a continuación en el presente documento en el Ejemplo 4.

[0081] Los siguientes son ejemplos de compuestos incluidos dentro del primer aspecto de la Categoría I de la presente divulgación.

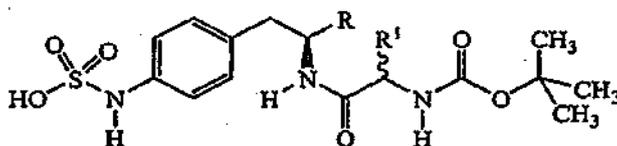
25



[0082] Ácido 4-[(S)-2-[(R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico: (CD₃OD) ¹H: δ 7,22-7,02 (m, 10H), 5,39 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,24-2,68 (m, 6H), 1,37 (s, 9H), 1,30 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

30

[0083] El segundo aspecto de la Categoría I de la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



35

donde R es una unidad de tiazol-4-ilo sustituido o sin sustituir y ejemplos de R y R¹ y la estereoquímica en R¹ se describen adicionalmente en la Tabla II.

TABLA II

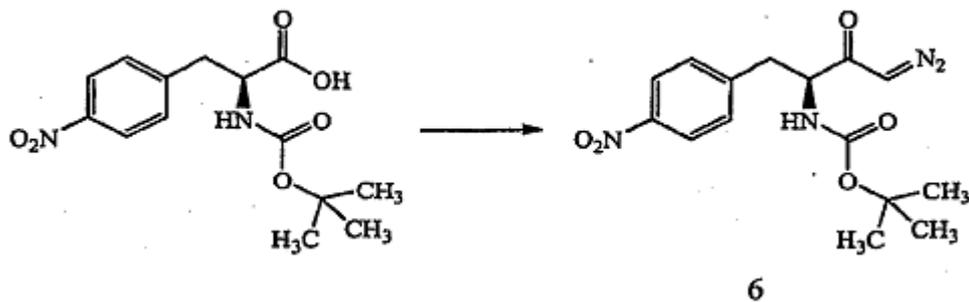
N°	R	R ¹
26	tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
27	2-metiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
28	2-etiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
29	2-propiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
30	2- <i>iso</i> -propiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
31	2-ciclopropiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo

N°	R	R ¹
32	2-butiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
33	2- <i>terc</i> -butiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
34	2-ciclohexiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
35	2-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
36	2-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
37	2-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
38	2-feniltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
39	2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
40	2-(3,4-dimetilfenil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
41	2-(tiofeno-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
42	2-(tiofeno-3-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
43	2-(3-clorotiofeno-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
44	2-(3-metiltiofeno-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
45	2-(2-metiltiazol-4-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
46	2-(furan-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
47	2-(pirazin-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
48	2-[(2-metil)piridin-5-il]tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
49	2-(4-clorobencenosulfonilmetil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
50	2-(<i>terc</i> -butilsulfonilmetil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo

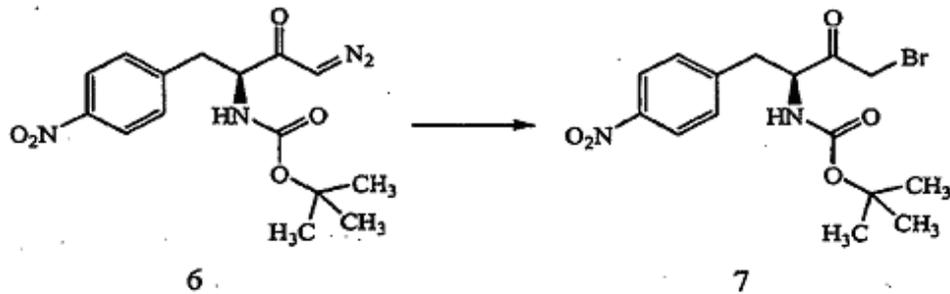
[0084] Los compuestos incluidos dentro del segundo aspecto de la Categoría I de la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento que se resume en el Esquema II y que se describe en el Ejemplo 2 a continuación en el presente documento.

5

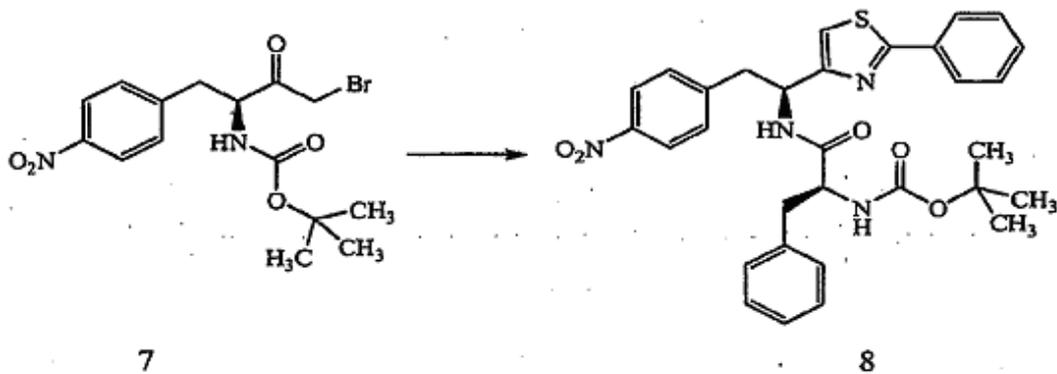
Esquema II



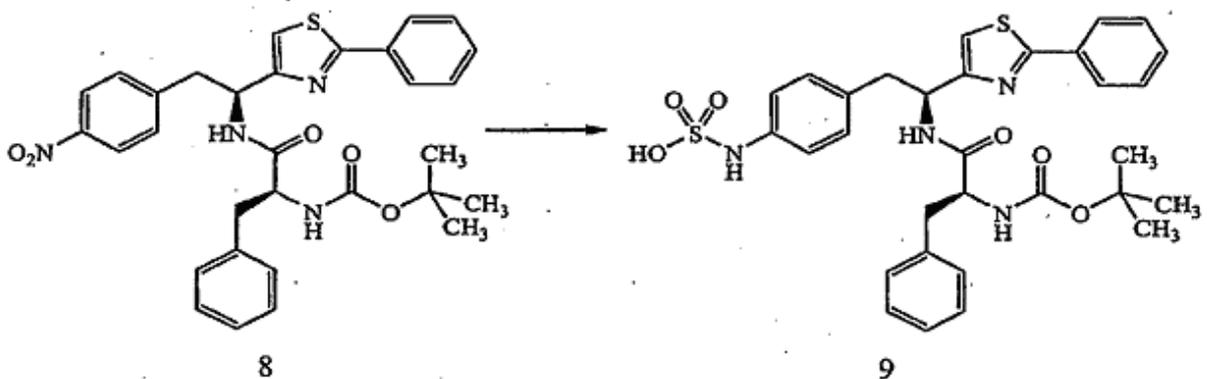
Reactivos y condiciones: (a)(i) (*iso*-butil)OCOCl, Et₃N, THF; 0 °C, 20 min.
(ii) CH₂N₂; temp ambiente durante 3 horas.



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



Reactivos y condiciones: (c)(i) tiobenzamida, CH₃CN; reflujo, 2 h.
(ii) Boc-Phe, HOBt, DIPEA, DMF; ta, 18 h.



Reactivos y condiciones: (d) (i) H₂/Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-piridina, NH₄OH; ta, 12 h.

EJEMPLO 2

5 Ácido 4-((S)-2-(S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido-2-(2-feniltiazol-4-il))fenilsulfámico (9)

[0085] Preparación de éster de *tert*-butilo del ácido (S)-[3-diazo-1-(4-nitrobenzil)-2-oxo-propil]-carbámico (6): A una solución a 0 °C de ácido 2-(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-nitrofenil)-propiónico (1,20 g, 4,0 mmol) en THF (20 ml) se 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 minutos y se filtra. El filtrado se trata con una solución de

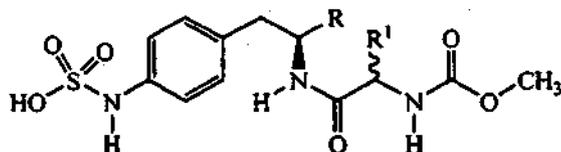
diazometano en éter (~16 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se concentra al vacío. El residuo resultante se disuelve en EtOAc y se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica sobre sílice (hexano/EtOAc a 2:1) para proporcionar 1,1 g (rendimiento de un 82 %) 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).

[0086] Preparación de 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (7): A una solución a 0 °C de éster de *terc*-butilo del ácido (S)-[3-diazo-1-(4-nitrobenzil)-2-oxo-propil]-carbámico, 6, (0,350 g, 1,04 mmol) en THF (5 ml) se añade gota a gota HBr ac. al 48 % (0,14 ml, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1,5 horas, a continuación la reacción se inactiva a 0 °C con Na₂CO₃ sat. La mezcla se extrae con EtOAc (3x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para obtener 0,400 g del producto 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).

[0087] Preparación de (S)-1-(S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (8): Una mezcla de tiobenzamida (0,117 g, 0,85 mmol) y 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo, 7, (0,300 g, 0,77 mmol) en CH₃CN (4 ml) se calienta a reflujo 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade éter dietílico para precipitar el compuesto intermedio 2-(nitrofenil)-(S)-1-(4-feniltiazol-2-il)etilamina que se aísla por filtración en forma de la sal de bromhidrato. La sal de bromhidrato se disuelve en DMF (3 ml) junto con diisopropilamina (0,42 ml, 2,31 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,118 g, 0,79 mmol) y ácido (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropiónico (0,212 g, 0,80 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con HCl acuoso 1 N, NaHCO₃ acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se retira al vacío para proporcionar 0,395 g (rendimiento de un 90 %) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. LC/MS ESI+ 573 (M+1).

[0088] Preparación de ácido 4-((S)-2-(S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido-2-(2-feniltiazol-4-il))fenilsulfámico (9): (S)-1-(S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo, 8, (0,360 g) se disuelve en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % en p/p) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno 12 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO₃-piridina (0,296 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo cual se añade una solución de NH₄OH al 7 % (10 ml). A continuación, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,050 g del producto deseado en forma de la sal de amonio. RMN ¹H (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,00-7,23 (m, 7H), 6,89 (s, 1H), 5,28 (c, J = 7,5 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,09-3,26 (m, 2H), 3,34 (dd, J = 13,2 y 8,4 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 13,2 y 8,4 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

[0089] El primer aspecto de la Categoría II de la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



donde R es una unidad de tiazol-2-ilo sustituido o sin sustituir y ejemplos no limitantes de R y R¹ y la estereoquímica en R¹ se describen adicionalmente en la Tabla III.

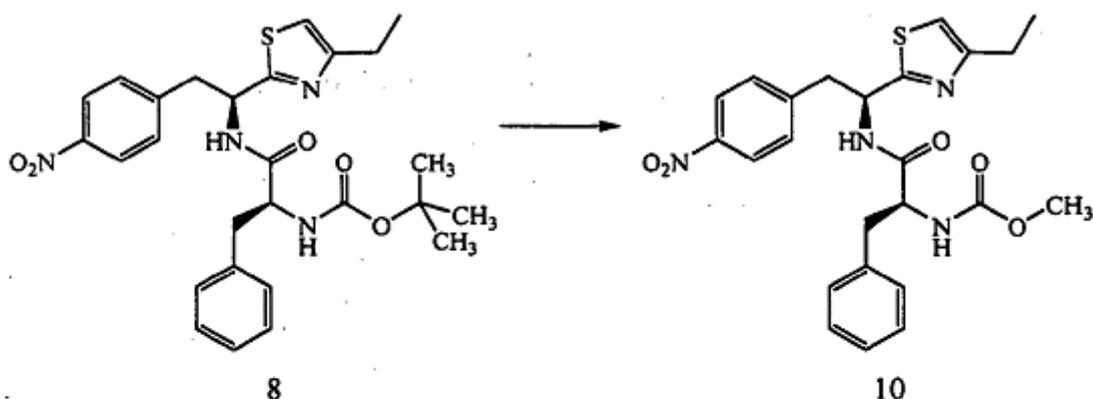
TABLA III

Nº	R	R ¹
51	tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
52	4-metiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
53	4-etiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
54	4-propiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
55	4- <i>iso</i> -propiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
56	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo

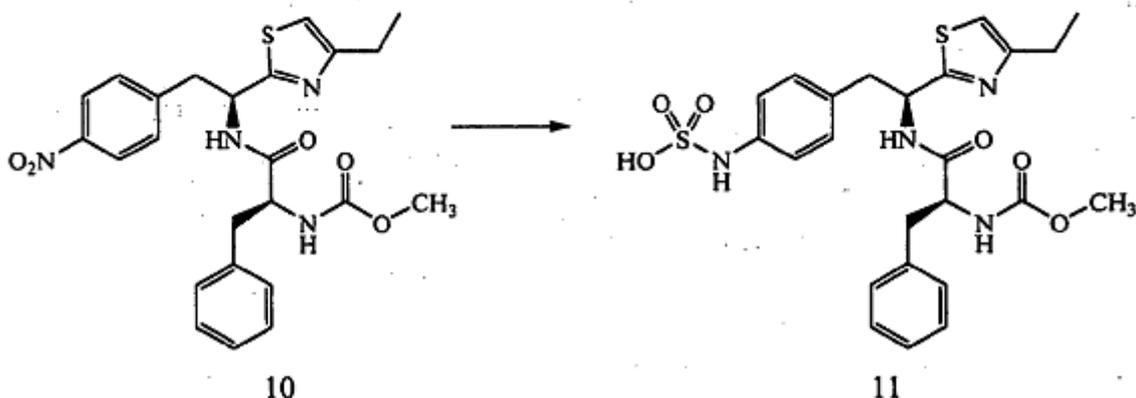
Nº	R	R ¹
57	4-butiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
58	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
59	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
60	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
61	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
62	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
63	4-(metoximetil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
64	4-(éster de etilo del ácido carboxílico)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
65	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
66	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
67	4-feniltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
68	4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
69	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
70	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
71	4-(tiofeno-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
72	4-(tiofeno-3-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
73	4-(5-clorotiofeno-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
74	5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>d</i>]tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
75	4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>d</i>]tiazol-2-ilo	(S)-bencilo

[0090] Los compuestos incluidos dentro del primer aspecto de la Categoría II de la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento que se resume en el Esquema III y que se describe en el Ejemplo 3 a continuación en el presente documento.

Esquema III



Reactivos y condiciones: (a)(i) HCl 4 M, dioxano; ta, 1 h;
(ii) cloroformiato de metilo, piridina, CHCl₃, 0 °C a ta, 48 h.



Reactivos y condiciones: (b) (i) H₂:Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-piridina, NH₄OH; ta, 4 h.

EJEMPLO 3

5 Ácido 4-[(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfámico (11)

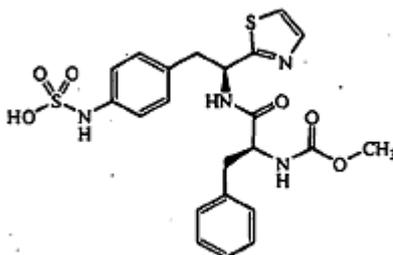
[0091] Preparación de (S)-1-[(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil-amino]-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de metilo (10): (S)-1-(S)-2-(4-nitro-fenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-il-carbamato de *tert*-butilo, 8, (0,460 mg, 0,881 mmol) se disuelve en una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (4 ml). La mezcla de reacción se agita 1 hora, y el disolvente se retira a presión reducida. La amina en bruto resultante se disuelve en CHCl₃ (8 ml) y se añade piridina (1 ml). La temperatura se enfría a 0 °C y se añade cloroformiato de metilo (0,083 g, 0,881 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 2 días. Se añade agua, la

15 [0092] solución se agita durante 15 minutos y después se extrae varias veces con CHCl₃. Las fases orgánicas combinadas se lavan con HCl 1 N, NaHCO₃ al 5 %, y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y se filtra. El disolvente se retira al vacío para proporcionar 0,297 g del producto deseado.

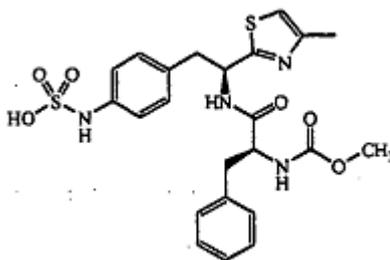
[0093] Preparación de ácido 4-[(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfámico (11): (S)-1-[(S)-1-(4-Etil-tiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil-amino]-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de metilo, 10, (0,297 g) se disuelve en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 %

en p/p) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO₃-piridina (0,196 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo cual se añade una solución de NH₄OH al 7 % (25 ml). A continuación, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa sobre sílice para proporcionar 0,172 g del producto deseado en forma de la sal de amonio. (CD₃OD) ¹H: δ 7,26-7,00 (m, 10H), 5,39 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 4,38 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 3,62 (s, 3H), 3,34-2,75 (m, 6H), 1,30 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

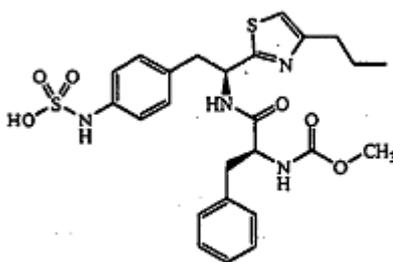
10 **[0094]** Los siguientes son ejemplos del primer aspecto de la Categoría II de la presente divulgación.



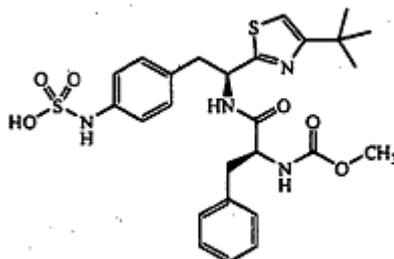
15 **[0095]** Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxycarbonylamino)-3-fenilpropanamido)-2-(tiazol-2-yl)etil)fenilsulfámico: (CD₃OD) ¹H: δ 7,78-7,75 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,30-7,02 (m, 9H), 5,49-5,43 (m, 1H), 4,39 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 3,56 (s, 3H), 3,51-2,71 (m, 4H).



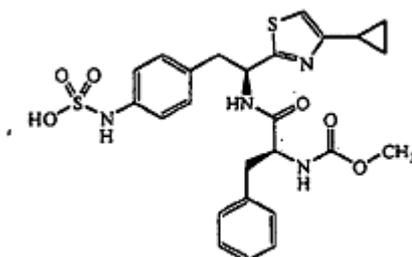
20 **[0096]** Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxycarbonylamino)-3-fenilpropanamido)-2-(4-metiltiazol-2-yl)etil)fenilsulfámico: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,52-8,49 (m, 1H), 7,20-6,99 (m, 10H), 5,37 (s a, 1H), 4,36 (s a, 1H), 3,62-3,48 (m, 3H), 3,32-3,22 (m, 1H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,42 (s, 3H).



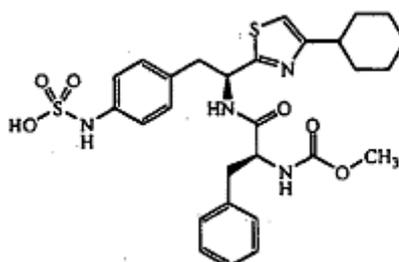
25 **[0097]** Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxycarbonylamino)-3-fenilpropanamido)-2-(4-propiltiazol-2-yl)etil)fenilsulfámico: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,51-8,49 (m, 1H), 7,22-6,99 (m, 10H), 5,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 14,4, 9,0 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,59-3,48 (m, 1H), 3,27 (dd, J = 13,5, 6,3 Hz, 1H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,81-2,71 (m, 3H), 1,81-1,68 (m, 2H), 0,985 (t, J = 7,5 Hz, 3H).



[0098] Ácido 4-((S)-2-(4-terc-butiltiazol-2-il)-2-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido)etil}fenilsulfámico:
 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,23-7,19 (m, 5H), 7,10-6,98 (m, 5H), 5,42-5,38 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 8,4, 5,4 Hz, 5 1H), 3,61 (s, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,13-3,07 (m, 2H), 2,77 (dd, J = 13,5, 9,3 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

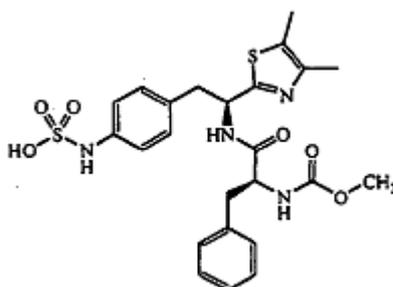


10 **[0099]** Ácido 4-((S)-2-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-2-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido)etil}fenilsulfámico:
 (CD₃OD) ¹H: δ 7,13-6,91 (m, 10H), 6,81 (s, 1H), 5,23 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,24 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 3,50 (s, 3H), 3,12-2,66 (m, 4H), 1,94 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 0,84-0,73 (m, 4H).



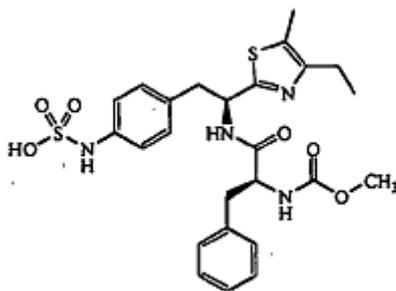
15 **[0100]** Ácido 4-((S)-2-(4-ciclohexiltiazol-2-il)-2-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido)etil}fenilsulfámico:
 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,21-6,97 (m, 10H), 5,45-5,25 (m, 1H), 5,42-5,36 (m, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,03-4,35 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,95 (dd, J = 14,1, 9,9 Hz, 1H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,07-1,77 (m, 3H), 1,56-1,31 (m, 10H).

20

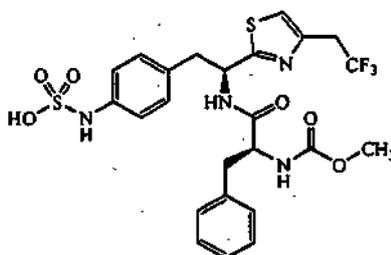


[0101] Ácido 4-((S)-2-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido)etil}fenilsulfámico:
 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22-7,03 (m, 9H), 5,28 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,22 (dd, J = 14,1, 6,3 Hz, 1H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,77 (dd, J = 13,5, 8,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

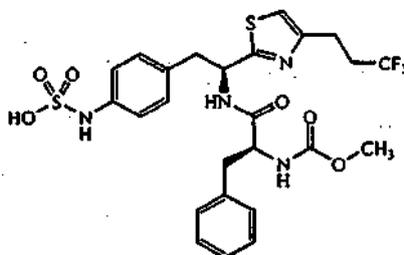
25



[0102] Ácido 4-((S)-2-(4-etil-5-metiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil-amino)-3-fenil-propanamido]etil)fenilsulfámico: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36-7,00 (m, 9H), 5,31 (s a, 1H), 4,37 (s a, 1H), 3,62-3,46 (m, 3H), 3,28-2,64 (m, 6H), 2,34 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 1,37-1,20 (m, 3H).

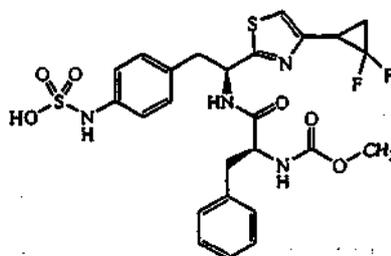


[0103] Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil-amino)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)thiazol-2-il]etil)fenilsulfámico: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,40 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,30-7,15 (m, 5H), 7,12-7,00 (m, 5H), 5,41 (dd, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,77-3,52 (m, 5H), 3,33-3,23 (m, 1H), 3,15-3,02 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,82-2,70 (m, 1H).



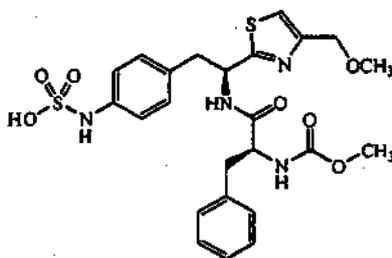
15

[0104] Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil-amino)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)thiazol-2-il]etil)fenilsulfámico: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,23-7,03 (m, 10H), 5,46-5,34 (m, 1H), 4,54-4,44 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,62-3,35 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 1H), 3,17-2,99 (m, 4H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,69-2,56 (m, 2H).

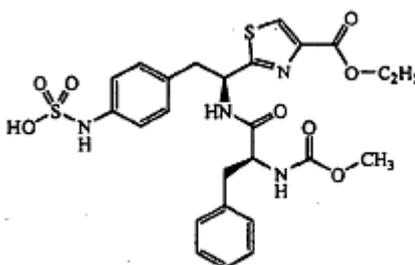


20

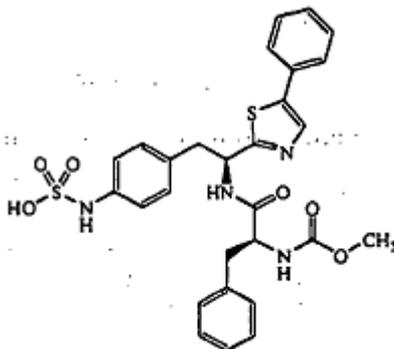
[0105] Ácido 4-((S)-2-[4-(2,2-difluorociclopropil)thiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonil-amino)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,28-7,00 (m, 10 H), 5,42-5,37 (m, 1H), 4,41-4,38 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,35-3,23 (m, 1H), 3,04-2,91 (m, 2H), 2,78-2,68 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 2H).



[0106] Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(metoxi-metil)tiazol-2-il]etil}fenilsulfámico: RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,55 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,21-7,05 (m, 9H), 5,41 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,59-3,46 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,13-3,00 (m, 3H), 2,80-2,72 (m, 1H).



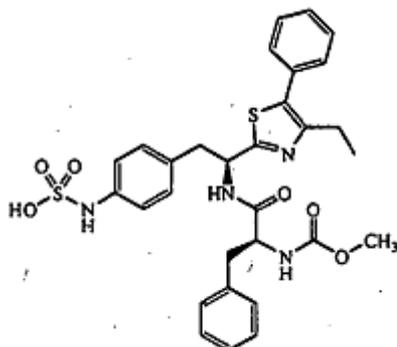
10 **[0107]** Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(etoxicarbonil)tiazol-2-il]etil}fenilsulfámico: RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,25 (s, 1H), 7,20-7,07 (m, 10H), 5,40 (dd, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,45-4,36 (m, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 1H), 3,17-3,00 (m, 2H), 2,79 (dd, $J = 13,5, 8,4$ Hz, 1H), 1,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).



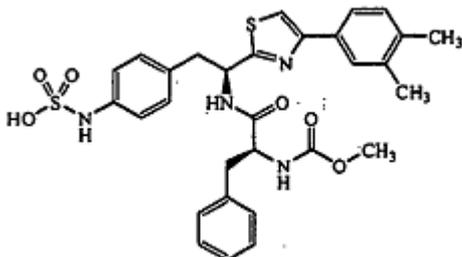
15

[0108] Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[5-feniltiazol-2-il]etil}fenilsulfámico: RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,19-7,10 (m, 10H), 5,42-5,40 (m, 1H), 4,41 (t, $J = 7,2$, 1H), 3,65-3,50 (m, 3H), 3,16-2,77 (m, 4H).

20



[0109] Ácido 4-{{(S)-2-(4-etil-5-feniltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenil-propanamido]etil}fenil-sulfámico: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,50-7,38 (m, 4H), 7,21-7,11 (m, 10H), 5,45-5,35 (m, 1H), 5,42-4,37 (m, 1H), 3,63-3,50 (m, 3H), 3,34-3,29 (m, 3H), 3,15-3,03 (m, 2H), 2,84-2,74 (m, 3H), 1,31-1,21 (m, 3H).

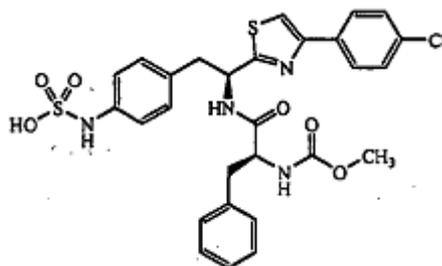


5

[0110] Ácido 4-{{(S)-2-[4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenil-sulfámico: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,21-7,11 (m, 10H), 5,47 (d, *J* = 7,2

10

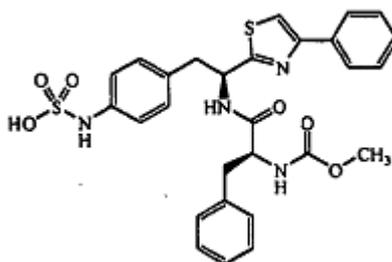
[0111] Hz, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,62-3,51 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).



15

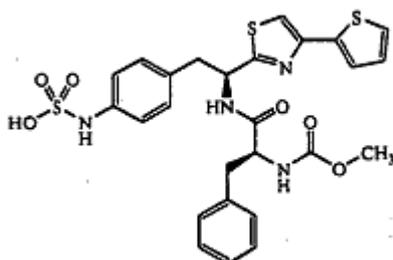
[0112] Ácido 4-{{(S)-2-[4-(4-clorofenil)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenil-sulfámico: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95-7,91 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 9H), 5,50-5,45 (m, 1H), 4,41 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,62-3,51 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,20-3,04 (m, 2H), 2,81 (dd, *J* = 13,8, 9,0 Hz, 1H).

20



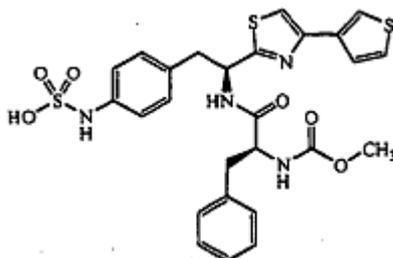
[0113] Ácido 4-{{(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-feniltiazol-2-il)etil}fenil-sulfámico: (CD₃OD) ¹H: δ 7,94-7,92 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,45-7,31 (m, 3H), 7,22-7,10 (m, 9H), 5,46 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz), 4,39 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,36-2,79 (m, 6H).

25

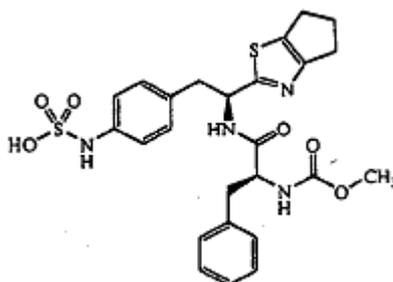


[0114] Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il]etil]fenilsulfámico: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52-7,51 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,20-7,08 (m, 10H), 5,50-5,40 (m, 1H), 4,39 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,50 (s a, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,18-3,04 (m, 2H), 2,80 (dd, J = 13,5, 8,7 Hz, 1H).

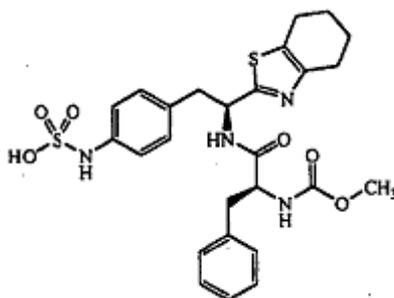
5



[0115] Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il]etil]fenilsulfámico: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,14 (d, J = 25,2 Hz, 10H), 5,46-5,43 (m, 1H), 4,40-4,38 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,19-3,04 (m, 4H), 2,84-2,75 (m, 1H).

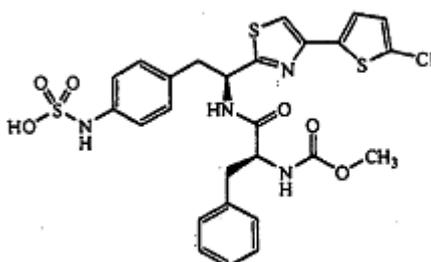


[0116] Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfámico: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,46 (s a, 1H), 7,16-7,05 (m, 9H), 5,31 (s a, 1H), 4,35 (s a, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,92-2,74 (m, 4H), 2,58-2,44 (m, 2H).



20

[0117] Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-il)etil]fenilsulfámico: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,21-7,08 (m, 9H), 5,45-5,25 (m, 1H), 4,45-4,30 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,64-3,34 (m, 1H), 3,33-3,20 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,75 (s a, 5H), 1,90 (s a, 4H).

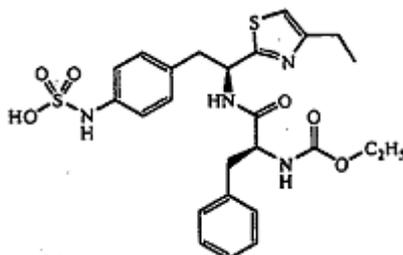


25

[0118] Ácido 4-[(S)-2-[4-(5-clorotiofen-2-il)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonil-amino)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfámico: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,23-7,10 (m, 9H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,43-5,40 (m, 1H), 5,39 (t, J = 14,7 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 1H), 3,17-3,03 (m, 2H), 2,80 (dd, J = 14,1, 8,4 Hz, 1H).

5

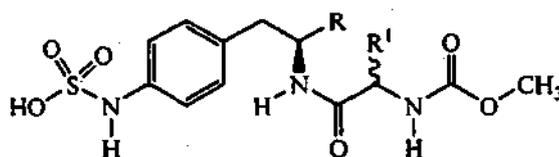
[0119] Una repetición adicional del primer aspecto de la Categoría II se refiere a compuestos en los que R² comprende -OCH₂CH₃ (etoxi); el siguiente es un ejemplo del mismo.



10

[0120] Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(etoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico: (CD₃OD) ¹H: δ 7,22-7,00 (m, 10H), 5,39 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 4,37 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 4,08-4,00 (c, 2H, J = 7,1 Hz), 3,25-2,74 (m, 6H), 1,30 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,20 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

15 **[0121]** El segundo aspecto de la Categoría II de la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



20 donde R es una unidad de tiazol-4-ilo sustituido o sin sustituir y ejemplos de R y R¹ y la estereoquímica en R¹ se describen adicionalmente en la Tabla IV.

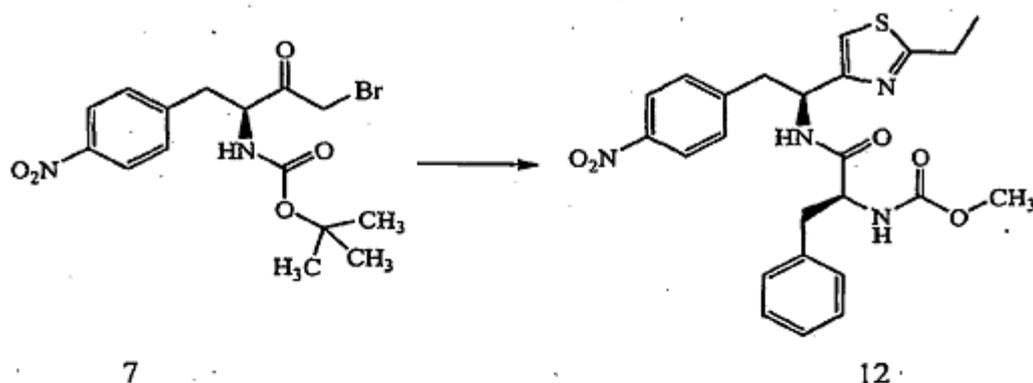
TABLA IV		
Nº	R	R ¹
76	tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
77	2-metiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
78	2-etiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
79	2-propiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
80	2- <i>iso</i> -propiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
81	2-ciclopropiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
82	2-butiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
83	2- <i>terc</i> -butiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
84	2-ciclohexiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
85	2-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
86	2-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
87	2-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
88	2-feniltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
89	2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
90	2-(3,4-dimetilfenil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
91	2-(tiofeno-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
92	2-(tiofeno-3-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
93	2-(3-clorotiofeno-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
94	2-(3-metiltiofeno-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
95	2-(2-metiltiazol-4-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
96	2-(furan-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo

N°	R	R ¹
97	2-(pirazin-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
98	2-[(2-metil)piridin-5-il]tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
99	2-(4-clorobencenosulfonilmetil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
100	2-(<i>terc</i> -butilsulfonilmetil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo

[0122] Los compuestos incluidos dentro del segundo aspecto de la Categoría II de la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento que se resume en el Esquema IV y que se describe en el Ejemplo 4 a continuación en el presente documento.

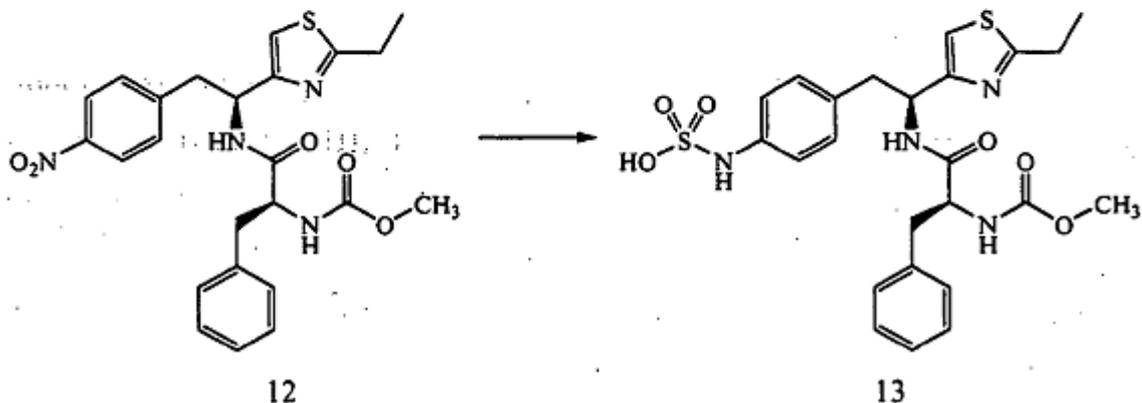
5

Esquema IV



Reactivos y condiciones: (a)(i) propanotioamida, CH₃CN; reflujo, 2 h.

(ii) Boc-Phe, HOBT, DIPEA, DMF; ta, 18 h.



Reactivos y condiciones: (b) (i) H₂:Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-piridina, NH₄OH; ta, 18 h.

EJEMPLO 4

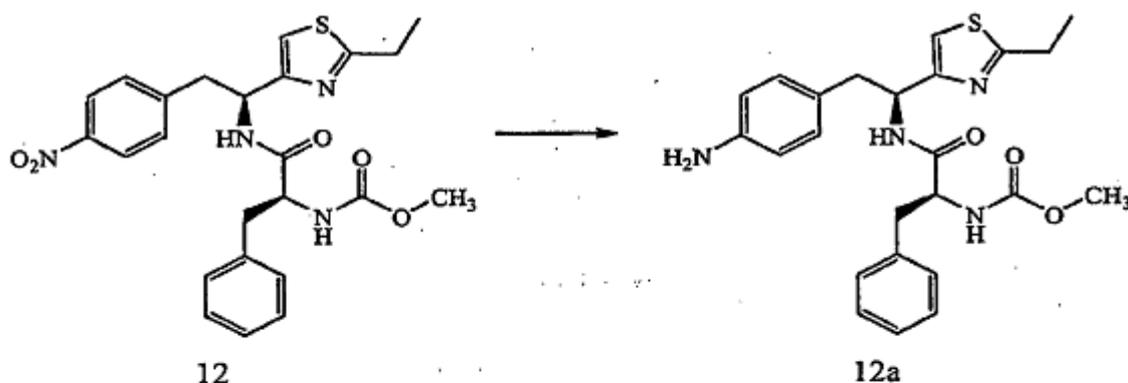
10 Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(2-etiltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico (13)

[0123] Preparación de (S)-1-[(S)-1-(2-etiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)-etil]amino-1-oxo-3-fenilpropano-2-ilcarbamato de metilo (12): Una mezcla de propanotioamida (69 mg, 0,78 mmol) y 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo, 7, (0,300 g, 0,77 mmol) en CH₃CN (4 ml) se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade éter dietílico para precipitar el compuesto intermedio 2-(nitrofenil)-(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)etilamina que se aísla por filtración en forma de la sal de bromhidrato. La sal de bromhidrato se disuelve en DMF (8 ml) junto con diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,13 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (107 mg, 0,71 mmol) y ácido (*S*)-(2-metoxicarbonil-amino)-3-fenilpropiónico (175 mg, 0,78 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con HCl acuoso 1 N, NaHCO₃ acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se retira al vacío para proporcionar 0,300 g (rendimiento de

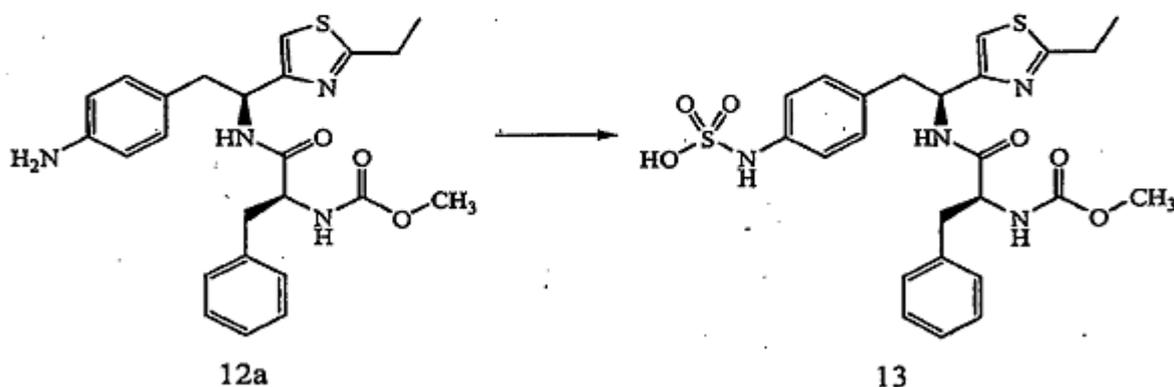
un 81 %) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. LC/MS ESI+MS 483 (M+1).

[0124] Preparación de sal de amonio del ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido)-2-(2-etiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico (13): (S)-1-(S)-2-(4-Nitrofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo, 12, (0,300 g) se disuelve en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % en p/p) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO₃-piridina (223 mg, 1,40 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo cual se añade una solución de NH₄OH al 7 % (12 ml). A continuación, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 25 mg del producto deseado en forma de la sal de amonio. RMN ¹H (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,14-7,24 (m, 6H), 6,97-7,0 (m, 4H), 6,62 (s, 1H), 5,10-5,30 (m, 1H), 4,36 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,14 (dd, J = 13,5 y 6,3 Hz, 1H), 2,93-3,07 (m, 5H), 2,81 (dd, J = 13,5 y 6,3 HZ, 1H), 1,39 (t, J = 7,8 Hz, 3H).

15 **[0125]** En otra repetición del proceso de la presente divulgación, el compuesto 13, así como los otros análogos que comprenden la presente divulgación, se pueden aislar en forma del ácido libre por adaptación del procedimiento que se describe a continuación en el presente documento.



Reactivos y condiciones: (a) H₂:Pd/C, MeOH; ta, 40 h.



Reactivos y condiciones: (b) SO₃-piridina, CH₃CN; calor, 45 min.

20 EJEMPLO 4a

Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido)-2-(2-etiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico [Forma de Ácido Libre] (13)

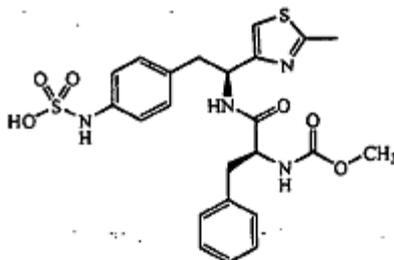
25 **[0126]** Preparación de éster de metilo del ácido {1-[2-(S)-(4-(S)-aminofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etil-carbamoi]-2-feniletil}-carbámico (12a): Un recipiente de hidrogenación de Parr se carga con (S)-1-(S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo, 12, (18,05 g, 37,4 mmol, 1,0 equiv.) y Pd/C (Pd al 10 % sobre C, 50 % de humedad, E101 NE/W de tipo Degussa, 2,68 g, 15 % en peso) en forma de sólidos.

Se añade MeOH (270 ml, 15 ml/g) para proporcionar una suspensión. El recipiente se coloca en un aparato de hidrogenación de Parr. El recipiente se somete a un proceso de evacuación de relleno/vacío con N₂ (3 x 20 psi) hasta que es inerte, seguido del mismo procedimiento con H₂ (3 x 40 psi). El recipiente se llena con H₂ y el recipiente se agita en atmósfera de H₂ a 40 psi 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 por HPLC para asegurar la conversión completa. La suspensión se filtra a través de una capa de celite para retirar el catalizador, y el filtrado de color amarillo homogéneo se concentra por evaporación rotatoria para proporcionar 16,06 g (rendimiento de un 95 %) del producto deseado en forma de un sólido de color castaño, que se usa sin purificación adicional.

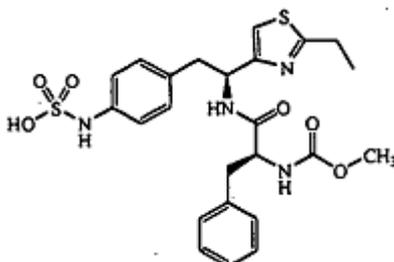
10 **[0127]** Preparación de ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido)-2-(2-etiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico (13): Un RBF de 100 ml se carga con éster de metilo del ácido {1-[2-(S)-(4-(S)-aminofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etil-carbamoi]-2-feniletil}-carbámico, 12a, (10,36 g, 22,9 mmol, 1,0 equiv.) preparado en la etapa que se ha descrito anteriormente en el presente documento. Se añade acetonitrilo (50 ml, 5 ml/g) y la suspensión de color amarillo se agita a temperatura ambiente. Se carga un segundo RBF de 500 ml de 3 bocas con SO₃·pir (5,13 g, 32,2 mmol, 1,4 equiv.) y acetonitrilo (50 ml, 5 ml/g) y la suspensión de color blanco se agita a temperatura ambiente. Ambas suspensiones se calienta suavemente hasta que la solución de reacción que contiene el éster de metilo del ácido {1-[2-(S)-(4-(S)-aminofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etil-carbamoi]-2-feniletil}-carbámico se convierte en color rojo-naranja (por lo general para este ejemplo a aproximadamente 44 °C). Este sustrato que contiene la solución se vierte en una porción en la suspensión en agitación de SO₃·pir a 35 °C. La mezcla opaca resultante (39 °C) se agita vigorosamente a la vez que se permite que se enfríe lentamente a temperatura

25 **[0128]** ambiente. Después de agitar durante 45 min, se determina que la reacción es completa por HPLC. Se añade H₂O (200 ml, 20 ml/g) a la suspensión de color naranja para proporcionar una solución homogénea de color amarillo-naranja que tiene un pH de aproximadamente 2,4. Se añade H₃PO₄ concentrado lentamente durante 12 minutos para reducir el pH aproximadamente 1,4. Durante este ajuste del pH, se forma un precipitado de color blanquecino y la solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se filtra y la torta de filtro se lava con el filtrado. La torta de filtro se seca al aire en el filtro durante una noche para proporcionar 10,89 g (rendimiento de un 89 %) del producto deseado en forma de un sólido de color castaño.

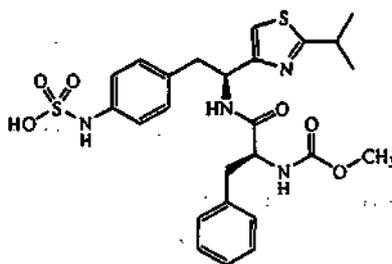
30 **[0129]** Los siguientes son ejemplos adicionales del segundo aspecto de la Categoría II de la presente divulgación.



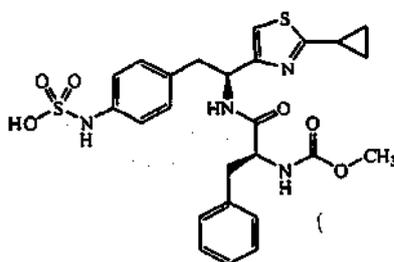
35 **[0130]** Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(2-etiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: RMN ¹H (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16-7,25 (m, 5H), 6,97-7,10 (m, 4H), 6,61 (s, 1H), 5,00-5,24 (m, 1H), 4,36 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,11-3,19 (s, 1H), 2,92-3,04 (s, 2H), 2,81 (dd, J = 13,5 y 8,1 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H).



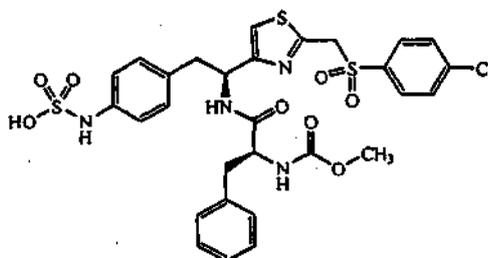
40 **[0131]** Ácido 4-((S)-2-(2-etiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico: RMN ¹H (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,16-7,29 (m, 5H), 7,02-7,12 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 5,10-5,35 (m, 1H), 3,52-3,67 (m, 3H), 3,18-3,25 (m, 2H), 3,05 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,5 Hz, 3H).



[0132] Ácido 4-((S)-2-(2-isopropiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico: RMN (CD₃OD) ¹H δ 8,16 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,22-7,13 (m, 3H), 7,07 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,62 (s, 1H), 5,19 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 4,36 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 3,63 (s, 3H), 3,08 (1H, A de ABX, J = 3,6, 14,5 Hz), 2,99 (1H, B de ABX, J = 7,2, 13,8 Hz), 2,85-2,78 (m, 1H), 1,41 (d, 6H, J = 6,9 Hz).

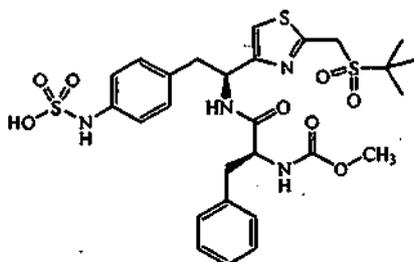


10 **[0133]** Ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico: (CD₃OD) ¹H: δ 7,15-7,02 (m, 5H), 6,96-6,93 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,86-6,83 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,39 (s, 1H), 5,01 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 4,22 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 3,51 (s, 3H), 2,98-2,69 (m, 2H), 2,22-2,21 (m, 1H), 1,06-1,02 (m, 2H), 0,92-0,88 (m, 2H).

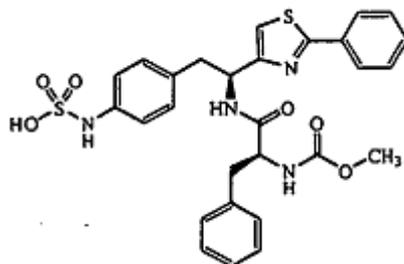


15

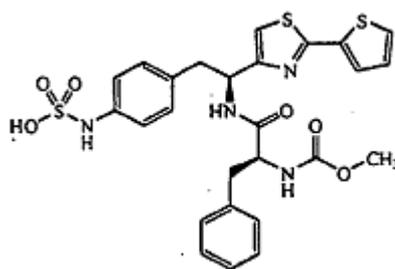
[0134] Ácido 4-((S)-2-[2-[(4-clorofenilsulfonyl)metil]tiazol-4-il]-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico: (CD₃OD) ¹H: δ 7,96-7,93 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,83-7,80 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,44-7,34 (m, 5H), 7,29-7,27 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,14-7,11 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,97 (s, 1H), 5,31 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 5,22-5,15 (m, 2H), 4,55 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,20-2,96 (m, 4H).



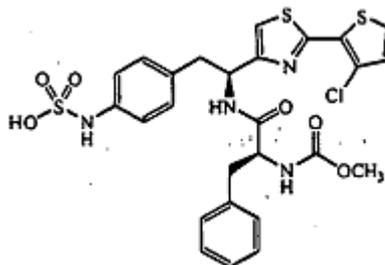
[0135] Ácido 4-((S)-2-[2-(terc-butilsulfonylmetil)tiazol-4-il]-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico: (CD₃OD) ¹H: δ 7,40-7,30 (m, 5H), 7,21-7,10 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,37 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 5,01-4,98 (m, 2H), 4,51 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 3,77 (s, 3H), 3,34-2,91 (m, 4H), 1,58 (s, 9H).



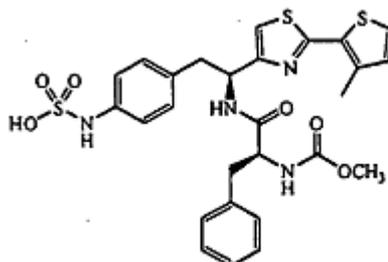
[0136] Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropionamido]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,96-7,99 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 3H), 7,13-7,38 (m, 6H), 6,92-6,95 (m, 4H), 5,11-5,16 (m, 1H), 4,32-4,35 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,39-3,40 (m, 2H), 3,09-3,19 (m, 1H), 2,92-3,02 (m, 2H), 2,75 (dd, $J = 10,5$ Hz y 5 9,9 Hz, 1H).



[0137] Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico: 10 (CD $_3$ OD) ^1H : δ 7,61-7,56 (m, 2H), 7,25-7,01 (m, 10H), 6,75 (s, 1H), 5,24-5,21 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,38 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,60 (s, 3H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,87-2,80 (m, 1H).

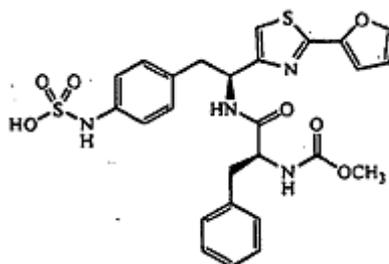


15 **[0138]** Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(3-clorotiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico: (CD $_3$ OD) ^1H : δ 7,78-7,76 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,36-7,14 (m, 10H), 7,03 (s, 1H), 5,39 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 4,54 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 3,80 (s, 3H), 3,39-2,98 (m, 4H).

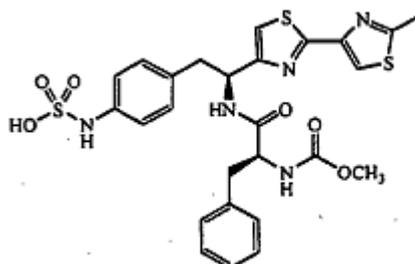


20

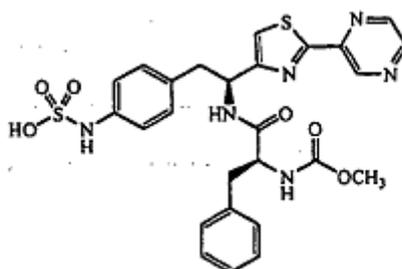
[0139] Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(3-metiltiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico: (CD $_3$ OD) ^1H : δ 7,38 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 7,15-6,93 (m, 10H), 6,73 (s, 1H), 5,17 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 4,31 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 3,57 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).



[0140] Ácido 4-[(S)-2-(2-(furan-2-yl)thiazol-4-yl)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfámico: (CD₃OD) ¹H: δ 7,54-7,46 (m, 1H), 7,02-6,79 (m, 10H), 6,55-6,51 (m, 1H), 6,44-6,41 (m, 1H), 5,02-5,00 (c, 1H, J = 6,4 5 Hz), 4,16-4,14 (c, 1H, J = 7,1 Hz), 3,43 (s, 3H), 2,96-2,58 (m, 4H).



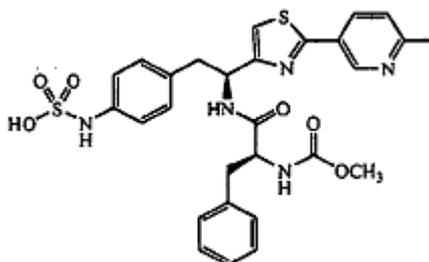
[0141] Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(2-metiltiazol-4-yl)thiazol-4-yl]etil]fenilsulfámico: RMN ¹H (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,99-7,21 (m, 8H), 5,18-5,30 (m, 1H), 4,30-4,39 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,20 (dd, J = 14,1 y 6,6 Hz, 1H), 2,98-3,08 (m, 2H), 2,84 (dd, J = 14,1 y 6,6 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H).



15

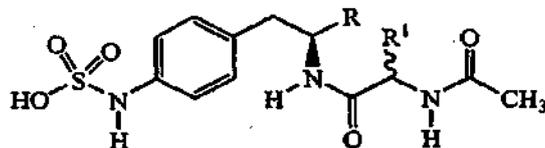
[0142] Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(2-pirazina-2-yl)thiazol-4-yl]etil]fenilsulfámico: RMN ¹H (300 MHz, MeOH-d₄) δ 9,34 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00-5,16 (m, 9H), 5,30 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,23 (dd, J = 13,8 y 6,9 Hz, 1H), 2,98-3,13 (m, 2H), 2,85 (dd, J = 13,8 y 6,9 Hz, 1H).

20



[0143] Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(6-metilpiridin-3-yl)thiazol-4-yl]etil]fenilsulfámico: (CD₃OD) ¹H: δ 8,90 (s, 1H), 8,19-8,13 (m, 1H), 7,39-7,36 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,07-6,88 (m, 9H), 25 6,79 (s, 1H), 5,17 (t, 1H, J = 7,0 Hz), 4,29 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 3,54 (s, 3H), 3,10-2,73 (m, 4H), 2,53 (s, 3H).

[0144] La Categoría III de la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula:

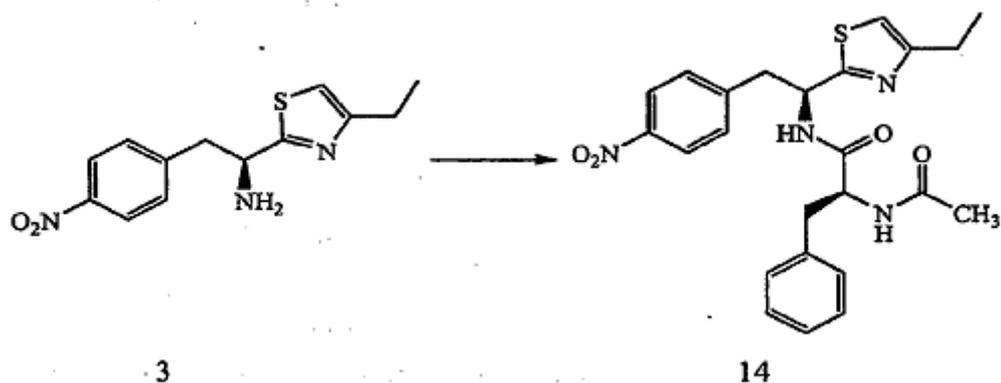


donde R es una unidad de tiazol-2-ilo sustituido o sin sustituir y ejemplos de R y R¹ y la estereoquímica en R se describen adicionalmente en la Tabla V.

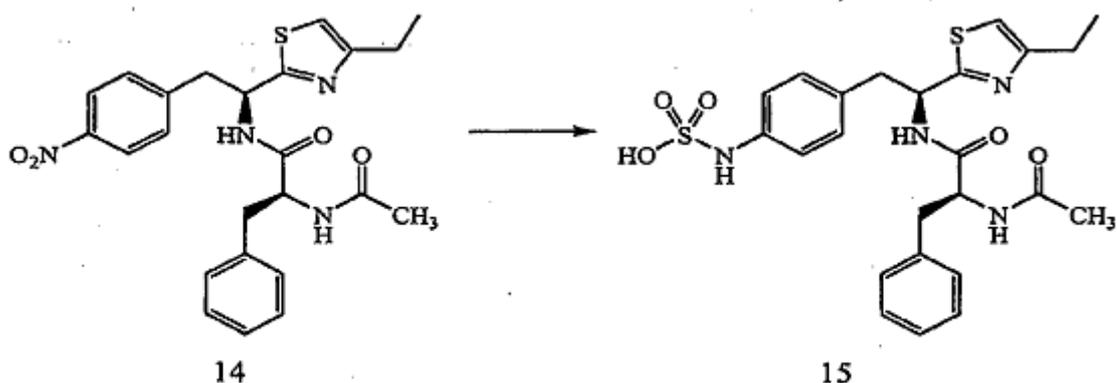
TABLA V		
Nº	R	R ¹
101	tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
102	4-metiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
103	4-etiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
104	4-propiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
105	4- <i>iso</i> -propiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
106	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
107	4-butiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
108	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
109	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
110	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
111	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
112	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
113	4-(metoximetil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
114	4-(éster de etilo del ácido carboxílico)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
115	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
116	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
117	4-feniltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
118	4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
119	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
120	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
121	4-(tiofeno-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
122	4-(tiofeno-3-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
123	4-(5-clorotiofeno-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
124	5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>d</i>]tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
125	4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>d</i>]tiazol-2-ilo	(S)-bencilo

[0145] Los compuestos incluidos dentro de la Categoría III de la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento que se resume en el Esquema V y que se describe en el Ejemplo 5 a continuación en el presente documento.

Esquema V



Reactivos y condiciones: (a) Ac-Phe, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; ta, 18 h.



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

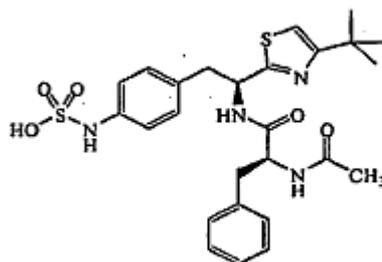
EJEMPLO 5

5 Ácido 4-[(S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-ethylthiazol-2-yl)etil]fenilsulfámico (15)

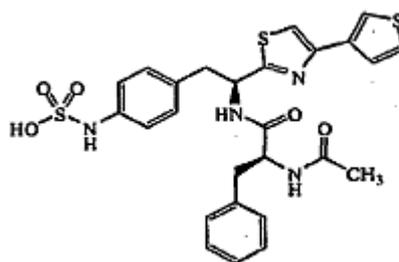
[0146] Preparación de (S)-2-acetamido-N-[(S)-1-(4-ethylthiazol-2-yl)-2-(4-nitrofenil)etil]-3-fenilpropanamida (14): A una solución de bromhidrato de 1-(S)-1-(4-ethylthiazol-2-yl)-2-(4-nitrofenil)etil amina, 3, (0,343 g, 0,957 mmol), N-acetil-L-fenilalanina (0,218 g), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (0,161 g), diisopropil-etilamina (0,26 g), en DMF (10 ml) a 0 °C, se añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,201 g). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con HCl acuoso 1 N, NaHCO₃ acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se retira al vacío para proporcionar 0,313 g (rendimiento de un 70 %) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. LC/MS ESI+ 467 (M+1).

[0147] Preparación de ácido 4-[(S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-ethylthiazol-2-yl)etil]fenilsulfámico (15): Se disuelve (S)-2-acetamido-N-[(S)-1-(4-ethylthiazol-2-yl)-2-(4-nitrofenil)etil]-3-fenilpropanamida, 14, (0,313 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % en p/p) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno 2 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO₃-piridina (0,320 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo cual se añade una solución de NH₄OH al 7 % (30 ml). A continuación, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,215 g del producto deseado en forma de la sal de amonio. (CD₃OD) ¹H: δ 7,23-6,98 (m, 10H), 5,37 (t, 1H), 4,64 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 3,26-2,74 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

[0148] Los siguientes son ejemplos adicionales de compuestos incluidos dentro de la Categoría III de la presente divulgación.

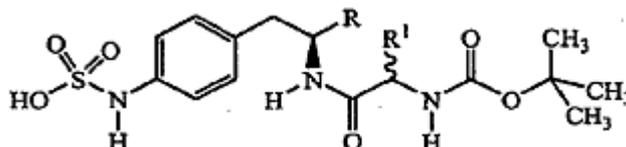


[0149] Ácido 4-[(S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-terc-butiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico: RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,22-7,17 (m, 5H), 7,06 (dd, $J = 14,1, 8,4$ Hz, 4H), 6,97 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,39 (dd, $J = 8,4, 6,0$ Hz, 5 1H), 4,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,13-3,00 (m, 3H), 2,80 (dd, $J = 13,5, 8,7$ Hz, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).



10 **[0150]** Ácido 4-[(S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-[4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il]etil]fenilsulfámico: RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,83-7,82 (m, 1H), 7,57-7,46 (m, 3H), 7,28-6,93 (m, 11 H), 5,54-5,43 (m, 1H), 4,69-4,55 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,14-3,06 (3H), 2,86-2,79 (m, 1H), 1,93 (s, 3H).

[0151] El primer aspecto de la Categoría IV de la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



donde R es una unidad de tiofeno-2-ilo sustituido o sin sustituir y ejemplos de R y R^1 y la estereoquímica en R^1 se describen adicionalmente en la Tabla VI.

TABLA VI

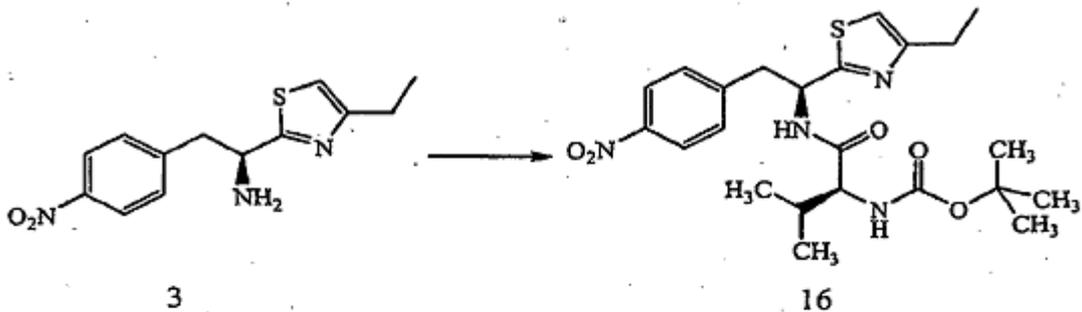
Nº	R	R^1
126	tiazol-2-ilo	hidrógeno
127	4-metiltiazol-2-ilo	hidrógeno
128	4-etiltiazol-2-ilo	hidrógeno
129	4-propiltiazol-2-ilo	hidrógeno
130	4-iso-propiltiazol-2-ilo	hidrógeno
131,	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	hidrógeno
132	4-butiltiazol-2-ilo	hidrógeno
133	4-terc-butiltiazol-2-ilo	hidrógeno
134	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	hidrógeno
135	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	hidrógeno
136	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	hidrógeno

137	4-feniltiazol-2-ilo	hidrógeno
138	tiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
139	4-metiltiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
140	4-etiltiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
141	4-propiltiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
142	4-iso-propiltiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
143	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
144	4-butiltiazol-2-ilo	S)-iso-propilo
145	4-terc-butiltiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
146	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	S)-iso-propilo
147	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
148	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
149	4-feniltiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
150	4-(tiofeno-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo

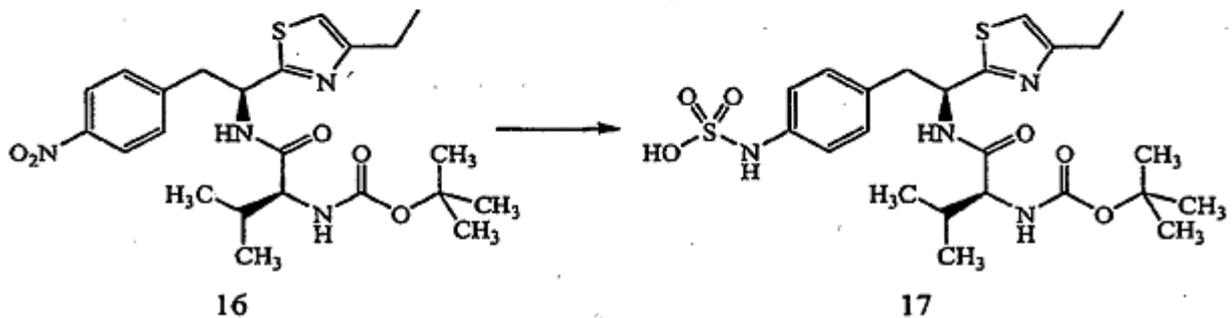
[0152] Los compuestos incluidos dentro de la Categoría III de la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento que se resume en el Esquema V y que se describe en el Ejemplo 5 a continuación en el presente documento.

5

Esquema VI



Reactivos y condiciones: (a) Boc-Val; EDCI, HOBt, DIPEA, DMF; ta, 18 h.



Reactivos y condiciones: (b) (i) H₂:Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-piridina, NH₄OH, ta, 2 h..

EJEMPLO 6

Ácido 4- $\{(S)-2-[(S)-2-(\text{terc-butoxicarbonil})-3\text{-metilbutanamido}]-2-(4\text{-etil}[\text{tiazol-2-il}])\text{etil}]\text{fenilsulfámico}$ (17)

5 **[0153]** Preparación de éster de *terc*-butilo del ácido $\{1-[1-(\text{etil}[\text{tiazol-2-il}])\text{-}2-(4\text{-nitrofenil})\text{etil}]\text{carbamoil}-2\text{-metilpropil}\}$ carbámico (16): A una solución de bromhidrato de 1-(*S*)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil amina, 3, (0,200 g, 0,558 mmol), ácido (*S*)-(2-*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutírico (0,133 g) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,094 g) en DMF (5 ml) a 0 °C, se añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,118 g) seguido de diisopropilamina (0,151 g). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente
10 durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con HCl acuoso 1 N, NaHCO₃ acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se retira al vacío para proporcionar 0,219 g (rendimiento de un 82 %) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. LC/MS ESI+ 477 (M+1).

15 **[0154]** Preparación de ácido 4- $\{(S)-2-[(S)-2-(\text{terc-butoxicarbonil})-3\text{-metilbutanamido}]-2-(4\text{-etil}[\text{tiazol-2-il}])\text{etil}]\text{fenilsulfámico}$ (17): Se disuelve éster de *terc*-butilo del ácido $\{1-[1-(\text{etil}[\text{tiazol-2-il}])\text{-}2-(4\text{-nitrofenil})\text{etil}]\text{carbamoil}-2\text{-metilpropil}\}$ carbámico, 16, (0,219 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % en p/p) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno 2 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (5 ml) y se trata
20 con SO₃-piridina (0,146 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo cual se añade una solución de NH₄OH al 7 % (30 ml). A continuación, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,148 g del producto deseado en forma de la sal de amonio. (CD₃OD) ¹H: δ 7,08 (s, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,28-2,77 (m, 4H), 1,94 (s, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,29 (s, 3H, *J* = 7,3 Hz), 0,83 (s, 6H).

25 **[0155]** La regulación de HPTP-β proporciona un medio para modular la actividad de la tirosina quinasa Tie-2 de tipo receptor de angiopoyetina, y por lo tanto media patologías en las que la angiogénesis se regula de forma inapropiada por el organismo humano. Los compuestos de la presente divulgación sirven como un medio para proporcionar la regulación de la angiogénesis. Como tal, la presente divulgación aborda varias necesidades médicas
30 sin satisfacer, entre otras;

1) Proporcionar composiciones eficaces como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β); y proporcionar de este modo un método para regular la angiogénesis en un trastorno en el que hay un aumento de la angiogénesis;

35 2) Proporcionar composiciones eficaces como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β); y proporcionar de este modo un método para regular la angiogénesis en un trastorno; y

40 3) Proporcionar composiciones eficaces como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β); y proporcionar de este modo un método para regular la angiogénesis en un trastorno en el que hay una disminución de la angiogénesis.

[0156] Para fines de la presente divulgación, el término "regular" se define tal como en su significado aceptado en el diccionario. Por lo tanto, el significado del término "regular" incluye aumento de la regulación o disminución de la
45 regulación, para fijar, poner en orden o uniformidad, para gobernar, o para dirigir mediante diversos medios. En un aspecto, un se puede usar anticuerpo en un método para el tratamiento de un "trastorno por aumento de la angiogénesis" o "trastorno por disminución de la angiogénesis". Tal como se usa en el presente documento, un "trastorno por aumento de la angiogénesis" es uno que implica angiogénesis no deseada o elevada en la manifestación biológica de la enfermedad, trastorno, y/o afección; en la cascada biológica que conduce al trastorno;
50 o como un síntoma del trastorno. De forma análoga, "el trastorno por disminución de la angiogénesis" es lo que implica angiogénesis deseada o reducida en las manifestaciones biológicas. Esta "implicación" de la angiogénesis en un trastorno por aumento/reducción de la angiogénesis incluye lo siguiente:

1. La angiogénesis como una "causa" del trastorno o manifestación biológica, tanto si el nivel de angiogénesis se eleva o se reduce genéticamente, por infección, por autoinmunidad, traumatismo, causas biomecánicas, estilo de vida, o por alguna otra causa.

2. La angiogénesis como parte de la manifestación observable de la enfermedad o trastorno. Es decir, la enfermedad o trastorno se puede medir en términos del aumento o reducción de la angiogénesis. A partir de un
60 punto de vista clínico, la angiogénesis indica la enfermedad; sin embargo, la angiogénesis no necesita ser la "evidencia" de la enfermedad o trastorno.

3. La angiogénesis es parte de la cascada bioquímica o celular que da como resultado la enfermedad o el trastorno. A este respecto, la regulación de la angiogénesis puede interrumpir la cascada, y puede controlar la
65 enfermedad. Ejemplos de trastornos regulados por la angiogénesis que se pueden tratar mediante la presente

divulgación se describen a continuación en el presente documento.

FORMULACIONES

5 **[0157]** La presente divulgación también se refiere a composiciones o formulaciones que comprenden los inhibidores del canal de potasio Kv1.5 de acuerdo con la presente divulgación. En general, las composiciones de la presente divulgación comprenden:

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

15 **[0158]** Para los fines de la presente divulgación, el término "excipiente" y "vehículo" se usan indistintamente a través de toda la descripción de la presente divulgación y dichos términos se definen en el presente documento como, "ingredientes que se usan en la práctica de la formulación de una composición farmacéutica segura y eficaz".

20 **[0159]** El formulador entenderá que los excipientes se usan principalmente para servir en la administración de un compuesto farmacéutico seguro, estable, y funcional, sirviendo no solamente como parte del vehículo global para la administración sino también como un medio para conseguir una absorción eficaz por parte del receptor del principio activo. Un excipiente puede desempeñar un papel tan sencillo y directo como el de ser una carga inerte, o un excipiente, tal como se usa en el presente documento, puede ser parte de un sistema de estabilización del pH o revestimiento para asegurar la administración de los ingredientes de forma segura al estómago. El formulador también puede aprovechar el hecho de que los compuestos de la presente divulgación tengan propiedades farmacocinéticas de mayor potencia celular, así como mayor biodisponibilidad oral.

25 **[0160]** Los ejemplos de composiciones de acuerdo con la presente divulgación incluyen:

- 30 a) de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg de uno o más ácidos fenilsulfámicos de acuerdo con la presente divulgación; y
b) uno o más excipientes.

[0161] Otra realización de acuerdo con la presente divulgación se refiere a las siguientes composiciones:

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

[0162] Una realización adicional de acuerdo con la presente divulgación se refiere a las siguientes composiciones:

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

45 **[0163]** La expresión "cantidad eficaz" tal como se usa en el presente documento se refiere a "una cantidad de uno o más ácidos fenilsulfámicos, eficaz en dosificaciones y durante períodos de tiempo necesarios para conseguir el resultado deseado o terapéutico". Una cantidad eficaz puede variar de acuerdo con factores conocidos en la técnica, tales como la patología, edad, sexo, y peso del ser humano o animal que se está tratando. Aunque se pueden describir regímenes de dosificación en particular en los ejemplos en el presente documento, una persona experta en la materia observaría que el régimen de dosificación se puede alterar para proporcionar una respuesta terapéutica
50 óptima. Por lo tanto, no es posible especificar una "cantidad eficaz" exacta. Por ejemplo, se pueden administrar varias dosis divididas diariamente o la dosis se puede reducir proporcionalmente tal como lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Además, las composiciones de la presente divulgación se pueden administrar de forma tan frecuente como sea necesario para conseguir una cantidad terapéutica.

55 MÉTODO DE USO

[0164] La presente divulgación se refiere a métodos para regular la angiogénesis en un ser humano que comprende administrar a un ser humano uno o más de los compuestos desvelados.

60 **[0165]** Un ejemplo de los métodos divulgados incluye un método para el tratamiento de un trastorno regulado por la angiogénesis en un sujeto, en el que el trastorno regulado por la angiogénesis es un trastorno con aumento de angiogénesis, y dicho trastorno se selecciona entre retinopatía diabética, degeneración macular, cáncer, anemia de células falciformes, sarcoidosis, sífilis, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, enfermedad obstructiva de la carótida, uveítis/vitritis crónica, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía del prematuro, enfermedad de Eales, enfermedad de Behcet,
65

infecciones que causan una retinitis o coroiditis, histoplasmosis ocular supuesta, enfermedad de Best, miopía, foveas ópticas, enfermedad de Stargardt, pars planitis, desprendimiento de retina crónico, síndrome de hiperviscosidad, toxoplasmosis, complicaciones por traumatismo y posteriores al uso de láser, enfermedades asociadas con rubeosis, y vitreorretinopatía proliferativa.

5

[0166] Otro ejemplo de los métodos desvelados incluye un método para el tratamiento de un trastorno regulado por la angiogénesis en un sujeto, en el que el trastorno regulado por la angiogénesis es un trastorno por aumento de la angiogénesis, y dicho trastorno se selecciona entre enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, sarcoidosis, artritis reumatoide, hemangiomas, enfermedad de Osler-Weber-
10 Rendu, o telangiectasia hemorrágica hereditaria, tumores sólidos o de transmisión sanguínea y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

[0167] Un ejemplo adicional de los métodos desvelados incluye un método para el tratamiento de un trastorno regulado por la angiogénesis en un sujeto en el que el trastorno regulado por la angiogénesis es un trastorno por
15 disminución de la angiogénesis y se selecciona entre isquemia del músculo esquelético y del miocardio, apoplejía, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica, enfermedad de las arterias coronarias.

[0168] Además, un ejemplo adicional de los métodos desvelados incluye un método para la vascularización del tejido isquémico. Tal como se usa en el presente documento "tejido isquémico", se refiere a tejido que no recibe el
20 suficiente flujo sanguíneo. Los ejemplos de tejido isquémico incluyen, tejido que carece del suministro sanguíneo adecuado como resultado de infartos de miocardio y cerebrales, isquemia mesentérica o límbica, o el resultado de una oclusión o estenosis vascular. En un ejemplo, la interrupción del suministro de sangre oxigenada puede estar causada por una oclusión vascular. Tal oclusión vascular puede estar causada por arteriosclerosis, traumatismo, procedimientos quirúrgicos, enfermedad, y/o otras etiologías. Además, dentro de los métodos de tratamiento de la
25 presente divulgación se incluye el tratamiento de isquemia del músculo esquelético y del miocardio, apoplejía, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica, enfermedad de las arterias coronarias.

[0169] Además, un ejemplo adicional de los métodos desvelados incluye un método para la reparación de tejido. Tal como se usa en el presente documento "reparación de tejido" se refiere a la estimulación de la reparación,
30 regeneración, crecimiento, y/o mantenimiento del tejido incluyendo, reparación de heridas o ingeniería tisular. Un experto en la materia observa que la formación de nuevos vasos sanguíneos es necesaria para la reparación tisular. A su vez, el tejido se puede dañar por la inclusión de lesiones o afecciones traumáticas que incluyen artritis, osteoporosis y otros trastornos esqueléticos, y quemaduras. El tejido también se puede dañar por lesiones debidas a procedimientos quirúrgicos, irradiación, laceración, agentes químicos tóxicos, infección vírica o infecciones
35 bacterianas, o quemaduras. El tejido con necesidad de reparación también incluye heridas que no se curan. Los ejemplos de heridas que no se curan incluyen úlceras de piel que no se curan como resultado de patología diabética; o fracturas que no se curan apropiadamente.

[0170] Los compuestos desvelados también son adecuados para su uso en la realización de la reparación del tejido
40 en el contexto de procedimientos de regeneración tisular guiada (GTR). Los expertos en la materia usan en la actualidad tales procedimientos para acelerar la curación de heridas después de procedimientos quirúrgicos invasivos.

[0171] Además, otro ejemplo adicional de los métodos desvelados incluye un método para la estimulación de la
45 reparación tisular caracterizado por el aumento del crecimiento del tejido durante el proceso de ingeniería tisular. Tal como se usa en el presente documento "ingeniería tisular" se define como la creación, diseño, y fabricación de dispositivos protésicos biológicos, en combinación con materiales sintéticos o naturales, para el aumento o la sustitución de tejidos y órganos corporales. Por lo tanto, los presentes métodos se pueden usar para aumentar el diseño y crecimiento de tejidos humanos fuera del organismo para una implantación posterior en la reparación o
50 sustitución de tejidos dañados. Por ejemplo, los anticuerpos pueden ser útiles para la estimulación del crecimiento de sustituciones de injerto de piel que se usan como una terapia en el tratamiento de quemaduras.

[0172] Otros ejemplos del ejemplo de ingeniería tisular de los métodos desvelados incluye dispositivos que
55 contienen células o sin células que inducen la regeneración de tejidos humanos funcionales cuando se implantan en un sitio que requiere regeneración. Tal como se analiza en el presente documento, la regeneración tisular guiada con biomateriales se puede usar para estimular el nuevo crecimiento óseo, por ejemplo, en la enfermedad periodontal. Por lo tanto, se pueden usar anticuerpos para estimular el crecimiento de tejidos reconstituidos ensamblados en configuraciones tridimensionales en el sitio de una herida o de otro tejido con necesidad de tal
60 reparación.

[0173] Además, un ejemplo adicional del ejemplo de ingeniería tisular de los métodos desvelados, los compuestos que se desvelan el presente documento se pueden incluir en dispositivos externos o internos que contienen tejidos
65 humanos diseñados para sustituir la función de tejidos internos dañados. Este enfoque implica el aislamiento de células del organismo, su colocación con matrices estructurales, y la implantación del nuevo sistema dentro del organismo o el uso de sistema fuera del organismo. Por ejemplo, se pueden incluir anticuerpos en un injerto vascular

revestido con células para estimular el crecimiento de las células contenidas en el injerto. Se prevé que los métodos de la divulgación se puedan usar para aumentar la reparación, regeneración e ingeniería tisular en productos tales como cartílago y hueso, tejidos del sistema nervioso central, músculo, hígado, y células de los islotes pancreáticos (que producen insulina).

5

[0174] La presente divulgación también se refiere al uso de los ácidos fenilsulfámicos desvelados en la preparación de un medicamento para la estimulación del crecimiento de sustituciones de injerto de piel.

10 **[0175]** La presente divulgación también se refiere al uso de los fenilsulfámicos desvelados de acuerdo con la presente divulgación en la preparación de un medicamento para uso en la realización de reparación tisular en el contexto de procedimientos de regeneración tisular guiada (GTR).

[0176] Los compuestos desvelados se pueden usar en la preparación de uno o más medicamentos, ejemplos de estos medicamentos son:

15

Medicamentos para el tratamiento de un trastorno regulado por la angiogénesis en un sujeto, en el que el trastorno regulado por la angiogénesis es un trastorno por aumento de la angiogénesis.

20 **[0177]** Los medicamentos para el tratamiento de un trastorno regulado por la angiogénesis en un sujeto, en el que el trastorno regulado por la angiogénesis es un trastorno por aumento de la angiogénesis se seleccionan entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, sarcoidosis, artritis reumatoide, hemangiomas, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, o telangiectasia hemorrágica hereditaria, tumores sólidos o de transmisión sanguínea y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

25 **[0178]** Los medicamentos son útiles para los fines de ingeniería tisular induciendo de ese modo aumento del crecimiento tisular.

[0179] Los medicamentos para el tratamiento de un trastorno regulado por la angiogénesis en un sujeto, en el que el trastorno regulado por la angiogénesis es un trastorno por disminución de la angiogénesis.

30

PROCEDIMIENTOS

Ensayos de Identificación Sistemática usando modelos de angiogénesis *in vitro* e *in vivo*

35 **[0180]** Los anticuerpos de la divulgación se pueden identificar sistemáticamente en ensayos de angiogénesis que se conocen en la técnica. Tales ensayos incluyen ensayos *in vitro* que miden sustitutos del crecimiento de vasos sanguíneos en células cultivadas o formación de estructuras vasculares a partir de explantes de tejido y ensayos *in vivo* que miden el crecimiento de vasos sanguíneos directa o indirectamente (Auerbach, R., *et al.* (2003). Clin Chem 49, 32-40, Vailhe, B., *et al.* (2001). Lab Invest 81, 439-452).

40

1. Modelos de angiogénesis *in vitro*

45 **[0181]** Los modelos *in vitro* que son adecuados para uso en la presente divulgación usan células endoteliales cultivadas o explantes de tejido y miden el efecto de agentes en respuestas de células "angiogénicas" o en la formación de estructuras de tipo capilar sanguíneo. Los ejemplos no limitantes de ensayos de angiogénesis *in vitro* incluyen, pero no se limitan a, migración y proliferación de células endoteliales, formación de tubos capilares, formación de brotes endoteliales, el ensayo de explante de anillo aórtico y el ensayo de arco aórtico de pollo.

2. Modelos de angiogénesis *in vivo*

50

[0182] Los agentes o anticuerpos *in vivo* que son adecuados para uso en la presente divulgación se administran por vía local o por vía sistémica en presencia o ausencia de factores de crecimiento (es decir, VEGF o angiopoyetina 1) y el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos se mide por observación directa o por medida de un marcador sustituto tal como contenido de hemoglobina o un indicador fluorescente. Los ejemplos no limitantes de ensayos de angiogénesis *in vitro* incluyen, pero no se limitan a, ensayo de membrana corioalantoica de pollo, el ensayo de angiogénesis de córnea, y el ensayo de tapón de Matrigel®.

55

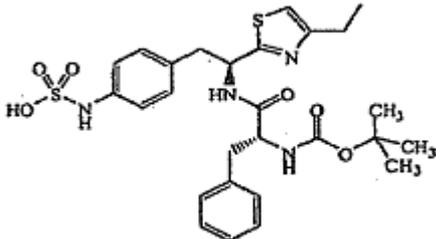
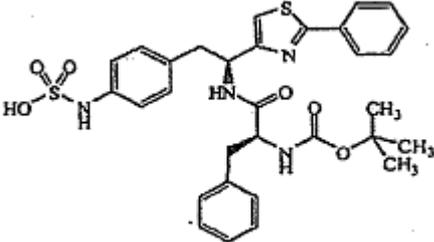
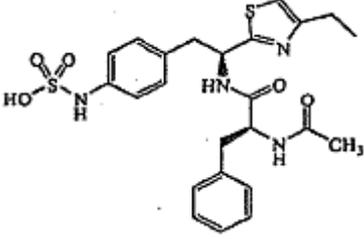
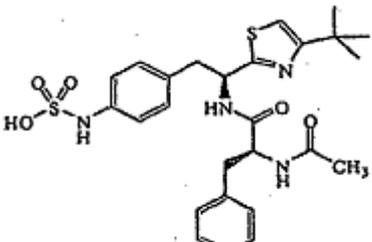
3. Procedimientos para Determinar la Vascularización de Tejido Isquémico.

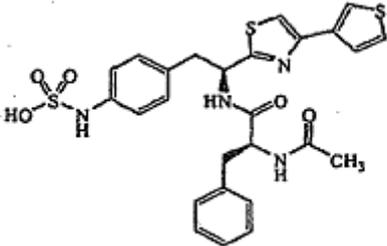
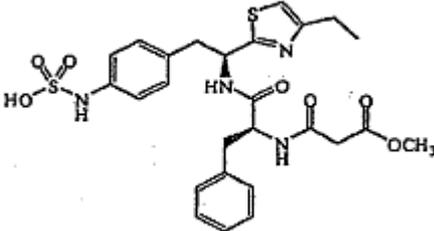
60 **[0183]** Están disponibles técnicas convencionales de rutina para determinar si un tejido está en riesgo de padecer lesión isquémica a partir de oclusión vascular no deseable. Por ejemplo, en la enfermedad del miocardio, estos métodos incluyen una diversidad de técnicas de formación de imágenes (por ejemplo, metodologías de radioindicación, rayos x, y MRI) y ensayos fisiológicos. Por lo tanto, se puede determinar fácilmente la inducción de la angiogénesis como un medio eficaz para prevenir o atenuar la isquemia en tejidos afectados por buen riesgo de
65 ser afectados por una oclusión vascular.

[0184] Una persona experta en la materia del uso de técnicas convencionales puede medir la vascularización del tejido. Ejemplos de medida de vascularización en un sujeto incluyen SPECT (tomografía computerizada por emisión de fotones individuales); PET (tomografía de emisión de positrones); MRI (formación de imágenes por resonancia magnética); y combinaciones de los mismos, por medida del flujo sanguíneo al tejido antes y después del 5 tratamiento. La angiografía se puede usar como una evaluación de la vascularidad macroscópica. La evaluación histológica se puede usar 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).

[0185] Los siguientes son ejemplos de actividad de HPTPβ (Cl_{50} μM) y PTP1B (Cl_{50} μM) que se enumeran a 10 continuación en el presente documento en la Tabla VIII.

TABLA VIII

Compuesto	HPTPβ	PTP1B
 <p>Ácido 4-((S)-2-((R)-2-(<i>tert</i>-butoxicarbonil)-3-fenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico</p>	0,004	7,12
 <p>Ácido 4-((S)-2-(S)-2-(<i>tert</i>-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido)-2-(2-feniltiazol-4-il)fenilsulfámico</p>	$< 5 \times 10^{-8}$	0,905
 <p>Ácido 4-((S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico</p>	0,001	1,97
 <p>Ácido 4-((S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-<i>tert</i>-butiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico</p>	0,0003	1,52

Compuesto	HPTPβ	PTP1B
 <p>Ácido 4-((S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-[4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il]etil)fenilsulfámico</p>	0,00024	1,16
 <p>Ácido 4-((S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-((S)-2-[2-(metoxicarbonil)-acetamido]-3-fenilpropanamido)etil)fenilsulfámico</p>	0,0003	0,299

[0186] El modelo de extremidad posterior de Rata se usa para evaluar las propiedades angiogénicas de los nuevos inhibidores de HPTPb. En concreto, para determinar si hay una mayor flujo de sangre a la región dependiente colateral de la pata después de la isquemia cuando el animal está en un estado estimulado de ejercicio. El 5 compuesto específico de referencia en este ejemplo es el Ácido (4-((S)-2-((S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico.

Modelo de Extremidad Posterior de Rata de Desarrollo Colateral

10 Selección de Animales

[0187] En un esfuerzo para controlar las variables que afectan a la ejecución de la carrera en rueda de andar, las ratas se familiarizan con el ejercicio en la rueda de andar (tmill) una semana antes de la cirugía. Esto consistía en la rata corriendo en la tmill durante tantas intermitentes de un total de cinco minutos al día a velocidades entre 20-25 15 m/s y una elevación de 7°. La experiencia anterior demostró que los animales que no corrieron bien durante el periodo de familiarización respondieron con mala calidad durante las determinaciones posteriores del flujo sanguíneo, posiblemente alterando las medidas de flujo sanguíneo colateral. En base a esa experiencia, las ratas que no respondieron bien durante el periodo de familiarización no se incluyen en este estudio.

20 Procedimientos Quirúrgicos

[0188] Se realiza una cirugía inicial para crear una isquemia de las extremidades posteriores e implantar bombas osmóticas básicamente tal como se ha descrito anteriormente con alteraciones menores. En resumen, en primer lugar se colocan ratas Sprague-Dawley macho adultas (peso de 340-390 gramos) en una cámara de inducción con un caudal O2 de 1 l/min e Isoflurano (ISO) al 2,5 %, la temperatura corporal se mantiene a través de una almohadilla de calefacción bajo la cámara. Después de la inducción, los animales se transfieren a una alfombrilla quirúrgica y se continúa con la anestesia a través de un circuito de no respiración del aire exhalado. Una lámpara de calentamiento se coloca por encima de la rata y se coloca una sonda rectal para controlar la temperatura corporal del animal. Las regiones de la ingle se recortan bilateralmente y se preparan alternando con frías de Betadine y alcohol (3 x) y se 30 coloca una gasa estéril sobre la rata. La arteria femoral izquierda se expone a través de una incisión en la piel y, posteriormente se une en dos posiciones a 1 cm de distancia; distal al ligamento inguinal y proximal a la arteria circunfleja femoral. La piel se cierra usando cualquiera de grapas para la piel o Vetbond. El mismo procedimiento se repite en el lado derecho. Los animales en los grupos de infusión Continua tenían una bomba Alzet 2ML2 (ya preparada) insertada en el espacio SubQ en sus espaldas que administraba 15 mg/kg/d o 5 mg/kg/ de Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico, o Vehículo dependiendo de los grupos de tratamiento. Los animales en el grupo de tratamiento con VEGF se sometieron a un procedimiento adicional para la colocación de una bomba osmótica (modelo N° 2004 de Alert™) en su cuello. Antes de la implantación, las bombas osmóticas se llenan con solución de VEGF165 a una dosis de 15 µg/kg/día, y se preparan durante la noche dentro de vasos de precipitado salinos estériles en un baño de agua (37 °C). Se unen catéteres de 40 PE50 estirados revestidos con PPG (Poli propilenglicol de Aldrich N° 20-235-5) usando técnica estéril y de acuerdo

con las instrucciones del fabricante la tarde antes de la cirugía. Para la colocación de la bomba, se hace una incisión para exponer la vena yugular derecha, un área se hace túnel SubQ desde el lado derecho del cuello hasta la parte posterior y la bomba se coloca en el bolsillo SubQ resultante. El recipiente se une con seda 4-0, se hace una incisión en el vaso correcto distal al nudo y el catéter de la bomba osmótica se cose hacia abajo (aprox. 2 cm) y se asegura con un segundo nudo. La piel se cierra de la misma manera que anteriormente.

Evaluación del Flujo Sanguíneo

Colocación del Catéter

10

[0189] Dos semanas después de la cirugía de ligadura, la rata se sometió a una segunda cirugía aguda para colocar catéteres alojados para medidas de microesferas. Las ratas se anestesian tal como se ha descrito anteriormente. El animal se rasura, se prepara, y se aplica crema EMLA en cada sitio de entrada. En primer lugar se hace una incisión longitudinal en la base ventral de la cola usando una cuchilla del 10. Un catéter PE 50 cónico se inserta aproximadamente 3 cm en la arteria ventral de la cola y se ancla en el sitio. A continuación, el extremo del catéter se envuelve alrededor de la cola y se hace túnel SubQ sobre la espalda, saliendo entre los omóplatos. Después de la canulación de la arteria de la cola, se hace una incisión en la línea media del cuello para exponer la arteria carótida izquierda para la canulación oclusiva. Un catéter PE 50 cónico se coloca 3 cm en la carótida y se hace túnel SubQ en el extremo distal, saliendo entre los omóplatos. El cuello se cierra, ya sea con grapas para piel o Vetbond y se aplica crema EMLA. El punto de salida se cierra alrededor de los catéteres de con una puntada de sutura con hilo en el bolsillo. Los extremos de los catéteres se cierran cauterizando y se deja que la rata se recupere de la anestesia durante al menos 4 horas.

15

20

Protocolo de rueda de andar y medidas de microesfera

25

[0190] Para las medidas del flujo sanguíneo, la rata se colocan en la rueda de andar y los catéteres se conectan a un tubo de extensión a través de conectores macho-macho de calibre 22. Para las extracciones de microesferas y medidas de la presión sanguínea, el catéter de la arteria de la cola se conecta a una jeringa (revestido con tween y heparina), que es "T" Ed a una bomba de extracción y un transductor de presión. El catéter de la carótida se usa para inyectar las microesferas. La rata comenzó a correr a una velocidad de 20 m/min y una elevación de 7°. Cuando lleva un minuto de carrera la bomba se activa a una velocidad de 0,5 ml/min, diez segundos más tarde se infunden 0,5 ml (1 x 10⁶ esferas/ml) de microesferas fluorescentes en la línea de la carótida seguido de una descarga de 0,5 ml durante 30 segundos. La bomba se ajusta para que separe a los 90 segundos. El tml se detiene, las líneas de extensión se sustituyen y las líneas del animal se descargan, y se deja que el animal descanse. La jeringa y las líneas se retiran de la bomba y la muestra de sangre de referencia se coloca en un tubo etiquetado para su procesamiento. Las líneas de extensión y la jeringa de extracción se lavan 3 veces con tween al 2 %, el residuo se vacía en el tubo de sangre de referencia. Una nueva jeringa y líneas se colocan en la bomba y el procedimiento se repite con el animal corriendo a una velocidad más rápida, (25 m/min) y se inyecta una microesfera de color diferente. A la finalización de la segunda carrera, el animal se sacrifica con 0,3 ml de Butanasia.

30

35

40

Recogida y Análisis de Tejido

[0191] Después de la eutanasia, se retiran los tejidos, se recortan, se pesan, se registran, y se colocan en tubos marcados para su procesamiento. Las muestras son tal como sigue a continuación tanto para el lado izquierdo como para el derecho; Sóleo, Plantar, Gastroc, Cuads Red, y Riñones. Las muestras de sangre se digieren con 0,75 ml de KOH 16 N durante una noche. el tejido se digieren con 5 ml de KOH 4 N durante una noche. A continuación, las muestras se filtran al vacío usando filtros de policarbonato de 8 micrómetros, y el papel de filtro se coloca en un vial marcado con 1 ml de acetato de 2-etoxietilo (2EEA). Después de digestión durante una noche, las muestras se leen usando una placa de polipropileno de color negro en un fluorímetro ajustado en longitudes de onda de 495-506 y 534-552. Se pipetearon exactamente 270 ml de muestra en cada pocillo. Cualquier necesidad adicional de diluciones se anota en la hoja de datos del animal y se corrige para la fluorescencia de datos sin procesar. Los datos sin procesar se convierten a flujo sanguíneo en términos de ml/min/100 g de tejido mediante la ecuación $\left(\frac{\text{Fluorescencia del Tejido} / \text{Peso del Tejido en g}}{\text{Fluorescencia de Sangre de Referencia} / \text{Tasa de extracción de sangre en ml/min}}\right) * 100 \text{ g}$. Los valores del flujo para tejidos de la pierna izquierda y derecha se promedian en conjunto para crear un valor para cada animal, siempre y cuando se presente una distribución uniforme entre los riñones.

45

50

55

[0192] En este estudio, los grupos de tratamiento con VEGF presentaron la mejora significativa esperada en el flujo sanguíneo de GPS a través de los grupos de control de Vehículo. En términos de los datos hemodinámicos, la única diferencia significativa entre cualquiera de los grupos se observa en las presiones sanguíneas de los grupos de tratamiento. Estas presiones son en realidad inferiores que en los grupos de VEGF y/o Vehículo, lo que sugiere que las presiones de perfusión al GPS también serían ligeramente bajas. Esto significa que cualquier cambio medido en el flujo sanguíneo es real y no sólo un artefacto de cálculo. La sangre fluye desde el Infusión Continua SubQ, mostró una mejora significativa en el flujo sanguíneo de la Pantorrilla, en comparación con el vehículo para ambas dosis (5 mg/kg/d y 15 mg/kg/d) del compuesto. Los datos también revelaron que la dosis más baja (5 mg/kg/d) no provocaba

60

65

una respuesta máxima de VEGF, lo que sugiere una posible dependencia de la dosis con este compuesto.

[0193] Los resultados de este experimento se resumen a continuación en el presente documento.

TABLA IX

Presión Sanguínea y Ritmo Cardíaco					
VEGF 15 µg/kg/d	Infusión SubQ Continua			Valor p de ANOVA	
	Vehículo	Baja de 5 mg/kg/d	Elevada de 15 mg/kg/d		
Presión Sanguínea					
Antes del Ejercicio	146 ± 2,5	141 ± 3,1	132 ± 3,9†	137 ± 4,5	NS
Ejercicio	156 ± 2,3	151 ± 4,6	142 ± 3,2†	144 ± 4,±	NS
Después del Ejercicio	149 ± 2,8	148 ± 5,3	135 ± 3,1	133 ± 3,7*†	< 0,05
Ritmo Cardíaco					
Antes del Ejercicio	452 ± 29,5	463 ± 18,1	429 ± 19,8	428 ± 13,5	NS
Ejercicio	489 ± 10,0	577 ± 15,2	487 ± 10,1	456 ± 13,0	NS
Después del Ejercicio	476 ± 18,1	468 ± 15,9	465 ± 18,8	462 ± 14,8	NS
N	10	8	10	10	

Los datos se expresan como media ± SE . Análisis de ANOVA usando ensayo de Tukey * significativamente diferente del Vehículo,
†significativamente diferente p < 0,05 frente a VEGF

5

TABLA X

Flujo Sanguíneo y Peso Corporal					
VEGF 15 µg/kg/d	Infusión SubQ Continua			Valor p de ANOVA	
	Vehículo	Baja de 5 mg/kg/d	Elevada de 15 mg/kg/d		
Flujo Sanguíneo					
Durante el ejercicio					
Pantorrilla (GPS)					
Riñón	76 ± 1,1*	53 ± 1,4	69 ± 2,0*†	75 ± 1,7*	< 0,001
	296 ± 32,3	248 ± 24,9	318 ± 30,1	319 ± 37,9	NS
Pesos					
Peso corporal inicial	372 ± 3,6	69 ± 2,7	365 ± 4,8	364 ± 4,8	NS
Peso corporal final	421 ± 5,5	411 ± 5,5	413 ± 5,6	409 ± 5,5	NS
N	10	8	9	8	

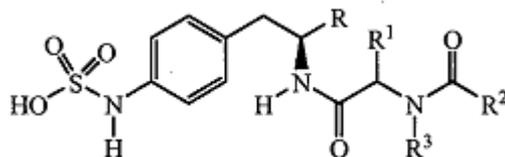
Los datos se expresan como media ± SE . Análisis de ANOVA usando ensayo de Tukey * significativamente diferente del Vehículo,
†significativamente diferente p < 0,05 frente a VEGF

[0194] No se debe entender que las dimensiones y valores que se desvelan en el presente documento se limitan estrictamente a los valores numéricos exactos mencionados. En su lugar, a menos que se indique de otro modo, cada una de tal dimensión pretende indicar tanto el valor mencionado como un intervalo funcionalmente equivalente que rodea a ese valor. Por ejemplo, una dimensión desvelada como "40 mm" pretende indicar "aproximadamente 40 mm".

10

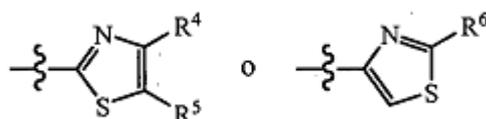
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



5

donde R es una unidad de tiazolilo sustituido o sin sustituir que tiene la fórmula:



10

cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente entre:

i) hidrógeno, metilo o etilo; o

15

ii) cuando R⁵ es hidrógeno y R⁴ es alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado, o cíclico sustituido o sin sustituir, dichas sustituciones se seleccionan entre -N(R¹¹)₂, -OR¹¹, flúor, cloro, bromo e yodo, cada R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;

iii) fenilo sustituido o sin sustituir; o

20

iv) heteroarilo de 5 miembros o de 6 miembros sustituido o sin sustituir,

donde al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, o azufre; o

R⁴ y R⁵ se pueden tomar en conjunto para formar un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos;

25

dichas sustituciones se seleccionan independientemente entre una o más unidades de alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado, o cíclico, halógeno, hidroxilo, o ciano; o se seleccionan entre -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, y -CH₂OCH₂CH₂CH₃; o se seleccionan entre -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, y -CH₂NH(CH₂CH₃);

R⁶ es una unidad seleccionada entre:

30

i) hidrógeno;

ii) alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado, o cíclico sustituido o sin sustituir;

iii) fenilo sustituido o sin sustituir donde las unidades de fenilo sustituidas se seleccionan entre 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo; o

35

iv) heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros sustituido o sin sustituir,

donde al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, o azufre;

dichas sustituciones se seleccionan independientemente entre una o más unidades de alquilo C₁-C₆ lineal,

40

ramificado, o cíclico, halógeno, hidroxilo, o ciano; o se seleccionan entre -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, y -CH₂OCH₂CH₂CH₃; o se seleccionan entre -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, y -CH₂NH(CH₂CH₃);

R¹ se selecciona entre:

45

i) hidrógeno;

ii) alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

iii) fenilo sustituido o sin sustituir; o

iv) bencilo sustituido o sin sustituir;

dichas sustituciones se seleccionan independientemente entre una o más unidades de alquilo C₁-C₆ lineal,

50

ramificado, o cíclico, halógeno, hidroxilo, o ciano; o se seleccionan entre -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, y -CH₂OCH₂CH₂CH₃; o se seleccionan entre -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, y -CH₂NH(CH₂CH₃);

R² se selecciona entre:

55

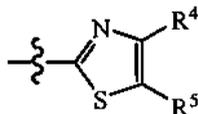
i) alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; o

ii) alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; o

5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R tiene la fórmula:



10

R⁵ es hidrógeno y R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado, o cíclico sustituido o sin sustituir, o fenilo sustituido o sin sustituir.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde R⁴ es -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃,
 15 -CH₂Cl, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NH(CH₂CH₃),
 2,2-difluorociclopropilo, 2-metoxiciclohexilo, 4-cloro-ciclohexilo, fenilo, 3,4-dimetilfenilo, 4-*tert*-butilfenilo, 4-
 ciclopropilfenilo, 4-dietilaminofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-metoxifenilo, 4-(difluorometoxi)fenilo, 4-
 (trifluorometoxi)fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo,
 [1,2,3]triazol-4-ilo, [1,2,3]triazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirrol-2-ilo,
 20 pirrol-3-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo,
 [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-
 ilo, isotiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-5-ilo, o [1,3,4]tiadiazol-2-ilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁶ es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-
 25 butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *tert*-butilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo,
 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-
 ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-4-ilo, [1,2,3]triazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-5-ilo, imidazol-2-ilo,
 imidazol-4-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-
 ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo,
 30 isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-5-
 ilo, o [1,3,4]tiadiazol-2-ilo.

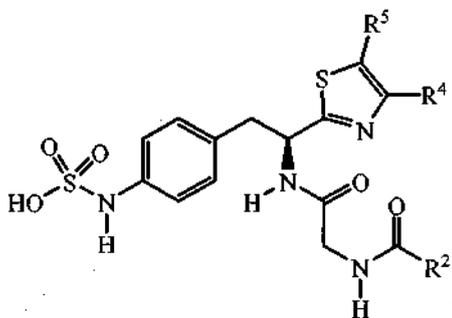
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es hidrógeno, *iso*-propilo, o bencilo.

35 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ es hidrógeno o metilo.

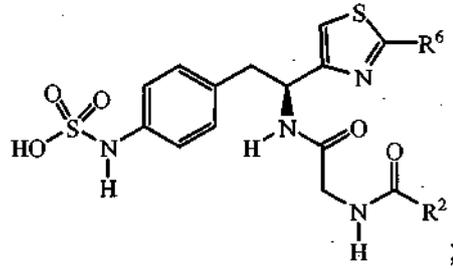
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R³ es hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula:

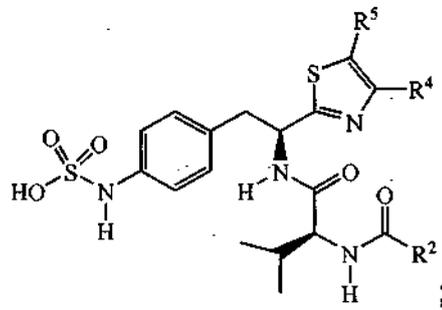
i)



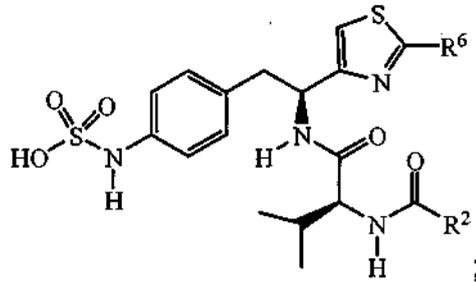
ii)



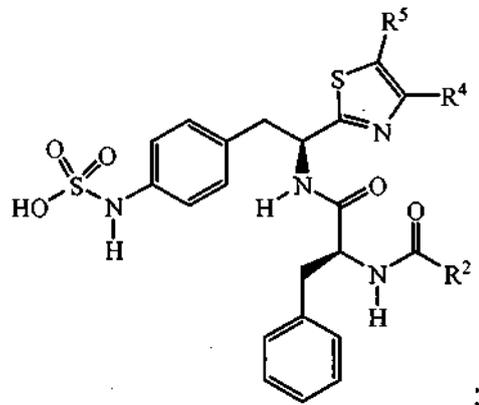
iii)



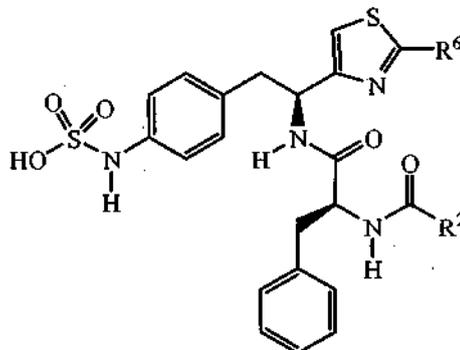
iv)



v)



vi)



donde R² se selecciona entre:

- 5 i) alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; o
ii) alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado;

cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente entre:

- 10 i) hidrógeno, metilo o etilo; o
ii) cuando R⁵ es hidrógeno, R⁴ es alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado, o cíclico sustituido o sin sustituir;
iii) fenilo sustituido o sin sustituir;
iv) heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros sustituido o sin sustituir,
15 en el que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, o azufre; o

R⁴ y R⁵ se pueden tomar en conjunto para formar un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos; dichas sustituciones se seleccionan independientemente entre una o más unidades de alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado, o cíclico, halógeno, hidroxilo, o ciano, o se seleccionan entre -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃,
20 -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, y -CH₂OCH₂CH₂CH₃; o se seleccionan entre -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, y -CH₂NH(CH₂CH₃); y
R⁶ se selecciona entre:

- 25 i) hidrógeno;
ii) alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado, o cíclico sustituido o sin sustituir;
iii) fenilo sustituido o sin sustituir en el que las unidades de fenilo sustituido se seleccionan entre 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo; o
30 iv) heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros sustituido o sin sustituir, en el que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, o azufre;

dichas sustituciones se seleccionan independientemente entre una o más unidades de alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado, o cíclico, halógeno, hidroxilo, o ciano, o se seleccionan entre -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃,
35 -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, y -CH₂OCH₂CH₂CH₃; o se seleccionan entre -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, y -CH₂NH(CH₂CH₃).

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:

- 40 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
Ácido 4-(((S)-2-[(R)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(tiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-metiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
45 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-propiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(4-*tert*-butiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(4-ciclohexiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
50 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(4-etil-5-metiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-

- il]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-il]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonil-amino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 5 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(metoxi-metil)tiazol-2-il]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-(4-(etoxicarbonil)tiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(5-feniltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-(4-*terc*-butiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 10 Ácido 4-(((S)-2-(4-Etil-5-feniltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[4-(4-clorofenil)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-feniltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
 15 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropionamido]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-(5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*d*]tiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 20 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]tiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[4-(5-Clorotiofen-2-il)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(etoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
 25 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(2-etiltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(2-metiltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-(2-etiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-(2-isopropiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 30 Ácido 4-(((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[2-[(4-clorofenilsulfonil)metil]tiazol-4-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[2-(*terc*-butilsulfonilmetil)tiazol-4-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropionamido]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
 35 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[2-(3-clorotiofen-2-il)tiazol-4-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(3-metiltiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
 40 Ácido 4-(((S)-2-(2-(furan-2-il)tiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(2-metiltiazol-4-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(2-pirazina-2-il)tiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico
 45 Ácido 4-(((S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-*terc*-butiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-[4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
 50 Ácido 4-(((S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanamido]-etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-(4- -2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-4-metilpentan-amido]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-[2-(metoxicarbonilamino)acetamido]-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 55 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
 Ácido 4-(((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-4-metilpentanamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenil-sulfámico;
 Ácido (S)-4-{2-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acetamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}-fenilsulfámico.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde los compuestos son sales que comprenden aniones 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.

11. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre retinopatía diabética, degeneración macular, cáncer,

anemia de células falciformes, sarcoidosis, sífilis, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, enfermedad obstructiva de la carótida, uveítis/vitritis crónica, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía del prematuro, enfermedad de Eales, enfermedad de Behcet, infecciones que causan una retinitis o coroiditis, histoplasmosis ocular supuesta, enfermedad de Best,
5 miopía, foveas ópticas, enfermedad de Stargardt, pars planitis, desprendimiento de retina crónico, síndrome de hiperviscosidad, toxoplasmosis, complicaciones por traumatismo y posteriores al uso de láser, enfermedades asociadas con rubeosis, vitreorretinopatía proliferativa, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, sarcoidosis, artritis reumatoide, hemangiomas, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, o telangiectasia hemorrágica hereditaria, tumores sólidos o transmitidos por la sangre, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, isquemia del
10 músculo esquelético y del miocardio, apoplejía, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica, enfermedad de las arterias coronarias.

12. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para preparar un medicamento para la regulación de la angiogénesis, vascularización de tejido isquémico, estimulación del crecimiento de
15 sustituciones de injerto de piel, o estimulación de la reparación del tejido en el contexto de procedimiento de regeneración tisular guiada (GTR).

13. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para uso para el tratamiento de una afección elegida entre retinopatía diabética, degeneración macular, cáncer, anemia de células falciformes, sarcoidosis, sífilis,
20 pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, enfermedad obstructiva de la carótida, uveítis/vitritis crónica, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía del prematuro, enfermedad de Eales, enfermedad de Behcet, infecciones que causan una retinitis o coroiditis, histoplasmosis ocular supuesta, enfermedad de Best, miopía, foveas ópticas, enfermedad de Stargardt, pars planitis, desprendimiento de retina crónico, síndrome de hiperviscosidad, toxoplasmosis, complicaciones por
25 traumatismo y posteriores al uso de láser, enfermedades asociadas con rubeosis, y vitreorretinopatía proliferativa. vitreorretinopatía proliferativa, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, sarcoidosis, artritis reumatoide, hemangiomas, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, o telangiectasia hemorrágica hereditaria, tumores sólidos o transmitidos por la sangre, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, isquemia del músculo esquelético y del
30 miocardio, apoplejía, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica, enfermedad de las arterias coronarias.

14. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para uso para la regulación de la angiogénesis, vascularización de tejido isquémico, estimulación del crecimiento de sustituciones de injerto de piel, o estimulación de la reparación del tejido en el contexto de procedimiento de regeneración tisular guiada (GTR).