

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 392**

51 Int. Cl.:

**C07D 263/32** (2006.01) **A61K 31/425** (2006.01)

**C07D 277/28** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

**C07D 277/30** (2006.01)

**C07D 277/42** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 417/04** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61K 31/422** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2007 E 07809908 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015 EP 2038265**

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

30 Prioridad:

**27.06.2006 US 816731 P**

**27.06.2006 US 816730 P**

**27.06.2006 US 816825 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.04.2015**

73 Titular/es:

**AERPIO THERAPEUTICS INC. (100.0%)**

**9987 Carver Road, Suite 420**

**Cincinnati, OH 45242, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**ZEA CHECA, Bernabé**

**ES 2 534 392 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 Técnico

[0001] La presente divulgación se refiere a compuestos que son eficaces como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β) mediante los cuales se regula la angiogénesis. Adicionalmente, la presente divulgación se refiere a composiciones que comprenden uno o más inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β) y a métodos para regular la angiogénesis.

## Antecedentes

[0002] La angiogénesis, el proceso de germinación 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 cubren los vasos sanguíneos y su medio circundante. En las fases iniciales de la angiogénesis, los tejidos o las células tumorales producen y secretan factores de crecimiento proangiogénicos en respuesta a estímulos ambientales, tales como hipoxia. Estos factores se difunden a células endoteliales adyacentes y estimulan a receptores, lo que conduce a la producción y secreción de proteasas que degradan la matriz extracelular circundante. Las células endoteliales activadas comienzan a migrar y a proliferar en el tejido circundante hacia la fuente de estos factores de crecimiento (Bussolino, F., *Trends Biochem. Sci.*, 22, 251-256, (1997)). Después, las células endoteliales detienen la proliferación y se diferencian en estructuras tubulares, que es la primera etapa en la formación de vasos sanguíneos maduros, estables. Posteriormente, células periendoeliales, tales como pericitos y células de la musculatura lisa, se acumulan en los vasos recién formados en una etapa posterior hacia la maduración de los vasos.

[0003] La angiogénesis está regulada por un equilibrio de factores pro- y anti- angiogénicos de origen natural. El factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento de fibroblastos y la angiopoyetina, representan algunos de los muchos posibles factores de crecimiento pro-angiogénicos. Estos ligandos se unen a sus tirosina quinazas receptoras respectivas en la superficie de las células endoteliales y transducen señales que promueven la migración y proliferación celular. Aunque se han identificado muchos factores reguladores, los mecanismos moleculares de este proceso aún no se conocen por completo.

[0004] Existen muchas patologías activadas por angiogénesis persistente no regulada o regulada inadecuadamente. En dichas patologías, la angiogénesis no regulada o incorrectamente regulada puede causar una enfermedad particular o agravar una afección patológica existente. Por ejemplo, la neovascularización ocular se ha implicado como la causa más común de ceguera y es la base de la patología de aproximadamente 20 enfermedades oculares. En determinadas condiciones previamente existentes, tales como 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 son también dependientes 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 observado que los tumores que aumentan a más de 2 mm de diámetro deben obtener su propio aporte sanguíneo y lo hacen induciendo el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos capilares. Después que estos nuevos vasos sanguíneos comienzan a embeberse en el tumor, proporcionan nutrientes y factores de crecimiento esenciales para el crecimiento del tumor así como medios para que las células tumorales entren en la circulación y la metástasis se extienda a sitios distantes, tales como el hígado, los pulmones o huesos (Weidner, *NewEng. J. Med.*, 324, 1, 1-8 (1991)). Cuando se usan como fármacos en animales portadores de tumores, los inhibidores naturales de la angiogénesis pueden impedir el crecimiento de tumores pequeños (O'Reilly et al., *Cell*, 79, 315-28 (1994)). En algunos protocolos, la aplicación de dichos inhibidores conduce a regresión tumoral y latencia incluso después de cesar el tratamiento (O'Reilly et al., *Cell*, 88, 277-85 (1997)). Además, el aporte de inhibidores de angiogénesis a determinados tumores puede potenciar su respuesta contra otros regímenes terapéuticos (Teischer et al., *Int J. Cancer*, 57, 920-25 (1994)).

[0005] Aunque muchas patologías están activadas por angiogénesis persistente no regulada o regulada inadecuadamente, algunas patologías pueden tratarse aumentando la angiogénesis. El crecimiento y la cicatrización tisular son eventos biológicos en los que se produce proliferación celular y angiogénesis. Por tanto un importante aspecto de la cicatrización de heridas es la revascularización del tejido dañado por angiogénesis.

[0006] Las heridas crónicas, no cicatrizantes, son una causa principal de morbilidad prolongada en la población humana anciana. Este es especialmente el caso de pacientes postrados en cama o diabéticos que desarrollan úlceras de piel graves, no cicatrizantes. En muchos de estos casos, el retraso de la cicatrización es el resultado de un aporte sanguíneo inadecuado, bien como resultado de una presión continua o de un bloqueo vascular. La mala circulación capilar, debida a la aterosclerosis de pequeñas arterias o a la estasis venosa, contribuye a no poder

cicatrizan el tejido dañado. Dichos tejidos a menudo están infectados con microorganismos que proliferan sin resistencia al sistema de defensa innato del organismo que requiere tejido bien vascularizado para eliminar eficazmente los organismos patógenos. Como resultado, la mayor parte de la intervención terapéutica se centra en la recuperación del flujo sanguíneo en los tejidos isquémicos permitiendo de este modo el acceso de nutrientes y factores inmunológicos al sitio de la herida.

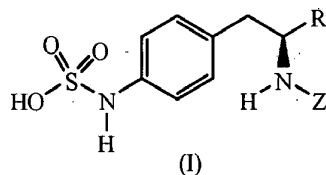
**[0007]** Las lesiones ateroscleróticas en grandes vasos pueden causar isquemia tisular que puede mejorarse modulando el crecimiento de vasos sanguíneos en el tejido afectado. Por ejemplo, las lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias pueden causar angina de pecho e infarto de miocardio, que podrían evitarse si se recuperase el flujo sanguíneo estimulando el crecimiento de arterias colaterales. De manera similar, las lesiones ateroscleróticas en las grandes arterias que dan suministro a las piernas pueden causar isquemia en el músculo esquelético que limita la movilidad y, en algunos casos, requiere amputación, que también puede evitarse mejorando el 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 pequeños vasos sanguíneos, tales como arteriolas y capilares. Estos pequeños vasos sanguíneos son importantes para el aporte de oxígeno y nutrientes. Una disminución en el número y densidad de estos vasos contribuye a consecuencias de hipertensión y diabetes adversas, incluyendo claudicación, úlceras isquémicas, hipertensión acelerada y disfunción renal. Estos trastornos comunes y muchas otras dolencias menos comunes, tales como la enfermedad de Burger, pueden mejorarse aumentando el número y la densidad de pequeños vasos sanguíneos usando terapia angiogénica.

**[0009]** Se ha sugerido que un medio para regular la angiogénesis es tratar a pacientes con un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP- $\beta$ ) (Krueger et al., EMBO J., 9, (1990)) y, por lo tanto, para satisfacer esta necesidad se han preparado los compuestos de la presente divulgación. El documento US2004167183 desvela compuestos que son eficaces en el tratamiento de trastornos, tales como la diabetes, mediados por la proteína tirosina fosfatasa (PTPasa). Aquellos compuestos se diferencian de los compuestos de la fórmula I presente en cuanto a Z y R.

### 30 Sumario

**[0010]** La presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la Fórmula (I) como se muestra a continuación:



35

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que los grupos R y Z son como se define en las reivindicaciones. Se ha descubierto que los compuestos de Fórmula (I), y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, son inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP- $\beta$ ), y por lo tanto capaces de regular la angiogénesis en seres humanos, y de tratar también diversas enfermedades que incluyen, pero sin limitación, retinopatía diabética, degeneración macular, cáncer, anemia falciforme, sarcoidosis, sífilis, seudoxantoma 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, presunta histoplasmosis ocular, enfermedad de Best, miopía, fosas ópticas, enfermedad de Stargardt, pars planitis, desprendimiento de retina crónico, síndrome de hiperviscosidad, toxoplasmosis, traumatismo y complicaciones post-láser, enfermedades asociadas con rubeosis y vitreoretinopatía proliferativa, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, soriasis, sarcoidosis, artritis reumatoide, hemangiomas, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, telangiectasia hemorrágica hereditaria, tumores sólidos o transmitidos por sangre y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, isquemia miocárdica y músculo-esquelética, ictus, arteriopatía coronaria, enfermedad vascular periférica y enfermedad arterial coronaria.

**[0011]** La presente divulgación se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0012]** La presente divulgación también se refiere a métodos para controlar la angiogénesis, y por lo tanto proporcionar un tratamiento para enfermedades afectadas por angiogénesis, comprendiendo dichos métodos administrar a un ser humano una cantidad eficaz de uno o más compuestos que tienen la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se desvela en el presente documento.

**Descripción detallada**

**[0013]** En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen a continuación, se hará referencia a varias expresiones, que se definirán para que tengan los siguientes significados:

5

Todos los porcentajes, relaciones y proporciones en el presente documento son en peso, a menos que se especifique otra cosa. Todas las temperaturas son en grados Celsius (°C) a menos que se especifique otra cosa.

**[0014]** 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.

**[0015]** A lo largo de toda la descripción y las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, el término "comprender" y otras formas del término, tales como "que comprende" y "comprende", se refiere a que incluye, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros o etapas.

**[0016]** Como se usa en la descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una" y "el", "la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "una composición" incluye mezclas de dos o más de dichas composiciones.

**[0017]** "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

25

**[0018]** 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 varios 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.

**[0019]** Una unidad orgánica puede tener, por ejemplo, 1-26 átomos de carbono, 1-18 átomos de carbono, 1-12 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono o 1-4 átomos de carbono. A menudo los radicales orgánicos tienen hidrógeno unido a al menos algunos de los átomos de carbono del radical orgánico. Un ejemplo, de un radical orgánico que no comprende ningún átomo inorgánico 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. Los ejemplos de radicales orgánicos incluyen un radical alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino mono-sustituido, amino di-sustituido, aciloxi, ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamido, alquilcarboxamido sustituido, dialquilcarboxamido, dialquilcarboxamido sustituido, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterocíclicos o radicales heterocíclicos sustituidos, en los que los términos se definen en otra parte en el presente documento. Unos pocos ejemplos de radicales orgánicos que incluyen heteroátomos incluyen radicales alcoxi, radicales trifluorometoxi, radicales acetoxi, radicales dimetilamino.

**[0020]** Las unidades alquilo lineal, ramificado o cíclico sustituido y sin sustituir incluyen los siguientes ejemplos: metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), n-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), ciclopropilo (C<sub>3</sub>), n-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>), *terc*-butilo (C<sub>4</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>), ciclohexilo (C<sub>6</sub>); mientras que ejemplos de alquilo lineal, ramificado o cíclico sustituido incluyen hidroximetilo (C<sub>1</sub>), clorometilo (C<sub>1</sub>), trifluorometilo (C<sub>1</sub>), aminometilo (C<sub>1</sub>), 1-cloroetilo (C<sub>2</sub>), 2-hidroxietilo (C<sub>2</sub>), 1,2-difluoroetilo (C<sub>2</sub>), 2,2,2-trifluoroetilo (C<sub>3</sub>), 3-carboxipropilo (C<sub>3</sub>), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C<sub>4</sub>).

**[0021]** Alquenilo lineal, ramificado o cíclico sustituido y sin sustituir incluye etenilo (C<sub>2</sub>), 3-propenilo (C<sub>3</sub>), 1-

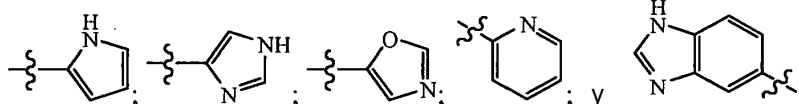
propenilo (también 2-metiletlenilo) (C<sub>3</sub>), isopropenilo (también 2-metiletlen-2-ilo) (C<sub>3</sub>), buten-4-ilo (C<sub>4</sub>); los ejemplos de alqueno lineal o ramificado sustituido incluyen 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo) (C<sub>2</sub>), 4-hidroxi-1-buteno (C<sub>4</sub>), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C<sub>9</sub>), 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C<sub>9</sub>).

- 5 **[0022]** Alqueno lineal o ramificado sustituido y sin sustituir incluye etinilo (C<sub>2</sub>), prop-2-ino (también propargilo) (C<sub>3</sub>), propin-1-ilo (C<sub>3</sub>) y 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C<sub>7</sub>); los ejemplos de alqueno lineal o ramificado sustituido incluyen, 5-hidroxi-5-metilhex-3-ino (C<sub>7</sub>), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C<sub>8</sub>), 5-hidroxi-5-etilhept-3-ino (C<sub>9</sub>).

**[0023]** El término "arilo" como se usa en el presente documento, representa anillos orgánicos que consisten únicamente en un sistema anular de carbono plano conjugado con electrones pi deslocalizados, cuyos ejemplos incluyen fenilo (C<sub>6</sub>), naftileno-1-ilo (C<sub>10</sub>), naftileno-2-ilo (C<sub>10</sub>). Los anillos arilo pueden tener uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por otro radical orgánico o inorgánico. Los ejemplos de anillos arilo sustituido incluyen: 4-fluorofenilo (C<sub>6</sub>), 2-hidroxifenilo (C<sub>6</sub>), 3-metilfenilo (C<sub>6</sub>), 2-amino-4-fluorofenilo (C<sub>6</sub>), 2-(*N,N*-dietilamino)fenilo (C<sub>6</sub>), 2-cianofenilo (C<sub>6</sub>), 2,6-di-*tert*-butilfenilo (C<sub>6</sub>), 3-metoxifenilo (C<sub>6</sub>), 8-hidroxi-naftileno-2-ilo (C<sub>10</sub>), 4,5-dimetoxinaftileno-1-ilo (C<sub>10</sub>) y 6-cianonaftileno-1-ilo (C<sub>10</sub>).

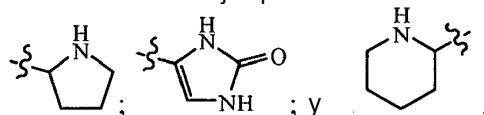
**[0024]** El término "heteroarilo" representa un sistema anular aromático que tiene de 5 a 10 átomos. Los anillos pueden ser un anillo sencillo, por ejemplo, un anillo que tiene 5 o 6 átomos en el que al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo a nitrógeno, oxígeno o azufre. O "heteroarilo" puede representar un sistema anular condensado que tiene de 8 a 10 átomos en el que al menos uno de los anillos es un anillo aromático y al menos un átomo del anillo aromático es un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

**[0025]** Los siguientes son ejemplos de anillos heteroarilo de acuerdo con la presente divulgación:



25

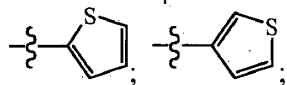
**[0026]** El término "heterocíclico" representa un sistema anular que tiene de 3 a 10 átomos en el que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo para nitrógeno, oxígeno o azufre. Los anillos pueden ser anillos sencillos, anillos condensados o anillos bicíclicos. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen:



30

**[0027]** Cada uno de los anillos heteroarilo o heterocíclicos que se han mencionado anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustitutos para hidrógeno como se describe adicionalmente en el presente documento.

- 35 **[0028]** A lo largo de 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 heteroarilo que tienen las fórmulas respectivas:



mientras que al nombrar los compuestos de la presente divulgación, la nomenclatura química para estos restos se escribe típicamente "tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo" respectivamente. En el presente documento, las expresiones "tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo" se usan al describir estos anillos como unidades o restos que constituyen los compuestos de la presente divulgación únicamente para hacerlos unívocos para el experto en la técnica a cuyos anillos se hace referencia en el presente documento.

**[0029]** El término "sustituido" se usa a lo largo de la memoria descriptiva. El término "sustituido" se define en el presente documento como "un resto hidrocarbilo, ya sea acíclico o cíclico, que tiene uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por un sustituyente o varios sustituyentes como se define a continuación en el presente documento". La unidades, cuando son sustituyentes para los átomos de hidrógeno son capaces de reemplazar un átomo de hidrógeno, dos átomos de hidrógeno, o tres átomos de hidrógeno de un resto hidrocarbilo a la vez. Además, estos sustituyentes pueden reemplazar dos átomos de hidrógeno en dos carbonos adyacentes para formar dicho sustituyente, un nuevo resto o una unidad. Por ejemplo, una unidad sustituida que requiere un único reemplazo del átomo de hidrógeno incluye halógeno, hidroxilo. Un reemplazo de dos átomos de hidrógeno incluye carbonilo, oximino. Un reemplazo de dos átomos de hidrógeno a partir de átomos de carbono adyacentes incluye epoxi. Un reemplazo de tres átomos de hidrógeno incluye ciano. El término sustituido se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva para indicar que un resto hidrocarbilo, entre otros, un anillo aromático, una cadena alquilo; pueden tener uno o más de los átomos de hidrógeno reemplazados por un sustituyente. Cuando se describe un resto como "sustituido", puede reemplazarse 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 alquilo C<sub>8</sub> sustituido", 3-guanidinopropilo es una "unidad alquilo C<sub>3</sub> sustituido," y 2-carboxipiridinilo es una "unidad heteroarilo sustituido".

**[0030]** Los siguientes son ejemplos de unidades que pueden sustituir átomos de hidrógeno en una unidad:

- 5
- i) alquilo, alqueno y alquino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> lineal, ramificado o cíclico; por ejemplo, metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), etenilo (C<sub>2</sub>), etinilo (C<sub>2</sub>), n-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), ciclopropilo (C<sub>3</sub>), 3-propenilo (C<sub>3</sub>), 1-propenilo (también 2-metiletenilo) (C<sub>3</sub>), isopropenilo (también 2-metilen-2-ilo) (C<sub>3</sub>), prop-2-ino (también propargilo) (C<sub>3</sub>), propin-1-ilo (C<sub>3</sub>), n-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>), *terc*-butilo (C<sub>4</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), buten-4-ilo (C<sub>4</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>), ciclohexilo (C<sub>6</sub>);
- 10
- ii) arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o sin sustituir; por ejemplo, fenilo, naftilo (también denominado en el presente documento como naftilen-1-ilo (C<sub>10</sub>) o naftilen-2-ilo (C<sub>10</sub>);
- iii) anillos heterocíclicos C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o sin sustituir; como se describe a continuación en el presente documento;
- 15
- iv) anillos heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o sin sustituir; como se describe a continuación en el presente documento;
- v)  $-(CR^{14a}R^{14b})_zOR^{13}$ ; por ejemplo, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- vi)  $-(CR^{14a}R^{14b})_zC(O)R^{13}$ ; por ejemplo, -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- 20
- vii)  $-(CR^{14a}R^{14b})_zC(O)OR^{13}$ ; por ejemplo, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- viii)  $-(CR^{14a}R^{14b})_zC(O)N(R^{13})_2$ ; por ejemplo, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- ix)  $-(CR^{14a}R^{14b})_zN(R^{13})_2$ ; por ejemplo, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);
- 25
- x) halógeno; -F, -Cl, -Br e -I;
- xi)  $-(CR^{14a}R^{14b})_zCN$ ;
- xii)  $-(CR^{14a}R^{14b})_zNO_2$ ;
- xiii) -CH<sub>j</sub>X<sub>k</sub>; en la que X es halógeno, j es de 0 a 2, j + k = 3; por ejemplo, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub> o -CBr<sub>3</sub>;
- 30
- xiv)  $-(CR^{14a}R^{14b})_zSR^{13}$ ; -SH, -CH<sub>2</sub>SH, -SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;
- xv)  $-(CR^{14a}R^{14b})_zSO_2R^{13}$ ; -SO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; y
- xiii)  $-(CR^{14a}R^{14b})_zSO_3R^{13}$ ; por ejemplo, -SO<sub>3</sub>H, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

en los que cada R<sup>13</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir, fenilo, bencilo; o dos unidades R<sup>13</sup> pueden tomarse juntas para formar un anillo que comprende 3-7 átomos; cada uno de R<sup>14a</sup> y R<sup>14b</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; el índice p es de 0 a 4.

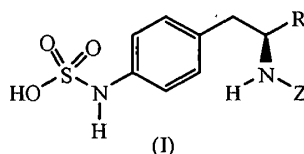
**[0031]** La presente divulgación aborda diversas necesidades médicas insatisfechas, entre otras:

- 40
- 1) Proporcionar composiciones eficaces como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β); y por lo tanto proporcionar un método para regular la angiogénesis en un trastorno, enfermedad, dolencia o afección en la que la angiogénesis es elevada;
- 45
- 2) Proporcionar composiciones eficaces como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β); y por lo tanto proporcionar un método para regular la angiogénesis en un trastorno, enfermedad, dolencia o afección; y
- 50
- 3) Proporcionar composiciones eficaces como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β); y por lo tanto proporcionar un método para regular la angiogénesis en un trastorno, enfermedad, dolencia o afección en la que la angiogénesis está disminuida.

**[0032]** Estas y otras necesidades médicas insatisfechas se resuelven mediante los inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β) de la presente divulgación, que son capaces de regular la angiogénesis y por lo tanto servir como un método para tratar la angiogénesis elevada o disminuida en seres humanos o en el tratamiento de enfermedades que están ocasionadas por una regulación insuficiente de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β).

**[0033]** Los compuestos desvelados en el presente documento incluyen todas las formas de sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de ambos grupos básicos, entre otros, aminas, así como sales de grupos ácidos, entre otros, ácidos sulfámicos y ácidos carboxílicos. Los siguientes son ejemplos de aniones que pueden formar sales con grupos básicos, tales como aminas: cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formiato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato, citrato. Los siguientes son ejemplos de cationes que pueden formar sales de grupos ácidos, tales como unidades de ácido carboxílico/carboxilato: sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, bismuto.

**[0034]** Los compuestos de la presente divulgación son ácidos fenilsulfámicos sustituidos con etil-amino, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que tienen la estructura núcleo del Compuesto (I) mostrado en el dibujo que se muestra a continuación:

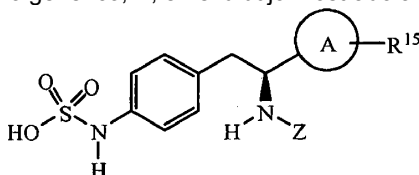


5 en el que las unidades R y Z pueden ser cualquiera de las alternativas de las alternativas que se definen y se ilustran adicionalmente a continuación en el presente documento. En dichos compuestos de Fórmula (I), el átomo de carbono que lleva la unidad amino tiene la estereoquímica absoluta (S) como se indica en el dibujo anterior, que típicamente corresponde a una configuración (S) en el mismo átomo de carbono que porta amina, pero que puede variar dependiendo de la naturaleza del grupo sustituyente R y los cambios de prioridad resultantes.

10

Unidades R

**[0035]** En algunas realizaciones, las unidades R de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser anillos heterocíclicos o heteroarilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 3 a 15 átomos en el anillo. Los anillos heterocíclicos o heteroarilo sustituidos o sin sustituir del grupo R de los compuestos de Fórmula (I) pueden representarse más adelante por el anillo genérico, A, en el dibujo mostrado a continuación:



Estos anillos "A" heterocíclicos o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente representados en la fórmula genérica por las unidades R<sup>15</sup>. Los ejemplos de unidades R<sup>15</sup> incluyen:

- i) alquilo, alqueno y alquino lineal, ramificado o cíclico; por ejemplo, metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), n-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), ciclopropilo (C<sub>3</sub>), propilen-2-ilo (C<sub>3</sub>), propargilo (C<sub>3</sub>), n-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *terc*-butilo (C<sub>4</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), n-pentilo (C<sub>5</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>), n-hexilo (C<sub>6</sub>) y ciclohexilo (C<sub>6</sub>);
- ii) arilo sustituido o sin sustituir; por ejemplo, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-metilfenilo, 2-aminofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-trifluorometilfenilo y bifenil-4-ilo;
- iii) heterocíclicos sustituidos o sin sustituir; cuyos ejemplos se proporcionan a continuación en el presente documento;
- iv) heteroarilo sustituido o sin sustituir; cuyos ejemplos se proporcionan a continuación en el presente documento;
- v)  $-(CR^{17a}R^{17b})_qOR^{16}$ ; por ejemplo, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- vi)  $-(CR^{17a}R^{17b})_qC(O)R^{16}$ ; por ejemplo, -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- vii)  $-(CR^{17a}R^{17b})_qC(O)OR^{16}$ ; por ejemplo, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y -\*CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- viii)  $-(CR^{17a}R^{17b})_qC(O)N(R^{16})_2$ ; por ejemplo, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- ix)  $-(CR^{17a}R^{17b})_qOC(O)N(R^{16})_2$ ; por ejemplo, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)NHCH<sub>3</sub>, -OC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>OC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- x)  $-(CR^{17a}R^{17b})_qN(R^{16})_2$ ; por ejemplo, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);
- xi) halógeno: -F, -Cl, -Br e -I;
- xii) -CH<sub>m</sub>X<sub>n</sub>; en la que X es halógeno, m es de 0 a 2, m + n = 3; por ejemplo, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub> o -CBr<sub>3</sub>;
- xiii)  $-(CR^{17a}R^{17b})_qCN$ ; por ejemplo, -CN, -CH<sub>2</sub>CN y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN;
- xiv)  $-(CR^{17a}R^{17b})_qNO_2$ ; por ejemplo, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>;
- xv)  $-(CR^{17a}R^{17b})_qSO_2R^{16}$ ; por ejemplo, -SO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; y
- xvi)  $-(CR^{17a}R^{17b})_qSO_3R^{16}$ ; por ejemplo, -SO<sub>3</sub>H, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

50 en los que cada R<sup>16</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir; o dos unidades R<sup>16</sup> pueden tomarse juntas para formar un anillo que comprende 3-7 átomos; cada uno de R<sup>17a</sup> y R<sup>17b</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>a</sub> lineal o ramificado; el índice q es de 0 a 4.

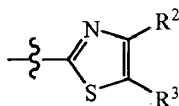
**[0036]** Cuando las unidades R<sup>15</sup> comprenden alquilo, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> lineal, ramificado o cíclico; arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o sin sustituir; heterocíclico C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o sin sustituir; o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o sin sustituir; las

unidades R<sup>15</sup> pueden tener adicionalmente uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por unidades R<sup>18</sup>. Los ejemplos de unidades R<sup>18</sup> incluyen:

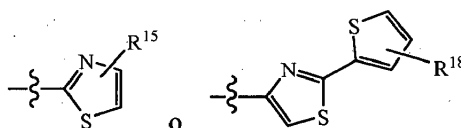
- 5 i) alquilo, alqueno y alquino lineal, ramificado o cíclico; por ejemplo, metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), n-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), ciclopropilo (C<sub>3</sub>), propilen-2-ilo (C<sub>3</sub>), propargilo (C<sub>3</sub>), n-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *terc*-butilo (C<sub>4</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), n-pentilo (C<sub>5</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>), n-hexilo (C<sub>6</sub>) y ciclohexilo (C<sub>6</sub>);
- ii)  $-(CR^{20a}R^{20b})_qOR^{19}$ ; por ejemplo, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- 10 iii)  $-(CR^{20a}R^{20b})_qC(O)R^{19}$ ; por ejemplo, -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- iv)  $-(CR^{20a}R^{20b})_qC(O)OR^{19}$ ; por ejemplo, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- v)  $-(CR^{20a}R^{20b})_qC(O)N(R^{19})_2$ ; por ejemplo, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- 15 vi)  $-(CR^{20a}R^{20b})_qOC(O)N(R^{19})_2$ ; por ejemplo, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)NHCH<sub>3</sub>, -OC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>OC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- vii)  $-(CR^{20a}R^{20b})_qN(R^{19})_2$ ; por ejemplo, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);
- viii) halógeno: -F, -Cl, -Br e -I;
- 20 ix) -CH<sub>m</sub>X<sub>n</sub>; en la que X es halógeno, m es de 0 a 2, m + n = 3; por ejemplo, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub> o -CBr<sub>3</sub>;
- x)  $-(CR^{20a}R^{20b})_qCN$ ; por ejemplo; -CN, -CH<sub>2</sub>CN y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN;
- xi)  $-(CR^{20a}R^{20b})_qNO_2$ ; por ejemplo; -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>;
- xii)  $-(CR^{20a}R^{20b})_qSO_2R^{19}$ ; por ejemplo, -SO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; y
- 25 xiii)  $-(CR^{20a}R^{20b})_qSO_3R^{19}$ ; por ejemplo, -SO<sub>3</sub>H, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

en los que cada R<sup>19</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir; o dos unidades R<sup>19</sup> pueden tomarse juntas para formar un anillo que comprende 3-7 átomos; cada uno de R<sup>20a</sup> y R<sup>20b</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; el índice p es de 0 a 4.

- 30 **[0037]** En la descripción que se indica a continuación, las unidades R<sup>15</sup> y R<sup>18</sup> pueden representarse por sustituciones anulares específicas, por ejemplo, un anillo incluido dentro de la definición de R puede representarse teniendo la fórmula:



o teniendo la fórmula:



35

Ambas de las fórmulas anteriores significan igualmente un anillo tiazolilo opcionalmente sustituido.

Unidades R

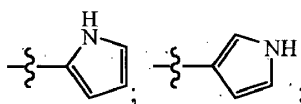
40

**[0038]** Las unidades R comprenden un anillo que tiene de 3 a 15 átomos en el anillo.

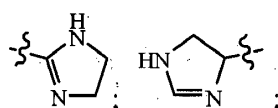
**[0039]** Las unidades R pueden comprender anillos heteroarilo de 5 miembros. Los siguientes son Ejemplos de anillos heteroarilo de 5 miembros:

45

i)

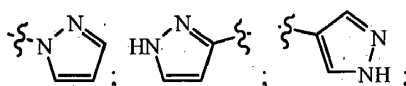


ii)



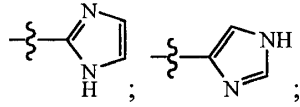
50

iii)

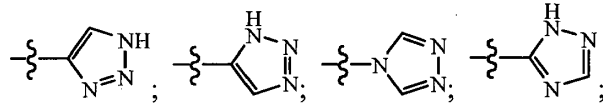




iv)

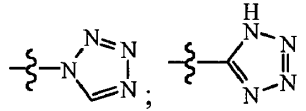


v)

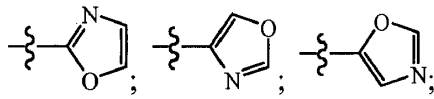


5

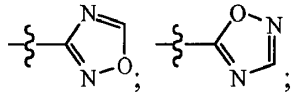
vi)



vii)

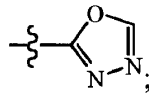


viii)

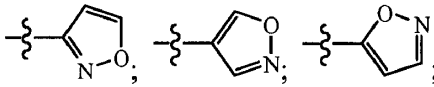


10

ix)

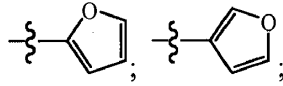


x)

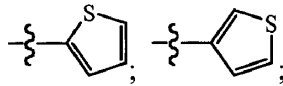


15

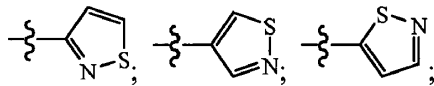
xi)



xii)

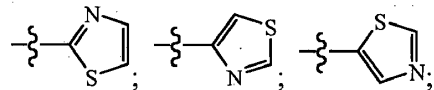


xiii)

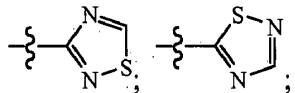


20

xiv)

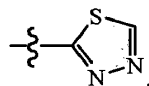


xv)

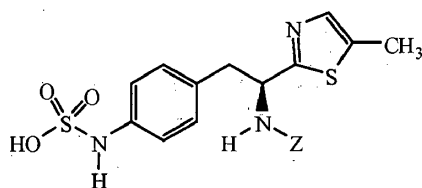


25

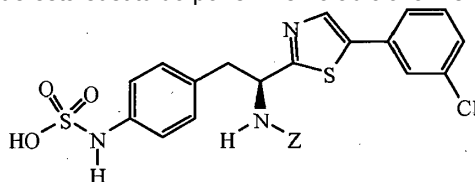
y  
xvi)



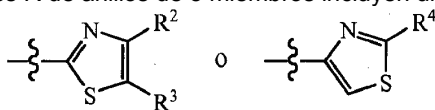
[0040] Como se describe en el presente documento, los anillos heteroarilo de 5 miembros pueden estar sustituidos con uno o más sustitutos para hidrógeno, por ejemplo, con un grupo metilo:



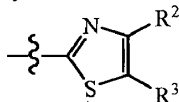
o con un sustituto para hidrógeno que está sustituido por sí mismo adicionalmente, por ejemplo:



5 [0041] Los ejemplos de las unidades R de anillos de 5 miembros incluyen unidades tiazolilo que tienen la fórmula:



[0042] Un ejemplo de una unidad R tiazolilo incluye unidades tiazol-2-ilo que tienen la fórmula:

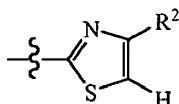


10 en la que cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  se selecciona independientemente entre:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo  $C_1$ - $C_6$  lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
- iii) fenilo sustituido o sin sustituir;
- 15 iv) heteroarilo  $C_1$ - $C_9$  sustituido o sin sustituir; o

$R^2$  y  $R^3$  pueden tomarse juntos para formar un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos.

20 [0043] Un ejemplo de esta unidad R se refiere a unidades que tienen la fórmula:



en la que  $R^3$  es hidrógeno y  $R^2$  es una unidad seleccionada 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 ( $C_4$ ) y terc-butilo ( $C_4$ ).

25

[0044] Otro ejemplo de esta unidad R se refiere a unidades en las que  $R^2$  es una unidad seleccionada 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 ( $C_4$ ) y terc-butilo ( $C_4$ ); y  $R^3$  es una unidad seleccionada entre metilo ( $C_1$ ) o etilo ( $C_2$ ). Los ejemplos de este aspecto de R incluyen 4,5-dimetiltiazol-2-ilo, 4-etil-5-metiltiazol-2-ilo, 4-metil-5-etiltiazol-2-ilo y 4,5-dietiltiazol-2-ilo.

30

[0045] Un ejemplo adicional de esta unidad R se refiere a unidades en las que  $R^3$  es hidrógeno y  $R^2$  es una unidad alquilo sustituido, estando seleccionadas las sustituciones entre:

- i) halógeno: -F, -Cl, -Br e -I;
- 35 ii)  $-N(R^{11})_2$ ; y
- iii)  $-OR^{11}$ ;

en los que cada  $R^{11}$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1$ - $C_4$  lineal o ramificado. Los ejemplos de unidades que comprenden esta realización de R incluyen:  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$  y  $-CH_2NH(CH_2CH_3)$ .

40

[0046] Un ejemplo adicional más de unidades R incluye unidades en las que  $R^3$  es hidrógeno y  $R^2$  es fenilo.

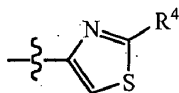
[0047] Todavía un ejemplo adicional de unidades R incluye unidades en las que  $R^3$  es hidrógeno y  $R^2$  es una unidad heteroarilo seleccionada entre 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-4-ilo, [1,2,3]triazol-5-

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.

5

**[0048]** Un ejemplo de R incluye unidades en las que R<sup>2</sup> es tiofen-2-ilo o tiofen-3-ilo.

**[0049]** Otro ejemplo de unidades R incluye unidades tiazol-4-ilo que tienen la fórmula:



10

en la que R<sup>4</sup> es una unidad seleccionada entre:

- 15
- i) hidrógeno;
  - ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
  - iii) fenilo sustituido o sin sustituir; o
  - iv) heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o sin sustituir.

**[0050]** Un ejemplo de unidades R incluye compuestos en los que R<sup>4</sup> es hidrógeno.

20

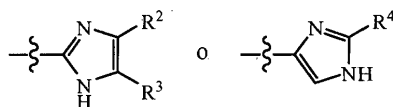
**[0051]** Otro ejemplo de unidades R incluye compuestos en los que R<sup>4</sup> es una unidad seleccionada entre metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), n-propilo (C<sub>3</sub>), iso-propilo (C<sub>3</sub>), n-butilo (C<sub>4</sub>), sec-butilo (C<sub>4</sub>); iso-butilo (C<sub>4</sub>) y terc-butilo (C<sub>4</sub>). Los 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.

25

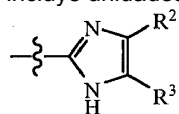
**[0052]** Un ejemplo adicional de unidades R incluye compuestos en los que R<sup>4</sup> es fenilo sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos incluyen fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo y 4-metoxifenilo.

30 **[0053]** Un ejemplo adicional más de unidades R incluye compuestos en los que R<sup>4</sup> es heteroarilo sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos 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.

35 **[0054]** Otro ejemplo de unidades R de anillos de 5 miembros incluye unidades imidazolilo sustituido o sin sustituir que tienen la fórmula:



**[0055]** Un ejemplo de unidades R de imidazolilo incluye unidades imidazol-2-ilo que tienen la fórmula:



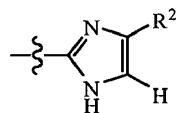
40

en la que cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre:

- 45
- i) hidrógeno;
  - ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
  - iii) fenilo sustituido o sin sustituir;
  - iv) heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o sin sustituir; o

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden tomarse juntos para formar un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos.

50 **[0056]** Un ejemplo de unidades R incluye compuestos en los que las unidades R tienen la fórmula:



en la que  $R^3$  es hidrógeno y  $R^2$  es una unidad seleccionada 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 ( $C_4$ ) y *terc*-butilo ( $C_4$ ).

5 **[0057]** Otro ejemplo de unidades R incluye compuestos en los que  $R^2$  es una unidad seleccionada 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 ( $C_4$ ) y *terc*-butilo ( $C_4$ ); y  $R^3$  es una unidad seleccionada entre metilo ( $C_1$ ) o etilo ( $C_2$ ). Los ejemplos de este aspecto de R incluyen 4,5-dimetilimidazol-2-ilo, 4-etil-5-metilimidazol-2-ilo, 4-metil-5-etilimidazol-2-ilo y 4,5-dietilimidazol-2-ilo.

10 **[0058]** Un ejemplo de unidades R incluye compuestos en los que  $R^3$  es hidrógeno y  $R^2$  es una unidad alquilo sustituido seleccionada, dichas sustituciones seleccionadas entre:

- i) halógeno: -F, -Cl, -Br e -I;
- ii)  $N(R^{11})_2$ ; y
- iii) -OR<sup>11</sup>;

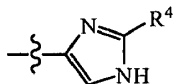
15 en los que cada  $R^{11}$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1$ - $C_4$  lineal o ramificado. Los ejemplos de unidades que comprenden esta realización de R incluyen: -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

20 **[0059]** Un ejemplo adicional más de unidades incluye unidades en las que  $R^3$  es hidrógeno y  $R^2$  es fenilo.

25 **[0060]** Aún un ejemplo adicional de unidades R incluye unidades en las que  $R^3$  es hidrógeno y  $R^2$  es una unidad heteroarilo seleccionada 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.

30 **[0061]** Un ejemplo de R incluye unidades en las que  $R^2$  es tiofen-2-ilo o tiofen-3-ilo.

**[0062]** Otro ejemplo de unidades R incluye unidades imidazol-4-ilo que tienen la fórmula:



35 en la que  $R^4$  es una unidad seleccionada entre:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo  $C_1$ - $C_6$  lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
- iii) fenilo sustituido o sin sustituir; o
- 40 iv) heteroarilo  $C_1$ - $C_9$  sustituido o sin sustituir.

**[0063]** Un ejemplo de esta realización de unidades R se refiere a compuestos en los que  $R^4$  es hidrógeno.

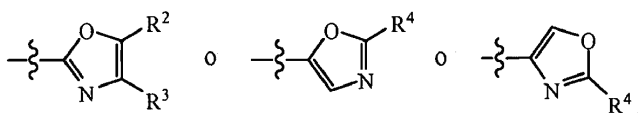
45 **[0064]** Un ejemplo de unidades R incluye compuestos en los que  $R^4$  es hidrógeno.

**[0065]** Otro ejemplo de unidades R incluye compuestos en los que  $R^4$  es una unidad seleccionada 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 ( $C_4$ ) y *terc*-butilo ( $C_4$ ). Los ejemplos de este aspecto de R incluyen 2-metilimidazol-4-ilo, 2-etilimidazol-4-ilo, 2-(n-propil)imidazol-4-ilo y 2-(*iso*-propil)imidazol-4-ilo.

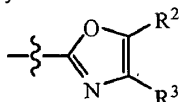
50 **[0066]** Un ejemplo adicional de unidades R incluye compuestos en los que  $R^4$  es fenilo sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos incluyen fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo y 4-metoxifenilo.

55 **[0067]** Un ejemplo adicional más de unidades R incluye compuestos en los que  $R^4$  es heteroarilo sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos 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.

60 **[0068]** Los ejemplos adicionales de unidades R de anillos de 5 miembros son unidades oxazolilo sustituido o sin sustituir que tienen la fórmula:



**[0069]** Un ejemplo de unidades R oxazolilo incluye unidades oxazol-2-ilo que tienen la fórmula:



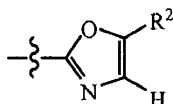
5

en la que cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  se selecciona independientemente entre:

- i) hidrógeno;  
 ii) alquilo  $C_1$ - $C_6$  lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;  
 10 iii) fenilo sustituido o sin sustituir;  
 iv) heteroarilo  $C_1$ - $C_9$  sustituido o sin sustituir; o

$R^2$  y  $R^3$  pueden tomarse juntos para formar un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos.

15 **[0070]** Un ejemplo de unidades R incluye compuestos en los que las unidades R tienen la fórmula:



20 en la que  $R^3$  es hidrógeno y  $R^2$  es una unidad seleccionada 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 ( $C_4$ ) y terc-butilo ( $C_4$ ).

**[0071]** Otro ejemplo de unidades R incluye unidades en las que  $R^2$  es una unidad seleccionada 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 ( $C_4$ ) y terc-butilo ( $C_4$ ); y  $R^3$  es una unidad seleccionada entre metilo ( $C_1$ ) o etilo ( $C_2$ ). Los ejemplos de este aspecto de R incluyen 4,5-dimetiloxazol-2-ilo, 4-etil-5-metiloxazol-2-ilo, 4-metil-5-etiloxazol-2-ilo y 4,5-dietiloxazol-2-ilo.

25

**[0072]** Un ejemplo adicional de unidades R incluye unidades en las que  $R^3$  es hidrógeno y  $R^2$  es una unidad alquilo sustituido seleccionada, dichas sustituciones seleccionadas entre:

- 30 i) halógeno: -F, -Cl, -Br e -I;  
 ii)  $-N(R^{11})_2$ ; y  
 iii)  $-OR^{11}$ ;

en los que cada  $R^{11}$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1$ - $C_4$  lineal o ramificado.

35 Los ejemplos de unidades que comprenden esta realización de R incluyen:  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$  y  $-CH_2NH(CH_2CH_3)$ .

**[0073]** Un ejemplo adicional más de unidades R incluye unidades en las que  $R^3$  es hidrógeno y  $R^2$  es fenilo.

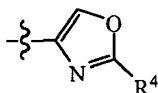
40 **[0074]** Aún un ejemplo adicional de unidades R incluye unidades en las que  $R^3$  es hidrógeno y  $R^2$  es una unidad heteroarilo seleccionada entre 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-4-ilo, [1,2,3]triazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, 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.

45

**[0075]** Un ejemplo de R incluye unidades en las que  $R^2$  es tiofen-2-ilo o tiofen-3-ilo.

**[0076]** Otro ejemplo de unidades R incluye unidades oxazol-4-ilo que tienen la fórmula:

50



en la que  $R^4$  es una unidad seleccionada entre:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
- iii) fenilo sustituido o sin sustituir; o
- iv) heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o sin sustituir.

5

en la que R<sup>4</sup> es una unidad seleccionada entre:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
- iii) fenilo sustituido o sin sustituir; o
- iv) heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o sin sustituir.

10

**[0077]** Un ejemplo de esta realización de unidades R se refiere a compuestos en los que R<sup>4</sup> es hidrógeno.

15

**[0078]** Un ejemplo de unidades R incluye compuestos en los que R<sup>4</sup> es hidrógeno.

20

**[0079]** Otro ejemplo de unidades R incluye compuestos en los que R<sup>4</sup> es una unidad seleccionada entre metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), n-propilo (C<sub>3</sub>), iso-propilo (C<sub>3</sub>), n-butilo (C<sub>4</sub>), sec-butilo (C<sub>4</sub>), iso-butilo (C<sub>4</sub>) y terc-butilo (C<sub>4</sub>). Los ejemplos de este aspecto de R incluyen 2-metiloxazol-4-ilo, 2-etiloxazol-4-ilo, 2-(n-propil)oxazol-4-ilo y 2-(iso-propil)oxazol-4-ilo.

25

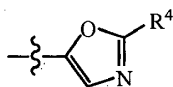
**[0080]** Un ejemplo adicional de unidades R incluye compuestos en los que R<sup>4</sup> es fenilo sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos incluyen fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo y 4-metoxifenilo.

25

**[0081]** Un ejemplo adicional más de unidades R incluye compuestos en los que R<sup>4</sup> es heteroarilo sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos 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

**[0082]** Un ejemplo adicional de unidades R se refiere a unidades oxazol-5-ilo que tienen la fórmula:



en la que R<sup>4</sup> es una unidad seleccionada entre:

35

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
- iii) fenilo sustituido o sin sustituir; o
- iv) heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o sin sustituir.

40

**[0083]** Un ejemplo de unidades R incluye compuestos en los que R<sup>4</sup> es hidrógeno.

45

**[0084]** Otro ejemplo de unidades R incluye compuestos en los que R<sup>4</sup> es una unidad seleccionada entre metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), n-propilo (C<sub>3</sub>), iso-propilo (C<sub>3</sub>), n-butilo (C<sub>4</sub>), sec-butilo (C<sub>4</sub>), iso-butilo (C<sub>4</sub>) y terc-butilo (C<sub>4</sub>). Los ejemplos de este aspecto de R incluyen 2-metiloxazol-4-ilo, 2-etiloxazol-4-ilo, 2-(n-propil)oxazol-4-ilo y 2-(iso-propil)oxazol-4-ilo.

50

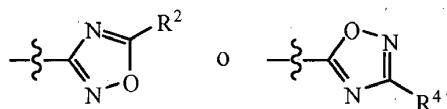
**[0085]** Un ejemplo adicional de unidades R incluye compuestos en los que R<sup>4</sup> es fenilo sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos incluyen fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo y 4-metoxifenilo.

55

**[0086]** Un ejemplo adicional más de unidades R incluye compuestos en los que R<sup>4</sup> es heteroarilo sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos 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.

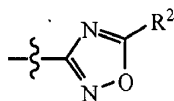
55

**[0087]** Un ejemplo adicional más de unidades R de anillos de 5 miembros incluye unidades [1,2,4]oxadiazolilo sustituido o sin sustituir que tienen la fórmula:



60

**[0088]** Un ejemplo de unidades R de [1,2,4]oxadiazolilo incluye unidades [1,2,4]oxadiazol-3-ilo que tienen la fórmula:



5 en la que R<sup>2</sup> se selecciona entre:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
- iii) fenilo sustituido o sin sustituir; o
- 10 iv) heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o sin sustituir;

**[0089]** Un ejemplo de unidades R incluye unidades en las que R<sup>2</sup> es hidrógeno.

**[0090]** Otro ejemplo incluye R unidades en las que R<sup>2</sup> es una unidad seleccionada entre metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), n-propilo (C<sub>3</sub>), iso-propilo (C<sub>3</sub>), n-butilo (C<sub>4</sub>), sec-butilo (C<sub>4</sub>), iso-butilo (C<sub>4</sub>) y terc-butilo (C<sub>4</sub>); y R<sup>3</sup> es una unidad seleccionada entre metilo (C<sub>1</sub>) o etilo (C<sub>2</sub>). Los ejemplos de este aspecto de R incluyen 5-metil[1,2,4]oxadiazol-2-ilo, 5-etil[1,2,4]oxadiazol-2-ilo, 5-propil[1,2,4]oxadiazol-2-ilo y 5-ciclopropil[1,2,4]oxadiazol-2-ilo.

**[0091]** Un ejemplo adicional de unidades R incluye unidades en las que R<sup>2</sup> es una unidad alquilo sustituido seleccionada, dichas sustituciones seleccionadas entre:

- i) halógeno: -F, -Cl, -Br e -I;
- ii) -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>; y
- iii) -OR<sup>11</sup>;

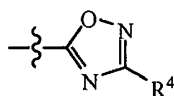
25 en los que cada R<sup>11</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado. Los ejemplos de unidades que comprenden esta realización de R incluyen: -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

30 **[0092]** Un ejemplo adicional más de unidades R incluye unidades en las que R<sup>2</sup> es fenilo.

**[0093]** Aún un ejemplo adicional de unidades R incluye unidades en las que R<sup>2</sup> es una unidad heteroarilo seleccionada 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.

**[0094]** Los ejemplos específicos de unidades R incluyen unidades en las que R<sup>2</sup> es tiofen-2-ilo o tiofen-3-ilo.

40 **[0095]** Otro ejemplo de unidades R incluye unidades [1,2,4]oxadiazol-5-ilo que tienen la fórmula:



45 en la que R<sup>4</sup> es una unidad seleccionada entre:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
- iii) fenilo sustituido o sin sustituir; o
- 50 iv) heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o sin sustituir.

**[0096]** Un ejemplo de unidades R incluye compuestos en los que R<sup>4</sup> es hidrógeno.

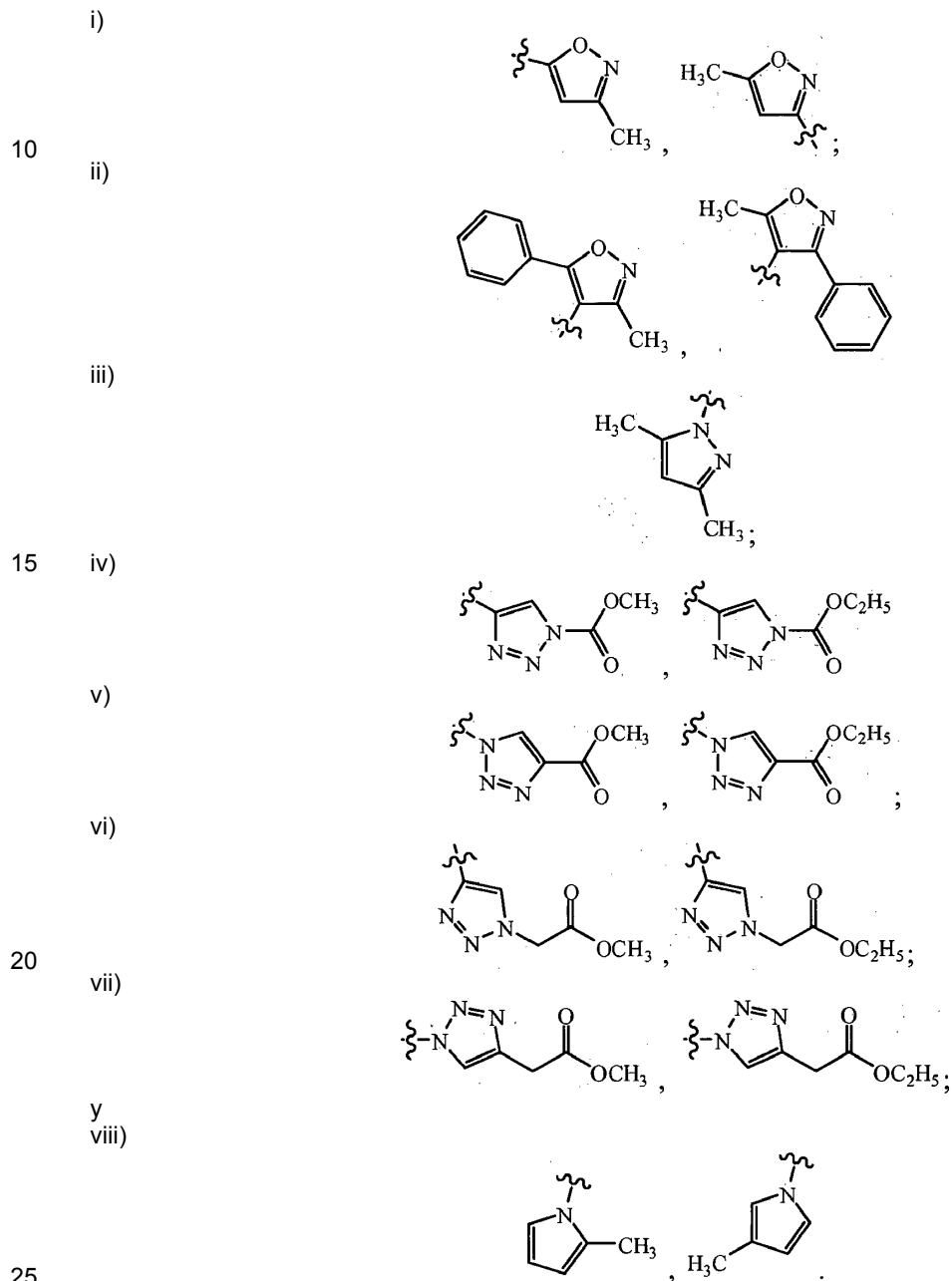
**[0097]** Otro ejemplo de unidades R incluye compuestos en los que R<sup>4</sup> es una unidad seleccionada entre metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), n-propilo (C<sub>3</sub>), iso-propilo (C<sub>3</sub>), n-butilo (C<sub>4</sub>), sec-butilo (C<sub>4</sub>), iso-butilo (C<sub>4</sub>) y terc-butilo (C<sub>4</sub>). Los ejemplos de este aspecto de R incluyen 3-metil[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-etil[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-(n-propil)[1,2,4]oxadiazol-5-ilo y 3-(iso-propil)[1,2,4]oxadiazol-5-ilo.

**[0098]** Un ejemplo adicional de unidades R incluye compuestos en los que R<sup>4</sup> es fenilo sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos incluyen fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo,

3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorfenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo y 4-metoxifenilo.

**[0099]** Un ejemplo adicional más de unidades R incluye compuestos en los que R<sup>4</sup> es heteroarilo sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos 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.

**[0100]** Ejemplos adicionales de anillos heteroarilo de 5 miembros incluyen:

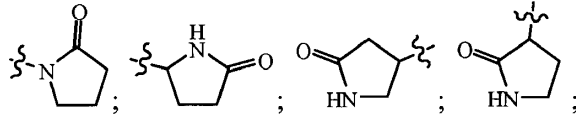


**[0101]** Las unidades R pueden comprender anillos heterocíclicos de 5 miembros. Los ejemplos de anillos heterocíclicos de 5 miembros incluyen:

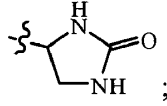




ii)

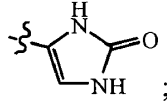


iii)

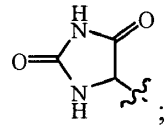


5

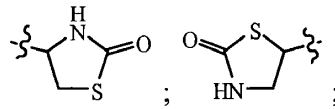
iv)



v)

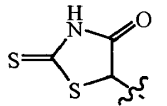


vi)



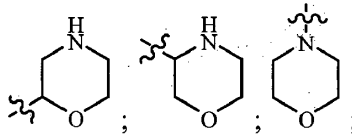
10

y  
vii)



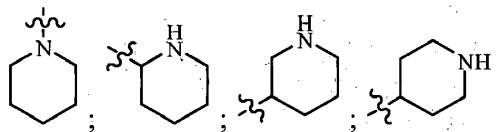
15 **[0102]** Las unidades R pueden comprender anillos heterocíclicos de 6 miembros. Los ejemplos de anillos heterocíclicos de 6 miembros incluyen:

i)

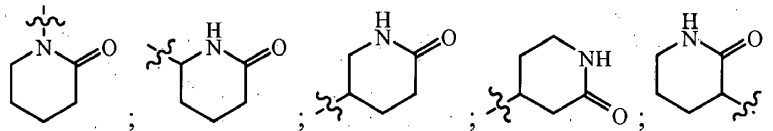


20

ii)

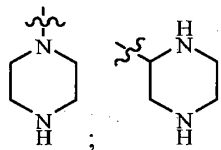


iii)



25

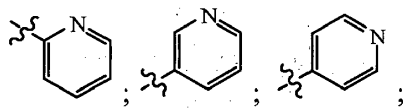
y  
iv)



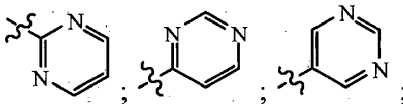
**[0103]** Las unidades R pueden comprender anillos heteroarilo de 6 miembros. Los ejemplos de anillos heteroarilo de 6 miembros incluyen:

30

i)

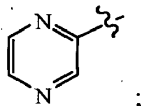


ii)

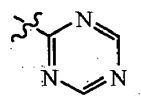


5

iii)

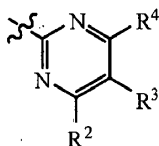


y  
iv)



10

**[0104]** Un ejemplo de anillos heteroarilo de 6 miembros incluye unidades pirimidin-2-ilo que tienen la fórmula:

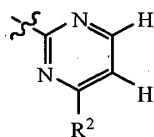


15 en la que cada uno de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se selecciona independientemente entre:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo  $C_1$ - $C_6$  lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
- iii) fenilo sustituido o sin sustituir;
- 20 iv) heteroarilo  $C_1$ - $C_9$  sustituido o sin sustituir; o

$R^2$  y  $R^3$  o  $R^3$  y  $R^4$  pueden tomarse juntos para formar un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos.

25 **[0105]** Otro ejemplo de unidades R incluye unidades que tienen la fórmula:



en la que  $R^3$  y  $R^4$  son los dos hidrógeno y  $R^2$  es una unidad seleccionada 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 ( $C_4$ ) y *terc*-butilo ( $C_4$ ).

30

**[0106]** Los ejemplos adicionales de unidades R incluyen unidades en las que  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan 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 ( $C_4$ ) y *terc*-butilo ( $C_4$ ); y  $R^4$  es hidrógeno. Los ejemplos de este aspecto de R incluyen 4,5-dimetilpirimidin-2-ilo, 4,5-dietilpirimidin-2-ilo, 4-metil-5-etil-pirimidin-2-ilo y 4-etil-5-metil-pirimidin-2-ilo.

35

**[0107]** Un ejemplo adicional más de unidades R incluyen unidades en las que  $R^4$  es hidrógeno y  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan entre:

- i) halógeno: -F, -Cl, -Br e -I;
- 40 ii)  $-N(R^{11})_2$ ; y
- iii)  $-OR^{11}$ ;

en los que cada  $R^{11}$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1$ - $C_4$  lineal o ramificado. Los ejemplos de unidades que comprenden esta realización de R incluyen:  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$  y  $-CH_2NH(CH_2CH_3)$ .

45

**[0108]** Un ejemplo adicional más de unidades R incluye unidades en las que R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> es fenilo sustituido y R<sup>4</sup> es hidrógeno.

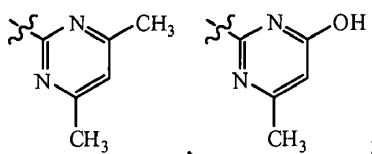
**[0109]** Aún un ejemplo adicional de unidades R incluye unidades en las que R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> es una unidad heteroarilo seleccionada entre 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-4-ilo, [1,2,3]triazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-5-ilo, 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.

10

**[0110]** Los siguientes son ejemplos de R unidades en las que R<sup>2</sup> es tiofen-2-ilo y donde R<sup>3</sup> es tiofen-3-ilo, proporcionando así unidades R que son 4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-ilo, 5-(tiofen-2-il)pirimidin-2-ilo, 4-(tiofen-3-il)pirimidin-2-ilo y 5-(tiofen-2-il)pirimidin-3-ilo.

15 **[0111]** Los ejemplos de anillos heteroarilo de 6 miembros incluyen:

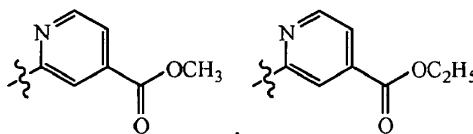
i)



y

20

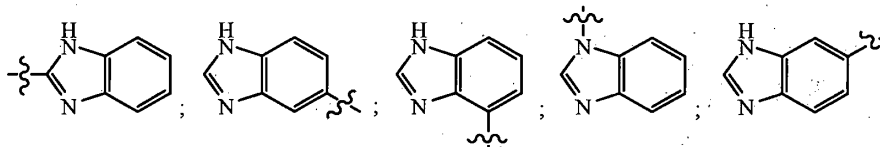
ii)



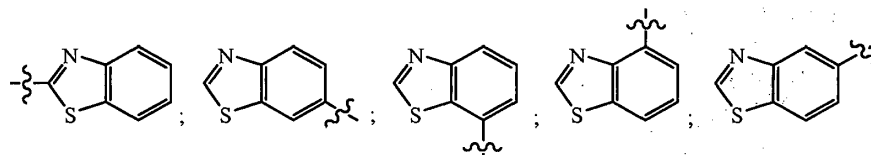
**[0112]** Las unidades R también pueden comprender unidades heteroarilo de anillo condensado. Los ejemplos de unidades R incluyen:

25

i)

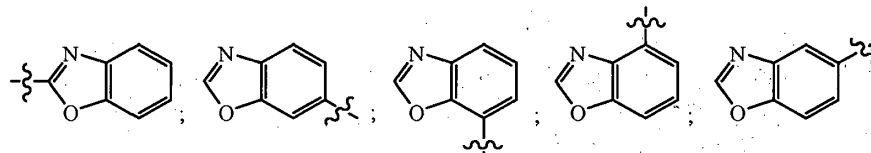


ii)

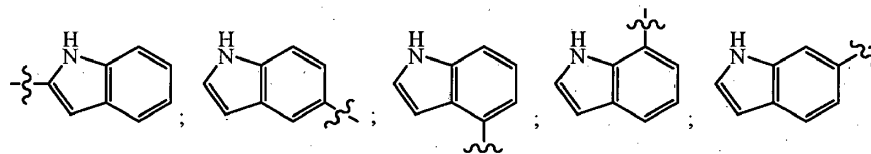


30

iii)

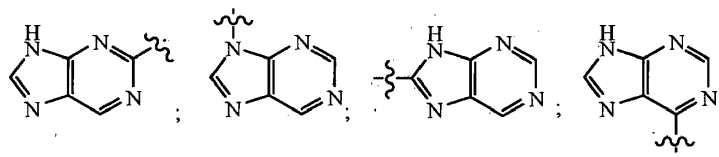


iv)

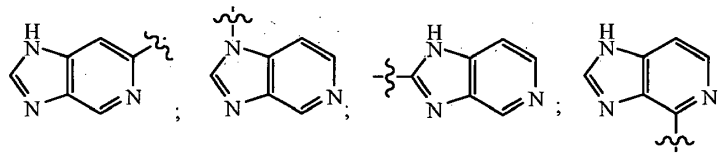


35

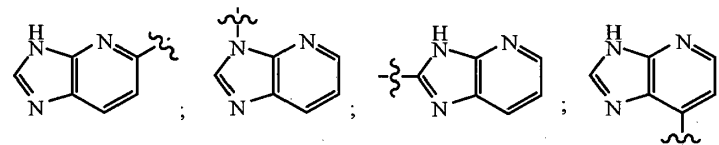
v)



vi)



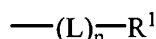
5

y  
vii)

- [0113]** Las unidades R que son anillos heteroarilo condensados pueden estar opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados para hidrógeno como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

Unidades Z

- [0114]** Z es una unidad que tiene la fórmula:

en la que R<sup>1</sup> se selecciona entre:

- i) hidrógeno;  
 ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;  
 iii) arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o sin sustituir;  
 iv) anillos heterocíclicos C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o sin sustituir; o  
 v) anillos heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o sin sustituir.
- [0115]** Un ejemplo de unidades R<sup>1</sup> incluye unidades fenilo (arilo C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, donde cada sustitución se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado o alquilo cíclico, -OR<sup>11</sup>, -CN, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -NO<sub>2</sub>, y -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>; cada R<sup>11</sup> es independientemente hidrógeno; alquilo, alqueno o alquino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir; fenilo o bencilo sustituido o sin sustituir; o dos unidades R<sup>11</sup> pueden tomarse juntas para formar un anillo que comprende de 3-7 átomos.

- [0116]** Otro ejemplo de unidades R<sup>1</sup> incluye unidades arilo C<sub>6</sub> sustituido seleccionadas entre fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo y 3,5-dimetoxifenilo.

- [0117]** Un ejemplo adicional de unidades R<sup>1</sup> incluye unidades arilo C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir seleccionadas entre fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3,4-triclorofenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2,3,6-triclorofenilo, 2,4,5-triclorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo y 2,4,6-triclorofenilo.

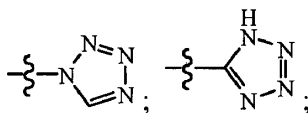
- [0118]** Un ejemplo adicional más de unidades R<sup>1</sup> incluye unidos arilo C<sub>6</sub> sustituido seleccionadas entre 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,3,4-trimetilfenilo, 2,3,5-trimetilfenilo, 2,3,6-trimetilfenilo, 2,4,5-trimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2,3-dietilfenilo, 2,4-dietilfenilo, 2,5-dietilfenilo, 2,6-dietilfenilo, 3,4-dietilfenilo, 2,3,4-trietilfenilo, 2,3,5-trietilfenilo, 2,3,6-trietilfenilo, 2,4,5-trietilfenilo, 2,4,6-trietilfenilo, 2-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo y 4-isopropilfenilo.

**[0119]** Otro ejemplo adicional más de unidades R<sup>1</sup> incluye unidades arilo C<sub>6</sub> sustituido seleccionadas entre 2-aminofenilo, 2-(*N*-metilamino)fenilo, 2-(*N,N*-dimetilamino)fenilo, 2-(*N*-etilamino)fenilo, 2-(*N,N*-dietilamino)fenilo, 3-aminofenilo, 3-(*N*-metilamino)fenilo, 3-(*N,N*-dimetilamino)fenilo, 3-(*N*-etilamino)fenilo, 3-(*N,N*-dietilamino)fenilo, 4-aminofenilo, 4-(*N*-metilamino)fenilo, 4-(*N,N*-dimetilamino)fenilo, 4-(*N*-etilamino)fenilo y 4-(*N,N*-dietilamino)fenilo.

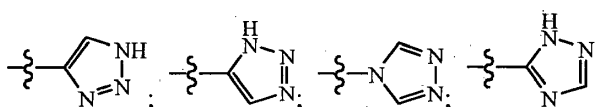
5

**[0120]** R<sup>1</sup> puede comprender unidades heteroarilo. Los ejemplos de unidades heteroarilo incluyen:

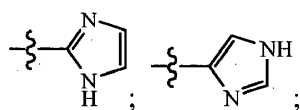
i)



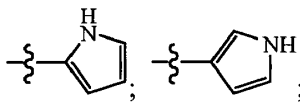
10 ii)



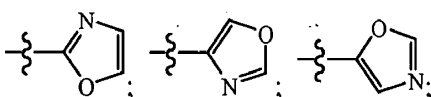
iii)



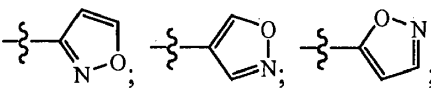
iv)



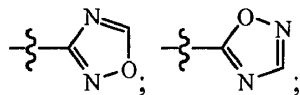
15 v)



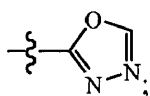
vi)



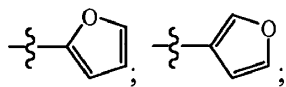
20 vii)



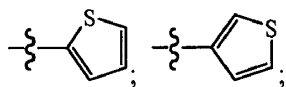
viii)



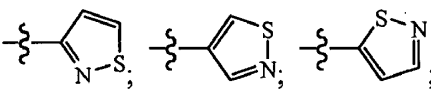
ix)



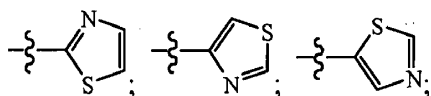
25 x)



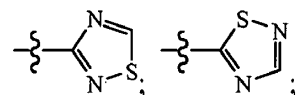
xi)



30 xii)

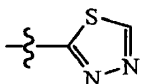


xiii)



y

xiv)



**[0121]** Las unidades heteroarilo  $R^1$  pueden estar sustituidas o sin sustituir. Los ejemplos de unidades que pueden ser sustituyentes para hidrógeno incluyen unidades seleccionadas entre:

- 10 i) alquilo  $C_1-C_6$  lineal, ramificado y cíclico;  
 ii) fenilo y bencilo sustituido o sin sustituir;  
 iii) heteroarilo  $C_1-C_9$  sustituido o sin sustituir;  
 iv)  $-C(O)R^9$ ; y  
 v)  $-NHC(O)R^9$ ;

en los que  $R^9$  es alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado; alcoxi  $C_1-C_6$  lineal o ramificado; o  $-NHCH_2C(O)R^{10}$ ;  $R^{10}$  se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo y *terc*-butilo.

15

**[0122]** Un ejemplo de  $R^1$  se refiere a unidades sustituidas por una unidad alquilo seleccionada entre metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, n-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

**[0123]** Otro ejemplo de unidades  $R^1$  incluye unidades que están sustituidas por fenilo y bencilo sustituido o sin sustituir, donde las sustituciones fenilo y bencilo se seleccionan entre uno o más:

- 25 i) halógeno;  
 ii) alquilo  $C_1-C_3$ ;  
 iii) alcoxi  $C_1-C_3$ ;  
 iv)  $-CO_2R^{11}$ ; y  
 v)  $-NHCOR^{16}$ ;

en los que cada uno de  $R^{11}$  y  $R^{16}$  es independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

30 **[0124]** Otro ejemplo de unidades  $R^1$  se refiere a unidades fenilo y bencilo sustituidas por una unidad carboxi que tiene la fórmula  $-C(O)R^9$ ;  $R^9$  se selecciona entre metilo, metoxi, etilo y etoxi.

**[0125]** Un ejemplo adicional de  $R^1$  incluye unidades fenilo y bencilo sustituidas por una unidad amida que tiene la fórmula  $-NHC(O)R^9$ ;  $R^9$  se selecciona entre metilo, metoxi, etilo, etoxi, *terc*-butilo y *terc*-butoxi.

35

**[0126]** Un ejemplo adicional más de  $R^1$  incluye unidades fenilo y bencilo sustituidas por una o más unidades flúor o cloro.

**[0127]** L es una unidad de unión seleccionada entre:

40

- i)  $-C(O)NH[C(R^{5a}R^{5b})]_w$ ;  
 ii)  $-C(O)[C(R^{6a}R^{6b})]_x$ ;  
 iii)  $-C(O)[C(R^{7a}R^{7b})]_yC(O)$ ;  
 iv)  $-SO_2[C(R^{8a}R^{8b})]_z$ ;

45

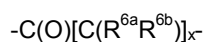
en los que cada uno de  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  es independientemente:

- 50 i) hidrógeno;  
 ii) alquilo  $C_1-C_4$  lineal o ramificado sustituido o sin sustituir;  
 iii) arilo sustituido o sin sustituir;  
 iv) anillos heterocíclicos sustituidos o sin sustituir;  
 v) anillos heteroarilo  $C_1-C_9$  sustituidos o sin sustituir;

y cada uno de los índices w, x, y y z es independientemente de 1 a 4. El grupo de unión puede estar presente, es decir cuando el índice n es igual a 1, o ausente cuando el índice n es igual a 0, por ejemplo, la unidad de unión está ausente en los compuestos de la Categoría V descritos adicionalmente a continuación en el presente documento.

**[0128]** Un ejemplo de unidades L incluye unidades de unión que tienen la fórmula:

60

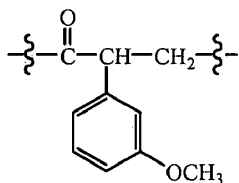


en la que  $R^{6a}$  es hidrógeno, fenilo sustituido o sin sustituir, y heteroarilo sustituido o sin sustituir, dichas sustituciones para fenilo y heteroarilo se seleccionan entre:

- 5 i) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado y cíclico;  
 ii) fenilo y bencilo sustituido o sin sustituir;  
 iii) heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o sin sustituir;  
 iv) -C(O)R<sup>16</sup>; y  
 v) -NHC(O)R<sup>16</sup>;

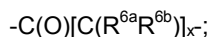
en los que R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado; o -NHCH<sub>2</sub>C(O)R<sup>17</sup>; R<sup>17</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo y *tert*-butilo; el índice x es 1 o 2.

- 10 **[0129]** Otro ejemplo de unidades L incluye unidades en las que una primera unidad R<sup>6a</sup> se selecciona entre fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo y 3,5-dimetoxifenilo; una segunda unidad R<sup>6a</sup> es hidrógeno y las unidades R<sup>6b</sup> son hidrógeno. Por ejemplo, una unidad de unión que tiene la fórmula:



- 20 **[0130]** Un ejemplo adicional de L incluye una primera unidad R<sup>6a</sup> como se ha representado anteriormente en el presente documento que es una unidad heteroarilo sustituido o sin sustituir como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

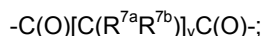
**[0131]** Un ejemplo adicional más de L incluye unidades que tienen la fórmula:



- 25 en la que R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son hidrógeno y el índice x es igual a 1 o 2; dichas unidades se seleccionan entre:

- i) -C(O)CH<sub>2</sub>-; y  
 ii) -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

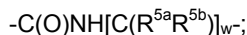
- 30 **[0132]** Otro ejemplo de unidades L incluye unidades que tienen la fórmula:



- 35 en la que R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son hidrógeno y el índice x es igual a 1 o 2; dichas unidades se seleccionan entre:

- i) -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)-; y  
 ii) -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-.

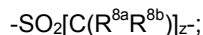
- 40 **[0133]** Aún un ejemplo adicional de unidades L incluye unidades que tienen la fórmula:



- 45 en la que R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son hidrógeno y el índice w es igual a 0, 1 o 2; dichas unidades se seleccionan entre:

- ii) -C(O)NH-;  
 ii) -C(O)NHCH<sub>2</sub>-; y  
 iii) -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

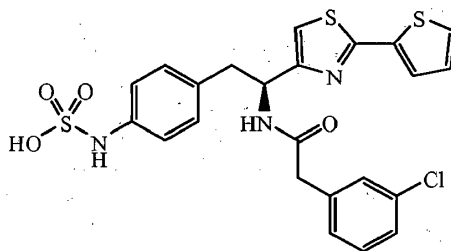
- 50 **[0134]** Aún un ejemplo adicional más de unidades L incluye unidades que tienen la fórmula:



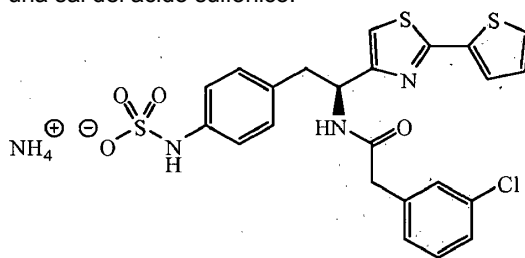
- 55 en la que R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son hidrógeno y el índice z es igual a 0, 1 o 2; dichas unidades se seleccionan entre:

- ii) -SO<sub>2</sub>-;  
 ii) -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; y  
 iii) -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

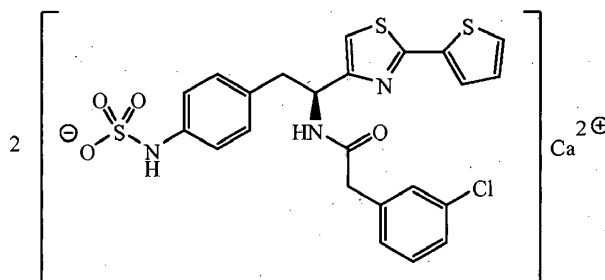
[0135] Un ejemplo que se ha descrito anteriormente en el presente documento de los compuestos de la presente invención incluye todas las formas de sales farmacéuticamente aceptables. Un compuesto que tiene la fórmula:



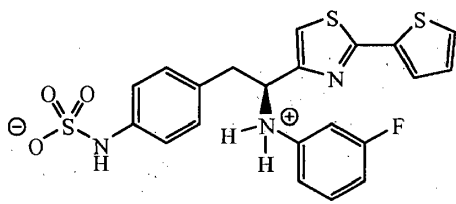
5 puede formar sales, por ejemplo, una sal del ácido sulfónico:



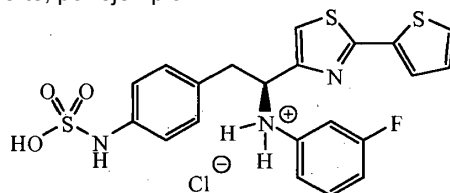
y



10 [0136] Los compuestos también pueden existir en forma de zwitteriones, por ejemplo:



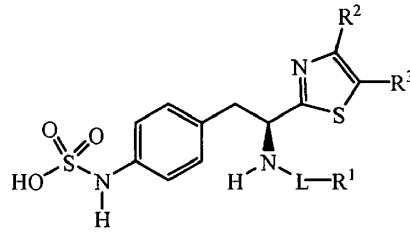
15 o en forma de una sal de un ácido fuerte, por ejemplo:



[0137] Los análogos (compuestos) de la presente divulgación se disponen en varias Categorías para facilitar al formulador la aplicación de una estrategia sintética racional para la preparación de análogos que se ilustran expresamente en el presente documento. La disposición en categorías no implica un aumento o disminución de la eficacia para ninguna de las composiciones de la materia que se describe en el presente documento

[0138] El primer aspecto de la Categoría I de la presente divulgación se refiere a compuestos 2-(tiazol-2-ilo) que tienen la fórmula:





en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y L se definen adicionalmente en el presente documento en la Tabla I a continuación en el presente documento.

5

TABLA I

Nº	L	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1	-C(O)CH <sub>2</sub> -	fenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
2	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2-fluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
3	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
4	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-fluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
5	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,3-difluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
6	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,4-difluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
7	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,5-difluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
8	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2-clorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
9	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
10	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-clorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
11	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,3-diclorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
12	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,4-diclorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
13	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,5-diclorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
14	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2-hidroxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
15	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-hidroxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
16	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-hidroxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
17	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2-metoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
18	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
19	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-metoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
20	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,3-dimetoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
21	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,4-dimetoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
22	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,5-dimetoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
23	-C(O)CH <sub>2</sub> -	fenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
24	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2-fluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
25	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
26	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-fluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
27	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,3-difluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
28	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,4-difluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
29	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,5-difluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
30	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2-clorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
31	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
32	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-clorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
33	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,3-diclorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
34	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,4-diclorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
35	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,5-diclorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
36	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2-hidroxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
37	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-hidroxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H

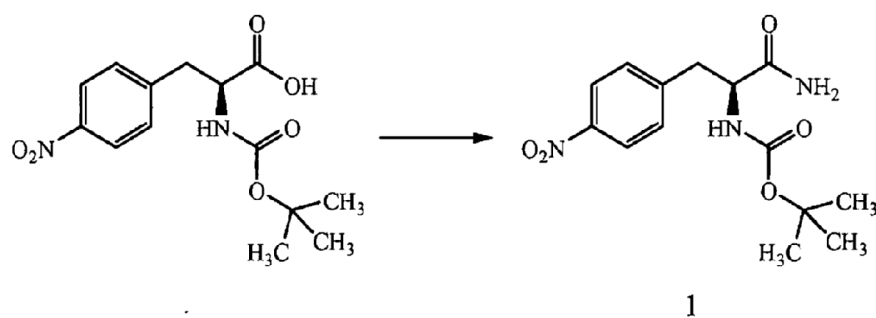
ES 2 534 392 T3

N°	L	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
38	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-hidroxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
39	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2-metoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
40	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
41	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-metoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
42	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,3-dimetoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
43	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,4-dimetoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
44	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,5-dimetoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
45	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
46	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2-fluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
47	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
48	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-fluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
49	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,3-difluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
50	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,4-difluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
51	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,5-difluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
52	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2-clorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
53	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
54	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-clorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
55	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,3-diclorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
56	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,4-diclorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
57	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,5-diclorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
58	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2-hidroxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
59	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-hidroxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
60	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-hidroxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
61	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2-metoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
62	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
63	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-metoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
64	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,3-dimetoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
65	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,4-dimetoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
66	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,5-dimetoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
67	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
68	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2-fluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
69	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
70	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-fluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
71	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,3-difluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
72	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,4-difluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
73	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,5-difluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
74	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2-clorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
75	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
76	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-clorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
77	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,3-diclorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
78	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,4-diclorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
79	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,5-diclorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
80	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2-hidroxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
81	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-hidroxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
82	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-hidroxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
83	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2-metoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
84	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H

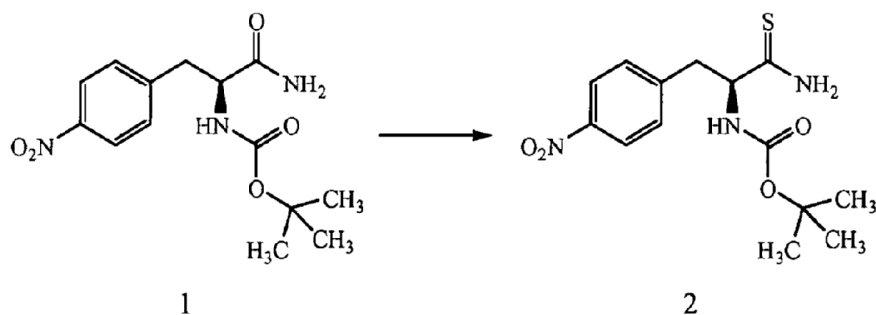
N°	L	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
85	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-metoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
86	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,3-dimetoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
87	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,4-dimetoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
88	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,5-dimetoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H

**[0139]** Los compuestos incluidos dentro del primer aspecto de la Categoría I de la presente divulgación pueden prepararse mediante el procedimiento expuesto en el Esquema I y descrito en el Ejemplo 1 a continuación en el presente documento.

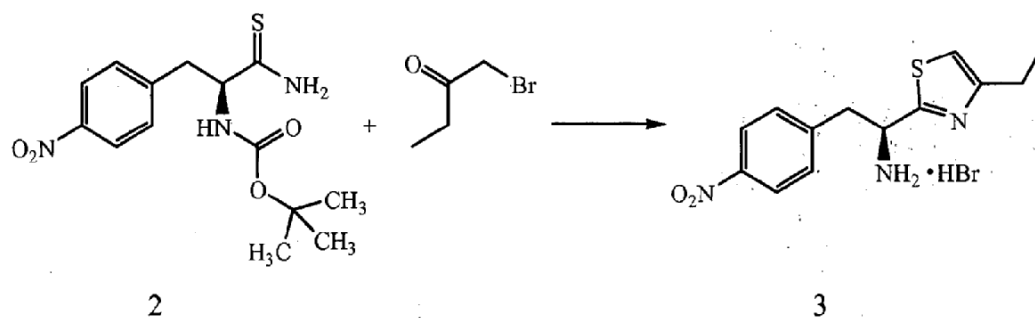
Esquema I



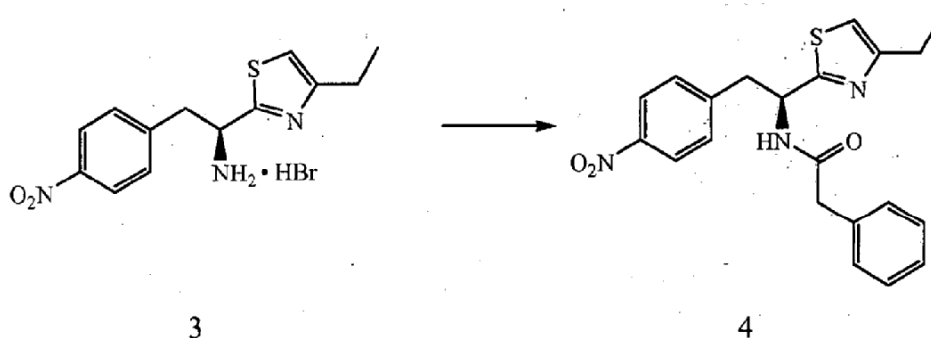
Reactivos y condiciones: (a)(i) (iso-butil)OC(=O)Cl, NMM, DMF; 0 °C, 20 min.  
(ii) NH<sub>3</sub>; 0 °C durante 30 min.



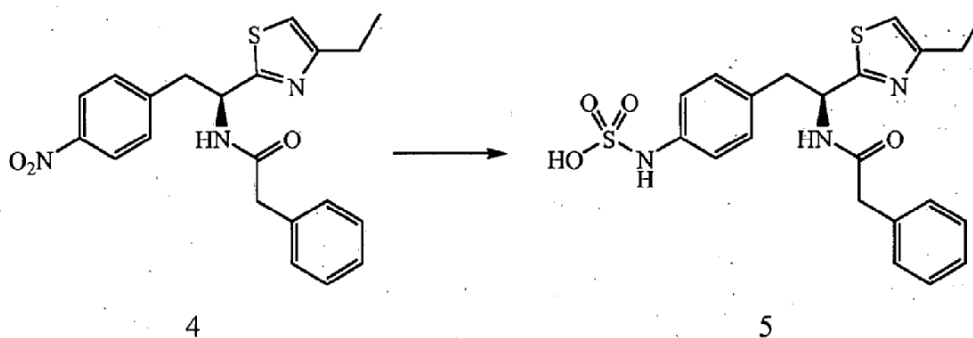
Reactivos y condiciones: (b) Reactivo de Lawesson, THF; ta, 3 h.



Reactivos y condiciones: (c)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; reflujo, 2 h



Reactivos y condiciones: (d)  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ , EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; ta, 18 h



Reactivos y condiciones: (e) (i)  $\text{H}_2$ :Pd/C, MeOH; (ii)  $\text{SO}_3$ -piridina,  $\text{NH}_4\text{OH}$ , ta, 18 h

#### EJEMPLO 1

5 1-Amino-3-(4-nitrofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo del ácido {4-[2-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-fenilacetilamido)etil]fenil}sulfámico (5)

**[0140]** Preparación de 1-amino-3-(4-nitrofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (1): A una solución a 0 °C de ácido 2-(S)-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(4-nitrofenil)-propiónico y N-metilmorfolina (1,1 ml, 9,65 mmol) en DMF (10 ml) se le añade gota a gota cloroformiato de *iso*-butilo (1,25 ml, 9,65 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 20 minutos, después de lo cual se pasa  $\text{NH}_3$  (g) a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se disuelve en EtOAc, se lava sucesivamente con ácido cítrico al 5 %, agua,  $\text{NaHCO}_3$  al 5 %, agua y salmuera, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se concentra al vacío para dar un residuo que se tritura con una mezcla de EtOAc/éter de petróleo para proporcionar 2,2 g (rendimiento del 74 %) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

**[0141]** Preparación de éster *terc*-butílico del ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(S)-tiocarbamoiletil]carbámico (2): A una

solución de 1-amino-3-(4-nitrofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo, 1, (0,400 g, 1,29 mmol) en THF (10 ml) se le añade reactivo de Lawesson (0,262 g, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 3 horas y se concentra para dar un residuo que se purifica sobre sílice para proporcionar 0,350 g (rendimiento del 83 %) del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

**[0142]** Preparación de bromhidrato de 1-(*S*)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil amina (3): Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(*S*)-tiocarbamoiletil]-carbámico, 2, (10 g, 30,7 mmol) y 1-bromo-2-butanona (90 %, 3,8 ml, 33,8 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (500 ml) se calienta a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, a la solución se le añade éter dietílico, y el precipitado que forma se retira por filtración para proporcionar 7,47 g del producto deseado. ESI+ MS 278 (M+1).

**[0143]** Preparación de *N*-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenil-acetamida (4): A una solución de bromhidrato de 1-(*S*)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil amina, 3, (0,393 g, 1,1 mmol), ácido fenilacético (0,190 g, 1,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,094 g, 0,70 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se le añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,268 g, 1,4 mmol) seguido de trietilamina (0,60 ml, 4,2 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y después 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, NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se retira al vacío para proporcionar 0,260 g (rendimiento del 60 %) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. ESI+ MS 396 (M+1).

**[0144]** Preparación de ácido {4-[2-(*S*)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-fenilacetilamido)etil]-fenil}sulfámico (5): Se disuelve *N*-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenil-acetamida, 4, (0,260 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno durante 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 SO<sub>3</sub>-piridina (0,177 g, 1,23). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos después de lo cual se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH (10 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,136 g del producto deseado en forma de la sal amonio. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,60 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,33-7,23 (m, 3H), 7,16-7,00 (m, 6H), 5,44-5,41 (m, 1H), 3,28 (1H, A de ABX, oscurecido por el disolvente), 3,03 (1H, B de ABX, *J* = 14,1, 9,6 Hz), 2,80 (c, 2H, *J* = 10,5, 7,8 Hz) 1,31 (t, 3H, *J* = 4,6 Hz).

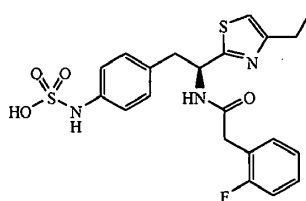
**[0145]** El siguiente es un procedimiento general para aislar el compuesto final en forma de un ácido libre.

**[0146]** Reducción del grupo aril nitro para liberar una amina:

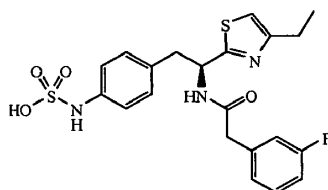
En un recipiente de hidrogenación Parr se carga el compuesto nitro [por ejemplo, el intermedio 4] (1,0 equiv.) y Pd/C (Pd 10 % sobre C, húmedo al 50 %, tipo Degussa E101 NE/W, 2,68 g, 15 % en peso) en forma de sólidos. Se añade MeOH (15 ml/g) para proporcionar una suspensión. El recipiente se pone en un aparato de hidrogenación Parr. El recipiente se somete a un proceso de llenado/evacuación al vacío con N<sub>2</sub> (3 x 20 psi) hasta volverse inerte seguido del mismo procedimiento con H<sub>2</sub> (3 x 40 psi). El recipiente se llena con H<sub>2</sub> y el recipiente se agita en una atmósfera de H<sub>2</sub> 40 psi durante ~40 h. El recipiente se evacua y la atmósfera se purga con N<sub>2</sub> (5 x 20 psi). Un alícuota se filtra y se analiza por HPLC para garantizar una conversión completa. La suspensión se filtra a través de una capa de CELITE™ para retirar el catalizador, y el filtrado homogéneo de color amarillo se concentra por evaporación rotatoria para proporcionar el producto deseado que se usa sin purificación adicional.

**[0147]** Preparación de ácido sulfámico libre: Un MFR de 100 ml se carga con la amina libre (1,0 equiv.) preparada en la etapa que se ha descrito anteriormente en el presente documento. Se añade acetonitrilo (5 ml/g) y la suspensión de color amarillo que es típicamente de color naranja se agita a temperatura ambiente. Un segundo MFR de 3 bocas de 500 ml se carga con SO<sub>3</sub>·pyr (1,4 equiv.) y acetonitrilo (5 ml/g) y la suspensión se agita a temperatura ambiente. Ambas suspensiones se calientan suavemente hasta que la solución de reacción que contiene la amina se vuelve de color naranja a rojo-naranja (típicamente a aproximadamente 40-45 °C). Esta solución que contiene el sustrato se vierte en una porción en la suspensión de agitación de SO<sub>3</sub>·pyr a 35 °C. La mezcla opaca resultante se agita vigorosamente mientras se deja enfriar lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 45 min, o una vez que se determina que la reacción se ha completado por HPLC, a la suspensión de color se le añade agua (20 ml/g) para proporcionar una solución homogénea que tiene un pH de aproximadamente 2,4. Se añade lentamente H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> concentrado para reducir el pH a aproximadamente 1,4. Durante este ajuste del pH, se forma típicamente un precipitado de color blanquecino y la solución se agita a temperatura ambiente durante una hora más. La suspensión se filtra y la torta de filtro se lava con el filtrado. La torta de filtro se seca al aire durante una noche para proporcionar el producto deseado en forma del ácido libre.

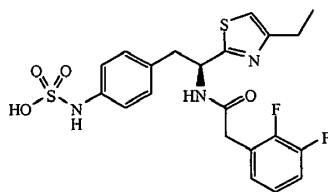
**[0148]** Los siguientes son ejemplos del primer aspecto de la Categoría I de la presente divulgación.



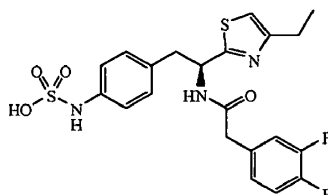
**[0149]** Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(2-fluorofenil)acetamido)etil)fenil-sulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,65 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,29-7,15 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 7H), 5,46-5,42 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 2H), 3,29 (1H), 3,04 (1H, B de ABX,  $J = 13,8, 9,6$  Hz), 2,81 (c, 2H,  $J = 15,6, 3,9$  Hz), 1,31 (t, 3H,  $J = 7,8$  Hz).  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  43,64. Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(2-fluorofenil)acetamido)etil)fenil-sulfámico



10 **[0150]** Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-fluorofenil)acetamido)etil)fenil-sulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,74 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,32 (c, 1H,  $J = 6,6, 14,2$  Hz), 7,10-6,91 (m, 8H), 5,47-5,40 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,30 (1H), 3,11 (1H, B de ABX,  $J = 9,6, 14,1$  Hz), 2,80 (c, 2H,  $J = 6,6, 15,1$  Hz), 1,31 (t, 3H,  $J = 7,8$  Hz).  $^{19}\text{F}$  RMN  $\delta$  47,42.

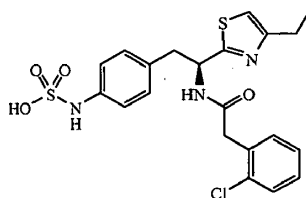


15 **[0151]** Ácido (S)-4-(2-(2-(2,3-difluorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,16-7,05 (m, 5H), 6,85-6,80 (m, 1H), 5,48-5,43 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,38 (1H, A de ABX, oscurecido por el disolvente), 3,03 (1H), 2,80 (c, H,  $J = 15,1, 7,8$  Hz), 1,31 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz).



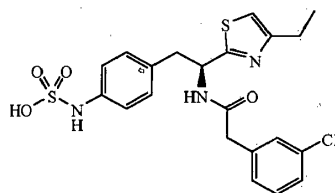
20 **[0152]** Ácido (S)-4-(2-(2-(3,4-difluorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,75 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 7,23-7,04 (m, 6H), 6,88-6,84 (m, 1H), 5,44-5,40 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,34 (1H), 3,02 (1H, B de ABX,  $J = 14,1, 9,9$  Hz), 2,80 (c, 2H,  $J = 15,1, 7,8$  Hz), 1,31 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz).  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  22,18, 19,45.

25

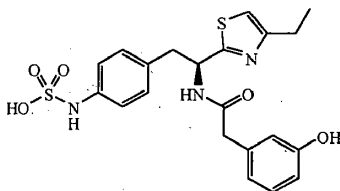


**[0153]** Ácido (S)-4-(2-(2-(2-clorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,39-7,36 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,15-6,98 (m, 5H), 5,49-5,44 (m, 1H), 3,69 (d, 2H,  $J = 11,7$  Hz), 3,32 (1H), 3,04 (1H, B de ABX,  $J = 9,3, 13,9$  Hz), 2,80 (c, 2H,  $J = 7,8, 15,3$  Hz), 1,31 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz).

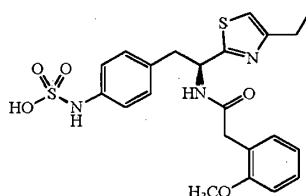
30



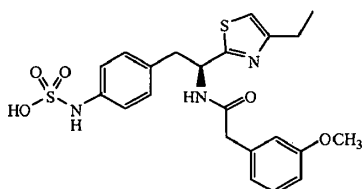
**[0154]** Ácido (S)-4-(2-(2-(3-clorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,33-7,23 (m, 3H), 7,13-7,03 (m, 5H), 5,43 (c, 1H,  $J = 5,1, 9,6$  Hz), 3,51 (s, 2H), 3,29 (1H), 3,03 (1H, B de ABX,  $J = 9,9, 5, 14,1$  Hz), 2,80 (c, 2H,  $J = 7,5, 15$  Hz), 1,31 (t, 3H,  $J = 7,8$  Hz).



**[0155]** Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-hidroxifenil)acetamido)etil)fenil-sulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,16-7,08 (m, 3H), 7,03-7,00 (m, 3H), 6,70-6,63 (m, 2H), 5,42-5,40 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,28 (1H, A de ABX, oscurecido por el disolvente), 3,04 (B de ABX,  $J = 14,1, 9,6$  Hz), 2,89 (c, 2H,  $J = 15, 7,5$  Hz), 1,31 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz).

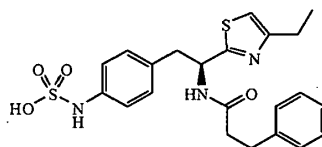


**[0156]** Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(2-metoxifenil)acetamido)etil)fenil-sulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,00 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 7,26 (t, 1H,  $J = 13,2$  Hz), 7,09-7,05 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 6,91-6,89 (m, 4H), 5,44-5,39 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,26 (1H, A de ABX,  $J = 14,1, 5,1$  Hz), 3,06 (1H B de ABX,  $J = 13,8, 8,4$  Hz), 2,80 (c, 2H,  $J = 8,1, 15,6$  Hz), 1,31 (t, 3H,  $J = 1,2$  Hz).



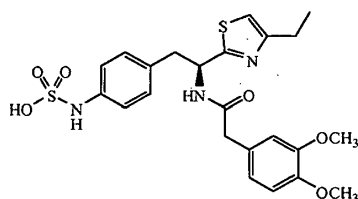
20

**[0157]** Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-metoxifenil)acetamido]etil)fenil-sulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,58 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 7,21 (t, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 7,12-7,02 (m, 4H), 6,81 (s, 2H), 6,72 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 5,45-5,40 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,29 (1H, A de ABX, oscurecido por el disolvente), 3,08 (1H, B de ABX,  $J = 11,8, 5,1$  Hz), 2,80 (c, 2H,  $J = 15, 7,5$  Hz), 1,31 (t, 3H,  $J = 6,6$  Hz).

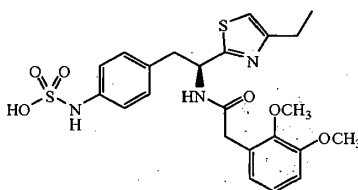


**[0158]** Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-fenilpropanamido)etil)fenil-sulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,56 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,25-6,98 (m, 9H), 5,43-5,38 (m, 1H), 3,26 (1H, A de ABX,  $J = 14,1, 9,6$  Hz), 2,97 (1H, B de ABX,  $J = 10,9, 3$  Hz), 2,58-2,76 (m, 3H), 2,98 (c, 2H,  $J = 13,8, 7,2$  Hz), 1,29 (t, 3H,  $J = 8,7$  Hz).

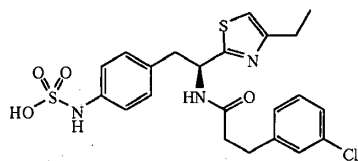
30



**[0159]** Ácido (S)-4-(2-(2-(3,4-dimetoxifenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,12-7,03 (m, 3H), 6,91 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 6,82 (s, 1H), 6,66 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz), 6,63 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz), 5,43 (m, 5 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,30 (1H), 3,03 (1H, B de ABX,  $J = 14,1, 9,6$  Hz), 2,79 (c, 2H,  $J = 15,1, 7,2$  Hz), 1,30 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz).



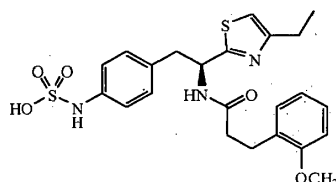
10 **[0160]** Ácido (S)-4-(2-(2-(2,3-dimetoxifenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,31 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 7,11-6,93 (m, 6H), 6,68 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 5,49-5,40 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,26 (1H, A de ABX, oscurecido por el disolvente), 3,06 (1H, B de ABX,  $J = 13,9, 9$  Hz), 2,80 (c, 2H,  $J = 14,8, 7,5$  Hz), 1,31 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz).



15

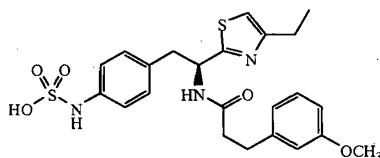
**[0161]** Ácido (S)-4-(2-(3-(3-clorofenil)propanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,27-7,18 (m, 3H), 7,13-7,08 (m, 5H), 7,01 (s, 1H), 5,39 (c, 1H,  $J = 5,1, 9,4$  Hz), 3,28 (1H, A de ABX,  $J = 5,1, 14,1$  Hz), 2,97 (1H, B de ABX,  $J = 9,3, 13,9$  Hz), 2,88-2,76 (m, 4H), 2,50 (t, 2H,  $J = 8,1$  Hz), 1,31 (t, 3H,  $J = 7,8$  Hz).

20



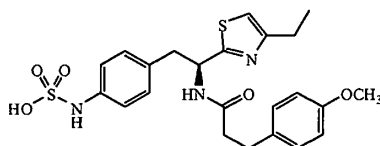
**[0162]** Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-(2-metoxifenil)propanamido)etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,18-7,08 (m, 6H), 6,92 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 6,82 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,25 (1H, A de ABX,  $J = 15, 5,4$  25 Hz), 3,00 (1H, B de ABX,  $J = 10,5, 7,5$  Hz), 2,88-2,76 (m, 4H), 2,47 (c, 2H,  $J = 9,1, 6$  Hz), 1,31 (t, 3H,  $J = 7,8$  Hz).

25



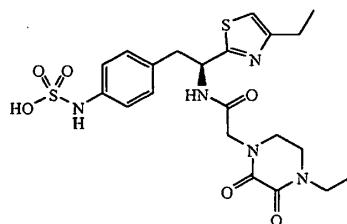
**[0163]** Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-(3-metoxifenil)propanamido)etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,19-7,00 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,42-5,37 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,25 (1H, A de ABX,  $J = 13,9, 5,4$  Hz), 2,98 (1H, B de ABX,  $J = 14,1, 9,6$  Hz), 2,86-2,75 (m, 4H), 2,48 (c, 2H,  $J = 11,7, 1,2$  Hz), 1,31 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz).

30



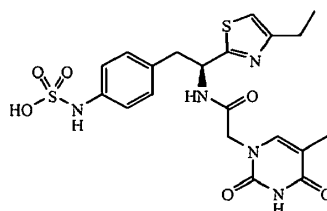


**[0164]** Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-(4-metoxifenil)propanamido)etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,13-6,99 (m, 7H), 6,82-6,78 (m, 2H), 5,42-5,37 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,23 (1H), 2,97 (1H, B de ABX,  $J = 13,3, 11,4$  Hz), 2,83-2,75 (m, 4H), 2,49 (c, 2H,  $J = 6,4, 3,3$  Hz), 1,31 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz).

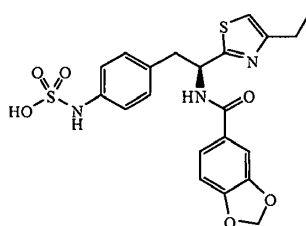


5

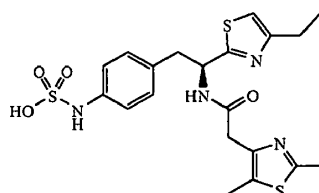
**[0165]** Ácido (S)-4-{2-[2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,14 (s, 4H), 7,08 (s, 1H), 5,56-5,51 (m, 1H), 4,34 (d, 2H,  $J = 16,2$  Hz), 3,88 (d, 2H,  $J = 17,6$  Hz), 3,59-3,40 (m, 3H), 3,26-3,14 (m, 3H), 2,98 (1H, B de ABX,  $J = 10,8, 13,9$  Hz), 2,82 (c, 2H,  $J = 6,9, 15$  Hz), 1,32 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz), 1,21 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz).



**[0166]** Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)acetamido]etil}fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,13 (s, 1H), 7,06-7,02 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 5,42-5,31 (m, 1H), 4,43-4,18 (dd, 2H,  $J = 16,5$  Hz), 3,24-2,93 (m, 2H), 2,74-2,69 (c, 2H,  $J = 7,3$  Hz), 1,79 (s, 3H), 1,22 (t, 3H,  $J = 1,5$  Hz).



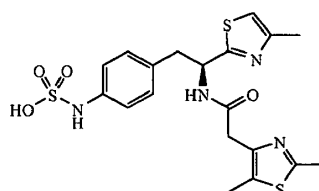
**[0167]** Ácido (S)-4-[2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]-fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,25 (d, 1H,  $J = 6,5$  Hz), 7,13 (s, 1H), 7,06 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 7,00 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 6,91 (s, 1H), 6,76 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 5,90 (s, 2H), 5,48 (c, 1H,  $J = 5,0$  Hz), 3,32-3,24 (m, 2H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,72 (c, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 1,21 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz).



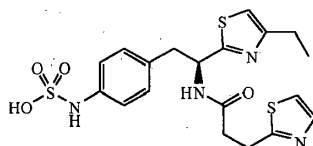
25

**[0168]** Ácido (S)-4-{2-[2-(2,5-dimetiltiazol-4-il)acetamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}-fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,10-7,01 (m, 5H), 5,41 (t, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 3,58 (s, 2H), 3,33-3,01 (m, 2H), 2,82-2,75 (c, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 2,59 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,30 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz).

30



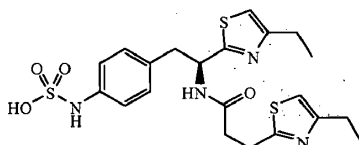
**[0169]** Ácido (S)-4-{2-[2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)acetamido]-2-(4-metiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,71-8,68 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,10-7,03 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 5,41 (m, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,34-2,96 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).



5

**[0170]** Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[3-(tiazol-2-il)propanamido]etil}fenil-sulfámico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,67-7,65 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 5,46-5,41 (c, 1H,  $J = 5,1$  Hz), 3,58 (s, 2H), 3,30-3,25 (m, 3H), 3,02-2,67 (m, 5H), 1,31 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz).

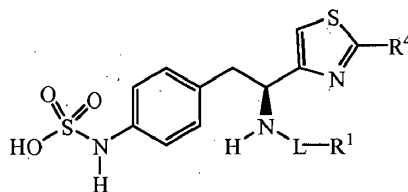
10



**[0171]** Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(4-etiltiazol-2-il)acetamido]etil}fenil-sulfámico:  $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,04-6,91 (m, 6H), 5,32 (t, 1H,  $J = 5,4$  Hz), 3,25-2,90 (m, 2H), 2,71-2,61 (m, 4H) 1,93 (s, 2H) 1,22-1,14 (m, 6H).

15

**[0172]** El segundo aspecto de la Categoría I de la presente divulgación se refiere a compuestos 2-(tiazol-4-ilo) que tienen la fórmula:



20 en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$  y L se definen adicionalmente en el presente documento en la Tabla II a continuación en el presente documento.

TABLA II

Nº	L	$\text{R}^1$	$\text{R}^4$
89	-C(O)CH <sub>2</sub> -	fenilo	metilo
90	-C(O)CH <sub>2</sub> -	fenilo	etilo
91	-C(O)CH <sub>2</sub> -	fenilo	fenilo
92	-C(O)CH <sub>2</sub> -	fenilo	tiofen-2-ilo
93	-C(O)CH <sub>2</sub> -	fenilo	tiazol-2-ilo
94	-C(O)CH <sub>2</sub> -	fenilo	oxazol-2-ilo
95	-C(O)CH <sub>2</sub> -	fenilo	isoxazol-3-ilo
96	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	metilo
97	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	etilo
98	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	fenilo
99	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	tiofen-2-ilo
100	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	tiazol-2-ilo
101	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	oxazol-2-ilo
102	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	isoxazol-3-ilo
103	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	metilo
104	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	etilo
105	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	fenilo
106	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	tiofen-2-ilo
107	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	tiazol-2-ilo

## ES 2 534 392 T3

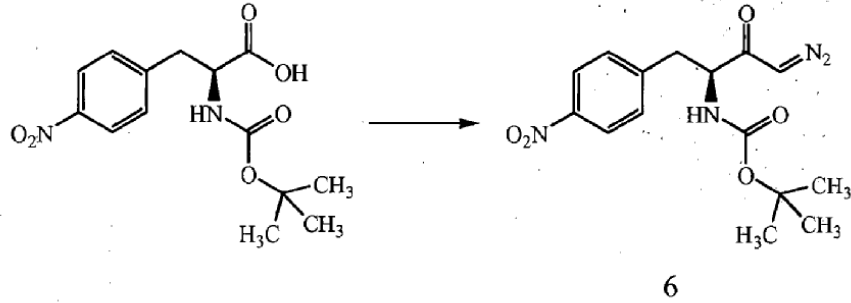
N°	L	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
108	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	oxazol-2-ilo
109	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	isoxazol-3-ilo
110	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	metilo
111	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	etilo
112	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	fenilo
113	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	tiofen-2-ilo
114	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	tiazol-2-ilo
115	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	oxazol-2-ilo
116	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	isoxazol-3-il
117	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	metilo
118	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	etilo
119	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	fenilo
120	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	tiofen-2-il
121	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	tiazol-2-ilo
122	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	oxazol-2-ilo
123	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	isoxazol-3-ilo
124	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	metilo
125	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	etilo
126	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	fenilo
127	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	tiofen-2-ilo
128	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	tiazol-2-ilo
129	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	oxazol-2-ilo
130	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	isoxazol-3-ilo
131	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	metilo
132	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	etilo
133	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	fenilo
134	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	tiofen-2-ilo
135	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	tiazol-2-ilo
136	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	oxazol-2-ilo
137	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	isoxazol-3-ilo
138	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	metilo
139	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il	etilo
140	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	fenilo
141	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	tiofen-2-ilo
142	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	tiazol-2-ilo
143	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	oxazol-2-ilo
144	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	isoxazol-3-ilo
145	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo	metilo
146	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo	etilo
147	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo	fenilo
148	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo	tiofen-2-ilo
149	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo	tiazol-2-ilo
150	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo	oxazol-2-ilo
151	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo	isoxazol-3-ilo
152	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	metilo
153	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	etilo
154	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	fenilo

ES 2 534 392 T3

N°	L	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
155	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	tiofen-2-ilo
156	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	tiazol-2-ilo
157	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	oxazol-2-ilo
158	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	isoxazol-3-ilo
159	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	metilo
160	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	etilo
161	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	fenilo
162	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	tiofen-2-ilo
163	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	tiazol-2-ilo
164	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	oxazol-2-ilo
165	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	isoxazol-3-ilo
166	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	metilo
167	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	etilo
168	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	fenilo
169	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	tiofen-2-ilo
170	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	tiazol-2-ilo
171	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	oxazol-2-ilo
172	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	isoxazol-3-ilo
173	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	metilo
174	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,5 5-dimetiltiazol-4-ilo	etilo
175	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	fenilo
176	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	tiofen-2-ilo
177	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	tiazol-2-ilo
178	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	oxazol-2-ilo
179	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	isoxazol-3-ilo
180	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	metilo
181	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	etilo
182	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	fenilo
183	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	tiofen-2-ilo
184	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	tiazol-2-ilo
185	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-il	oxazol-2-ilo
186	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-il	isoxazol-3-ilo
187	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	metilo
188	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	etilo
189	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	fenilo
190	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	tiofen-2-ilo
191	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	tiazol-2-ilo
192	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	oxazol-2-ilo
193	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	isoxazol-3-ilo
194	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	metilo
195	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	etilo
196	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	fenilo
197	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	tiofen-2-ilo
198	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	tiazol-2-ilo
199	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	oxazol-2-ilo
200	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	isoxazol-3-ilo

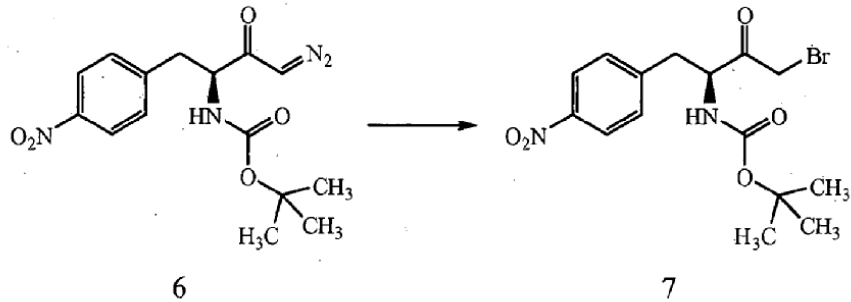
[0173] Los compuestos incluidos dentro del segundo aspecto de la Categoría I de la presente divulgación pueden prepararse mediante el procedimiento expuesto en el Esquema II y descrito en el Ejemplo 2 a continuación en el presente documento.

Esquema II

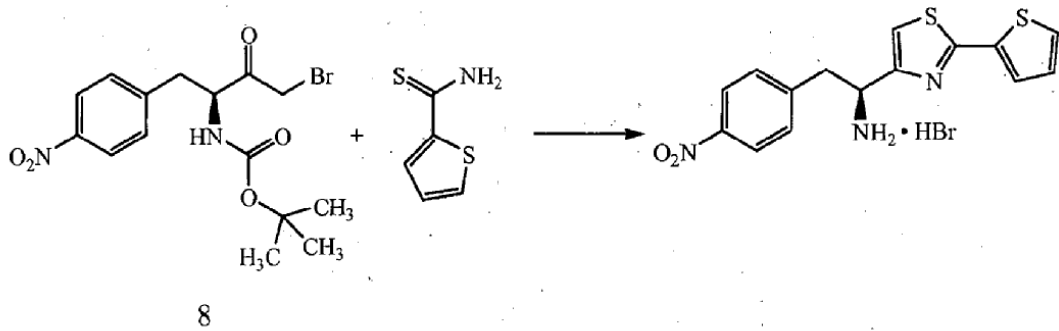


Reactivos y condiciones: ((a)(i) (iso-butil)OCOCl, Et<sub>3</sub>N, THF; 0 °C, 20 min.

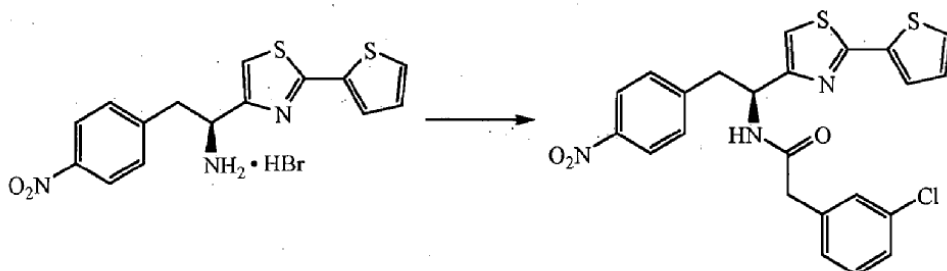
(ii) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>; temperatura ambiente durante 3 horas



Reactivos y condiciones: (b) HBr al 84%, THF; 0 °C, 1,5 h



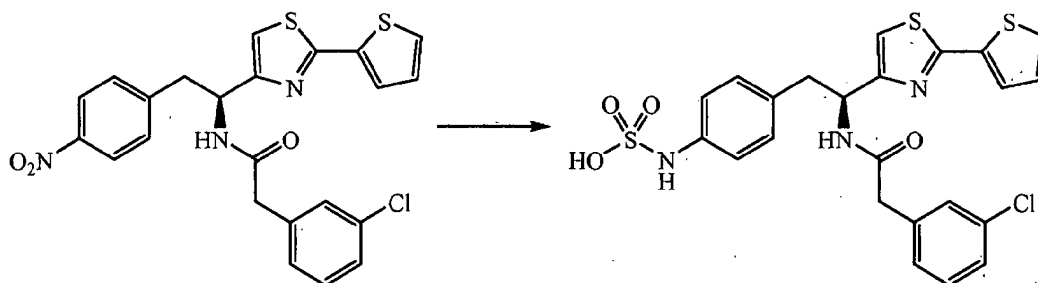
Reactivos y condiciones: (c) CH<sub>3</sub>CN; reflujo 5 h



8

9

Reactivos y condiciones: (d) (3-Cl) $C_6H_4CO_2H$ , EDCI, HOBt, DIPEA, DMF; ta, 18 h



9

10

Reactivos y condiciones: (e) (i)  $H_2$ :Pd/C, MeOH; (ii)  $SO_3$ -piridina,  $NH_4OH$ , ta, 18 h

## EJEMPLO 2

## 5 Ácido 4-((S)-2-(2-(3-clorofenil)acetamido)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico (10)

**[0174]** Preparación de éster terc-butílico del ácido (S)-[3-diazo-1-(4-nitrobenzil)-2-oxo-propil]-carbámico (6): A una solución a 0 °C de ácido 2-(S)-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(4-nitrofenil)-propiónico (1,20 g, 4,0 mmol) en THF (20 ml) se le añade gota a gota trietilamina (0,61 ml, 4,4 mmol) seguido de cloroformiato 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 en éter de diazometano (~16 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentra al vacío. El residuo resultante se disuelve en EtOAc, se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca ( $Na_2SO_4$ ), se filtra y se concentra. El residuo se purifica sobre sílice (2:1 de hexano/EtOAc) para proporcionar 1,1 g (rendimiento del 82 %) del producto deseado en forma de un sólido de color ligeramente amarillo.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  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).

**[0175]** Preparación de 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (7): A una solución a 0 °C de éster terc-butílico del ácido (S)-[3-diazo-1-(4-nitrobenzil)-2-oxo-propil]-carbámico, 6, (0,350 g, 1,04 mmol) en THF (5 ml) se le 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 y después la reacción se interrumpe a 0 °C con  $Na_2CO_3$  sat. La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan ( $Na_2SO_4$ ), se filtran y se concentran para obtener 0,400 g del producto que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  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).

**[0176]** Preparación de sal bromhidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-[(tiofen-2-il)tiazol-4-il]jetanamina (8): Una mezcla de 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo, 7, (7,74 g, 20 mmol) y amida del ácido tiofen-2-carbotioico (3,14 g, 22 mmol) en  $CH_3CN$  (200 ml) se calienta a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y a la solución se le añade éter dietílico (50 ml). El precipitado que se forma se recoge por filtración. El sólido se seca al vacío para proporcionar 7,14 g (rendimiento del 87 %) del producto deseado. ESI+ MS 332 (M+1).

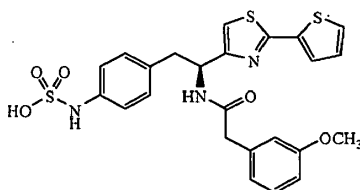
**[0177]** Preparación de 2-(3-clorofenil)-N-[(S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]acetamida (9): A una solución de 2-(4-nitrofenil)-1-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etilamina, 8, (0,41 g, 1 mmol), ácido 3-clorofenilacético (0,170 g, 1 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,070 g, 0,50 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se le añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,190 g, 1 mmol) seguido de trietilamina (0,42 ml, 3 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y después 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,  $NaHCO_3$  acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre  $Na_2SO_4$ . El disolvente se retira al vacío para proporcionar 0,290 g (rendimiento del 60 %) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. ESI- MS 482 (M-1).

**[0178]** Preparación de ácido {4-[2-(3-clorofenil)acetilamino]-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil}fenil)sulfámico (10): Se

disuelve 2-(3-clorofenil)-*N*-{(S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofeno2-il)tiazol-4-il]etil}acetamida, 9, (0,290 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno durante 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 SO<sub>3</sub>-piridina (0,157 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos después de lo cual se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,078 g del producto deseado en forma de la sal amonio. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,61 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,18-6,98 (m, 6H), 5,33 (t, 1H, J = 6,6 Hz), 3,70 (d, 2H, J = 3,9 Hz), 3,23 (1H, A de ABX, J = 6,6, 13,8 Hz), 3,07 (1H, B de ABX, J = 8,1, 13,5 Hz).

10

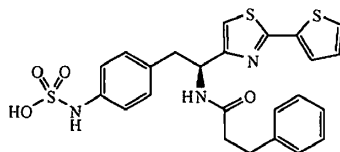
**[0179]** Los siguientes son ejemplos de compuestos incluidos dentro del segundo aspecto de la Categoría I de la presente divulgación.



15

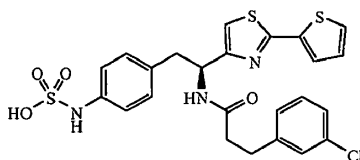
**[0180]** Ácido 4-((S)-2-(2-(3-metoxifenil)acetamido)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)-fenilsulfámico: <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,35 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,05 (d, 2H, J = 4,2 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,77 (s, 1H), 5,30-5,28 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,20 (1H, A de ABX, J = 6,3, 13,6 Hz), 3,06 (1H, B de ABX, J = 8,1, 13,8 Hz).

20



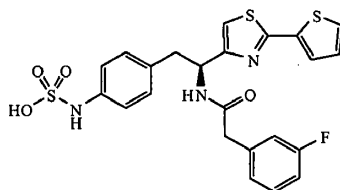
**[0181]** Ácido 4-((S)-2-(3-fenilpropanamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenil-sulfámico: <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,30 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,26-7,14 (m, 7H), 7,12 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,89 (s, 1H), 5,28-5,26 (m, 1H), 3,18 (1H, A de ABX, J = 6,2, 13,8 Hz), 2,96 (1H, B de ABX, J = 8,4, 13,6 Hz).

25



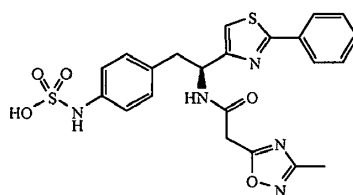
**[0182]** Ácido 4-((S)-2-(3-(3-clorofenil)propanamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico: <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,61-7,56 (m, 3H), 7,22-7,14 (m, 6H), 7,08 (d, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 77,5 Hz), 6,870 (s, 1H), 5,25 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 3,18 (1H, A de ABX, J = 6,6, 13,8 Hz), 2,97 (1H, B de ABX, J = 7,8, 13,8 Hz), 2,87 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,51 (t, 2H, J = 7,2 Hz).

30

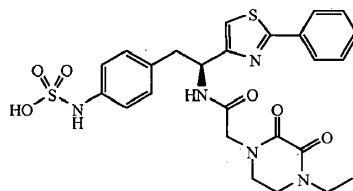


35

**[0183]** Ácido 4-((S)-2-[2-(3-fluorofenil)acetamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico: <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,61-7,57 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 2H), 7,08 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 7,02-6,95 (m, 6H), 5,29 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 3,53 (s, 2H), 3,22 (1H, A de ABX, J = 6,6, 13,9 Hz), 3,06 (1H, B de ABX, J = 8,4, 13,6 Hz).

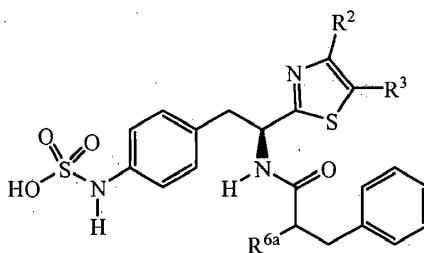


**[0184]** Ácido (S)-4-{2-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetamido]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,98-7,95 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,09-7,05 (m, 4H), 5,33 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 3,33-3,06 (m, 2H), 5 2,35 (s, 3H).



**[0185]** Ácido 4-[(S)-2-[2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,62 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,27 (s, 1H), 7,16 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 5,42-5,32 (m, 1H), 4,31 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 3,91 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 3,60-3,50 (m, 4H), 3,30-3,23 (m, 2H), 2,98 (1H, B de ABX, J = 9,9, 13,8 Hz), 1,21 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

**[0186]** El tercer aspecto de la Categoría I de la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula:  
15



en la que la unidad de unión L comprende una unidad fenilo, teniendo dicho grupo de unión la fórmula:

20 
$$-\text{C}(\text{O})[(\text{C}^{\text{R}^{\text{6a}}}\text{H})][(\text{CH}_2)]-$$

$\text{R}^{\text{6a}}$  es fenilo o fenilo sustituido y adicionalmente se ilustran ejemplos de las unidades  $\text{R}^{\text{2}}$ ,  $\text{R}^{\text{3}}$  y  $\text{R}^{\text{6a}}$  a continuación en el presente documento en la Tabla III.

25

TABLA III

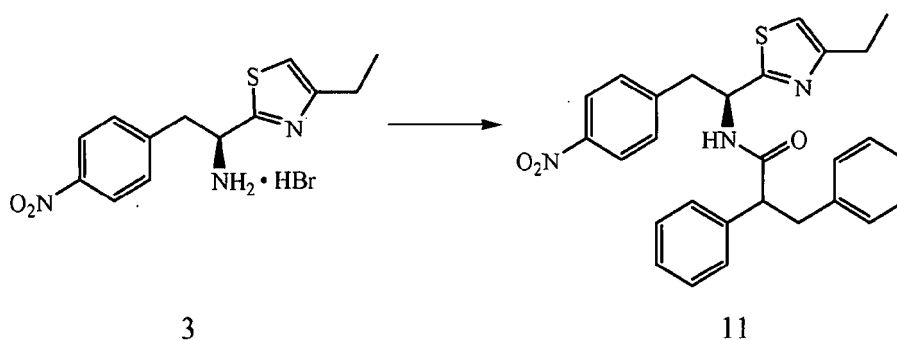
Nº	$\text{R}^{\text{2}}$	$\text{R}^{\text{3}}$	$\text{R}^{\text{6a}}$
201	metilo	hidrógeno	fenilo
202	metilo	hidrógeno	2-fluorofenilo
203	metilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
204	metilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
205	metilo	hidrógeno	3,4-difluorofenilo
206	metilo	hidrógeno	2-clorofenilo
207	metilo	hidrógeno	3-clorofenilo
208	metilo	hidrógeno	4-clorofenilo
209	metilo	hidrógeno	3,4-diclorofenilo
210	metilo	hidrógeno	2-metoxifenilo
211	metilo	hidrógeno	3-metoxifenilo
212	metilo	hidrógeno	4-metoxifenilo
213	etilo	hidrógeno	fenilo
214	etilo	hidrógeno	2-fluorofenilo



N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6a</sup>
215	etilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
216	etilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
217	etilo	hidrógeno	3,4-difluorofenilo
218	etilo	hidrógeno	2-clorofenilo
219	etilo	hidrógeno	3-clorofenilo
220	etilo	hidrógeno	4-clorofenilo
221	etilo	hidrógeno	3,4-diclorofenilo
222	etilo	hidrógeno	2-metoxifenilo
223	etilo	hidrógeno	3-metoxifenilo
224	etilo	hidrógeno	4-metoxifenilo

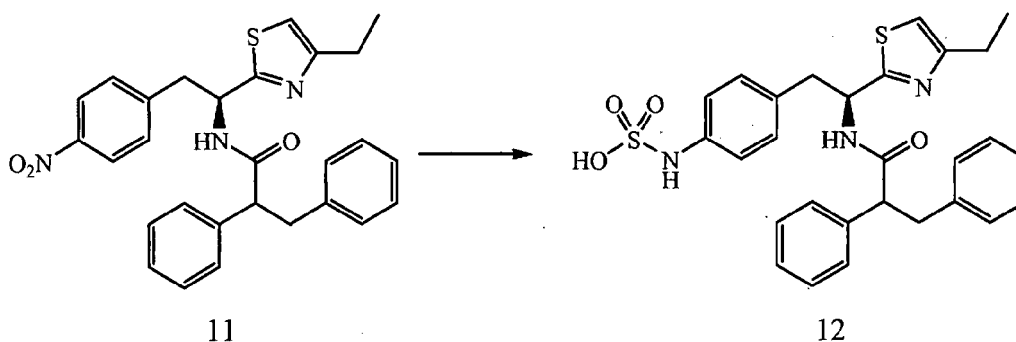
**[0187]** Los compuestos incluidos dentro del tercer aspecto de la Categoría I de la presente divulgación pueden prepararse mediante el procedimiento expuesto en el Esquema III y descrito en el Ejemplo 3 a continuación en el presente documento.

Esquema III



5

Reactivos y condiciones: (a) ácido difenilpropiónico, EDCI, HOBt, TEA, DMF; 0 °C a ta, 18 h



Reactivos y condiciones: (b) (i) H<sub>2</sub>:Pd/C, MeOH; (ii) SO<sub>3</sub>-piridina, NH<sub>4</sub>OH; ta, 18 h

## EJEMPLO 3

10

Ácido (S)-4-(2-(2,3-difenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico (12)

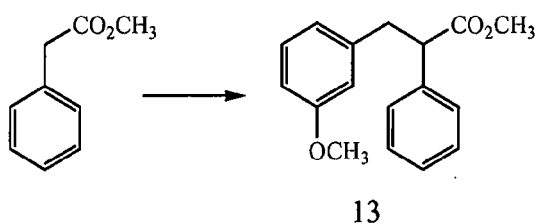
**[0188]** Preparación de (S)-N-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2,3-difenil-propanamida (11): A una solución de bromhidrato de 1-(S)-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]amina, 3, (0,95 g, 2,65 mmol), ácido difenilpropiónico (0,60 g, 2,65 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,180 g, 1,33 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se le añade 1-(3-

dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,502 g, 2,62 mmol) seguido de trietilamina (1,1 ml, 7,95 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y después 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, NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se retira al vacío para proporcionar 5 0,903 g (rendimiento del 70 %) del producto deseado que se usa sin purificación adicional.

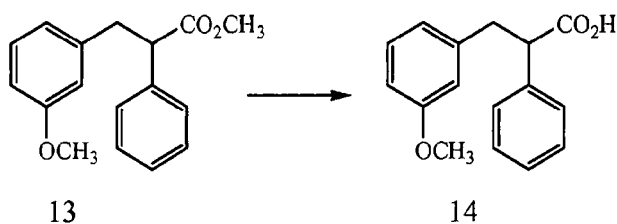
**[0189]** Preparación de ácido (S)-4-(2-(2,3-difenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico (12) Se disuelve (S)-N-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2,3-difenilpropanamida, 11, (0,903 g) en MeOH (10 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno durante 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 (30 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (0,621 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos después de lo cual se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,415 g del producto deseado en forma de la sal amonio. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,59-8,52 (m, 1H), 7,37-7,04 (m, 9H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,89-6,85 (m, 2H), 5,36-5,32 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,29 (1H, A de ABX, oscurecido por el disolvente), 3,15 (1H, B de ABX, J = 5,4, 33,8 Hz), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 3H).

**[0190]** Los precursores de muchas de las unidades Z que comprenden el tercer aspecto de la Categoría I no están disponibles fácilmente. El siguiente procedimiento ilustra un ejemplo del procedimiento que puede usarse para proporcionar diferentes unidades R<sup>6a</sup> de acuerdo con la presente divulgación. Usando el procedimiento expuesto en el Esquema IV y descrito en el Ejemplo 4, el experto puede hacer modificaciones sin demasiada experimentación para conseguir las unidades R<sup>5a</sup> incluidas por la presente divulgación.

Esquema IV



Reactivos y condiciones: (a) 2-(2-metoxifenil)acetato de metilo, LDA, THF; 0 °C a ta 18 h



Reactivos y condiciones: (b)

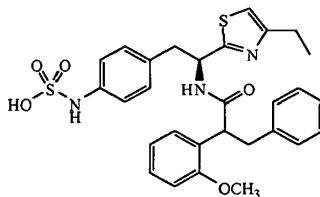
#### 25 EJEMPLO 4

Ácido 2-(2-metoxifenil)-3-fenilpropanoico (14)

**[0191]** Preparación de 2-(2-metoxifenil)-3-fenilpropanoato de metilo (13): Un matraz de fondo redondo de 500 ml se carga con 2-(2-metoxifenil)acetato de metilo (8,496 g, 47 mmol, 1 equiv.) y THF (200 ml). La mezcla homogénea se enfría a 0 °C en un baño de hielo. Se añade diisopropil amida de litio (23,5 ml de una solución 2,0 M en heptano/THF), manteniendo una temperatura inferior a 3 °C. La reacción se agita durante 45 minutos a esta temperatura reducida. Se añade gota a gota bromuro de bencilo (5,6 ml, 47 mmol, 1 equiv.). La reacción se dejar calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agita durante 18 horas. La reacción se interrumpe con HCl 1 N y se extrae 3 veces con porciones equivalentes de EtOAc. Los extractos combinados se lavan con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El residuo se purifica sobre sílice para proporcionar 4,433 g (35 %) del compuesto deseado. ESI+ MS 293 (M+Na).

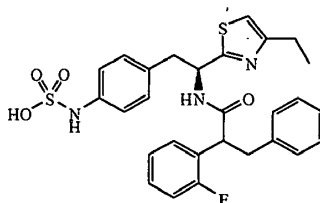
**[0192]** Preparación de ácido 2-(2-metoxifenil)-3-fenilpropanoico (14): Se disuelve 2-(2-metoxifenil)-3-fenilpropanoato de metilo (4,433 g, 16 mmol, 1 equiv.) en 100 ml de una mezcla 1:1 (v:v) de THF y metanol. Se añade hidróxido sódico (3,28 g, 82 mmol, 5 equiv.) y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Después, la reacción se vierte en H<sub>2</sub>O y el pH se ajusta a 2 mediante la adición de HCl 1 N. Se forma un precipitado de color blanco que se retira por filtración. La solución resultante se extrae con 3 porciones de éter dietílico. Los extractos se combinan, se lavan con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran al vacío. El residuo resultante se purifica sobre sílice para proporcionar 2,107 g (51 %) del compuesto deseado. ESI- MS 255 (M-1), 211 (M-CO<sub>2</sub>H).

- 10 **[0193]** El Intermedio 14 puede llevarse a la siguiente etapa de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Esquema III y descrito en el Ejemplo 3 para producir el siguiente compuesto de acuerdo con el tercer aspecto de la Categoría I.

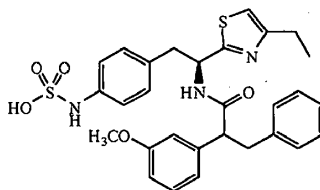


- 15 **[0194]** Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(2-metoxifenil)-3-fenilpropanamido]-etil}fenilsulfámico: <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,32-7,12 (m, 7H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,99-6,83 (m, 4H), 6,80-6,75 (m, 2H), 5,35-5,31 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,20-2,90 (m, 4H), 2,79-2,74 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 3H).

- [0195]** Los siguientes son ejemplos adicionales de compuestos de acuerdo con el tercer aspecto de la Categoría I de la presente divulgación.

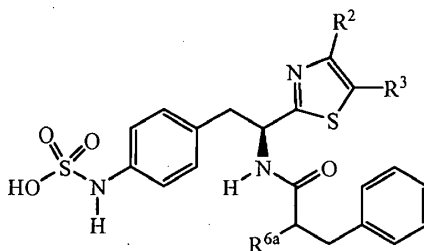


- [0196]** Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(2-fluorofenil)-3-fenilpropanamido]-etil}fenilsulfámico: <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,33-6,87 (m, 14H), 5,39-5,25 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,31-3,10 (m, 1H), 3,05-2,88 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 2H), 25 1,32-1,23 (m, 3H). <sup>19</sup>F RMN δ 47,59.

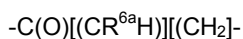


- [0197]** Ácido (S)-4-{2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-metoxifenil)-3-fenilpropanamido]-etil}fenilsulfámico: <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,85 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 6,90-6,79 (m, 2H), 5,45-5,40 (m, 1H), 30 4,09 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,12-3,08 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).

**[0198]** El cuarto aspecto de la Categoría I de la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



- 35 en la que la unidad de unión L comprende una unidad fenilo, teniendo dicho grupo de unión la fórmula:



R<sup>5a</sup> es heteroarilo sustituido o sin sustituir y las unidades R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5a</sup> se ilustran adicionalmente a continuación en el presente documento en la Tabla IV.

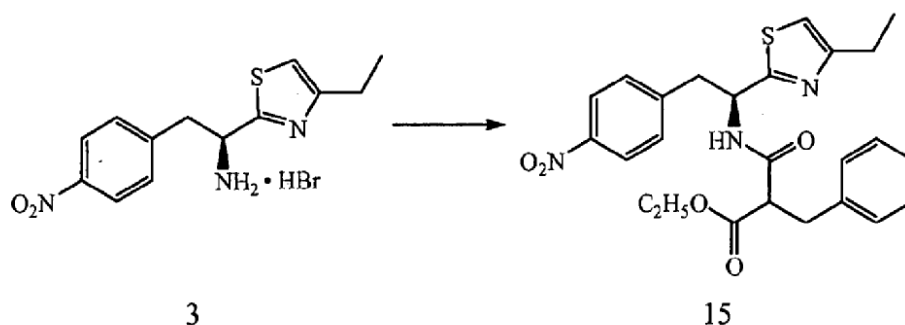
TABLA IV

Nº	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5a</sup>
225	metilo	hidrógeno	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo
226	metilo	hidrógeno	tiofen-2-ilo
227	metilo	hidrógeno	tiazol-2-ilo
228	metilo	hidrógeno	oxazol-2-ilo
229	metilo	hidrógeno	isoxazol-3-ilo
230	etilo	hidrógeno	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo
231	etilo	hidrógeno	tiofen-2-ilo
232	etilo	hidrógeno	tiazol-2-ilo
233	etilo	hidrógeno	oxazol-2-ilo
234	etilo	hidrógeno	isoxazol-3-ilo
235	etilo	metilo	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo
236	etilo	metilo	tiofen-2-ilo
237	etilo	metilo	tiazol-2-ilo
238	etilo	metilo	oxazol-2-ilo
239	etilo	metilo	isoxazol-3-ilo
240	tiofen-2-ilo	hidrógeno	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo
241	tiofen-2-ilo	hidrógeno	tiofen-2-ilo
242	tiofen-2-ilo	hidrógeno	tiazol-2-ilo
243	tiofen-2-ilo	hidrógeno	oxazol-2-ilo
244	tiofen-2-ilo	hidrógeno	isoxazol-3-ilo
245	isoxazol-3-ilo	hidrógeno	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo
246	isoxazol-3-ilo	hidrógeno	tiofen-2-ilo
247	isoxazol-3-ilo	hidrógeno	tiazol-2-ilo
248	isoxazol-3-ilo	hidrógeno	oxazol-2-ilo
249	isoxazol-3-ilo	hidrógeno	isoxazol-3-ilo

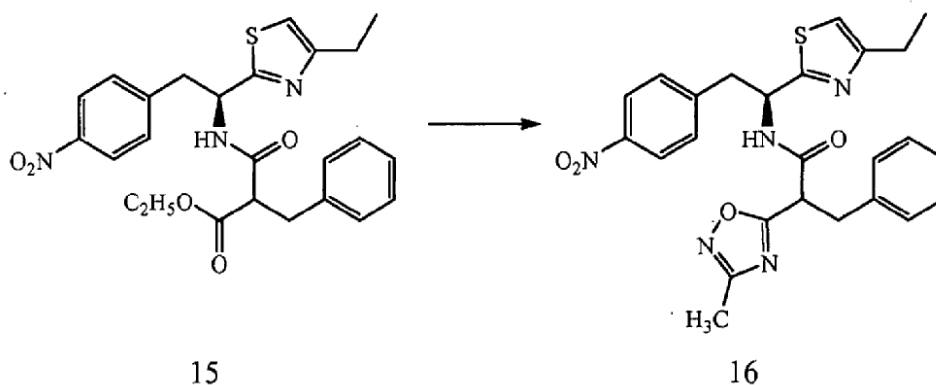
5

**[0199]** Los compuestos incluidos dentro del cuarto aspecto de la Categoría I de la presente divulgación pueden prepararse mediante el procedimiento expuesto en el Esquema V y descrito en el Ejemplo 5 a continuación en el presente documento.

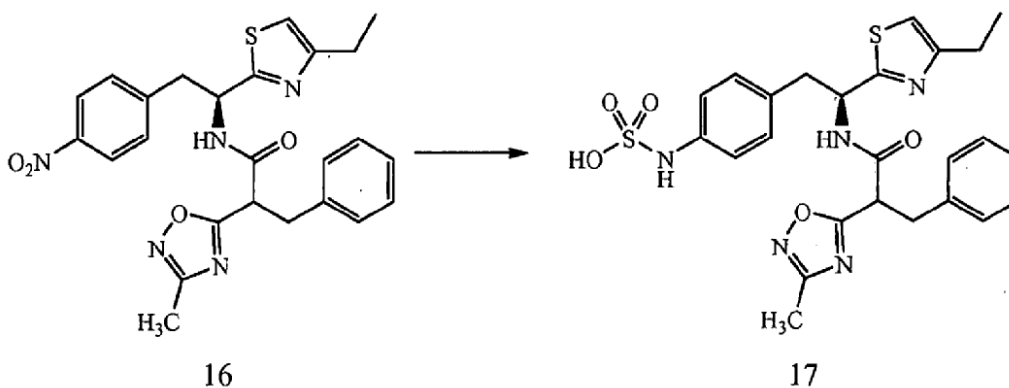
Esquema V



Reactivos y condiciones: (a) ácido 2-bencil-3-etoxi-3-oxopropanoico, EDCI, HOBt, DIPEA, DMF; ta, 18 h



Reactivos y condiciones: (b)  $\text{CH}_3\text{C}(\text{=NOH})\text{NH}_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , tolueno; reflujo, 18 h



Reactivos y condiciones: (c) (i)  $\text{H}_2$ :Pd/C, MeOH; (ii)  $\text{SO}_3$ -piridina,  $\text{NH}_4\text{OH}$ ; ta, 18 h

## EJEMPLO 5

5 Ácido 4-((S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico (17):

**[0200]** Preparación de 2-bencil-3-[(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamino]-3-oxopropanoato de etilo (15): A una solución de bromhidrato de 1-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil amina, 3, (0,406 g, 1,13 mmol), ácido 2-bencil-3-etoxi-3-oxopropanoico (0,277 g) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,191 g, 1,41 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se le añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,240 g, 1,25 mmol) seguido de diisopropiletilamina

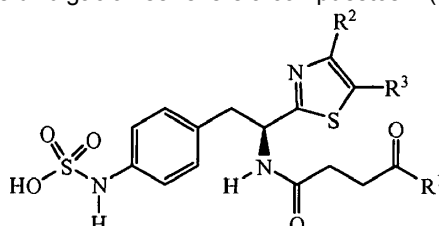
(DIPEA) (0,306 g). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con HCl acuoso 1 N, NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se retira al vacío para proporcionar 0,169 g (rendimiento del 31 %) del producto deseado que se usa sin purificación adicional.

5

**[0201]** Preparación de *N*-[(*S*)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fenilpropanamida (16): Se disuelve 2-bencil-3-((*S*)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamino)-3-oxopropanoato de etilo en tolueno (5 ml) y se calienta a reflujo. Se añaden carbonato potásico (80 mg) y acetamida oxima (43 mg) y se trata con 80 mg de carbonato potásico y 43 mg de acetamida oxima a reflujo. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía sobre sílice para proporcionar 0,221 g (94 %) del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo.

**[0202]** Preparación de ácido 4-((*S*)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico (17): Se disuelven *N*-[(*S*)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fenilpropanamida, 16, (0, 221 g) y cloruro de estaño (II) (507 mg, 2,2 mmol) en EtOH (25 ml) y la solución se lleva a reflujo durante 4 horas. El disolvente se retira al vacío y el residuo resultante se disuelve en EtOAc. Se añade una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y la solución se agita durante 1 hora. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran para dar un residuo que se disuelve en piridina (0,143 g) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (0,143 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos después de lo cual se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,071 g del producto deseado en forma de la sal amonio. <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,29-6,87 (m, 10H), 5,38-5,30 (m, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 3,42-2,74 (m, 6H), 2,38-2,33 (m, 3H), 1,34-1,28 (m, 3H).

**[0203]** La categoría II de la presente divulgación se refiere a compuestos 2-(tiazol-2-ilo) que tienen la fórmula:



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y L se definen adicionalmente en el presente documento en la Tabla V a continuación en el presente documento.

30

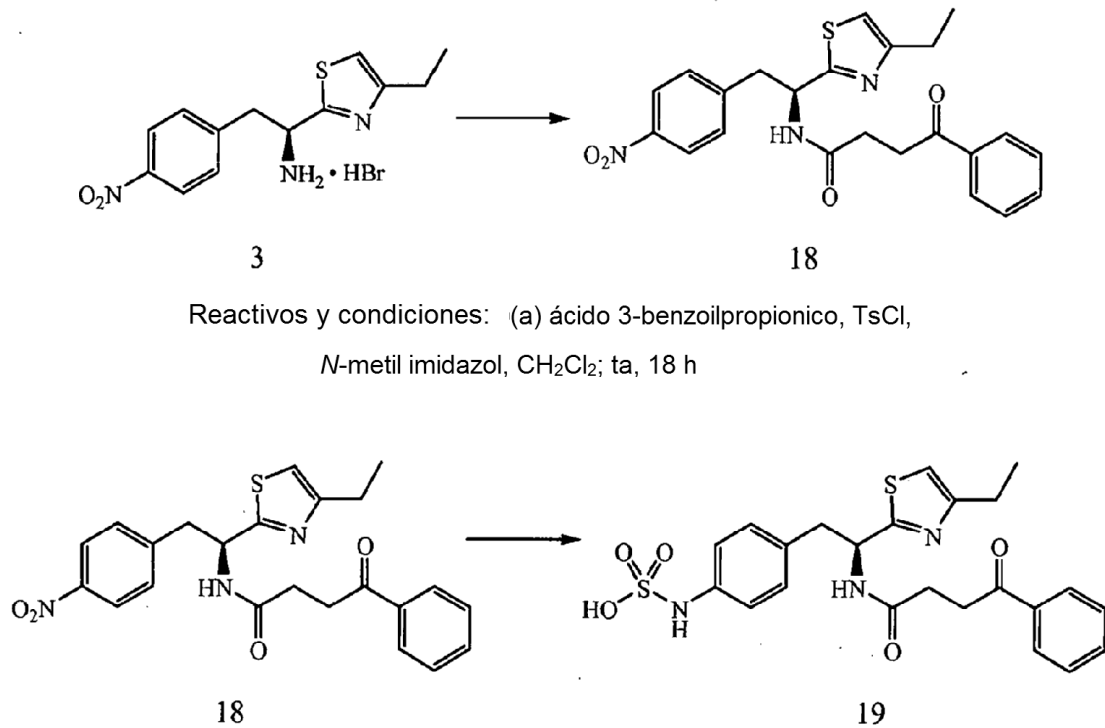
TABLA V

Nº	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>
250	etilo	hidrógeno	tiofen-2-ilo
251	etilo	hidrógeno	tiazol-2-ilo
252	etilo	hidrógeno	oxazol-2-ilo
253	etilo	hidrógeno	isoxazol-3-ilo
254	etilo	hidrógeno	tiofen-2-ilo
255	etilo	hidrógeno	tiazol-2-ilo
256	etilo	hidrógeno	oxazol-2-ilo
257	etilo	hidrógeno	isoxazol-3-ilo
258	etilo	hidrógeno	tiofen-2-ilo
259	etilo	hidrógeno	tiazol-2-ilo
260	etilo	metilo	metilo
261	etilo	metilo	etilo
262	etilo	metilo	propilo
263	etilo	metilo	iso-propilo
264	etilo	metilo	butilo
265	etilo	metilo	fenilo
266	etilo	metilo	bencilo
267	etilo	metilo	2-fluorofenilo
268	etilo	metilo	3-fluorofenilo

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>
269	etilo	metilo	4-fluorofenilo
270	fenilo	hidrógeno	metilo
271	fenilo	hidrógeno	etilo
272	fenilo	hidrógeno	propilo
273	fenilo	hidrógeno	<i>iso</i> -propilo
274	fenilo	hidrógeno	butilo
275	fenilo	hidrógeno	fenilo
276	fenilo	hidrógeno	bencilo
277	fenilo	hidrógeno	2-fluorofenilo
278	fenilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
279	fenilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
280	tiofen-2-ilo	hidrógeno	metilo
281	tiofen-2-ilo	hidrógeno	etilo
282	tiofen-2-ilo	hidrógeno	propilo
283	tiofen-2-ilo	hidrógeno	<i>iso</i> -propilo
284	tiofen-2-ilo	hidrógeno	butilo
285	tiofen-2-ilo	hidrógeno	fenilo
286	tiofen-2-ilo	hidrógeno	bencilo
287	tiofen-2-ilo	hidrógeno	2-fluorofenilo
288	tiofen-2-ilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
289	tiofen-2-ilo	hidrógeno	4-fluorofenilo

[0204] Los compuestos incluidos dentro de la Categoría II de la presente divulgación pueden prepararse mediante el procedimiento expuesto en el Esquema VI y descrito en el Ejemplo 6 a continuación en el presente documento.

Esquema VI



Reactivos y condiciones: (b) (i) H<sub>2</sub>:Pd/C, MeOH; (ii) SO<sub>3</sub>-piridina, NH<sub>4</sub>OH

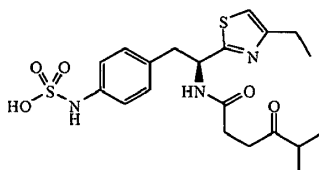
## EJEMPLO 6

Ácido (S)-4-[2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanamido)etil]-fenilsulfámico (19)

5 **[0205]** Preparación de (S)-N-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-4-oxo-4-fenilbutanamida (18): Se disuelve ácido 3-benzoilpropiónico (0,250 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), se añade N-metil imidazol (0,333 ml) y la solución resultante se enfría a 0 °C después de lo cual se añade gota a gota una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (0,320 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). Después de 0,5 horas se añade (S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etanamina, 3, (0,388 g). La reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente y después se concentra al vacío. El residuo resultante se  
10 disuelve en EtOAc y se lava con HCl 1 N y salmuera. La solución se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra y el material en bruto se purifica sobre sílice para proporcionar 0,415 g del producto deseado.

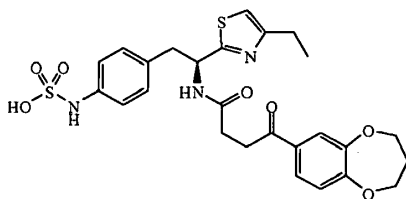
**[0206]** Preparación de ácido (S)-4-[2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanamido)-etil]fenilsulfámico (19): Se disuelve (S)-N-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2,3-difenil-propanamida, 18, (0,2 g) en MeOH (15 ml). Se añade  
15 una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno durante 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 (5 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (0,153 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos después de lo cual se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,090 g  
20 del producto deseado en forma de la sal amonio. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,68 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,00 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,80-7,50 (m, 3H), 7,12 (s, 4H), 7,03 (s, 1H), 5,46-5,38 (m, 1H), 3,29-3,14 (m, 2H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,83 (c, 2H, J = 7,5 Hz), 2,69-2,54 (m, 2H), 1,33 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

**[0207]** Los siguientes son ejemplos de compuestos incluidos dentro de la Categoría II de la presente divulgación.  
25 Los compuestos nitro intermedios a continuación pueden prepararse por acoplamiento del ácido 4-oxo-carboxílico apropiado con el intermedio 3 en las condiciones que se han descrito anteriormente en el presente documento para la formación del intermedio 4 del Esquema I.



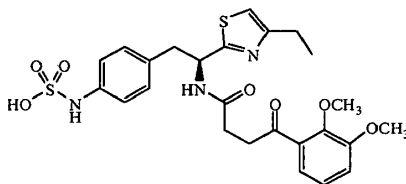
30

**[0208]** Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(5-metil-4-oxohexanamido)etil)fenil-sulfámico: <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,59 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,14 (s, 4H), 7,08 (t, 1H, J = 13,0 Hz), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 2H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,83-2,61 (m, 4H), 2,54-2,36 (m, 3H), 1,33 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 1,09 (dd, 6H, J = 7,0, 2,2 Hz).



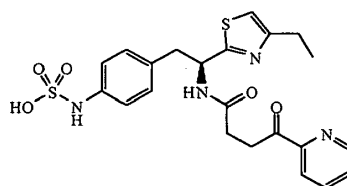
35

**[0209]** Ácido (S)-4-{2-[4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-4-oxobutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico: <sup>1</sup>H RMN(CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 10,6 Hz), 7,11 (s, 3H), 7,04 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 5,42-5,40 (m, 1H), 4,30-4,22 (m, 4H), 3,20-2,98 (m, 4H), 2,82 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 2,67-2,48 (m, 2H), 2,23  
40 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 1,32 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

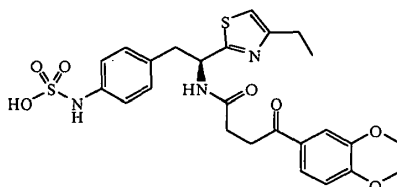


**[0210]** Ácido (S)-4-{2-[4-(2,3-dimetoxifenil)-4-oxobutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico: <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD), δ 8,64 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,21-7,11 (m, 7H), 7,02 (s, 1H), 5,42 (c, 1H, J = 5,9 Hz), 3,90 (d, 3H, J = 3,3 Hz), 3,88 (d, 3H, J = 2,9 Hz), 3,22-3,18 (m, 2H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,83 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 2,63-2,54 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, J = 7,69 Hz).

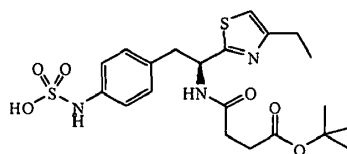




**[0211]** Ácido (S)-4-{2-[4-(4-Etiltiazol-2-il)-2-[4-oxo-4-(piridin-2-il)butanamido]etil]}fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,60 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 7,91-7,81 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,22-7,21 (m, 1H), 6,99 (s, 3H), 6,91 (s, 1H), 5,30 (c, 1H, J = 5,4 Hz), 3,36 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,74 (c, 2H, J = 10,4 Hz), 2,57-2,50 (m, 2H), 1,20 (t, 3H, J = 7,5 Hz).



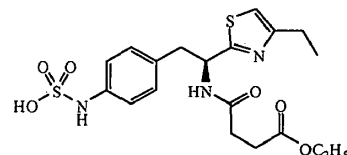
10 **[0212]** Ácido (S)-4-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-4-oxobutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]}fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,52-7,47 (m, 2H), 7,11 (s, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,41 (c, 1H, J = 3,7 Hz), 4,31 (d, 4H, J = 5,5 Hz), 3,24-3,12 (m, 2H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,83 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 2,62-2,53 (m, 2H), 1,33 (t, 3H, J = 7,3 Hz).



15

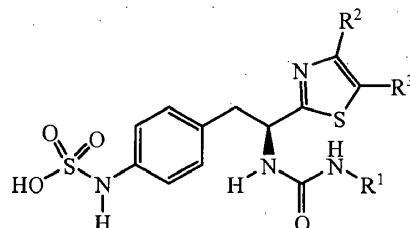
**[0213]** Ácido (S)-4-[2-(4-terc-butoxi-4-oxobutanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenil-sulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,10 (s 4H), 7,02 (s, 1H), 5,41 (c, 1H, J = 3,7 Hz), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,83 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 2,52-2,40 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,33 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

20



25 **[0214]** Ácido (S)-4-[2-(4-etoxi-4-oxobutanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,62 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,10 (s, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,40 (c, 1H, 3,7 Hz), 4,15 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,82 (c, 2H, J = 4,4 Hz), 2,54-2,48 (m, 2H), 1,33 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

**[0215]** El primer aspecto de la Categoría III de la presente divulgación se refiere a compuestos 2-(tiazol-2-ilo) que tienen la fórmula:



30

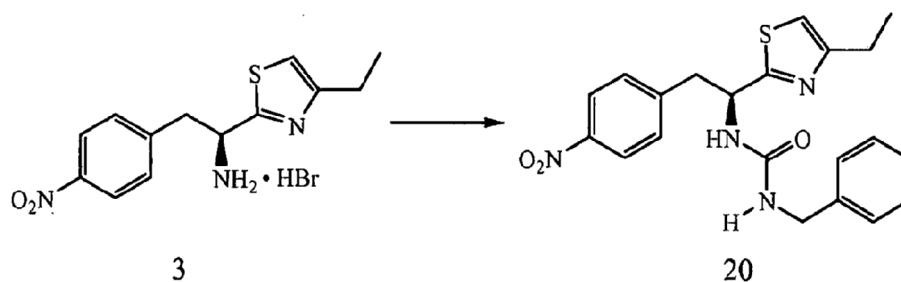
en la que se describen adicionalmente ejemplos de  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  a continuación en el presente documento en la Tabla VI.

TABLA VI

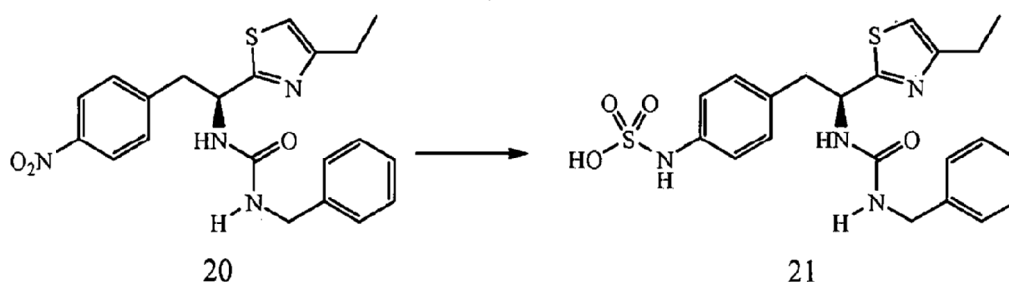
Nº	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>
290	metilo	hidrógeno	fenilo
291	metilo	hidrógeno	bencilo
292	metilo	hidrógeno	2-fluorofenilo
293	metilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
294	metilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
295	metilo	hidrógeno	2-clorofenilo
296	metilo	hidrógeno	3-clorofenilo
297	metilo	hidrógeno	4-clorofenilo
298	etilo	hidrógeno	fenilo
299	etilo	hidrógeno	bencilo
300	etilo	hidrógeno	2-fluorofenilo
301	etilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
302	etilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
303	etilo	hidrógeno	2-clorofenilo
304	etilo	hidrógeno	3-clorofenilo
305	etilo	hidrógeno	4-clorofenilo
306	tien-2-ilo	hidrógeno	fenilo
307	tien-2-ilo	hidrógeno	bencilo
308	tien-2-ilo	hidrógeno	2-fluorofenilo
309	tien-2-ilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
310	tien-2-ilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
311	tien-2-ilo	hidrógeno	2-clorofenilo
312	tien-2-ilo	hidrógeno	3-clorofenilo
313	tien-2-ilo	hidrógeno	4-clorofenilo

**[0216]** Los compuestos incluidos dentro de la Categoría III de la presente divulgación pueden prepararse mediante el procedimiento expuesto en el Esquema VIII y descrito en el Ejemplo 7 a continuación en el presente documento.

Esquema VII



Reactivos y condiciones: (a) isocianato de bencilo, TEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; ta, 18 h



Reactivos y condiciones: (b) (i)  $\text{H}_2$ :Pd/C, MeOH; (ii)  $\text{SO}_3$ -piridina,  $\text{NH}_4\text{OH}$

## EJEMPLO 7

## 5 Ácido (S)-4-(2-(3-bencilureido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico (21)

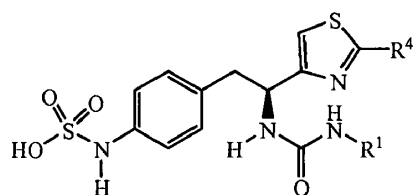
**[0217]** Preparación de (S)-1-bencil-3-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]urea (20): A una solución de bromhidrato de 1-(S)-4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil amina, 3, (0,360 g, 1 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,42 ml, 3 mmol) en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se le añade bencilo isocianato (0,12 ml, 1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas: El producto se aísla por filtración para proporcionar 0,425 g (rendimiento del 96 %) del producto deseado que se usa sin purificación adicional.

**[0218]** Preparación de ácido (S)-4-(2-(3-bencilureido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfámico (21): Se disuelve (S)-1-bencil-3-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]urea, 20, (0,425 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno durante 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  $\text{SO}_3$ -piridina (0,220 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos después de lo cual se añade una solución al 7 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,143 g del producto deseado en forma de la sal amonio.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,32-7,30 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 3H), 7,12-7,00 (m, 4H), 6,84 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,35-5,30 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,27-3,22 (m, 3H), 3,11-3,04 (m, 3H), 2,81 (c, 2H, J = 10,2, 13,0 Hz), 1,31 (t, 3H, J = 4,5 Hz).

**[0219]** Los siguientes son ejemplos de compuestos incluidos dentro del primer aspecto de la Categoría III de la presente divulgación.

**[0220]** Ácido 4-[[[(S)-2-(2-etiltiazol-4-il)-2-(3-(R)-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)ureido]etil]fenil]sulfámico:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,36-7,26 (m, 3H), 7,19-7,17 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 3H), 5,12-5,06 (m, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 3,69 (s, 3H) 3,12-2,98 (m, 6H), 1,44-1,38 (m, 3H).

**[0221]** El segundo aspecto de la Categoría III de la presente divulgación se refiere a compuestos 2-(tiazol-4-ilo) que tienen la fórmula:



en la que se describen adicionalmente ejemplos no limitantes de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> a continuación en el presente documento en la Tabla VII.

5

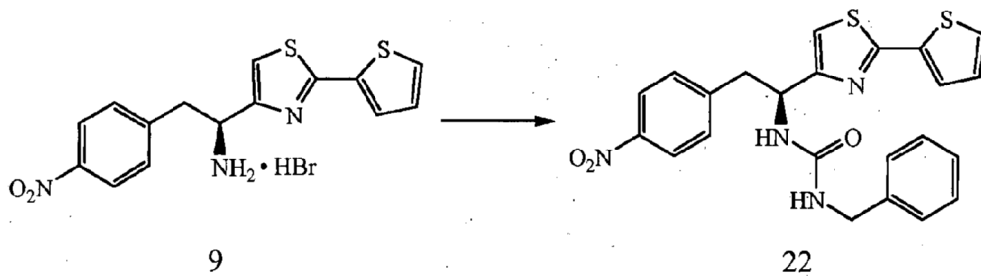
TABLA VII

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
314	metilo	metilo
315	etilo	metilo
316	n-propilo	metilo
317	<i>iso</i> -propilo	metilo
318	fenilo	metilo
319	bencilo	metilo
320	2-fluorofenilo	metilo
321	2-clorofenilo	metilo
322	tiofen-2-ilo	metilo
323	tiazol-2-ilo	metilo
324	oxazol-2-ilo	metilo
325	isoxazol-3-ilo	metilo
326	metilo	etilo
327	etilo	etilo
328	n-propilo	etilo
329	<i>iso</i> -propilo	etilo
330	fenilo	etilo
331	bencilo	etilo
332	2-fluorofenilo	etilo
333	2-clorofenilo	etilo
334	tiofen-2-ilo	etilo
335	tiazol-2-ilo	etilo
336	oxazol-2-ilo	etilo
337	isoxazol-3-ilo	etilo
338	metilo	tiofen-2-ilo
339	etilo	tiofen-2-ilo
340	n-propilo	tiofen-2-ilo
341	<i>iso</i> -propilo	tiofen-2-ilo
342	fenilo	tiofen-2-ilo
343	bencilo	tiofen-2-ilo
344	2-fluorofenilo	tiofen-2-ilo
345	2-clorofenilo	tiofen-2-ilo
346	tiofen-2-ilo	tiofen-2-ilo
347	tiazol-2-ilo	tiofen-2-ilo
348	oxazol-2-ilo	tiofen-2-ilo
349	isoxazol-3-ilo	tiofen-2-ilo
350	metilo	tiazol-2-ilo
351	etilo	tiazol-2-ilo

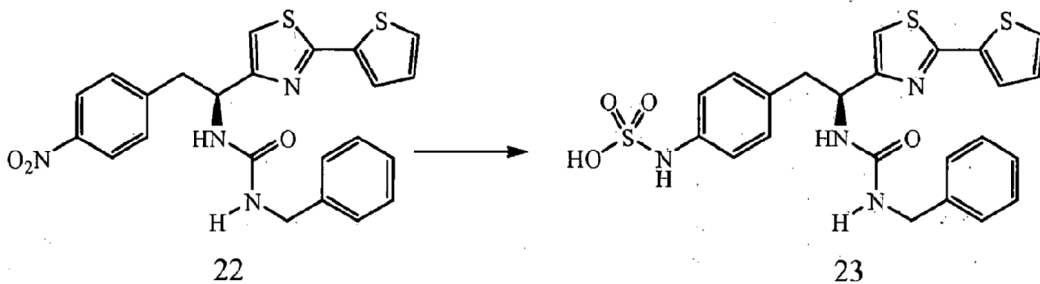
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
352	n-propilo	tiazol-2-ilo
353	iso-propilo	tiazol-2-ilo
354	fenilo	tiazol-2-ilo
355	bencilo	tiazol-2-ilo
356	2-fluorofenilo	tiazol-2-ilo
357	2-clorofenilo	tiazol-2-ilo
358	tiofen-2-ilo	tiazol-2-ilo
359	tiazol-2-ilo	tiazol-2-ilo
360	oxazol-2-ilo	tiazol-2-ilo
361	isoxazol-3-ilo	tiazol-2-ilo
362	metilo	oxazol-2-ilo
363	etilo	oxazol-2-ilo
364	n-propilo	oxazol-2-ilo
365	iso-propilo	oxazol-2-ilo
366	fenilo	oxazol-2-ilo
367	bencilo	oxazol-2-ilo
368	2-fluorofenilo	oxazol-2-ilo
369	2-clorofenilo	oxazol-2-ilo
370	tiofen-2-ilo	oxazol-2-ilo
371	tiazol-2-ilo	oxazol-2-ilo
372	oxazol-2-ilo	oxazol-2-ilo
373	isoxazol-3-ilo	oxazol-2-ilo

**[0222]** Los compuestos incluidos dentro del segundo aspecto de la Categoría III de la presente divulgación pueden prepararse mediante el procedimiento expuesto en el Esquema VIII y descrito en el Ejemplo 8 a continuación en el presente documento.

Esquema VIII



Reactivos y condiciones: (a) isocianato de bencilo, TEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; ta, 18 h



Reactivos y condiciones: (b) (i) H<sub>2</sub>:Pd/C, MeOH; (ii) SO<sub>3</sub>-piridina, NH<sub>4</sub>OH

## EJEMPLO 8

Ácido 4-[(S)-2-(3-bencilureido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]-fenilsulfámico (23)

- 5 **[0223]** Preparación de 1-bencil-3-[(S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]urea (22): A una solución de sal bromhidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etan-amina, 8, y Et<sub>3</sub>N (0,42 ml, 3 mmol) en 10 ml de DCM se le añade isocianato de bencilo (0,12 ml, 1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El producto se aísla por filtración para proporcionar 0,445 g (rendimiento del 96 %) del producto deseado que se usa sin purificación adicional.

10

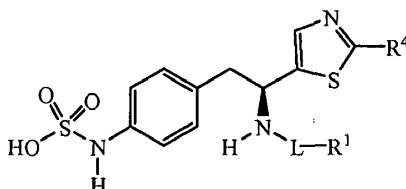
**[0224]** Preparación de ácido 4-[(S)-2-(3-bencilureido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]-fenilsulfámico (23): Se disuelve 1-bencil-3-[(S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]urea, 22, (0,445 g) en MeOH (10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida.

- 15 El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (0,110 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos después de lo cual se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,080 g del producto deseado en forma de la sal amonio.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,61 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,33-7,22 (m, 4H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,09-6,94 (m, 6H), 5,16 (t, 1H, J = 6,6 Hz), 4,13 (s, 2H), 3,14-3,11 (m, 2H).

20

**[0225]** La Categoría IV de la presente divulgación se refiere a compuestos 2-(tiazol-4-ilo) que tienen la fórmula:



25

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y L se definen adicionalmente en el presente documento en la Tabla VIII a continuación en el presente documento.

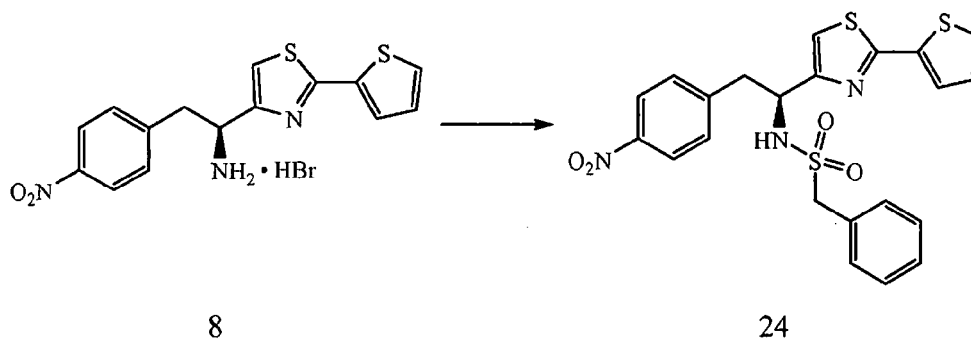
TABLA VIII

Nº	R <sup>4</sup>	L	R <sup>1</sup>
374	metilo	-SO <sub>2</sub> -	metilo
375	etilo	-SO <sub>2</sub> -	metilo
376	fenilo	-SO <sub>2</sub> -	metilo
377	tiofen-2-ilo	-SO <sub>2</sub> -	metilo
378	metilo	-SO <sub>2</sub> -	trifluorometilo
379	etilo	-SO <sub>2</sub> -	trifluorometilo
380	fenilo	-SO <sub>2</sub> -	trifluorometilo
381	tiofen-2-ilo	-SO <sub>2</sub> -	trifluorometilo
382	metilo	-SO <sub>2</sub> -	etilo
383	etilo	-SO <sub>2</sub> -	etilo
384	fenilo	-SO <sub>2</sub> -	etilo
385	tiofen-2-ilo	-SO <sub>2</sub> -	etilo
386	metilo	-SO <sub>2</sub> -	2,2,2-trifluoroetilo
387	etilo	-SO <sub>2</sub> -	2,2,2-trifluoroetilo
388	fenilo	-SO <sub>2</sub> -	2,2,2-trifluoroetilo
389	tiofen-2-ilo	-SO <sub>2</sub> -	2,2,2-trifluoroetilo
390	metilo	-SO <sub>2</sub> -	fenilo
391	etilo	-SO <sub>2</sub> -	fenilo
392	fenilo	-SO <sub>2</sub> -	fenilo
393	tiofen-2-ilo	-SO <sub>2</sub> -	fenilo
394	metilo	-SO <sub>2</sub> -	4-fluorofenilo

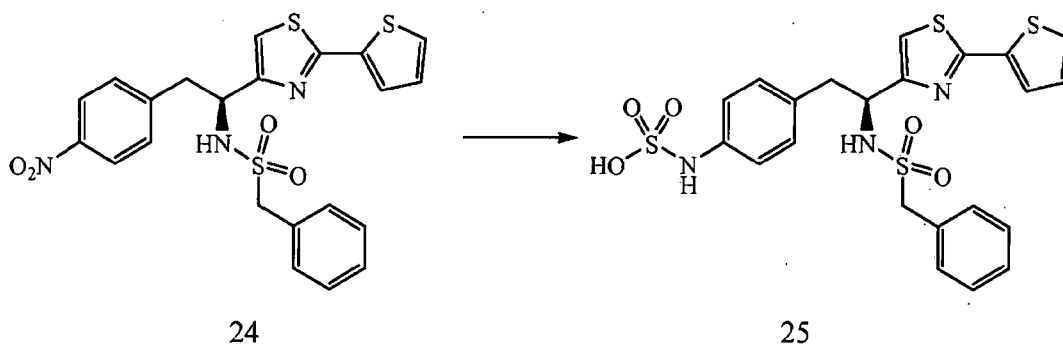
Nº	R <sup>4</sup>	L	R <sup>1</sup>
395	etilo	-SO <sub>2</sub> -	4-fluorofenilo
396	fenilo	-SO <sub>2</sub> -	4-fluorofenilo
397	tiofen-2-ilo	-SO <sub>2</sub> -	4-fluorofenilo
398	metilo	-SO <sub>2</sub> -	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ilo
399	etilo	-SO <sub>2</sub> -	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ilo
400	fenilo	-SO <sub>2</sub> -	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ilo
401	tiofen-2-ilo	-SO <sub>2</sub> -	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ilo
402	metilo	-SO <sub>2</sub> -	1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-ilo
403	etilo	-SO <sub>2</sub> -	1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-ilo
404	fenilo	-SO <sub>2</sub> -	1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-ilo
405	tiofen-2-ilo	-SO <sub>2</sub> -	1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-ilo
406	metilo	-SO <sub>2</sub> -	4-acetamidofenilo
407	etilo	-SO <sub>2</sub> -	4-acetamidofenilo
408	fenilo	-SO <sub>2</sub> -	4-acetamidofenilo
409	tiofen-2-ilo	-SO <sub>2</sub> -	4-acetamidofenilo
410	metilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo
411	etilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo
412	fenilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo
413	tiofen-2-ilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo
414	metilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(4-metilcarboxifenil)metilo
415	etilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(4-metilcarboxifenil)metilo
416	fenilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(4-metilcarboxifenil)metilo
417	tiofen-2-ilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(4-metilcarboxifenil)metilo
418	metilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(2-metiltiazol-4-il)metilo
419	etilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(2-metiltiazol-4-il)metilo
420	fenilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(2-metiltiazol-4-il)metilo
421	tiofen-2-ilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(2-metiltiazol-4-il)metilo
422	metilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo
423	etilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo
424	fenilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo
425	tiofen-2-ilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo

**[0226]** Los compuestos incluidos dentro de la Categoría IV de la presente divulgación pueden prepararse mediante el procedimiento expuesto en el Esquema IX y descrito en el Ejemplo 9 a continuación en el presente documento.

Esquema IX



Reactivos y condiciones: (a) C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 0 °C a ta, 14 h



Reactivos y condiciones: (b) (i)  $\text{H}_2$ :Pd/C, MeOH; (ii)  $\text{SO}_3$ -piridina,  $\text{NH}_4\text{OH}$

## EJEMPLO 9

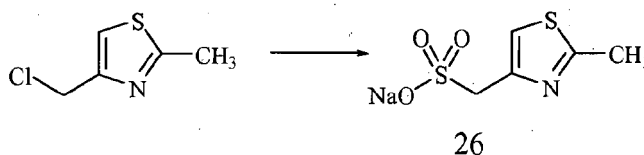
## 5 Ácido {4-(S)-[2-fenilmetanosulfonilamino-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]fenil}sulfámico (25)

**[0227]** Preparación de (S)-N-[2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]-1-fenilmetanosulfonamida (24): A una suspensión de 2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etilamina, 8, (330 mg, 0,80 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se le añade diisopropiletilamina (0,30 ml, 1,6 mmol) seguido de cloruro de fenilmetanosulfonilo (167 mg, 0,88 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se diluye con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava con  $\text{NaHCO}_3$  sat. seguido de salmuera, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica sobre sílice para proporcionar 210 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

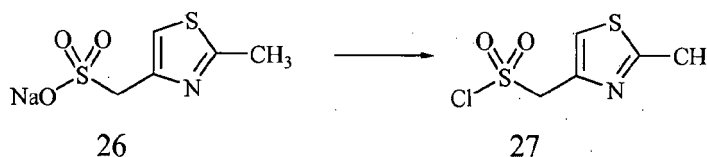
**[0228]** Preparación de ácido {4-(S)-[2-fenilmetanosulfonilamino-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]fenil}sulfámico (25): Se disuelve (S)-N-[2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]-1-fenilmetanosulfonamida, 24, (210 mg, 0,41 mmol) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno durante 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  $\text{SO}_3$ -piridina (197 mg, 1,23 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos después de lo cual se añade una solución al 7 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,060 g del producto deseado en forma de la sal amonio.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,52-7,6 (m, 6,70-7,28 (m, 11H), 4,75 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 3,95-4,09 (m, 2H), 3,20 (dd,  $J = 13,5$  y 7,8 Hz, 1H), 3,05 (dd,  $J = 13,5$  y 7,8 Hz, 1H). 1013770

**[0229]** Los intermedios para su uso en la Etapa (a) del Esquema IX pueden prepararse convenientemente mediante el procedimiento expuesto a continuación en el presente documento en el Esquema X y descrito en el Ejemplo 10.

## Esquema X



Reactivos y condiciones: (a)  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; microondas a  $200^\circ\text{C}$ , 20 min



Reactivos y condiciones: (b)  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{POCl}_3$ ;  $50^\circ\text{C}$ , 3 h



## EJEMPLO 10

Cloruro de (2-metiltiazol-4-il)metanosulfonilo (27)

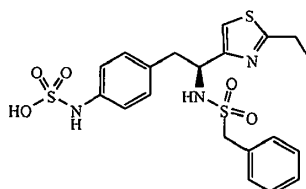
5 **[0230]** Preparación de (2-metiltiazol-4-il)metanosulfonato sódico (26): Se disuelve 4-clorometil-2-metiltiazol (250 mg, 1,69 mmol) en H<sub>2</sub>O (2 ml) y se trata con sulfito sódico (224 mg, 1,78 mmol). La mezcla de reacción se somete a irradiación por microondas durante 20 minutos a 200 °C. La mezcla de reacción se diluye con H<sub>2</sub>O (30 ml) y se lava con EtOAc (2 x 25 ml). La capa acuosa se concentra para proporcionar 0,368 g del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS ESI+ 194 (M+1, ácido libre).

10

**[0231]** Preparación de cloruro de (2-metiltiazol-4-il)metanosulfonilo (27): Se disuelve (2-metiltiazol-4-il)metanosulfonato sódico (357 mg, 1,66 mmol) en oxiclorigenato de fósforo (6 ml) y se trata con pentacloruro de fósforo (345 mg, 1,66 mmol). La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 3 horas, después se deja enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se disuelve de nuevo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) y se lava con NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y el disolvente se retira al vacío para proporcionar 0,095 g del producto deseado en forma de un aceite de color pardo. LC/MS ESI+ 211 (M+1). Los intermedios se obtienen con la pureza suficiente para llevarse a la siguiente etapa de acuerdo con el Esquema IX sin la necesidad de purificación adicional.

20 **[0232]** Ácido (S)-{4-[2-(2-etiltiazol-4-il)-2-(2-metiltiazol-4-sulfonamido)etil]fenil}ulfámico: <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,71-7,6 (m, 2H), 7,27-7,10 (m, 7H), 4,87 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 4,30-4,16 (c, 2H, J = 13,2 Hz), 3,34-3,13 (m, 2H), 2,70 (s, 3H).

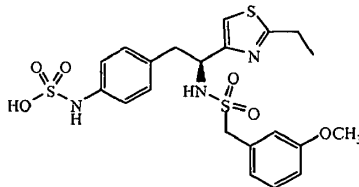
**[0233]** Los siguientes son ejemplos de compuestos incluidos dentro de la Categoría IV de la presente divulgación.



25

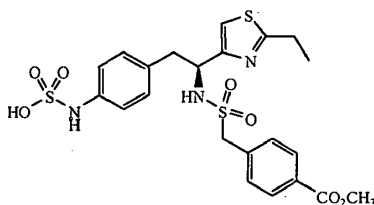
**[0234]** Ácido {4-(S)-[2-fenilmetanosulfonilamino-2-(2-etiltiazol-4-il)etil]fenil}ulfámico: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,27-7,32 (m, 3H), 7,16-7,20 (m, 3H), 7,05-7,6 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,70 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,91-4,02 (m, 2H), 2,95-3,18 (m, 4H), 1,41 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

30



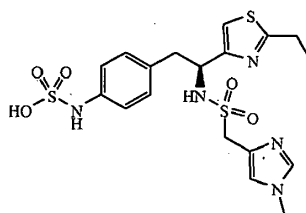
**[0235]** Ácido (S)-4-[2-(2-etiltiazol-4-il)-2-((3-metoxifenil)metilsulfonamido)-etil]fenil sulfámico: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,20 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94-7,08 (m, 4H), 6,88-6,94 (m, 3H), 6,75-6,80 (m, 1H), 4,67 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,90-4,0 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,95-3,16 (m, 4H), 1,40 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

35

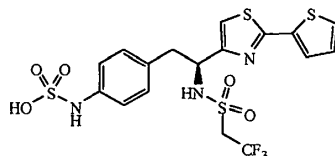


**[0236]** Éster metílico del ácido (S)-4-[[1-(2-etiltiazol-4-il)-2-(4-sulfamoylphenil)etilsulfamoil]metil]-benzoico: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,90-7,94- (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 3H), 6,97-7,00 (m, 2H), 4,71 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,95-4,08 (4, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,80-3,50 (m, 4H), 1,38-1,44 (m, 3H).

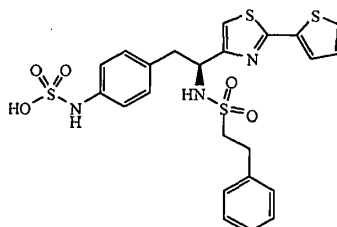
40



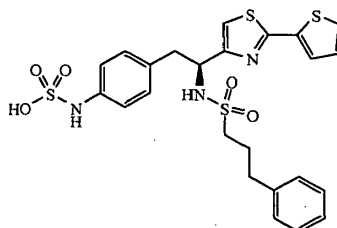
**[0237]** Ácido (S)-4-[2-(2-etiltiazol-4-il)-2-((1-metil-1H-imidazol-4-metilsulfonamido)etil)-fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,54 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,92-7,00 (m, 4H), 4,62 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 5 2,98-3,14 (m, 3H), 2,79 (dd,  $J = 9,3$  y 15,0 Hz, 1H), 1,39 (c,  $J = 7,5$  Hz, 3H).



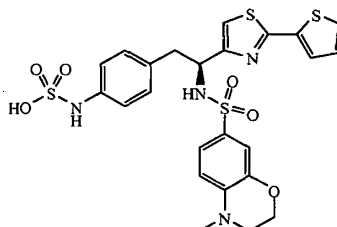
**[0238]** Ácido 4-((S)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)-etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  (CD $_3$ OD):  $\delta$  10 7,62-7,56 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,16-7,06 (m, 5H), 4,84 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,32-3,03 (m, 2H).



**[0239]** Ácido {4-(S)-[2-(feniletanosulfonilamino)-2-(tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]-fenil}sulfámico:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,56-7,62 (m, 2H), 7,04-7,19 (m, 9H), 6,94-6,97 (m, 2H), 4,78 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,11 (dd,  $J = 13,5$  y 7,8 Hz, 1H), 2,78-2,87 (m, 4H).

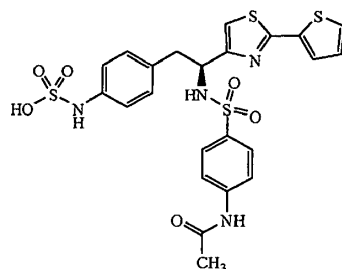


20 **[0240]** Ácido (S)-{4-[2-(3-fenilpropilsulfonamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]fenil}sulfámico:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,56-7,62 (m, 2H), 6,99-7,17 (m, 10H), 4,72 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,21 (dd,  $J = 13,5$  y 7,2 Hz, 1H), 3,02 (dd,  $J = 13,5$  y 7,2 Hz, 1H), 2,39-2,64 (m, 4H), 1,65-1,86 (m, 2H).



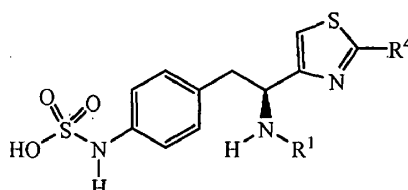
25

**[0241]** Ácido (S)-{4-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-7-sulfonilamino)-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]fenil}sulfámico:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,53 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,93-6,88 (m, 3H), 6,75 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,61 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,20-4,08 (m, 2H), 3,14-3,00 (m, 4H), 2,69 (s, 3H).



**[0242]** Ácido 4-((S)-2-(4-acetamidofenilsulfonamido)-2-[2-(2-tien-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,67-7,52 (m, 6H), 7,24-7,23 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 3H), 7,02-6,99 (m, 2H), 4,70 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 3,25-3,00 (m, 5 2H), 2,24 (s, 3H).

**[0243]** El primer aspecto de la Categoría V de la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



10 en la que  $\text{R}^1$  es un heteroarilo sustituido o sin sustituir y  $\text{R}^4$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  lineal, ramificado o cíclico como se describe adicionalmente a continuación en el presente documento en la Tabla IX.

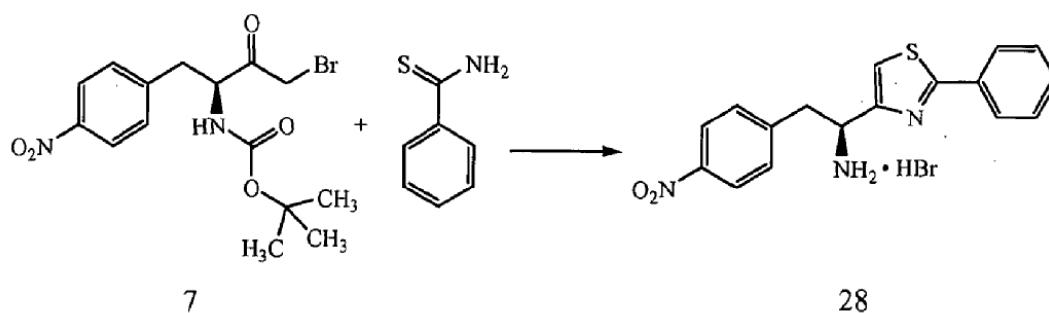
TABLA IX

Nº	$\text{R}^4$	$\text{R}^1$
426	-CH <sub>3</sub>	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
427	-CH <sub>3</sub>	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo
428	-CH <sub>3</sub>	5-[1-N-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-H-indol-3-il]oxazol-2-ilo
429	-CH <sub>3</sub>	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
430	-CH <sub>3</sub>	5-[(S)-1-( <i>tert</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-ilo
431	-CH <sub>3</sub>	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo
432	-CH <sub>3</sub>	5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo
433	-CH <sub>3</sub>	5-(4-fenil)oxazol-2-ilo
434	-CH <sub>3</sub>	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo
435	-CH <sub>3</sub>	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
436	-CH <sub>3</sub>	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
437	-CH <sub>3</sub>	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo
438	-CH <sub>3</sub>	5-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilo
439	-CH <sub>3</sub>	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
440	-CH <sub>3</sub>	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
441	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
442	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo
443	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-[1-N-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-H-indol-3-il]oxazol-2-ilo
444	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
445	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-[(S)-1-( <i>tert</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-ilo
446	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo
447	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo
448	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-(4-fenil)oxazol-2-ilo
449	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo
450	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
451	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
452	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo

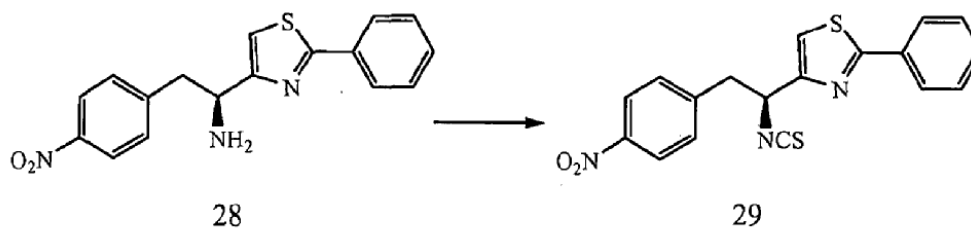
Nº	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>
453	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilo
454	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
455	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
456	ciclopropilo	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
457	ciclopropilo	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo
458	ciclopropilo	5-[1- <i>N</i> -(2-metoxi-2-oxoetil)-1- <i>H</i> -indol-3-il]oxazol-2-ilo
459	ciclopropilo	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
460	ciclopropilo	5-[( <i>S</i> )-1-( <i>tert</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-ilo
461	ciclopropilo	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo
462	ciclopropilo	5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo
463	ciclopropilo	5-(4-fenil)oxazol-2-ilo
464	ciclopropilo	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo
465	ciclopropilo	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
466	ciclopropilo	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
467	ciclopropilo	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo
468	ciclopropilo	5-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilo
469	ciclopropilo	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
470	ciclopropilo	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo

**[0244]** Los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la Categoría V que comprenden una unidad tiazol-4-ilo sustituida para R<sup>1</sup> pueden prepararse mediante el procedimiento expuesto en el Esquema XI y descrito a continuación en el presente documento en el Ejemplo 11.

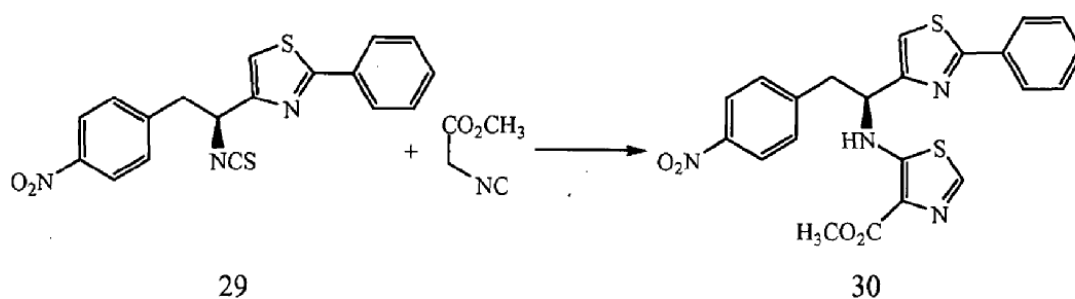
Esquema XI



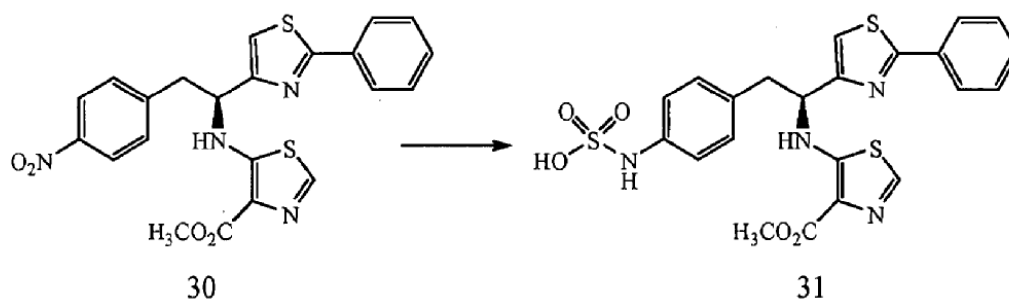
Reactivos y condiciones: (a)  $\text{CH}_3\text{CN}$ , reflujo; 24 h



Reactivos y condiciones: (b) tiosfogeno,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; ta, 18 h



Reactivos y condiciones: (c)  $\text{KOtBu}$ , THF; ta, 2 h



Reactivos y condiciones: (d) (i)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , EtOH; reflujo, 4 horas (ii)  $\text{SO}_3$ -piridina,  $\text{NH}_4\text{OH}$ .

## EJEMPLO 11

Ácido (S)-4-(2-(2-feniltiazol-4-il)-2-(4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilamino)etil)fenilsulfámico (31)

5 **[0245]** Preparación de sal bromhidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etanamina (28): Una mezcla de 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo, 7, (1,62 g, 4,17 mmol) y tiobenzamida (0,63 g, 4,60 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y a la solución se le añade éter dietílico (50 ml). El precipitado que se forma se recoge por filtración. El sólido se seca al vacío para proporcionar 1,2 g (rendimiento del 67 %) del producto deseado. LC/MS ESI+ 326  
10 (M+1).

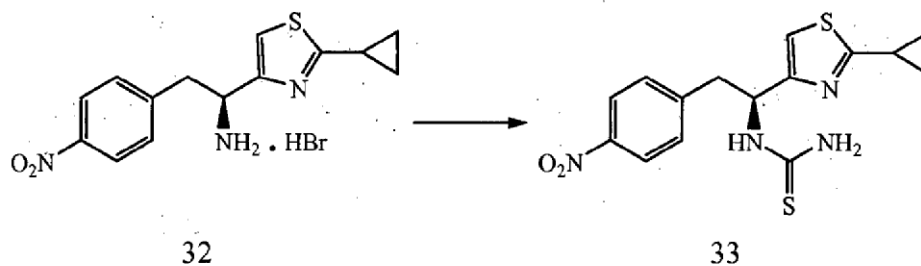
**[0246]** Preparación de (S)-4-(1-isotiocianato-2-(4-nitrofenil)etil)-2-feniltiazol (29): A una solución de sal bromhidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etanamina, 29, (726 mg, 1,79 mmol) y CaCO<sub>3</sub> (716 mg, 7,16 mmol) en H<sub>2</sub>O (2 ml) se le añade CCl<sub>4</sub> (3 ml) seguido de tiosfogeno (0,28 ml, 3,58 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y después se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran al vacío para dar un residuo que se purifica sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 480 mg (73 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,97-7,99 (m, 2H), 7,43-7,50 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,40-5,95 (m, 1H), 3,60 (dd, J = 13,8 y 6,0 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 13,8 y 6,0 Hz).  
15  
20

**[0247]** Preparación de 5-[1-(2-feniltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)-etilamino]tiazol-4-carboxilato de (S)-metilo (30): A una suspensión de *terc*-butóxido potásico (89 mg, 0,75 mmol) en THF (3 ml) se le añade isocianoacetato de metilo (65 µl, 0,68 mmol) seguido de (S)-2-fenil-4-(1-isotiocianato-2-(4-nitrofenil)etil)tiazol, 29, (250 mg, 0,68 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y después se vierte en NaHCO<sub>3</sub> sat. La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran al vacío. El residuo en bruto se purifica sobre sílice para proporcionar 323 mg (rendimiento del 100 %) del producto deseado en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09-8,13 (m, 2H), 7,95-7,98 (m, 3H), 7,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 3H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,96 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 4,71-4,78 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,60 (dd, J = 13,8 y 6,0 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 13,8 y 6,0 Hz, 1H).  
25  
30

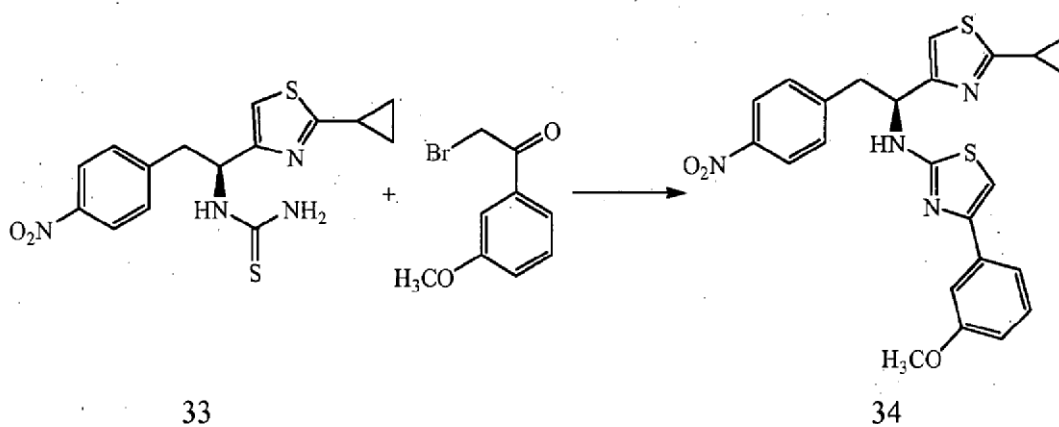
**[0248]** Preparación de ácido (S)-4-(2-(2-feniltiazol-4-il)-2-(4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilamino)etil)fenilsulfámico (31): Se disuelven 5-[1-(2-feniltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)-etilamino]tiazol-4-carboxilato de (S)-metilo, 30, (323 mg, 0,68 mmol) y cloruro de estaño (II) (612 mg, 2,72 mmol) en EtOH y la solución se lleva a reflujo. El disolvente se retira al vacío y el residuo resultante se disuelve en EtOAc. Se añade una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la solución se agita durante 1 hora. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran para dar un residuo que se disuelve en piridina (10 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (130 mg, 0,82 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos después de lo cual se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,071 g del producto deseado en forma de la sal amonio <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,97-8,00 (m, 3H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,03-7,13 (m, 4H), 4,74 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,28-3,42 (m, 2H).  
35  
40

**[0249]** Los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la Categoría V que comprenden una unidad tiazol-2-ilo sustituido o sin sustituir para R<sup>1</sup> pueden prepararse mediante el procedimiento expuesto en el Esquema XII y descrito a continuación en el presente documento en el Ejemplo 12. El intermedio 32 puede prepararse de acuerdo con el Esquema II y el Ejemplo 2 sustituyendo la amida del ácido tioen-2-carbotioico por amida del ácido ciclopropano-carbotioico.  
45

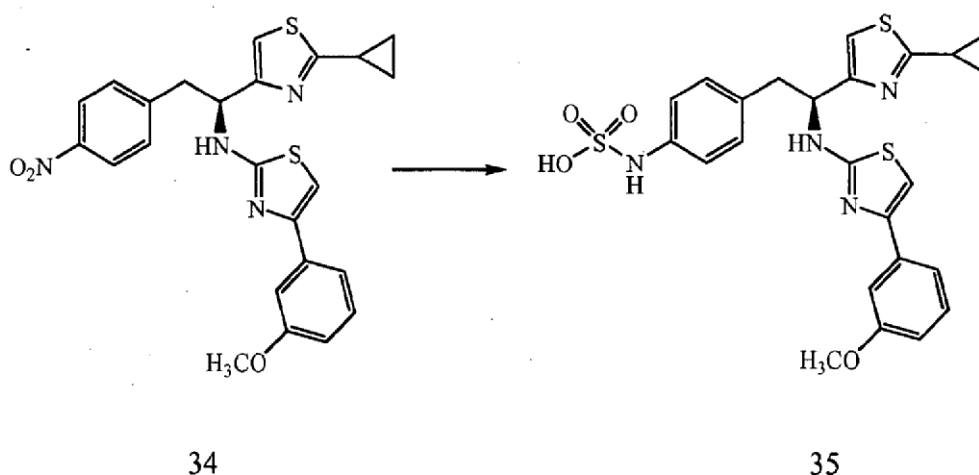
Esquema XII



Reactivos y condiciones: (a) tiofosgeno, CaCO<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O; ta, 18 h



Reactivos y condiciones: (b)



Reactivos y condiciones: (c) (i) H<sub>2</sub>:Pd/C, MeOH; (ii) SO<sub>3</sub>-piridina, NH<sub>4</sub>OH

#### EJEMPLO 12

#### 5 Ácido 4-[(S)-2-(2-ciclopiltiazol-4-il)-2-[4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilamino]etil]fenilsulfámico (35)

**[0250]** Preparación de (S)-1-(1-(2-ciclopiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil)-tiourea (33): A una solución de sal bromhidrato de (S)-1-(1-(2-ciclopiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil)etanolamina, 32, (4,04 g, 10,9 mmol) y CaCO<sub>3</sub> (2,18 g, 21,8 mmol) en CCl<sub>4</sub>/agua (25 ml/20 ml) se le añade tiofosgeno (1,5 g, 13,1 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y después se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Las capas se separan y la capa

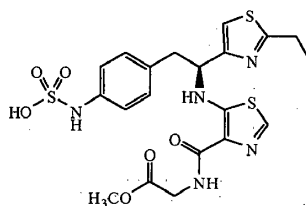
acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentran al vacío para dar un residuo que se trata posteriormente con amoníaco (0,5 M en 1,4-dioxano, 120 ml) que se purifica sobre sílice para proporcionar 2,90 g del producto deseado en forma de un sólido de color rojo-pardo. LC/MS ESI- 347 (M-1).

5

**[0251]** Preparación de (S)-4-(3-metoxibencil)-N-(1-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil)tiazol-2-amina (34): Se combinan (S)-1-(1-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil)-tiourea, 32, (350 mg, 1,00 mmol) y 2-bromo-3'-metoxi-acetofenona (253 mg, 1,10 mmol) en 3 ml de  $\text{CH}_3\text{CN}$  y se calientan a reflujo durante 24 horas. La mezcla se concentra y se cromatografía para proporcionar 0,172 g del producto en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS ESI+ 479 (M+1).

**[0252]** Preparación de ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-[4-(3-metoxifenil)-tiazol-2-ilamino]etil)fenilsulfámico (35): Se disuelve (S)-4-(3-metoxibencil)-N-(1-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil)tiazol-2-amina, 34, (0,172 g) en 10 ml de MeOH. Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno durante 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 5 ml de piridina y se trata con  $\text{SO}_3$ -piridina (114 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos después de lo cual se añaden 10 ml de una solución al 7 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,033 g del producto deseado en forma de la sal amonio.  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,33-7,22 (m, 3H), 7,10-6,97 (m, 5H), 6,84-6,80 (m, 2H), 5,02 (t, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 3,82 (s, 1H), 3,18 (c, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 2,36 (c, 1H,  $J = 4,6$  Hz), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,04-0,99 (m, 2H).

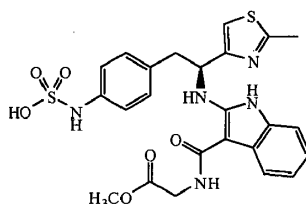
**[0253]** Los siguientes son ejemplos de compuestos incluidos dentro del primer aspecto de la Categoría V.



25

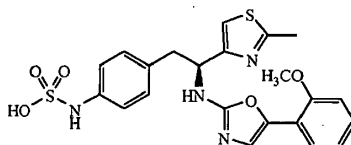
**[0254]** Ácido (S)-4-(2-(4-((2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil)tiazol-5-ilamino)2-(2-etiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,91 (s, 1H), 7,08-7,10 (m, 3H), 6,99 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 4,58 (t,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 4,11 (d,  $J = 2,7$  Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,14-3,28 (m, 2H), 3,06 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,41 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

30



**[0255]** Ácido (S)-4-(2-(3-((2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil)-1H-indol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,63 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18-7,29 (m, 4H), 7,02-7,16 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 5,04-5,09 (m, 1H), 4,85 (s, 3H), 3,27 (dd,  $J = 13,5$  y 8,1 Hz, 1H), 3,10 (m,  $J = 13,5$  y 8,1 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H).

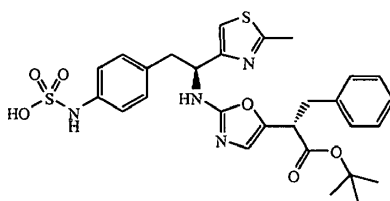
35



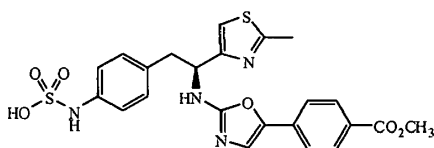
**[0256]** Ácido 4-((S)-2-(5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,52 (dd,  $J = 7,5$  y 1,2 Hz, 1H), 6,95-7,24 (m, 10H), 5,04-5,09 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,26 (dd,  $J = 13,8$  y 8,4 Hz, 1H), 3,10 (dd,  $J = 13,8$  y 8,4 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H).

40

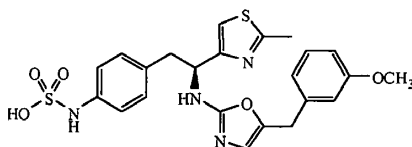




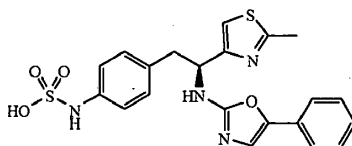
**[0257]** Ácido 4-((S)-2-(5-((S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-feniletil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,03-7,27 (m, 10 H), 6,50 (s, 1H), 4,95-5,00 (m, 1H), 4,76 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 1H), 3,22 (dd,  $J$  = 14,1 y 6,9 Hz, 1H), 3,00-3,10 (m, 2H), 2,90 (dd,  $J$  = 14,1 y 6,9 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).



10 **[0258]** Ácido (S)-{4-[2-[5-(4-metoxycarbonyl)fenil]oxazol-2-ilamino]-2-(2-metiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,99 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 7,56-7,59 (m, 2H), 7,23-7,24 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 4H), 6,83 (d,  $J$  = 10,2 Hz, 1H), 5,08 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,09-3,13 (m, 1H), 2,73 (s, 3H).

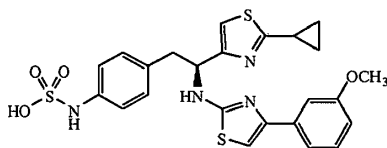


15 **[0259]** Ácido (S)-4-(2-(5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,03-7,28 (m, 8H), 6,79-6,83 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,99-5,06 (m, 2H), 4,41 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,27-3,37 (m, 1H), 3,03-3,15 (m, 1H), 2,71 (s, 3H).

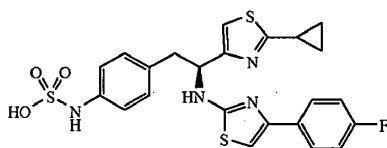


20 **[0260]** Ácido (S)-4-(2-(2-metiltiazol-4-il)-2-(5-feniloxazol-2-ilamino)etil)fenil-sulfámico:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,45 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 7,33 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,10-7,14 (m, 6H), 7,04 (s, 1H), 5,04-5,09 (m, 1H), 3,26 (dd,  $J$  = 13,8 y 6,3 Hz, 1H), 3,10 (dd,  $J$  = 13,8 y 6,3 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H).

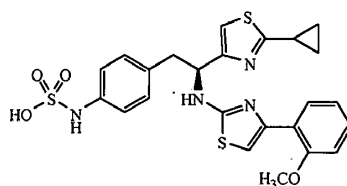
25



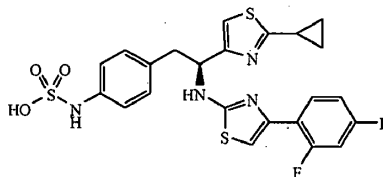
30 **[0261]** Ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilamino)etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  (CD $_3$ OD):  $\delta$  7,33-7,2 (m, 3H), 7,10-6,97 (m, 5H), 6,84-6,80 (m, 2H), 5,02 (t, 1H,  $J$  = 6,9 Hz), 3,82 (s, 1H), 3,18 (c, 2H,  $J$  = 7,1 Hz), 2,36 (c, 1H,  $J$  = 4,6 Hz), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,04-0,99 (m, 2H).



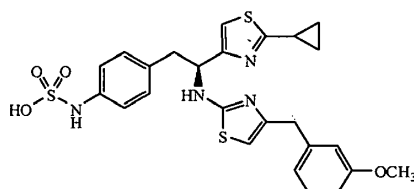
35 **[0262]** Ácido (S)-4-(2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  (CD $_3$ OD):  $\delta$  7,79-7,7 (m, 2H), 7,14-7,03 (m, 7H), 7,21 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,08 (t, 1H,  $J$  = 6,6 Hz), 3,29-3,12 (m, 2H), 2,40 (c, 2,40,  $J$  = 5,1 Hz), 1,23-1,18 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 2H).



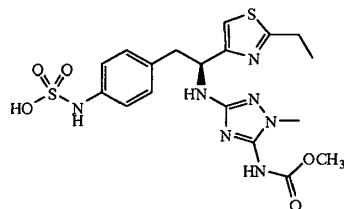
**[0263]** Ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilamino)etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,89-7,87 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,28 (t, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 7,10-6,96 (m, 8H), 5,03 (t, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 3,90 (s, 1H), 3,19 (c, 2H,  $J = 6,6$  Hz), 2,38 (c, 1H,  $J = 4,8$  Hz), 1,21-1,14 (m, 2H), 1,06-1,00 (m, 2H).



**[0264]** Ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,06-8,02 (c, 2H,  $J = 6,9$  Hz), 7,12-6,95 (m, 7H), 6,88 (s, 1H), 5,11 (t, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 3,22-3,15 (m, 2H), 2,38 (c, 1H,  $J = 4,8$  Hz), 1,22-1,15 (m, 2H), 1,06-1,02 (m, 2H).



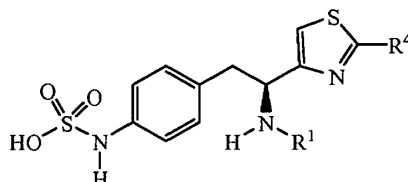
15 **[0265]** Ácido (S)-4-(2-(4-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilamino)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,22-7,17 (m, 3H), 7,09-6,97 (m, 5H), 6,78-6,66 (m, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,20-3,07 (m, 2H), 2,35 (c, 1H,  $J = 4,8$  Hz), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,03-1,00 (m, 2H).



20

**[0266]** Éster metílico del ácido (S)-{5-[1-(2-ethylthiazol-4-il)-2-(4-sulfamino)etilamino]-2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]carbámico:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  6,97-7,08 (m, 5H), 3,71 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,15 (dd,  $J = 13,5$  y  $6,3$  Hz, 1H), 3,02-3,07 (m, 3H), 1,40 (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H).

25 **[0267]** El segundo aspecto de la Categoría V de la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



en la que  $\text{R}^1$  es un heteroarilo sustituido o sin sustituir y  $\text{R}^4$  es fenilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir como se describe adicionalmente a continuación en el presente documento en la Tabla X.

30

TABLA X

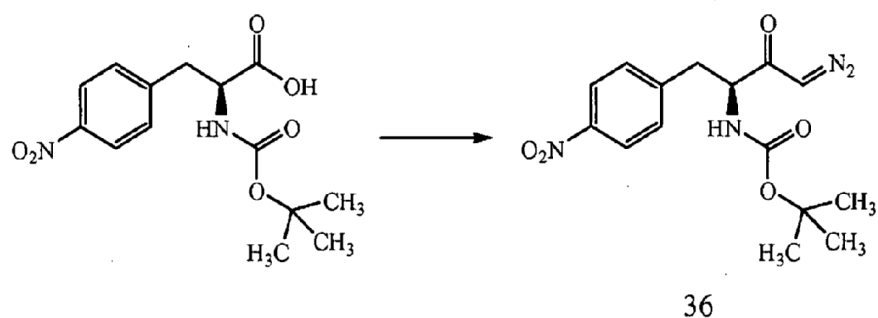
Nº	$\text{R}^4$	$\text{R}^1$
471	fenilo	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
472	fenilo	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo

ES 2 534 392 T3

Nº	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>
473	fenilo	5-[1- <i>N</i> -(2-metoxi-2-oxoetil)-1- <i>H</i> -indol-3-il]oxazol-2-ilo
474	fenilo	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
475	fenilo	5-[( <i>S</i> )-1-( <i>tert</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-ilo
476	fenilo	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo
477	fenilo	5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo
478	fenilo	5-(4-fenil)oxazol-2-ilo
479	fenilo	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo
480	fenilo	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
481	fenilo	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
482	fenilo	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo
483	fenilo	5-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilo
484	fenilo	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
485	fenilo	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
486	tiofen-2-ilo	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
487	tiofen-2-ilo	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo
488	tiofen-2-ilo	5-[1- <i>N</i> -(2-metoxi-2-oxoetil)-1- <i>H</i> -indol-3-il]oxazol-2-ilo
489	tiofen-2-ilo	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
490	tiofen-2-ilo	5-[( <i>S</i> )-1-( <i>tert</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-ilo
491	tiofen-2-ilo	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo
492	tiofen-2-ilo	5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo
493	tiofen-2-ilo	5-(4-fenil)oxazol-2-ilo
494	tiofen-2-ilo	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo
495	tiofen-2-ilo	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
496	tiofen-2-ilo	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
497	tiofen-2-ilo	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo
498	tiofen-2-ilo	5-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilo
499	tiofen-2-ilo	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
500	tiofen-2-ilo	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
501	ciclopropilo	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
502	ciclopropilo	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo
503	ciclopropilo	5-[1- <i>N</i> -(2-metoxi-2-oxoetil)-1- <i>H</i> -indol-3-il]oxazol-2-ilo
504	ciclopropilo	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
505	ciclopropilo	5-[( <i>S</i> )-1-( <i>tert</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-ilo
506	ciclopropilo	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo
507	ciclopropilo	5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo
508	ciclopropilo	5-(4-fenil)oxazol-2-ilo
509	ciclopropilo	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo
510	ciclopropilo	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
511	ciclopropilo	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
512	ciclopropilo	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo
513	ciclopropilo	5-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilo
514	ciclopropilo	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
515	ciclopropilo	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo

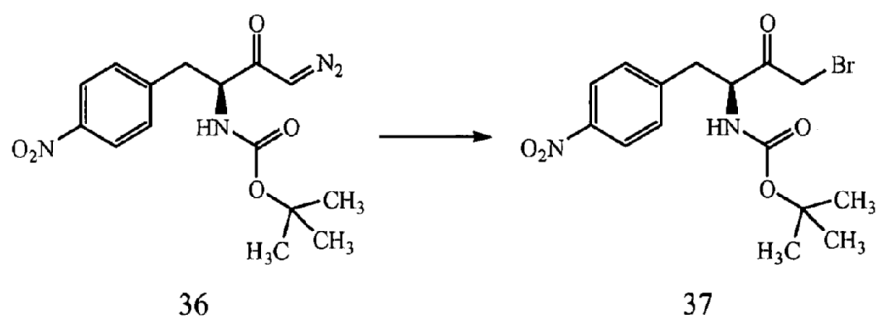
**[0268]** Los compuestos de acuerdo con el segundo aspecto de la Categoría V que comprenden una unidad tiazol-4-ilo sustituida o sin sustituir para R<sup>1</sup> pueden prepararse mediante el procedimiento expuesto en los Esquemas XIII, XIV y XV y descrito a continuación en el presente documento en los Ejemplos 13, 14 y 15.

Esquema XIII

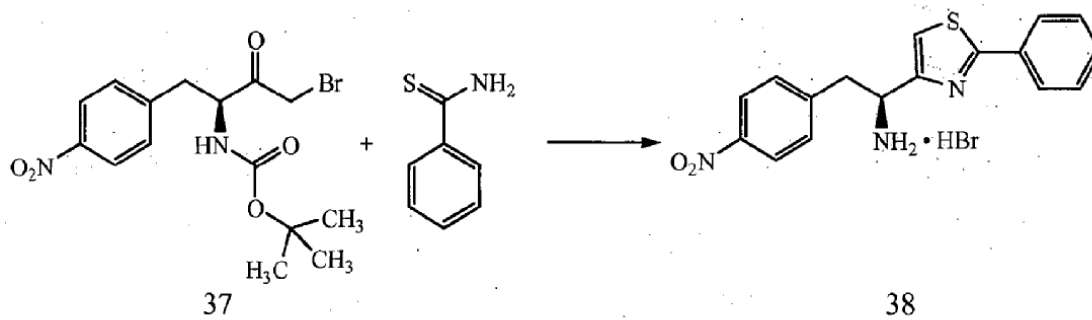


Reactivos y condiciones: (a)(i) (iso-butil)OCOCl, Et<sub>3</sub>N, THF; 0 °C, 20 min.

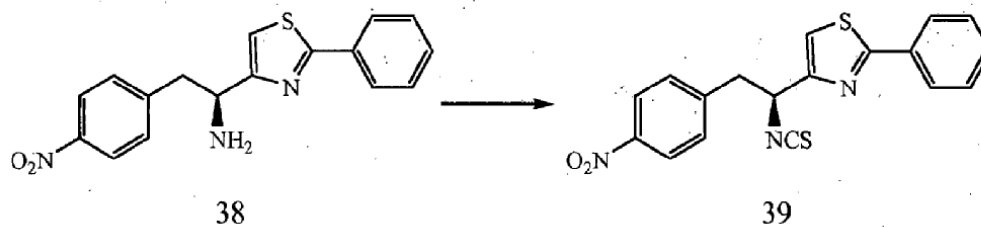
(ii) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>; 0 °C a temp. ambiente durante 3 horas.



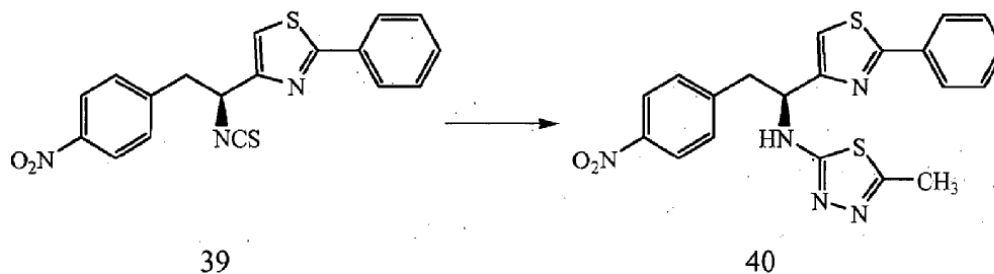
Reactivos y condiciones: (b) HBr al 48%, THF; 0 °C, 1,5 h



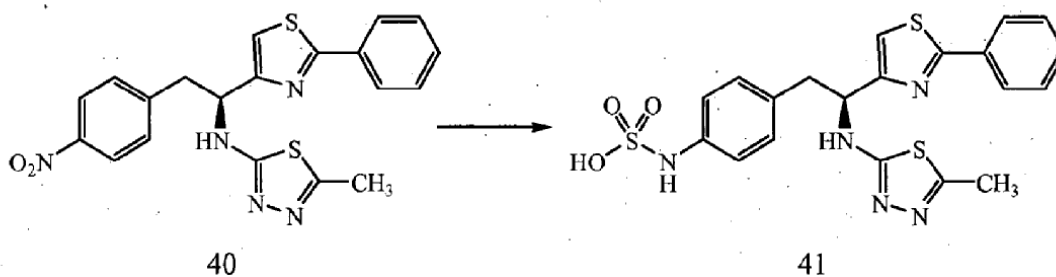
Reactivos y condiciones: (c)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ;reflujo, 2 h



Reactivos y condiciones: (d) tiofosgeno,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; ta, 18 h



Reactivos y condiciones: (e)(i)  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2$ ,  $\text{EtOH}$ ; reflujo, 2 h  
(ii)  $\text{POCl}_3$ , ta 18 h;  $50^\circ\text{C}$ , 2 h



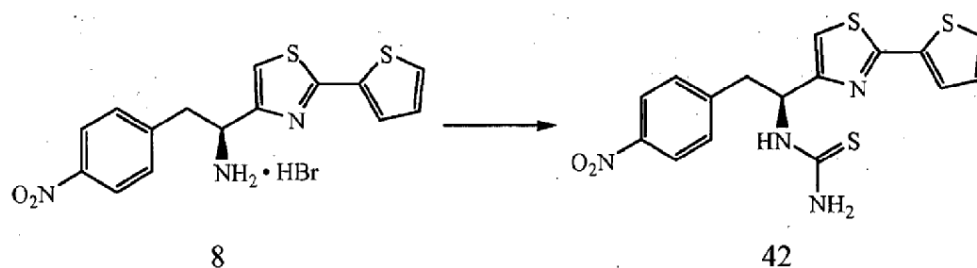
Reactivos y condiciones: (f) (i)  $\text{H}_2$ : $\text{Pd/C}$ ,  $\text{MeOH}$ ; (ii)  $\text{SO}_3$ -piridina,  $\text{NH}_4\text{OH}$

## EJEMPLO 13

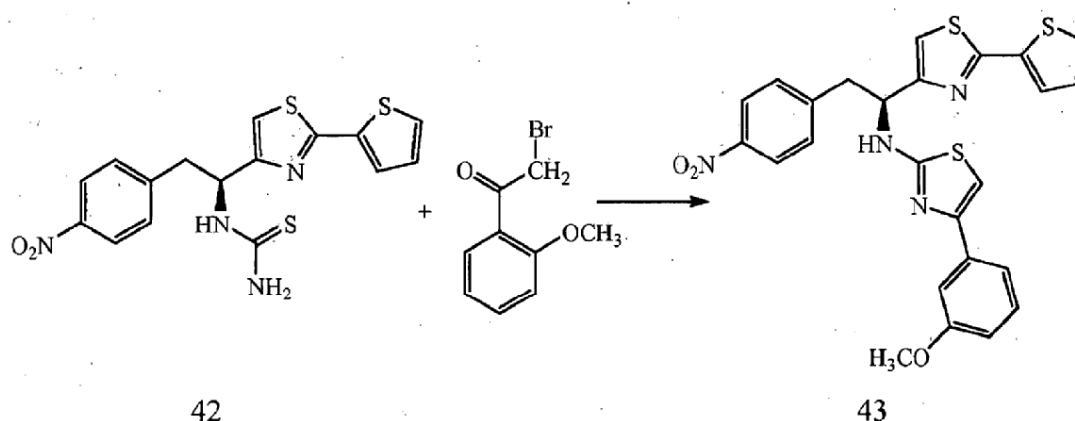
Ácido (S)-4-(2-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico (41)

- 5 **[0269]** Preparación de éster terc-butílico del ácido [3-diazo-1-(4-nitrobenzil)-2-oxo-propil]-carbámico (36): A una solución a 0 °C de ácido 2-(S)-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(4-nitrofenil)-propiónico (1,20 g, 4,0 mmol) en THF (20 ml) se le añade gota a gota trietilamina (0,61 ml, 4,4 mmol) seguido de cloroformiato de *iso*-butilo (0,57 ml, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 20 minutos y después se filtra. El filtrado se trata con una solución en éter de diazometano (16 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y se  
10 concentra. El residuo se disuelve en EtOAc, se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica sobre sílice (2:1 de hexano/EtOAc) para proporcionar 1,1 g (rendimiento del 82 %) del producto deseado en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,16 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,25 (dd, J = 13,8 y 6,6, 1H), 3,06 (dd, J = 13,5 y 6,9 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H).
- 15 **[0270]** Preparación de éster terc-butílico del ácido [3-bromo-1-(4-nitro-bencil)-2-oxo-propil]-carbámico (37): A una solución a 0 °C de éster terc-butílico del ácido [3-diazo-1-(4-nitrobenzil)-2-oxo-propil]-carbámico, 36, (0,350 g, 1,04 mmol) en THF (5 ml) se le 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 y se inactiva a 0 °C con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 25 ml)  
20 y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran al vacío para proporcionar 0,400 g del producto deseado que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,80 (c, J = 6,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).
- 25 **[0271]** Preparación de sal bromhidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etanamina (38): Una mezcla de éster terc-butílico del ácido [3-bromo-1-(4-nitro-bencil)-2-oxo-propil]-carbámico, 37, (1,62 g, 4,17 mmol) y benzotioamida (0,630 g, 4,59 mmol), en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y a la solución se le añade éter dietílico (50 ml) y el precipitado que se forma se recoge por filtración. El sólido se seca al vacío para proporcionar 1,059 g (63 %) del producto deseado. ESI+MS 326  
30 (M+1).
- [0272]** Preparación de (S)-4-[1-isotiocianato-2-(4-nitrofenil)-etil]-2-feniltiazol (39): A una solución de sal bromhidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etanamina, 38, (2,03 g, 5 mmol) y CaCO<sub>3</sub> (1 g, 10 mmol) en CCl<sub>4</sub>/agua (10:7,5 ml) se le añade tiofosgeno (0,46 ml, 6 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas  
35 y después se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran al vacío para dar un residuo que se purifica sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 1,71 g (rendimiento del 93 %) del producto deseado. ESI+ MS 368 (M+1).
- 40 **[0273]** Preparación de (S)-5-metil-N-[2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina (40): Una solución de (S)-4-[1-isotiocianato-2-(4-nitrofenil)-etil]-2-feniltiazol, 39, (332 mg, 0,876 mmol) y acético hidrazida (65 mg, 0,876 mmol) en EtOH (5 ml) se calienta a reflujo durante 2 horas. El disolvente se retira a presión reducida, el residuo se disuelve en POCl<sub>3</sub> (3 ml) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas  
45 después de lo cual la solución se calienta a 50 °C durante 2 horas. El disolvente se retira al vacío y el residuo se disuelve en EtOAc (40 ml) y la solución resultante se trata con NaOH 1 N hasta que el pH permanece a aproximadamente 8 La solución se extrae con EtOAc. Las capas acuosas combinadas se lavan con EtOAc, las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar 0,345 g (rendimiento del 93 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,91 (m, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 5,23 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,49 (s,  
50 3H). ESI+ MS 424 (M+1).
- [0274]** Preparación de ácido (S)-4-(2-((5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico (41): Se disuelve (S)-5-metil-N-[2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina, 40, (0,404 g, 0,954 mmol) en MeOH (5 ml). Se añade Pd/C (50 mg, 10 % p/p) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno hasta que se  
55 determina que la reacción está completa. 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 (4 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (0,304 g, 1,91 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos después de lo cual se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH (50 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 0,052 g (rendimiento del 11 %) del producto deseado en forma de la sal amonio. <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,00-7,97 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,11-7,04 (c, 4H, J = 9,0 Hz), 5,18 (t,  
60 1H, J = 7,2 Hz), 3,34-3,22 (m, 2H), 2,50 (s, 3H). ESI- MS 472 (M-1).

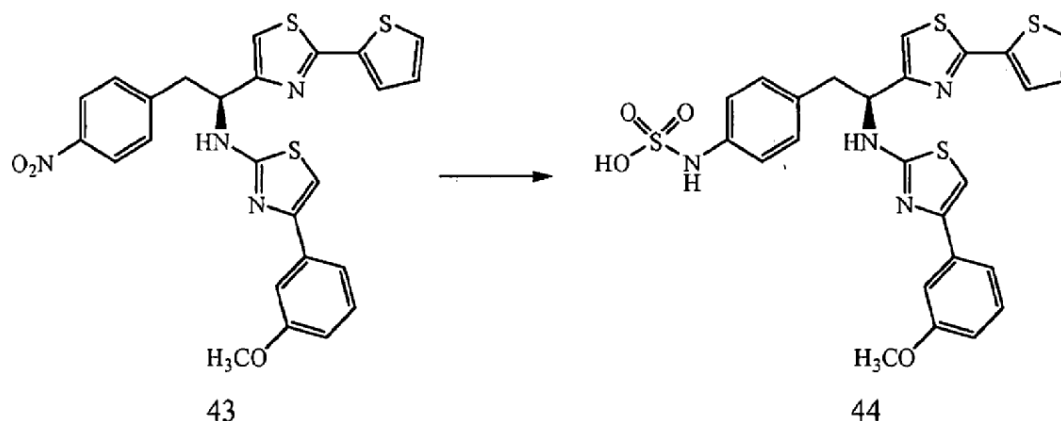
Esquema XIV



Reactivos y condiciones: (a) tiofosgeno,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$ ; ta, 18



Reactivos y condiciones: (b)  $\text{CH}_3\text{CN}$ , reflujo, 5 horas



Reactivos y condiciones: (c) (i)  $\text{H}_2$ :Pd/C, MeOH; (ii)  $\text{SO}_3$ -piridina,  $\text{NH}_4\text{OH}$ , ta, 18 h

## EJEMPLO 14

## 5 Ácido (S)-[4-(2-[[4-(3-metoxifenil)thiazol-2-il]amino]-2-[2-(tiofen-2-il)thiazol-4-il]etil]fenil]sulfámico (44)

**[0275]** Preparación de (S)-1-[1-(tiofen-2-iltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-tiourea (42): A una solución de sal bromhidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(tiofen-2-iltiazol-4-il)etanamina, 8, (1,23 g, 2,98 mmol) y  $\text{CaCO}_3$  (0,597 g, 5,96 mmol) en  $\text{CCl}_4$ /agua (10 ml/5 ml) se le añade tiofosgeno (0,412 g, 3,58 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y después se diluye con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentran al vacío para dar un residuo que se trata posteriormente con amoniaco (0,5 M en 1,4-dioxano, 29,4 ml, 14,7 mmol) que se purifica sobre sílice para proporcionar 0,490 g del producto deseado en forma de un sólido de color rojo-pardo.

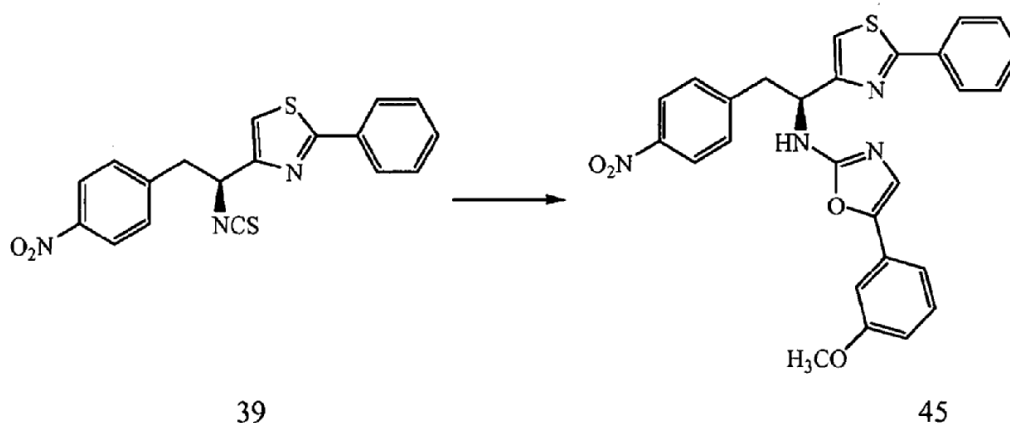
ESI+ MS 399 (M+1).

**[0276]** Preparación de 4-(2-metoxifenil)-*N*-{(S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}tiazol-2-amina (43): Se trata (S)-1-[1-(tiofen-2-iltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-tiourea, 42, (265 mg, 0,679 mmol) con bromo-2'-metoxiacetofenona (171 mg, 0,746 mmol) para proporcionar 0,221 g del producto en forma de un sólido de color amarillo. ESI+ MS 521 (M+1).

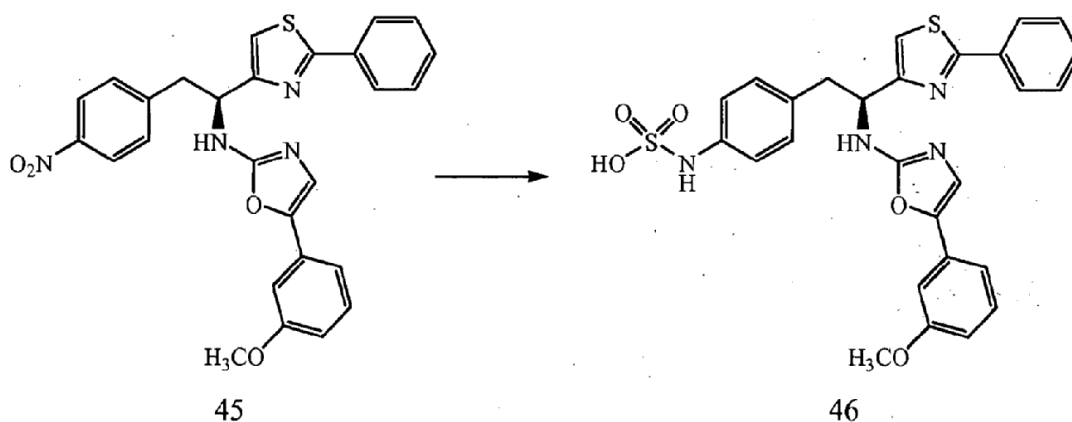
**[0277]** Preparación de ácido (S)-[4-(2-[[4-(3-Metoxifenil)tiazol-2-il]amino]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]fenil]sulfámico (44): Se disuelve 4-(2-metoxifenil)-*N*-{(S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}tiazol-2-amina, 43, (0,229 g) en 12 ml de MeOH. Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno durante 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 6 ml de piridina y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (140 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos después de lo cual se añaden 10 ml de una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,033 g del producto deseado en forma de la sal amonio. <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,96-7,93 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,18-6,95 (m, 9H), 5,15 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 3,90 (s, 3H), 3,35-3,24 (m, 2H).

**[0278]** Los compuestos de acuerdo con el segundo aspecto de la Categoría V que comprenden una unidad oxazol-2-ilo sustituido o sin sustituir para R<sup>1</sup> pueden prepararse mediante el procedimiento expuesto en el Esquema XV y descrito a continuación en el presente documento en el Ejemplo 15. El intermedio 39 puede prepararse de acuerdo con el Esquema XIII y el Ejemplo 13.

Esquema XV



Reactivos y condiciones: (a) 1-azido-1-(3-metoxifenil)etanona, PPh<sub>3</sub>, dioxano, 90 °C  
20 minutos



Reactivos y condiciones: (b) (i) H<sub>2</sub>:Pd/C, MeOH; (ii) SO<sub>3</sub>-piridina, NH<sub>4</sub>OH; ta, 18 h



## EJEMPLO 15

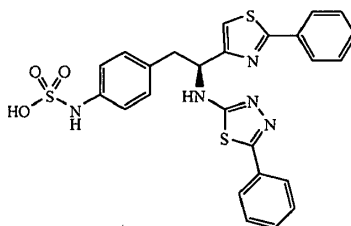
Ácido 4-((S)-2-[5-(3-metoxifenil)oxazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico (46)

5 **[0279]** Preparación de [5-(3-metoxifenil)oxazol-2-il]-[2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etil]amina (45): Una mezcla de (S)-4-(isotiocianato-2-(4-nitrofenil)etil)-2-feniltiazol, 39, (300 mg, 0,81 mmol), 1-azido-1-(3-metoxifenil)etanona (382 mg, 2,0 mmol) y PPh<sub>3</sub> (0,8 g, unido a polímero, 3 mmol/g) en dioxano (6 ml) se calienta a 90 °C durante 20 minutos. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, el disolvente se retira al vacío y el residuo resultante se purifica sobre sílice para proporcionar 300 mg (rendimiento del 74 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,92-7,99 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 3H), 7,22-7,27 (m, 3H), 6,69-7,03 (m, 4H), 6,75-6,78 (m, 1H), 5,26 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 4H), 3,42-3,45 (m, 2H).

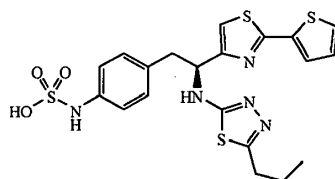
10 **[0280]** Preparación de ácido 4-((S)-2-[5-(3-metoxifenil)oxazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico (46): Se disuelve [5-(3-metoxifenil)oxazol-2-il]-[2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etil]amina, 45, (300 mg, 0,60 mmol) en MeOH (15 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno durante 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 (10 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (190 mg, 1,2 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos después de lo cual se añade una solución al 20 7 % de NH<sub>4</sub>OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,042 g del producto deseado en forma de la sal amonio. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,46-7,50 (m, 3H), 7,23-7,29 (m, 3H), 7,04-7,12 (m, 6H), 6,78 (dd, J = 8,4 y 2,4 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,29-3,39 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 13,8 y 8,1 Hz, 1H).

25 **[0281]** Adicionalmente a la preparación de compuestos que incluyen la Categoría V de la presente divulgación, los compuestos de la presente divulgación que comprenden unidades R<sup>1</sup> que tienen unidades no ilustradas pueden prepararse modificando los procedimientos que se han descrito anteriormente. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos de la Categoría V que comprenden unidades [1,2,4]triazol-3-ilo sustituido o sin sustituir.

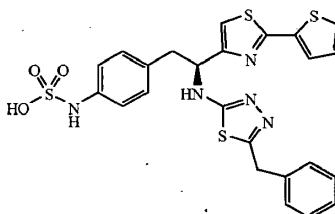
30 **[0282]** Los siguientes son ejemplos del segundo aspecto de la Categoría V de la presente divulgación.



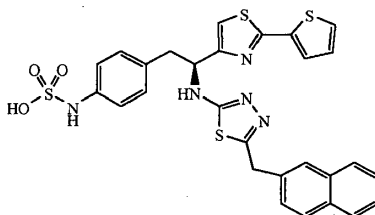
35 **[0283]** Ácido (S)-4-(2-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)-fenilsulfámico: <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,97-7,94 (m, 2H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 6H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 4H), 5,29 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 3,35-3,26 (m, 2H).



40 **[0284]** Ácido 4-((S)-2-(5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)thiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,59-7,54 (m, 2H), 7,17-7,03 (m, 6H), 5,13 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 3,32-3,13 (m, 2H), 2,81 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 1,76-1,63 (h, 6H, J = 7,4 Hz), 0,97 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

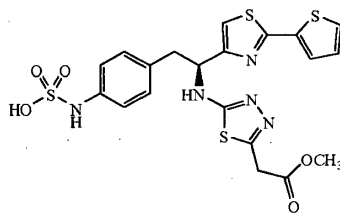


**[0285]** Ácido 4-((*S*)-2-(5-bencil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,26-7,16 (m, 5H), 7,05-6,94 (m, 6H), 5,04 (t, 1H,  $J = 7,1$  Hz), 4,07 (s, 2H), 3,22-3,04 (m, 2H).



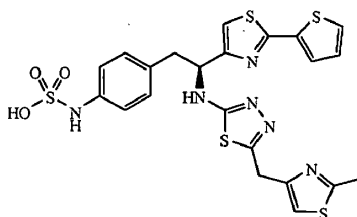
5

**[0286]** Ácido 4-((*S*)-2-(5-(naftalen-1-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,08-8,05 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,55-7,43 (m, 6H), 7,11-7,00 (m, 6H), 5,08 (t, 1H,  $J = 7,1$  Hz), 4,63 (s, 2H), 3,26-3,08 (m, 2H).



10

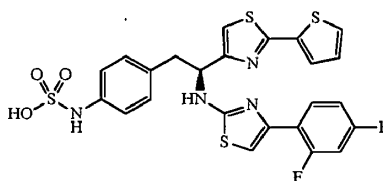
**[0287]** Ácido 4-((*S*)-2-(5-((metoxicarbonil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,48-7,44 (m, 2H), 7,03-6,92 (m, 6H), 5,02 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 4,30 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,22-3,02 (m, 2H).



15

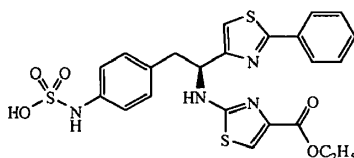
**[0288]** Ácido 4-((*S*)-2-(5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,60-7,56 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,15-7,12 (m, 2H), 7,09-7,03 (c, 4H,  $J = 8,7$  Hz), 5,14 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 4,28 (s, 2H), 3,33-3,14 (m, 2H), 2,67 (s, 3H).

20



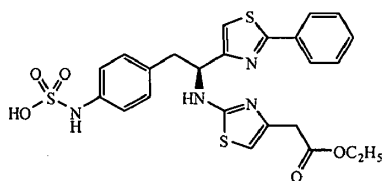
**[0289]** Ácido 4-((*S*)-2-[4-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilamino]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,06-8,02 (c, 1H,  $J = 6,8$  Hz), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 6H), 7,01-6,88 (m, 4H), 5,20 (t, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 3,36-3,17 (m, 2H).

25

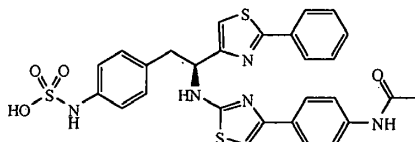


**[0290]** Ácido (*S*)-4-{2-[4-(etoxicarbonil)tiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,02-7,99 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (s, 4H), 5,26 (t, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 4,35-4,28 (c, 2H,  $J = 6,9$  Hz), 3,38-3,18 (m, 2H), 1,36 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz).

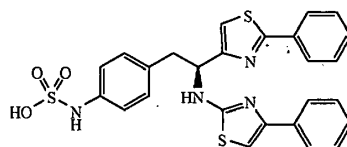
30



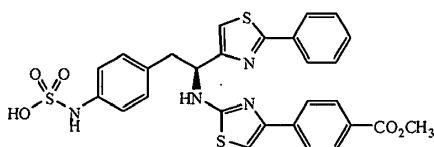
**[0291]** Ácido (S)-4-[2-[4-(2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,96 (m, 2H), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,10-7,04 (m, 4H), 6,37 (s, 1H), 5,09 (t, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 4,17-4,10 (c, 5 2H,  $J = 7,1$  Hz), 3,54 (s, 2H), 3,35-3,14 (m, 2H), 1,22 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz).



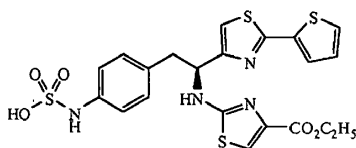
**[0292]** Ácido (S)-4-[2-[4-(4-acetamidofenil)tiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  10 8,11 (m, 2H), 7,82-7,80 (m, 2H), 7,71-7,61 (m, 6H), 7,40 (s, 1H), 7,23 (s, 4H), 5,32 (t, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 3,51-3,35 (m, 2H), 2,28 (s, 3H).



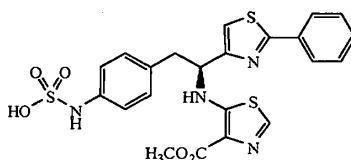
**[0293]** Ácido (S)-4-[2-(4-feniltiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenil-sulfámico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,03-7,99 (m, 15 2H), 7,75-7,72 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,53-7,48 (m, 3H), 7,42 (m, 4H), 7,12 (s, 4H), 6,86 (s, 1H), 5,23 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 3,40-3,27 (m, 2H).



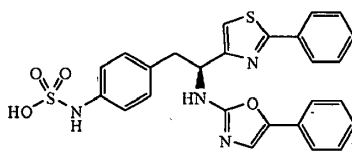
**[0294]** Ácido (S)-4-[2-[4-(4-(metoxicarbonil)fenil)tiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,04-8,00 (m, 4H), 7,92-7,89 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz), 7,53-7,49 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (s, 4H), 7,05 (s, 1H), 5,28 (t, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 3,93 (s, 3H), 3,35-3,24 (m, 2H).



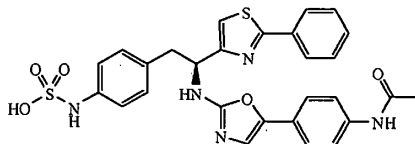
**[0295]** Ácido 4-[(S)-2-[4-(etoxicarbonil)tiazol-2-ilamino]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,43-7,38 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,00-6,94 (m, 3H), 6,89 (s, 4H), 5,02 (t, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 4,16-4,09 (c, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 3,14-2,94 (m, 2H), 1,17 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz).



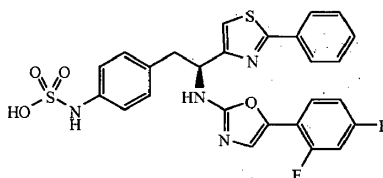
**[0296]** Ácido (S)-4-[2-(4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  7,97-8,00 (m, 3H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,03-7,13 (m, 4H), 4,74 (t,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,28-3,42 (m, 2H).



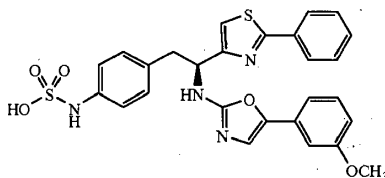
**[0297]** Ácido (S)-4-[2-(5-feniloxazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]-fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,94-7,96 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 5H), 7,32 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,19 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 7,12 (s, 4H), 5 7,05 (s, 1H), 5,15 (t,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 3,34 (dd,  $J = 14,1$  y 8,4 Hz, 1H), 3,18 (dd,  $J = 14,1$  y 8,4 Hz, 1H).



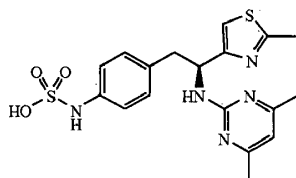
**[0298]** Ácido (S)-4-[2-[5-(4-acetamidofenil)oxazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,92-7,94 (m, 2H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,39-7,50 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 7,12 (s, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,14 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,13-3,38 (m, 2H), 2,11 (s, 3H).



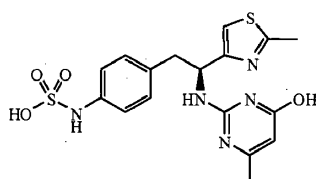
**[0299]** Ácido 4-((S)-2-[5-(2,4-difluorofenil)oxazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,97-7,99 (m, 2H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (s, 4H), 6,97-7,06 (m, 3H), 5,15-5,20 (m, 1H), 3,28-3,40 (m, 1H), 3,20 (dd,  $J = 13,8$  y 8,4 Hz, 1H).



**[0300]** Ácido 4-((S)-2-[5-(3-metoxifenil)oxazol-2-ilamino]-2-[(2-tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,55-7,60 (m, 2H), 7,26 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,04-7,15 (m, 8H), 6,77-6,81 (m, 1H), 5,10 (t,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,29-3,36 (m, 1H), 3,15 (dd,  $J = 14,1$  y 8,4 Hz, 1H).

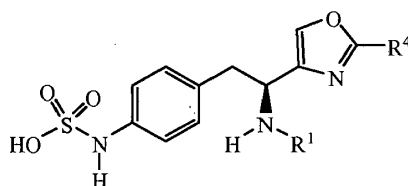


**[0301]** Ácido (S)-4-[2-(4,6-dimetilpirimidin-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,00-7,10 (m, 5H), 6,44 (s, 1H), 5,50 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 3,04-3,22 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).



**[0302]** Ácido (S)-4-[2-(4-hidroxi-6-metilpirimidina-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,44 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,97-7,10 (m, 4H), 5,61 (s, 1H), 5,40-5,49 (m, 1H), 3,10-3,22 (m, 2H), 2,73 (s, 3 H), 2,13 (s, 3H).

[0303] El primer aspecto de la Categoría VI de la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



5

en la que R<sup>1</sup> es heteroarilo y R<sup>4</sup> se describe adicionalmente a continuación en el presente documento en la Tabla XI.

TABLA XI

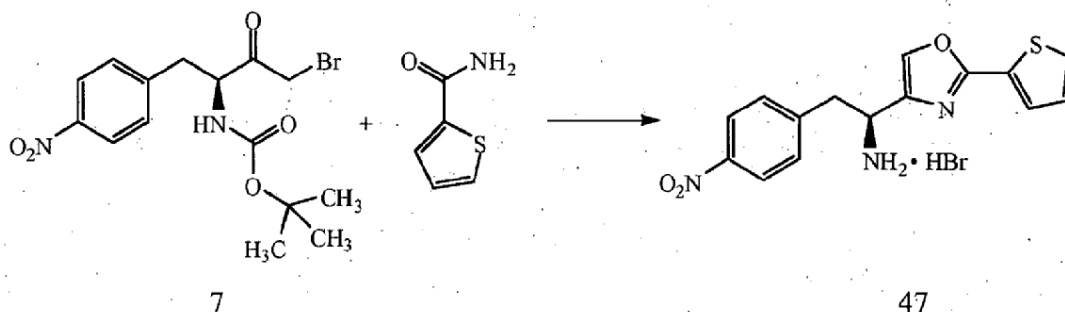
Nº	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>
516	fenilo	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
517	fenilo	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo
518	fenilo	5-[1-N-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-H-indol-3-il]oxazol-2-ilo
519	fenilo	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
520	fenilo	5-[(S)-1-( <i>tert</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-ilo
521	fenilo	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo
522	fenilo	5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo
523	fenilo	5-(4-fenil)oxazol-2-ilo
524	fenilo	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo
525	fenilo	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
526	fenilo	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
527	fenilo	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo
528	fenilo	5-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilo
529	fenilo	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
530	fenilo	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
531	tiofen-2-ilo	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
532	tiofen-2-ilo	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo
533	tiofen-2-ilo	5-[1-N-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-H-indol-3-il]oxazol-2-ilo
534	tiofen-2-ilo	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
535	tiofen-2-ilo	5-[(S)-1-( <i>tert</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-ilo
536	tiofen-2-ilo	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo
537	tiofen-2-ilo	5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo
538	tiofen-2-ilo	5-(4-fenil)oxazol-2-ilo
539	tiofen-2-ilo	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo
540	tiofen-2-ilo	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
541	tiofen-2-ilo	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
542	tiofen-2-ilo	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo
543	tiofen-2-ilo	5-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilo
544	tiofen-2-ilo	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
545	tiofen-2-ilo	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
546	ciclopropilo	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
547	ciclopropilo	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo
548	ciclopropilo	5-[1-N-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-H-indol-3-il]oxazol-2-ilo
549	ciclopropilo	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
550	ciclopropilo	5-[(S)-1-( <i>tert</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-ilo
551	ciclopropilo	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo
552	ciclopropilo	5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo

## ES 2 534 392 T3

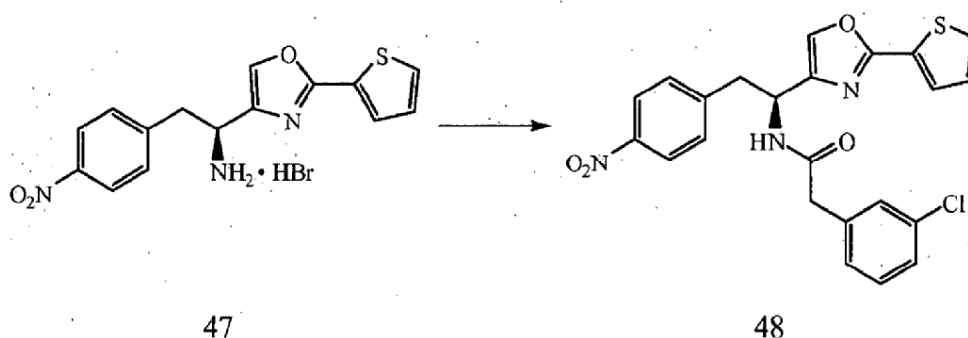
N°	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>
553	ciclopropilo	5-(4-fenil)oxazol-2-ilo
554	ciclopropilo	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo
555	ciclopropilo	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
556	ciclopropilo	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
557	ciclopropilo	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo
558	ciclopropilo	5-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilo
559	ciclopropilo	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
560	ciclopropilo	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo

**[0304]** Los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la Categoría VI pueden prepararse mediante el procedimiento expuesto en el Esquema XVI y descrito a continuación en el presente documento en el Ejemplo 16.

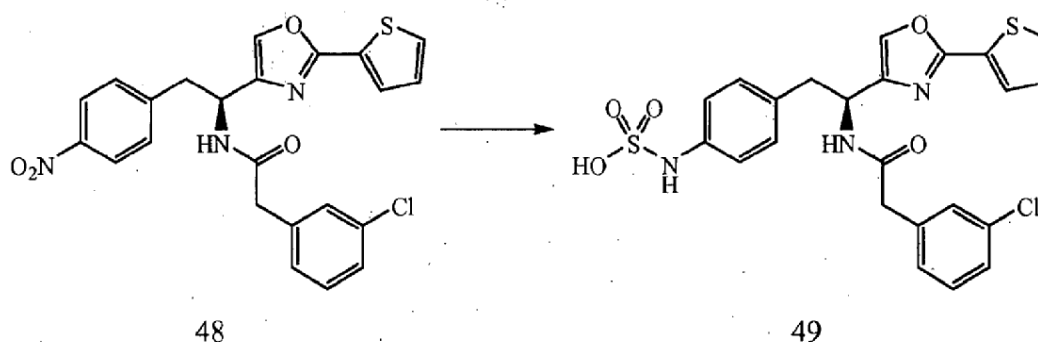
Esquema XVI



Reactivos y condiciones: (a)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; reflujo 2 h



Reactivos y condiciones: (b)  $(3\text{-Cl})\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ , EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; ta, 18 h



Reactivos y condiciones: (c) (i)  $\text{H}_2$ :Pd/C, MeOH; (ii)  $\text{SO}_3$ -piridina,  $\text{NH}_4\text{OH}$ , ta, 18 h

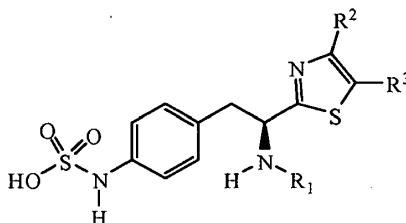
## EJEMPLO 16

## 5 Ácido 4-((S)-2-(2-(3-clorofenil)acetamido)-2-(2-(tiofen-2-il)oxazol-4-il)etil)fenilsulfámico (49)

**[0305]** Preparación de sal bromhidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-[(tiofen-2-il)oxazol-4-il]etanamina (47): Una mezcla de 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo, 7, (38,7 g, 100 mmol) y tiofen-2-carboxamida (14 g, 110 mmol) (disponible en Alfa Aesar) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (500 ml) se calienta a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y a la solución se le añade éter dietílico (200 ml). El precipitado que se forma se recoge por filtración. El sólido se seca al vacío para proporcionar el producto deseado que puede usarse para la siguiente etapa sin purificación.

- [0306]** Preparación de 2-(3-clorofenil)-N-((S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)oxazol-4-il]etil)acetamida (48): A una solución de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-[(tiofen-2-il)oxazol-4-il]etanamina HBr, 47, (3,15 g, 10 mmol), ácido 3-clorofenilacético (1,70 g, 10 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,70 g, 5,0 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C, se le añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (1,90 g, 10 mmol) seguido de trietilamina (4,2 ml, 30 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y después 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, NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se retira al vacío para proporcionar el producto deseado que se usa sin purificación adicional.
- 10 **[0307]** Preparación de ácido -((S)-2-(2-(3-clorofenil)acetamido)-2-(2-(tiofen-2-il)oxazol-4-il)etil)fenilsulfámico (49): Se disuelve 2-(3-clorofenil)-N-((S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)oxazol-4-il]etil)acetamida, 48, (3 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno durante 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 SO<sub>3</sub>-piridina (0,157 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos después de lo cual se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante puede purificarse por cromatografía de fase inversa para proporcionar el producto deseado en forma de la sal amonio.
- 15

**[0308]** El segundo aspecto de la Categoría VI de la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



en la que R<sup>1</sup> es arilo y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se describen adicionalmente a continuación en el presente documento en la Tabla XII.

25

TABLA XII

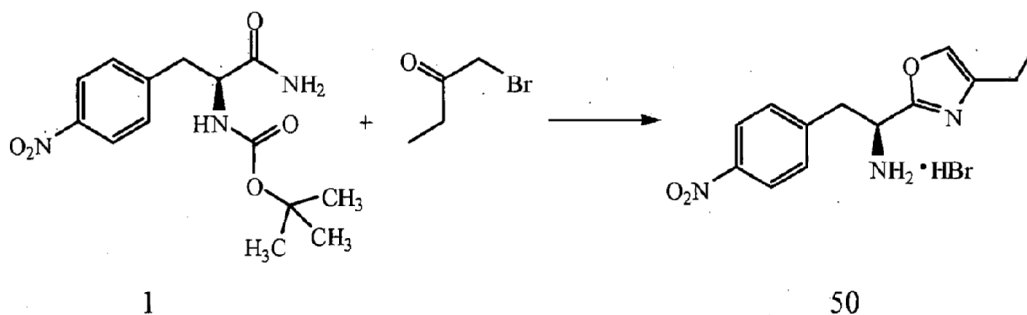
Nº	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>
561	metilo	hidrógeno	fenilo
562	metilo	hidrógeno	bencilo
563	metilo	hidrógeno	2-fluorofenilo
564	metilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
565	metilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
566	metilo	hidrógeno	2-clorofenilo
567	metilo	hidrógeno	3-clorofenilo
568	metilo	hidrógeno	4-clorofenilo
569	etilo	hidrógeno	fenilo
570	etilo	hidrógeno	bencilo
571	etilo	hidrógeno	2-fluorofenilo
572	etilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
573	etilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
574	etilo	hidrógeno	2-clorofenilo
575	etilo	hidrógeno	3-clorofenilo
576	etilo	hidrógeno	4-clorofenilo
577	tien-2-ilo	hidrógeno	fenilo
578	tien-2-ilo	hidrógeno	bencilo
579	tien-2-ilo	hidrógeno	2-fluorofenilo
580	tien-2-ilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
581	tien-2-ilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
582	tien-2-ilo	hidrógeno	2-clorofenilo
583	tien-2-ilo	hidrógeno	3-clorofenilo



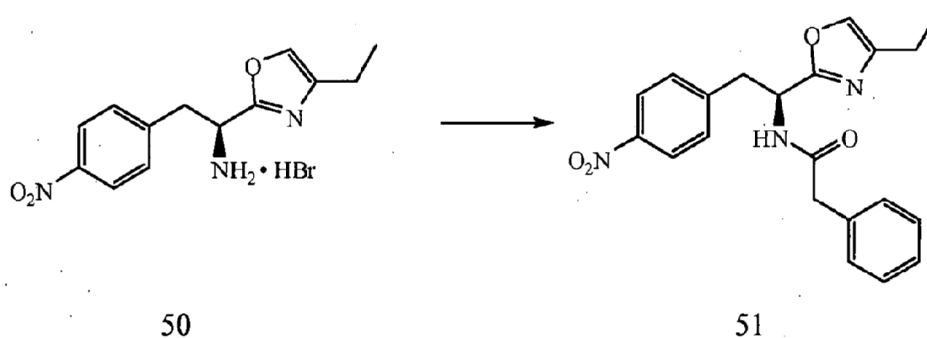
N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>
584	tien-2-ilo	hidrógeno	4-clorofenilo

**[0309]** Los compuestos de acuerdo con el segundo aspecto de la Categoría VI pueden prepararse mediante el procedimiento expuesto en el Esquema XVII y descrito a continuación en el presente documento en el Ejemplo 17.

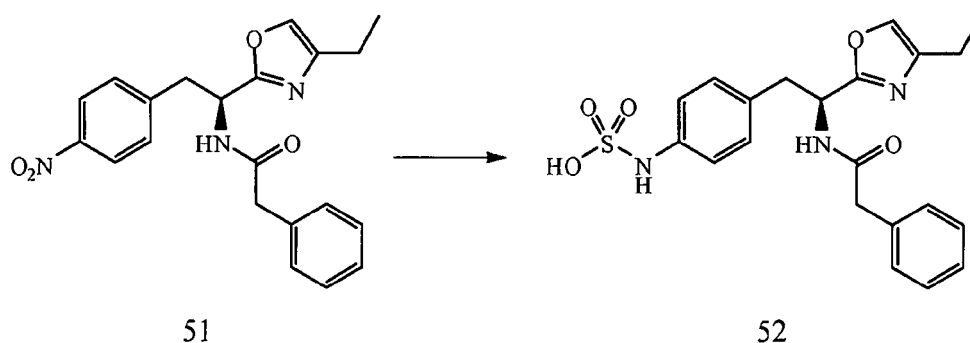
Esquema XVII



Reactivos y condiciones: (a) CH<sub>3</sub>CN; reflujo, 2 h



Reactivos y condiciones: (b) C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H, EDCI, HOBt, DIPEA, DMF; ta, 18 h



Reactivos y condiciones: (c) (i) H<sub>2</sub>:Pd/C, MeOH; (ii) SO<sub>3</sub>-piridina, NH<sub>4</sub>OH, ta, 18 h

## EJEMPLO 17

Ácido {4-[2-(S)-(4-etiloxazol-2-il)-2-fenilacetilaminoetil]-fenil}sulfámico (52)

**[0310]** Preparación de (S)-1-(4-etiloxazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etanamina (50): Una mezcla de éster terc-butílico del ácido [1-(S)-carbamoi-2-(4-nitrofenil)etil-carbámico, 1, (10 g, 32,3 mmol) y 1-bromo-2-butanona (90 %, 4,1 ml, 36 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (500 ml) se calienta a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, a la solución se le añade éter dietílico y el precipitado que se forma se retira por filtración y se usa sin purificación adicional.

**[0311]** Preparación de *N*-[1-(4-etiloxazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenil-acetamida (51): A una solución de (S)-1-(4-etiloxazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etanamina, 50, (2,9 g, 11 mmol), ácido fenilacético (1,90 g, 14 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,94 g, 7,0 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C se le añade 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (2,68 g, 14 mmol) seguido de trietilamina (6,0 ml, 42 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y después 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, NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se retira al vacío para proporcionar el producto deseado que se usa sin purificación adicional.

10 **[0312]** Preparación de ácido {4-[2-(S)-(4-etiloxazol-2-il)-2-fenilacetilaminoetil]-fenil}sulfámico (52): Se disuelve *N*-[1-(4-etiloxazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenil-acetamida, 51, (0,260 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno durante 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 SO<sub>3</sub>-piridina (0,177 g, 1,23). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos después de lo cual se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH (10 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar el producto deseado en forma de la sal amonio.

20 **[0313]** La regulación de HPTP-β proporciona un método para modular la actividad de la tirosina quinasa de tipo receptor de angiopoyetina Tie-2, y por tanto mediar, incidir, o de otra manera, controlar patologías relacionadas con la angiogénesis en las que el organismo humano regula inadecuadamente la angiogénesis. Los compuestos de la presente divulgación sirven como un método para proporcionar la regulación de la angiogénesis. Como tal, la presente divulgación aborda diversas necesidades médicas insatisfechas, entre otras:

25 1) Proporcionar composiciones eficaces como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β); y por lo tanto proporcionar un método para regular la angiogénesis en un trastorno en el que la angiogénesis es elevada;

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

35 3) Proporcionar composiciones eficaces como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β); y por lo tanto proporcionar un método para regular la angiogénesis en un trastorno en la que la angiogénesis está disminuida.

**[0314]** Para los fines de la presente divulgación, el término "regular" se define como que incluye, regular positivamente o negativamente, fijar, poner orden o uniformidad, gobernar, o dirigir por diversos medios. En un aspecto, en un método para el tratamiento de un "trastorno con angiogénesis elevada" o "trastorno con angiogénesis reducida" puede usarse un anticuerpo. Como se usa en el presente documento, un "trastorno con angiogénesis elevada" es uno que implica angiogénesis no deseada o elevada en las manifestaciones biológicas de la enfermedad, trastorno y/o afección; en la cascada biológica que conduce al trastorno; o como un síntoma del trastorno. De manera similar, el "trastorno con angiogénesis reducida" es uno que implica angiogénesis deseada o reducida en las manifestaciones biológicas. Esta "implicación" de la angiogénesis en un trastorno con angiogénesis elevada/reducida incluye lo siguiente:

45 1. La angiogénesis como una "causa" del trastorno o manifestación biológica, en la que el nivel de angiogénesis está elevado o reducido genéticamente, por infección, por autoinmunidad, traumatismo, causas biomédicas, estilo de vida, o por algunas otras causas.

50 2. La angiogénesis como parte de la manifestación observable de la enfermedad o trastorno. Es decir, la enfermedad o el trastorno pueden medirse en términos de angiogénesis aumentada o reducida. Desde un punto de vista clínico, la angiogénesis indica la enfermedad; sin embargo, la angiogénesis no requiere ser la "característica" de la enfermedad o trastorno.

55 3. La angiogénesis es parte de la cascada bioquímica o celular que da como resultado la enfermedad o trastorno. En este sentido, la regulación de la angiogénesis puede interrumpir la cascada y puede controlar la enfermedad. En el presente documento, más adelante, se describen Ejemplos de trastornos regulados por angiogénesis que puede tratar la presente divulgación.

## 60 FORMULACIONES

**[0315]** La presente divulgación también se refiere a composiciones o formulaciones que comprende uno o más inhibidores de la proteína tirosina fosfata beta humana (HPTP-β) como se desvela en el presente documento. En general, las composiciones desveladas comprenden:

a) una cantidad eficaz de uno o más ácidos fenilsulfámicos o 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.

5

**[0316]** Para los fines de la presente divulgación, los términos “excipiente” y “transportador” se usan indistintamente a lo largo de 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”.

10 **[0317]** El formulador entenderá que los excipientes usados principalmente para servir en la administración de una composición farmacéutica segura, estable y funcional, no solo sirven como parte del vehículo en conjunto para administrar, sino también como un medio para conseguir una absorción eficaz por el receptor del ingrediente activo. Un excipiente puede cumplir un papel tan sencillo y directo como ser una carga inerte, o un excipiente como se usa en el presente documento puede ser parte de un sistema estabilizador de pH o de recubrimiento para garantizar la  
15 administración de los ingredientes de manera segura al estómago. El formulador también puede aprovechar el hecho de que los compuestos de la presente divulgación tienen fuerza celular, propiedades farmacocinéticas mejoradas, así como biodisponibilidad oral mejorada.

**[0318]** Los ejemplos de las composiciones desveladas incluyen:

20

a) de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg de uno o más ácidos fenilsulfámicos o sales de los mismos de acuerdo con la presente divulgación; y

b) uno o más excipientes.

25 **[0319]** Otro ejemplo de las composiciones desveladas incluyen:

a) de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg de uno o más ácidos fenilsulfámicos o sales de los mismos de acuerdo con la presente divulgación; y

b) uno o más excipientes.

30

**[0320]** Un ejemplo adicional de las composiciones desveladas incluye:

a) de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg de uno o más ácidos fenilsulfámicos o sales de los mismos de acuerdo con la presente divulgación; y

35

b) uno o más excipientes.

**[0321]** La expresión “cantidad eficaz”, como se usa en el presente documento, significa “una cantidad de uno o más ácidos fenilsulfámicos”, eficaces a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios para conseguir el resultado terapéutico deseado. Una cantidad eficaz puede variar de acuerdo con factores conocidos en la técnica, tales como la patología, la edad, el sexo y el peso del ser humano o animal que se esté tratando. Aunque pueden describirse regímenes de dosificación particulares en los ejemplos del presente documento, un experto en la técnica apreciará que el régimen de dosificación puede modificarse para proporcionar una respuesta terapéutica óptima. Por tanto, no es posible especificar una “cantidad eficaz” exacta. Por ejemplo, diversas dosis divididas pueden administrarse diariamente o la dosis puede reducirse proporcionalmente, según indiquen las exigencias de la  
40 situación terapéutica. Además, las composiciones de la presente divulgación pueden administrarse tan frecuentemente como sea necesario para conseguir una cantidad terapéutica.

45

## MÉTODO DE USO

50 **[0322]** 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.

**[0323]** Un ejemplo de los métodos desvelados incluye un método para tratar un trastorno regulado por angiogénesis en un sujeto, en el que el trastorno regulado por angiogénesis es un trastorno con angiogénesis elevada, y dicho trastorno se selecciona de retinopatía diabética, degeneración macular, cáncer, anemia falciforme, 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, presunta histoplasmosis ocular, enfermedad de Best, miopía, fosas ópticas,  
55 enfermedad de Stargardt, pars planitis, desprendimiento de retina crónico, síndrome de hiperviscosidad, toxoplasmosis, traumatismo y complicaciones post-láser, enfermedades asociadas con rubeosis y vitreoretinopatía proliferativa.

60

**[0324]** Otro ejemplo de los métodos desvelados incluye un método para tratamiento de un trastorno regulado por angiogénesis en un sujeto, en el que el trastorno regulado por angiogénesis es un trastorno con angiogénesis

65

elevada, y dicho trastorno se selecciona de enfermedades intestinales inflamatorias, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, soriasis, sarcoidosis, artritis reumatoide, hemangiomas, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, telangiectasia hemorrágica hereditaria, tumores sólidos o transmitidos por sangre y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

5

**[0325]** Un ejemplo adicional de los métodos desvelados incluyen un método para el tratamiento de un trastorno regulado por angiogénesis en un sujeto, en el que el trastorno regulado por angiogénesis es un trastorno con angiogénesis reducida y se selecciona de isquemia miocárdica y músculo-esquelética, ictus, arteriopatía coronaria, enfermedad vascular periférica y enfermedad arterial coronaria.

10

**[0326]** Otro ejemplo adicional de los métodos desvelados incluye un método de vascularización de tejido isquémico. Como se usa en el presente documento, "tejido isquémico", significa tejido desprovisto de flujo sanguíneo adecuado. Como ejemplos de tejido isquémico se incluyen, tejido que carece de aporte sanguíneo adecuado resultante 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 aporte de sangre oxigenada puede producirse por una oclusión vascular. Dicha oclusión vascular puede producirse por arteriosclerosis, traumatismo, procedimientos quirúrgicos, enfermedad u otras etiologías. También se incluyen en los métodos del tratamiento de la presente divulgación el tratamiento de isquemia musculoesquelética y miocárdica, ictus, arteriopatía coronaria, enfermedad vascular periférica, y enfermedad arterial coronaria.

20

**[0327]** Un ejemplo adicional más de los métodos desvelados incluye un método de reparación tisular. Como se usa en el presente documento, "reparación tisular" significa promover la reparación, regeneración, crecimiento y/o mantenimiento tisular que incluye, cicatrización de heridas o ingeniería tisular. Un experto en la técnica aprecia que para la reparación tisular se requiere la formación de nuevos vasos sanguíneos. A su vez, el tejido puede dañarse por lesiones traumáticas o afecciones que incluyen artritis, osteoporosis y otros trastornos esqueléticos, y quemaduras. El tejido también puede dañarse por lesiones debidas a procedimientos quirúrgicos, radiación, laceración, productos químicos tóxicos, infecciones virales o infecciones bacterianas, o quemaduras. El tejido que necesita reparación también incluye heridas no cicatrizantes. Como ejemplos de heridas no cicatrizantes se incluyen úlceras de piel no cicatrizantes resultantes de patología diabética; o fracturas que no cicatrizan fácilmente.

25

**[0328]** Los compuestos desvelados también son idóneos para su uso al efectuar una reparación tisular en el contexto de procedimientos de regeneración tisular guiada (RTG). Dichos procedimientos los usan normalmente los expertos en la técnica para acelerar la curación de heridas después de realizar procedimientos quirúrgicos invasivos.

30

**[0329]** Otro ejemplo adicional más de los métodos desvelados incluye un método que promueve la reparación tisular, caracterizado por un crecimiento tisular potenciado durante el proceso de ingeniería tisular. Como se usa en el presente documento, "ingeniería tisular" se define como la creación, el diseño y la fabricación de dispositivos prostéticos biológicos, en combinación con materiales sintéticos o naturales, para el aumento o reemplazo de tejidos u órganos corporales. Por tanto, los métodos de la presente invención pueden usarse para aumentar el diseño y crecimiento de tejidos humanos fuera del organismo para implante posterior en la reparación o reemplazo de tejidos enfermos. Por ejemplo, los anticuerpos pueden ser útiles promoviendo el crecimiento de reemplazos de injerto de piel que se usan como una terapia en el tratamiento de quemaduras.

35

**[0330]** Otros ejemplos del ejemplo de diseño tisular de los métodos desvelados incluyen dispositivos con células o sin células que inducen la regeneración de tejidos humanos funcionales cuando se implantan en un sitio que requiere regeneración. Como se expone en el presente documento, la regeneración tisular guiada por biomaterial puede usarse para promover el recrecimiento óseo, por ejemplo, en enfermedad periodontal. Por tanto, los anticuerpos pueden usarse para promover el crecimiento de tejidos reconstituidos ensamblados en configuraciones tridimensionales en el sitio de una herida u otro tejido que requiera dicha reparación.

40

**[0331]** Un ejemplo adicional más del ejemplo de diseño tisular de los métodos desvelados, los compuestos desvelados en el presente documento pueden incluirse en dispositivos externos e internos que contienen tejidos humanos diseñados para reemplazar la función de tejidos internos enfermos. Esta estrategia implica aislar células del organismo, colocarlas con matrices estructurales, e implantar el nuevo sistema dentro del organismo o usando el sistema fuera del organismo. Por ejemplo, pueden incluirse anticuerpos en un injerto vascular cubierto de células para promover el crecimiento de las células contenidas en el injerto. Se contempla que los métodos de la divulgación puedan usarse para aumentar la reparación, regeneración y diseño tisular en productos tales como cartilago y hueso, tejidos del sistema nervioso central, músculo, hígado y células de los islotes pancreáticos (productores de insulina).

50

**[0332]** La presente divulgación también se refiere al uso de los ácidos fenilsulfámicos desvelados en la fabricación de un medicamento para promover el crecimiento de reemplazados de injerto de piel.

55

**[0333]** La presente divulgación también se refiere al uso de los ácidos fenilsulfámicos desvelados de acuerdo con la presente divulgación en la fabricación de un medicamento para su uso para efectuar la reparación tisular en el

60

contexto de procedimientos de regeneración tisular guiada (RTG).

**[0334]** Los compuestos desvelados pueden usarse en la fabricación de uno o más medicamentos, siendo ejemplos de estos medicamentos:

5

Los medicamentos para el tratamiento de un trastorno regulado por angiogénesis en un sujeto, en el que el trastorno regulado por angiogénesis es un trastorno con angiogénesis elevada.

Los medicamentos para el tratamiento de un trastorno regulado por angiogénesis en un sujeto, en el que el trastorno regulado por angiogénesis es un trastorno con angiogénesis elevada seleccionado de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, soriasis, sarcoidosis, artritis reumatoide, hemangiomas, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, o telangiectasia hemorrágica hereditaria, tumores sólidos o transmitidos por sangre, y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Los medicamentos útiles para los fines de diseño tisular induciendo de este modo el crecimiento tisular potenciado.

15 Los medicamentos para el tratamiento de un trastorno regulado por angiogénesis en un sujeto, en el que el trastorno regulado por angiogénesis es un trastorno con angiogénesis reducida.

## PROCEDIMIENTOS

20 Ensayos de exploración usando modelos de angiogénesis *in vitro* e *in vivo*

**[0335]** Pueden explorarse anticuerpos de los compuestos desvelados en ensayos de angiogénesis conocidos en la técnica. Dichos ensayos incluyen ensayos *in vitro* que miden sustitutos de crecimiento de vasos sanguíneos en células cultivadas o la formación de estructuras vasculares de explantes tisulares y ensayos *in vivo* que miden directa o indirectamente el crecimiento de vasos sanguíneos (Auerbach, R., et al. (2003). Clin Chem 49, 32-40, Vailhe, B., et al. (2001). Lab Invest 81,439-452).

### 1. Modelos de angiogénesis *in vitro*

30 **[0336]** Los modelos *in vitro* que son idóneos para su uso en la presente divulgación emplean células endoteliales cultivadas o explantes tisulares y miden el efecto de agentes sobre respuestas celulares "angiogénicas" o la formación de estructuras similares a capilares sanguíneos. Como ejemplos de ensayos de angiogénesis *in vitro* se incluyen migración y proliferación de células endoteliales, formación de tubos capilares, germinación endotelial, ensayo de explante de anillo aórtico y ensayo de arco aórtico de pollo.

35

### 2. Modelos de angiogénesis *in vivo*

**[0337]** Los agentes o anticuerpos *in vivo* que son idóneos para su uso en la presente divulgación se administran por vía local o 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 midiendo un marcador sustituto, tal como un contenido en hemoglobina o un indicador fluorescente. Los ejemplos de ensayos de angiogénesis *in vitro* incluyen un ensayo con membrana corioalantónica de pollo, el ensayo de angiogénesis en córnea y el ensayo de tapón de MATRIGEL™.

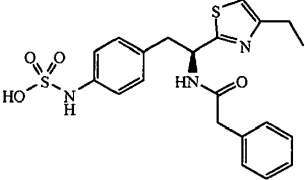
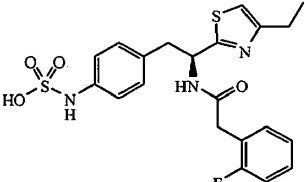
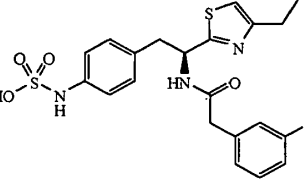
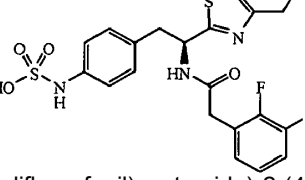
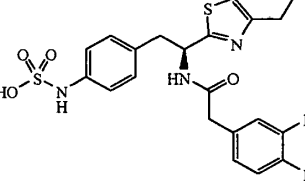
45 3. Procedimientos para determinar la vascularización de tejido isquémico.

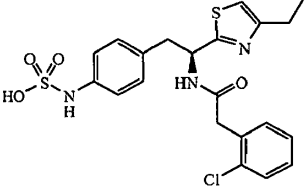
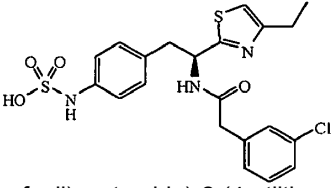
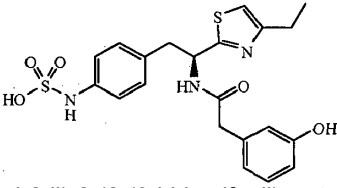
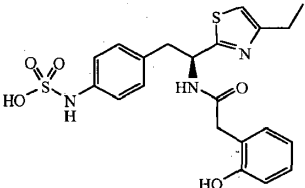
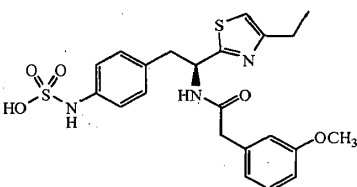
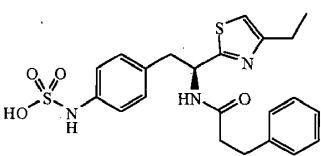
**[0338]** Para determinar si un tejido está en riesgo de padecer daño sistémico a partir de oclusión vascular no deseable se dispone de técnicas habituales convencionales. Por ejemplo, en enfermedades miocárdicas estos métodos incluyen una variedad de técnicas de formación de imágenes (por ejemplo, metodologías de radisonda, rayos x e IRM) y ensayos fisiológicos. Por lo tanto, la inducción de la angiogénesis como un medio de prevención o atenuación eficaz de la isquemia en tejidos afectados, o en riesgo de estar afectados, por una oclusión vascular puede determinarse fácilmente.

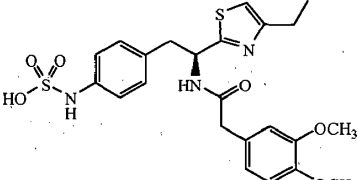
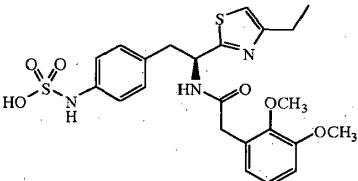
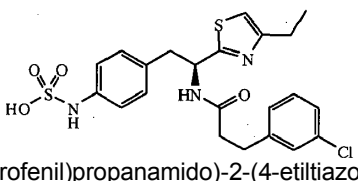
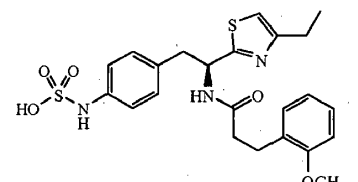
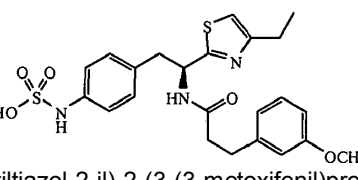
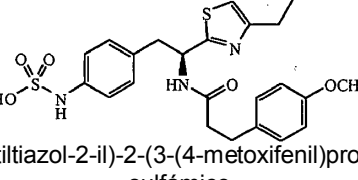
**[0339]** Un experto en la materia del uso de técnicas convencionales puede medir la vascularización de los tejidos. Como ejemplos de medición de la vascularización de un tejido se incluyen TCEFU (tomografía computarizada por emisión de fotón único); TEP (tomografía de emisión de positrones); IRM (imagen por resonancia magnética) y combinaciones de las mismas, midiendo el flujo sanguíneo en los tejidos antes y después del tratamiento. Puede usarse angiografía como una evaluación de la vascularidad macroscópica. La evaluación histológica puede usarse para cuantificar la vascularidad a nivel de vasos pequeños. Estas y otras técnicas se comentan en Simons, et al., "Clinical trials in coronary angiogenesis", Circulation, 102, 73-86 (2000).

**[0340]** En la Tabla A siguiente se enumeran ejemplos de actividad de HPTPβ (CI<sub>50</sub> μM) y PTP1B (CI<sub>50</sub> μM).

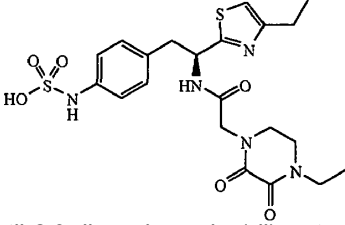
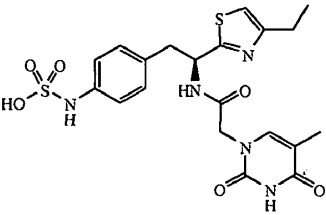
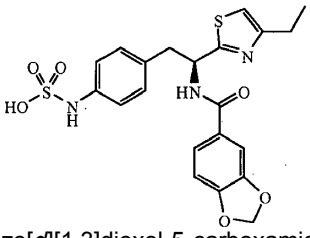
TABLA A

Compuesto	HPTPβ Cl <sub>50</sub> μM	PTP1B Cl <sub>50</sub> μM
 <p>Ácido (S)-{4-[2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(fenilacetilamido)etil]-fenil}sulfámico</p>	0,05	22,9
 <p>Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(2-fluorofenil)acetamido)etil)fenil-sulfámico</p>	0,012	5,36
 <p>Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-fluorofenil)acetamido)etil)fenil-sulfámico</p>	0,0003	2,85
 <p>Ácido (S)-4-(2-(2-(2,3-difluorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfámico</p>	0,028	5,36
 <p>Ácido (S)-4-(2-(2-(3,4-difluorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfámico</p>	0,075	23,9

Compuesto	HPTPβ Cl <sub>50</sub> μM	PTP1B Cl <sub>50</sub> μM
 <p>Ácido (S)-4-(2-(2-(2-clorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfámico</p>	0,056	22,8
 <p>Ácido (S)-4-(2-(2-(3-clorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfámico</p>	0,033	13,6
 <p>Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-hidroxifenil)acetamido)etil)fenil-sulfámico</p>	0,04	6,57
 <p>Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(2-metoxifenil)acetamido)etil)fenil-sulfámico</p>	0,014	11,7
 <p>Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-metoxifenil)acetamido)etil)fenil-sulfámico</p>	0,008	4,05
 <p>Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-fenilpropanamido)etil)fenilsulfámico</p>	0,002	10,4

Compuesto	HPTPβ Cl <sub>50</sub> μM	PTP1B Cl <sub>50</sub> μM
 <p>Ácido (S)-4-(2-(2-(3,4-dimetoxifenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico</p>	0,028	15,5
 <p>Ácido (S)-4-(2-(2-(2,3-dimetoxifenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico</p>	0,037	25,4
 <p>Ácido (S)-4-(2-(3-(3-clorofenil)propanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfámico</p>	0,0002	15,3
 <p>Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-(2-metoxifenil)propanamido)etil)fenil-sulfámico</p>	0,003	16,9
 <p>Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-(3-metoxifenil)propanamido)etil)fenil-sulfámico</p>	0,01	20,6
 <p>Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-(4-metoxifenil)propanamido)etil)fenil-sulfámico</p>	0,006	16,0

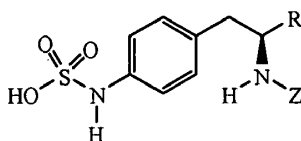


Compuesto	HPTPβ Cl <sub>50</sub> μM	PTP1B Cl <sub>50</sub> μM
 <p>Ácido (S)-4-[2-[2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico</p>	0,002	0,53
 <p>Ácido (S)-4-[2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)acetamido]etil]fenilsulfámico</p>	0,002	0,254
 <p>Ácido (S)-4-[2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico</p>	0,042	19

**[0341]** Aunque se han ilustrado y se han descrito realizaciones particulares de la presente divulgación, será obvio para los expertos en la técnica que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones diferentes.

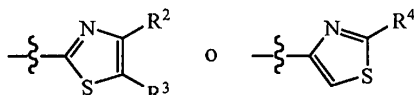
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



5

en la que R es una unidad tiazolilo sustituida o sin sustituir de fórmula:



10

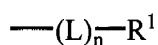
cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
- 15 iii) fenilo sustituido o sin sustituir; o
- iv) anillo heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros sustituido o sin sustituir, donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

20 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden tomarse juntos para formar un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos; R<sup>4</sup> es una unidad seleccionada entre:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
- 25 iii) fenilo sustituido o sin sustituir; o
- iv) anillo heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros sustituido o sin sustituir, donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

30 dichas sustituciones para R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre uno o más alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico, -N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>16</sup>, halógeno, o unidades ciano; cada R<sup>16</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, ramificado o cíclico; Z es una unidad de fórmula:



35

R<sup>1</sup> se selecciona entre:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
- 40 iii) arilo C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir, donde cada sustitución se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, ramificado o cíclico, -OR<sup>11</sup>, -CN, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -NO<sub>2</sub> y -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, cada R<sup>11</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir; fenilo o bencilo sustituido o sin sustituir; o dos unidades R<sup>11</sup> pueden tomarse juntas para formar un anillo que comprende de 3-7 átomos;
- 45 iv) anillos heterocíclicos C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o sin sustituir, donde los heteroátomos se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o
- v) anillos heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o sin sustituir, donde al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

50 L es una unidad de unión seleccionada entre:

- i) -C(O)NH[C(R<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>)]<sub>w</sub>-;
- ii) -C(O)[C(R<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)]<sub>x</sub>-;
- iii) -C(O)[C(R<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)]<sub>y</sub>C(O)-;
- 55 iv) -SO<sub>2</sub>[C(R<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>)]<sub>z</sub>-;

cada uno de  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  es independientemente:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo  $C_1-C_4$  lineal o ramificado sustituido o sin sustituir;
- 5   iii) arilo sustituido o sin sustituir;
- iv) anillos heterocíclicos sustituidos o sin sustituir; o
- v) heteroarilo  $C_1-C_9$  sustituido o sin sustituir;

dichas sustituciones para  $R^1$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  se seleccionan independientemente entre alquilo  $C_1-C_6$  lineal, ramificado o cíclico, fenilo y bencilo, heteroarilo  $C_1-C_9$ ,  $-C(O)R^9$  y  $-NHC(O)R^9$ ;  $R^9$  es alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado; alcoxi  $C_1-C_6$  lineal o ramificado; o  $-NHCH_2C(O)R^{10}$ ;  $R^{10}$  se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo y *tert*-butilo;

el índice n es 0 o 1; cada uno de los índices w, x, y y z es independientemente de 1 a 4; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$  lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir.

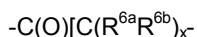
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es fenilo sustituido o sin sustituir y  $R^3$  es hidrógeno, o en el que  $R^2$  es heteroarilo sustituido o sin sustituir y  $R^3$  es hidrógeno.

20

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^4$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$  lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir, o en el que  $R^4$  es fenilo sustituido o sin sustituir y  $R^3$  es hidrógeno.

25 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^4$  es heteroarilo sustituido o sin sustituir.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que L tiene la fórmula:



30

$R^{6a}$  es hidrógeno, fenilo sustituido o sin sustituir, y heteroarilo sustituido o sin sustituir; el índice x es 1 ó 2.

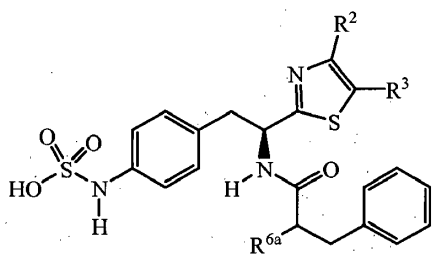
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que  $R^1$  se selecciona entre fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo y 3,5-dimetoxifenilo.

35

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

40

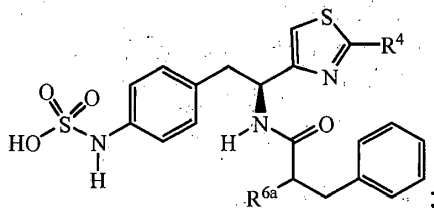
i)



en la que  $R^2$  es metilo o etilo,  $R^3$  es hidrógeno,  $R^{6a}$  se selecciona entre fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo y 3,5-dimetoxifenilo;

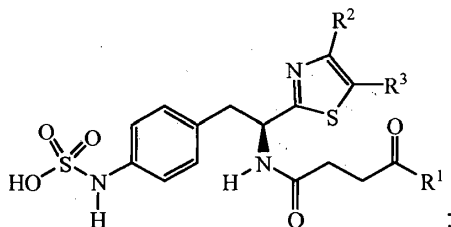
45

ii)



en la que R<sup>4</sup> es metilo, etilo, fenilo, o tiofen-2-ilo, R<sup>6a</sup> se selecciona entre fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo y 3,5-dimetoxifenilo;

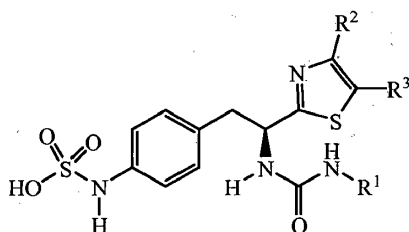
5 iii)



en la que R<sup>2</sup> se selecciona entre metilo, etilo, fenilo y tiofen-2-ilo, R<sup>3</sup> es hidrógeno o metilo; R<sup>1</sup> se selecciona entre fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo y isoxazol-3-ilo;

10

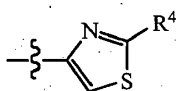
o  
iv)



15 en la que cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es independientemente hidrógeno, metilo o etilo; R<sup>1</sup> se selecciona entre fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo y 3,5-dimetoxifenilo.

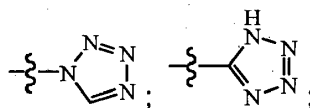
20

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es:



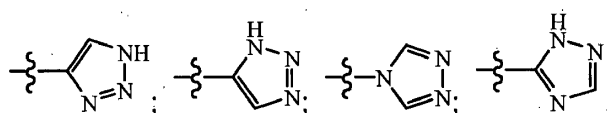
25 y en el que en las unidades Z R<sup>1</sup> es una unidad heteroarilo sustituida o sin sustituir seleccionada entre:

i) 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo y 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo con las respectivas fórmulas:



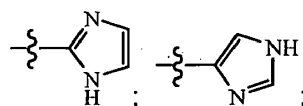
30

ii) [1,2,3]triazol-4-ilo, [1,2,3]triazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo y [1,2,4]triazol-5-ilo con las respectivas fórmulas:

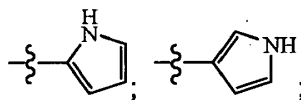


35

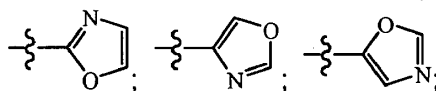
iii) imidazol-2-ilo y imidazol-4-ilo con las respectivas fórmulas:



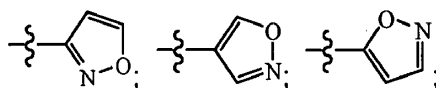
iv) pirrol-2-ilo y pirrol-3-ilo con las respectivas fórmulas:



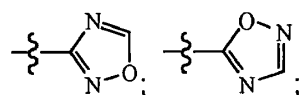
5 v) oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo con las respectivas fórmulas:



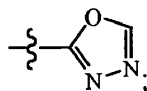
10 vi) isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo e isoxazol-5-ilo con las respectivas fórmulas:



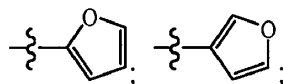
vii) [1,2,4]oxadiazol-3-ilo y [1,2,4]oxadiazol-5-ilo con las respectivas fórmulas:



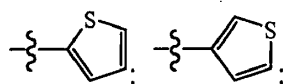
15 viii) [1,3,4]oxadiazol-2-ilo de fórmula:



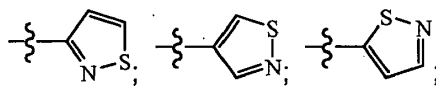
20 ix) furan-2-ilo y furan-3-ilo con las respectivas fórmulas:



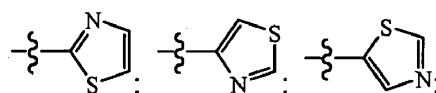
25 x) tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo con las respectivas fórmulas:



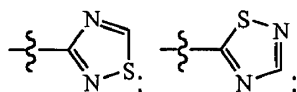
30 xi) isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo e isotiazol-5-ilo con las respectivas fórmulas:



xii) tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo con las respectivas fórmulas:



35 y  
xiii) [1,2,4]tiadiazol-3-ilo y [1,2,4]tiadiazol-5-ilo con las respectivas fórmulas:



en el que dichas sustituciones de la unidad heteroarilo se seleccionan entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado y cíclico, fenilo y bencilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o sin sustituir, -C(O)R<sup>9</sup> y -NHC(O)R<sup>9</sup>; R<sup>9</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado; o -NHCH<sub>2</sub>C(O)R<sup>10</sup>; R<sup>10</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo y *tert*-butilo;  
R<sup>4</sup> es una unidad seleccionada entre:

- i) hidrógeno;
- 10 ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
- iii) fenilo sustituido o sin sustituir; y
- iv) heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 miembros o 6 miembros, en el que al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre.
- 15 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que Z se selecciona entre 4-(metoxi-carbonil)tiazol-5-ilo, 4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo, 5-[1-*N*-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-*H*-indol-3-il]oxazol-2-ilo, 5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo, 5-[(*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-ilo, 5-[4-(metil-carboxi)fenil]oxazol-2-ilo, 5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo, 5-(4-fenil)-oxazol-2-ilo, 5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo, 5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo, 5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo, 5-(3-metoxi-bencil)tiazol-2-ilo, 4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo y 4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-ilo.
- 20 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:
- Ácido (S)-{4-[2-(4-etiltiazol-2-il)-2-fenilacetilaminoetil]-fenil}sulfámico;
- 25 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(2-fluorofenil)acetamido)etil)fenil-sulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-fluorofenil)acetamido)etil)fenil-sulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(2-(2,3-difluorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(2-(3,4-difluorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfámico;
- 30 Ácido (S)-4-(2-(2-(2-clorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(2-(3-clorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-hidroxifenil)acetamido)etil)fenil-sulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(2-metoxifenil)acetamido)etil)fenil-sulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-metoxifenil)acetamido)etil)fenil-sulfámico;
- 35 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-fenilpropanamido)etil)fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(2-(3,4-dimetoxifenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(2-(2,3-dimetoxifenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(3-(3-clorofenil)propanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-(2-metoxifenil)propanamido)etil)fenil-sulfámico;
- 40 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-(3-metoxifenil)propanamido)etil)fenil-sulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-(4-metoxifenil)propanamido)etil)fenil-sulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-[2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)acetamido]etil}fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-[2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]-fenilsulfámico;
- 45 Ácido 4-((*S*)-2-(2-(2-clorofenil)acetamido)-2-(2-(tiofeno2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;
- Ácido 4-((*S*)-2-(2-(3-metoxifenil)acetamido)-2-(2-(tiofeno2-il)tiazol-4-il)etil)-fenilsulfámico;
- Ácido 4-((*S*)-2-(3-fenilpropanamido)-2-[2-(tiofeno2-il)tiazol-4-il]etil)fenil-sulfámico;
- Ácido 4-((*S*)-2-(3-(3-clorofenil)propanamido)-2-[2-(tiofeno2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico;
- Ácido 4-((*S*)-2-[2-(3-fluorofenil)acetamido]-2-[2-(tiofeno2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico;
- 50 Ácido (S)-4-{2-[2-(2,5-dimetiltiazol-4-il)acetamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}-fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-[2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)acetamido]-2-(4-metiltiazol-2-ilet)etil}fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[3-(tiazol-2-il)propanamido]etil}fenil-sulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(4-etiltiazol-2-il)acetamido]etil}-fenil-sulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetamido]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
- Ácido 4-((*S*)-2-[2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamido]-2-[2-(tiofeno2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
- 55 Ácido (S)-4-(2-(2,3-difenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(2-metoxifenil)-3-fenilpropanamido]-etil}fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-fluorofenil)-3-fenilpropanamido]-etil}fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-metoxifenil)-3-fenilpropanamido]-etil}fenilsulfámico;
- 60 Ácido 4-((*S*)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-[2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanamido)-etil]fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(5-metil-4-oxohexanamido)etil)fenil-sulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-[4-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-il)-4-oxobutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-

- il)etil}fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-[4-(2,3-dimetoxifenil)-4-oxobutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[4-oxo-4-(piridin-2-il)butanamido]etil}fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-4-oxobutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
- 5 Ácido (S)-4-[2-(4-*terc*-butoxi-4-oxobutanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenil-sulfámico;
- Ácido (S)-4-[2-(4-etoxi-4-oxobutanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(3-bencilureido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfámico;
- Ácido 4-((S)-2-(3-bencilureido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenil-sulfámico;
- Ácido {4-(S)-[2-fenilmetanosulfonilamino-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]fenil}sulfámico;
- 10 Ácido 4-((S)-2-[(2-metiltiazol-4-il)metilsulfonamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
- Ácido {4-(S)-[2-fenilmetanosulfonilamino-2-(2-etiltiazol-4-il)etil]fenil}-sulfámico;
- Ácido {4-(S)-[2-(3-metoxifenil)metanosulfonilamino-2-(2-etiltiazol-4-il)etil]fenil}sulfámico;
- Éster metílico del ácido (S)-4-[[1-(2-etiltiazol-4-il)-2-(4-sulfoaminofenil)etilsulfamoil]metil]-benzoico;
- Ácido (S)-4-[2-(2-etiltiazol-4-il)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamido)etil]-fenilsulfámico;
- 15 Ácido 4-((S)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil-sulfonamido)-etil}fenilsulfámico;
- Ácido {4-(S)-[2-(feniletanosulfonilamino)-2-(2tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]-fenil}sulfámico;
- Ácido {4-(S)-[3-(fenilpropanosulfonilamino)-2-(2tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]-fenil}sulfámico;
- Ácido (S)-{4-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazina-7-sulfonilamino)-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]fenil}sulfámico;
- 20 Ácido 4-((S)-2-(4-acetamidofenilsulfonamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
- Ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-[4-(3-metoxifenil)-tiazol-2-ilamino]etil}fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(4-((2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil)tiazol-5-ilamino)2-(2-etiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;
- Ácido 4-((S)-2-(5-(1-*N*-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-*H*-indol-3-il)oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;
- Ácido 4-((S)-2-(5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;
- 25 Ácido 4-((S)-2-(5-((S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-feniletil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(5-(4-metoxicarbonil)fenil)oxazol-2-ilamino)2-(2-metiltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(2-metiltiazol-4-il)-2-(5-feniloxazol-2-ilamino)etil)fenil-sulfámico;
- 30 Ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilamino)etil)fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)fenilsulfámico;
- Ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilamino)etil)fenilsulfámico;
- Ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(4-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilamino)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;
- Éster metílico del ácido (S)-{5-[1-(2-etiltiazol-4-il)-2-(4-sulfoaminofenil)etilamino]-2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il}carbámico;
- 35 Ácido 4-((S)-2-[4-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilamino]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
- Ácido 4-((S)-2-[5-(3-metoxifenil)oxazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
- Ácido 4-((S)-2-[4-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilamino]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-[4-(etoxicarbonil)tiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
- 40 Ácido (S)-4-{2-[4-(2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-[4-(4-acetamidofenil)tiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-[2-(4-feniltiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenil-sulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-[4-(4-(metoxicarbonil)fenil)tiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
- Ácido 4-((S)-2-[4-(etoxicarbonil)tiazol-2-ilamino]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
- 45 Ácido (S)-4-[2-(4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-[2-(5-feniloxazol-2-ilamino)]-2-(2-feniltiazol-4-il)fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-[5-(4-acetamidofenil)oxazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
- Ácido 4-((S)-2-(5-(2,4-difluorofenil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;
- Ácido 4-((S)-2-[5-(3-metoxifenil)oxazol-2-ilamino]-2-[(2-tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
- 50 Ácido (S)-4-[2-(4,6-dimetilpirimidin-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico; y
- Ácido (S)-4-[2-(4-hidroxi-6-metilpirimidin-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que 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.

13. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para fabricar un medicamento para tratar una enfermedad seleccionada entre anemia falciforme, sarcoidosis, sífilis, seudoxantoma 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, presunta histoplasmosis ocular, enfermedad de Best, miopía, fosas ópticas, enfermedad de Stargardt, pars planitis, desprendimiento de retina crónico, síndrome de hiperviscosidad, toxoplasmosis, traumatismo y complicaciones post-láser, enfermedades asociadas con rubeosis, soriasis, sarcoidosis, artritis reumatoide, hemangiomas, enfermedad

de Osler-Weber-Rendu o telangiectasia hemorrágica hereditaria, tumores sólidos o transmitidos por sangre, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, isquemia miocárdica y músculo-esquelética, ictus, enfermedad arterial coronaria y enfermedad vascular periférica.

- 5 14. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para fabricar un medicamento para regular la angiogénesis, vascularizar el tejido isquémico, promover el crecimiento de sustituciones de injerto de piel o promover la reparación tisular en el contexto de un proceso de regeneración tisular guiada (RTG).
- 10 15. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada entre anemia falciforme, sarcoidosis, sífilis, seudoxantoma 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, presunta histoplasmosis ocular, enfermedad de Best, miopía, fosas ópticas, enfermedad de Stargardt, pars planitis, desprendimiento de retina crónico, síndrome de hiperviscosidad, toxoplasmosis, traumatismo y complicaciones post-láser, enfermedades asociadas con rubeosis y vitreoretinopatía proliferativa, soriasis, sarcoidosis, artritis reumatoide, hemangiomas, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, telangiectasia hemorrágica hereditaria, tumores sólidos o transmitidos por sangre y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, isquemia miocárdica y músculo-esquelética, ictus, enfermedad arterial coronaria y enfermedad vascular periférica.
- 20 16. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso para regular la angiogénesis, vascularizar el tejido isquémico, promover el crecimiento de reemplazados de injerto de piel o promover la reparación tisular en el contexto de un proceso de regeneración tisular guiada (RTG).