

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 891**

51 Int. Cl.:

A01N 43/82	(2006.01)	A61K 31/538	(2006.01)
A61K 31/41	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
A61K 31/426	(2006.01)	C07D 417/06	(2006.01)
A61K 31/427	(2006.01)	C07D 277/28	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)	C07D 277/64	(2006.01)
A61K 31/4245	(2006.01)	C07D 277/60	(2006.01)
A61K 31/428	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
A61K 31/433	(2006.01)	C07D 277/34	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)		
A61K 31/497	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.01.2010 PCT/US2010/020817**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.07.2010 WO10081172**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2010 E 10729682 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2385763**

54 Título: **Métodos para tratar el síndrome de fuga vascular**

30 Prioridad:

12.01.2009 US 144022 P
08.06.2009 US 184986 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.07.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SHALWITZ, ROBERT y
PETERS, KEVIN GENE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 675 891 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

Métodos para tratar el síndrome de fuga vascular

Campo

- 5 Se divulgan métodos para tratar el síndrome de fuga vascular. Se desvelan adicionalmente métodos para tratar la fuga vascular debida a enfermedades inflamatorias, entre otras, septicemia, lupus, enfermedad del intestino irritable. También se describen métodos para tratar la fuga vascular debido a la presencia de patógenos. Todavía se describen adicionalmente métodos para tratar el carcinoma de células renales metastásico y el melanoma metastásico.

Antecedentes

- 10 La fuga vascular se caracteriza por hipotensión, edema periférico e hipoalbuminemia. La fuga vascular puede ocurrir como un efecto secundario de una enfermedad, especialmente enfermedades debidas a patógenos, *entre otros*, virus y bacterias. La fuga vascular complica el proceso de cicatrización y puede ser un resultado directo de ciertas terapias. Por ejemplo, los pacientes que padecen carcinoma renal maligno reciben interleucina-2 para ayudar a estimular su sistema inmunológico; sin embargo, este tratamiento debe ser interrumpido en muchos pacientes
15 debido a la aparición de una fuga vascular grave mucho antes de que pueda administrarse el régimen completo del tratamiento. Por lo tanto, el tratamiento del cáncer se interrumpe antes de lo deseado y generalmente antes de que la terapia sea eficaz al máximo. El VLS restringe las dosis de IL-2 que pueden administrarse a seres humanos y, en algunos casos, requiere el cese de la terapia.

- 20 El VLS se caracteriza por un aumento en la permeabilidad vascular acompañada de extravasación de líquidos y proteínas que da como resultado edema intersticial y fallo orgánica. Las manifestaciones de VLS incluyen retención de líquidos, aumento del peso corporal, edema periférico, derrames pleurales y pericárdicos, ascitis, anasarca y, en forma grave, signos de insuficiencia pulmonar y cardiovascular. Los síntomas son muy variables entre los pacientes y las causas son poco conocidas. Se cree que las modificaciones o el daño de las células endoteliales son importantes en la fuga vascular. La patogénesis del daño de las células endoteliales (CE) es compleja y puede
25 implicar activación o daño a las CE y los leucocitos, liberación de citocinas y mediadores inflamatorios, alteración en la adhesión célula-célula y célula-matriz y en la función del citoesqueleto.

- Durante el transcurso de las infecciones antivirales y antibacterianas, los pacientes pueden desarrollar una fuga vascular que se induce como resultado de la infección inicial. Ahora se siente la necesidad desde hace mucho tiempo de un método para prevenir la fuga vascular debida a una infección viral o bacteriana, y por lo tanto,
30 proporcionar un método para aumentar la supervivencia de los seres humanos u otros mamíferos infectados con uno o más patógenos. Además, se sigue sintiendo desde hace mucho tiempo la necesidad de un método para prevenir la fuga vascular debido a ciertos fármacos anticancerosos u otras terapias anticancerosas, de tal forma que la administración de fármacos anticancerosos o terapias contra el cáncer se puedan dar a seres humanos u otros mamíferos para un tratamiento o terapia más prolongados.

- 35 Los documentos WO 2008/002571, WO 2008/002569, y WO 2008/002570 divulgan inhibidores de proteína tirosina fosfatasa humana y su uso para regular la angiogénesis.

El documento WO 00/57901 enseña la modulación de la permeabilidad vascular por medio de activadores del receptor Tie-2 y un método para disminuir o inhibir la fuga de plasma usando anticuerpos neutralizantes anti-Ang-2.

- 40 El documento US 6455035 se refiere a un método para disminuir o inhibir la permeabilidad vascular y/o la pérdida de plasma usando un inactivador de Ang-2 tal como un anticuerpo neutralizante anti-Ang-2.

El documento US 2007/154482 se refiere a métodos para tratar un trastorno de fuga vascular usando compuestos antagonistas de angiopoyetina-2, en particular anticuerpos anti-Ang-2.

- 45 Milner C. S. et al.: "Roles of the Receptor Tyrosine Kinases Tie-1 and Tie-2 in Mediating the Effects of Angiopoietin-1 on Endothelial Permeability and Apoptosis", *Microvascular Research*, Academic Press, US, Vol. 77, N.º 2, 20 de septiembre de 2008 analizan la función que desempeñan Ang-1 y Ang-2 en la realización de la señalización de Tie-1 y Tie-2.

Orisha K. Yacyszyn et al.: "Tyrosine Phosphatase Beta Regulates Angiopoietin-Tie-2 Signaling in Human Endothelial Cells", *Angiogenesis*, Kluwer, Academic Publishers, DO, Vol. 12, N.º 1, 1 de enero de 2009 se refieren al efecto de HPTP-β sobre VEGFR2 y la señalización de Tie-2.

- 50 El documento US 7226755 enseña sobre HPTP-β como una diana útil en agentes de cribado eficaces para el tratamiento de trastornos mediados por angiogénesis.

Compendio

En el presente documento se divulgan compuestos que inhiben el sitio catalítico intracelular de la molécula de proteína tirosina fosfatasa beta (PTP- β) o proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP- β), respectivamente. Se sabe que PTP- β solo se expresa en células endoteliales vasculares. La inhibición de PTP- β reduce la velocidad de desfosforilación de la tirosina cinasa del receptor Tie-2. Esta inhibición da como resultado la amplificación de la señal de angiopoyetina 1 (Ang-1) a través de Tie-2, y contrarresta eficazmente los efectos inhibidores de angiopoyetina 2 (Ang-2) en Tie-2. Debido a que Tie-2 es crítico para mantener la integridad del endotelio vascular, los inhibidores de PTP- β divulgados proporcionan un método para proporcionar estabilización vascular en seres humanos y mamíferos. Como tal, los inhibidores de PTP- β divulgados proporcionan la amplificación de señal de Tie-2. Una manifestación importante de la desestabilización vascular es el síndrome de fuga vascular (VLS) que tiene muchas causas, por ejemplo, la infección de un ser humano o un mamífero por un patógeno. Otra causa común del síndrome de fuga vascular es el uso de ciertos agentes quimioterapéuticos, entre otros, IL-2, que se usa en el tratamiento de ciertas formas de cáncer.

Se divulgan en el presente documento compuestos para su uso en la estabilización de la vasculatura humana y de los mamíferos. La estabilización de la vasculatura en pacientes comprometidos con una infección debido a la presencia de patógenos, *entre otros*, bacterias, virus, levaduras y hongos, proporciona un método para prevenir complicaciones debido a infecciones tales como septicemia, edema pulmonar, y similares. A los sujetos que padecen o se les diagnostican ciertos cánceres se les administran agentes quimioterapéuticos que dan como resultado el síndrome de fuga vascular como un efecto secundario primario que causa el cese del tratamiento antes de que se haya logrado el curso completo deseado. Para seres humanos y mamíferos debilitados, el inicio del síndrome de fuga vascular debido a uno o más eventos comprometedores se puede evitar mediante los compuestos divulgados para controlar el nivel de Ang-2 y administrar la cantidad apropiada de inhibidor de PTP- β , solo, o como parte de una terapia de combinación profiláctica.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** representa el efecto de la sal de amonio del ácido 4- $\{(S)-2-[(S)-2-(\text{metoxicarbonilamino})-3\text{-fenilpropanamido}]_2-2-(\text{tiofen}-2\text{-il})\text{tiazol}-4\text{-il}\}$ etilfenilsulfámico (inhibidor) sobre la presión sanguínea murina durante la VLS inducida por IL-2 a bajas y altas dosis de IL-2. Como se representa, la dosificación alta de IL-2 en ausencia de un amplificador de señal de Tie-2 dio como resultado la muerte. A representa la muestra de control; B representa ratones tratados con 180.000 UI de IL-2 durante 5 días; C representa ratones tratados con 180.000 UI de IL-2 durante 5 días y 40 mg/kg de D91 durante los primeros 2 días, después a 20 mg/kg durante 3 días; D representa ratones tratados con 400.000 UI de IL-2 durante 5 días; E representa ratones tratados con 400.000 UI de IL-2 durante 5 días y 40 mg/kg de D91 durante los primeros 2 días, después a 20 mg/kg durante 3 días.

La **Figura 2** representa el efecto de la sal de amonio del ácido 4- $\{(S)-2-[(S)-2-(\text{metoxicarbonilamino})-3\text{-fenilpropanamido}]_2-2-(\text{tiofen}-2\text{-il})\text{tiazol}-4\text{-il}\}$ etilfenilsulfámico, un amplificador de señal de Tie-2, sobre choque inducido por IL-2 en ratones. A representa la muestra de control; B representa ratones tratados con 180.000 UI de IL-2 durante 5 días; C representa ratones tratados con 180.000 UI de IL-2 durante 5 días y 40 mg/kg de D91 durante los primeros 2 días, después a 20 mg/kg durante 3 días; D representa ratones tratados con 400.000 UI de IL-2 durante 5 días; E representa ratones tratados con 400.000 UI de IL-2 durante 5 días y 40 mg/kg de D91 durante los primeros 2 días, después a 20 mg/kg durante 3 días.

La **Figura 3** representa el efecto de la sal de amonio del ácido 4- $\{(S)-2-[(S)-2-(\text{metoxicarbonilamino})-3\text{-fenilpropanamido}]_2-2-(\text{tiofen}-2\text{-il})\text{tiazol}-4\text{-il}\}$ etilfenilsulfámico, un amplificador de señal de Tie-2, sobre la mortalidad murina inducida por IL-2. A representa la muestra de control; B representa ratones tratados con 180.000 UI de IL-2 durante 5 días; C representa ratones tratados con 180.000 UI de IL-2 durante 5 días y 40 mg/kg de D91 durante los primeros 2 días, después a 20 mg/kg durante 3 días; D representa ratones tratados con 400.000 UI de IL-2 durante 5 días; E representa ratones tratados con 400.000 UI de IL-2 durante 5 días y 40 mg/kg de D91 durante los primeros 2 días, después a 20 mg/kg durante 3 días.

La **Figura 4** representa el estado de los animales de cada grupo después del tratamiento con dosis altas de IL-2 con y sin el amplificador de señal de Tie-2, sal de amonio del ácido 4- $\{(S)-2-[(S)-2-(\text{metoxicarbonilamino})-3\text{-fenilpropanamido}]_2-2-(\text{tiofen}-2\text{-il})\text{tiazol}-4\text{-il}\}$ etilfenilsulfámico. A representa la muestra de control; B representa el estado de ratones tratados con 400.000 UI de IL-2 durante 5 días; C representa el estado de ratones tratados con 400.000 UI de IL-2 durante 5 días y 40 mg/kg de D91 durante los primeros 2 días, después a 20 mg/kg durante 3 días.

La **Figura 5** representa el rescate de ratones de la hipotensión y muerte inducida por IL-2. A representa la presión sanguínea sistólica de ratones hembra C3H/HeN tratados con vehículo de control. B representa la presión sanguínea sistólica de ratones hembra C3H/HeN tratados con 400.000 UI de IL-2. C representa la presión sanguínea sistólica de ratones hembra C3H/HeN tratados con 400.000 UI de IL-2 y 40 mg/kg del compuesto D91. Las mediciones se tomaron después de 5 días de tratamiento.

La **Figura 6** representa ratones (4/grupo) que se trataron con 400.000 UI de IL-2 junto con diversas dosis de D91 durante 5 días. A representa 0 mg/kg de D91, B representa 1 mg/kg de D91, C representa 3 mg/kg de D91, D

representa 10 mg/kg de D91, y E representa 30 mg/kg de D91.

La **Figura 7** representa el nivel de nitrógeno urinario en sangre (BUN) en ratones C57BL6 machos inyectados i.p. con 0,2 mg de lipopolisacáridos de *E. coli* por 25 g de peso corporal a las 0 horas. La línea (○) representa ratones que reciben solo LPS y la línea (●) representa ratones que reciben LPS y 50 mg/kg de D91 a las 0, 8 y 16 horas.

5 La **Figura 8** representa el nivel de infiltración de neutrófilos renales inducida por LPS a las 24 horas en ratones C57BL6 machos inyectados i.p. con 0,2 mg de lipopolisacáridos de *E. coli* por 25 g de peso corporal a las 0 horas. A representa la infiltración de neutrófilos en simulación (control), B representa la infiltración de neutrófilos en ratones C57BL6 machos inyectados i.p. con 0,2 mg de lipopolisacáridos de *E. coli* por 25 g de peso corporal y 50 mg/kg de D91, C representa ratones que solo recibieron LPS.

10 La **Figura 9a** representa un análisis de transferencia de Western que muestra el aumento en pAKT y pERK1/2 cuando se cultivaron células EA.hy962 en presencia de cantidades variables de D91 durante 10 minutos.

La **Figura 9b** representa un análisis de transferencia de Western que muestra los niveles de pAKT, pERK1/2 y β -Actina cuando las células EA.hy962 se cultivaron en presencia de 10 μ g/ml de D91 desde el inicio (T = 0) hasta 120 minutos.

15 La **Figura 10a** es una micrografía de una sección renal de un ratón tratado con vehículo de control que posteriormente se inyecta con dextrano fijador fluorescente de 70 kDa mediante catéter intravenoso 2 minutos antes del sacrificio. G indica capilares glomerulares donde el tinte debería estar normalmente contenido.

La **Figura 10b** es una micrografía que muestra la fuga vascular en las células de una sección renal de un tratamiento de ratón con LPS que posteriormente se inyecta con dextrano fijador fluorescente de 70 kDa mediante catéter intravenoso 2 minutos antes del sacrificio. El dextrano fluorescente de 70 kDa se encuentra ahora significativamente en el espacio intersticial entre los capilares y las células.

20

La **Figura 10c** es una micrografía que muestra que la integridad vascular se conserva en comparación con el tratamiento con LPS para células en una sección renal de un ratón tratado con LPS y D91 al que posteriormente se le inyectan 70 kDa de dextrano fijador fluorescente mediante catéter intravenoso 2 minutos antes del sacrificio. El patrón de tinción en esta sección es similar a 10a.

25

Descripción detallada

Los materiales, compuestos, composiciones, artículos y métodos descritos en el presente documento pueden entenderse más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de aspectos específicos de la materia objeto divulgada y los Ejemplos incluidos en la misma.

30 Antes de que los presentes materiales, compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y métodos se divulguen y se describan, debe entenderse que los aspectos descritos a continuación no se limitan a métodos sintéticos específicos o reactivos específicos, como tales, por supuesto, pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de describir aspectos particulares solamente.

Además, a lo largo de esta memoria descriptiva, se hace referencia a diversas publicaciones. Las divulgaciones de estas publicaciones en su totalidad se mencionan a fin de describir más completamente el estado de la técnica a la que pertenece la materia divulgada. Las referencias divulgan el material contenido en ellas que se analiza en la oración en la que se basa la referencia.

35

Definiciones generales

40 En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones a continuación, se hará referencia a una serie de términos, que se definirán con los siguientes significados:

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

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende un material que no es indeseable biológicamente o de otro modo, es decir, el material puede administrarse a un individuo junto con el compuesto activo relevante sin causar efectos biológicos clínicamente inaceptables o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los demás componentes de la composición farmacéutica en la que está contenido.

45

Los intervalos pueden expresarse en el presente documento desde "aproximadamente" un valor particular, y/o hasta "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa tal intervalo, otro aspecto incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Se entenderá además 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.

50

Un porcentaje en peso de un componente, a menos que se indique específicamente otra cosa, se basa en el peso total de la formulación o composición en la que se incluye el componente.

5 Por "cantidad eficaz" como se usa en el presente documento, significa "una cantidad de uno o más de los amplificadores de señal de Tie-2 divulgados, eficaces en dosis y durante períodos de tiempo necesarios para lograr el resultado deseado o terapéutico". Una cantidad eficaz puede variar de acuerdo con factores conocidos en la técnica, tales como la patología, edad, sexo y peso del ser humano o animal que se está tratando.

10 Aunque se pueden describir regímenes de dosificación particulares en los ejemplos en el presente documento, un experto en la técnica apreciará que el régimen de dosificación puede alterarse para proporcionar una respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, pueden administrarse varias dosis divididas diariamente o la dosis puede reducirse proporcionalmente según lo indicado por las exigencias de la situación terapéutica. Además, las composiciones de esta divulgación se pueden administrar con la frecuencia necesaria para alcanzar una cantidad terapéutica.

La expresión "mezcla" o "combinación" generalmente se usa en el presente documento para referirse a una combinación física de dos o más componentes diferentes.

15 "Excipiente" se usa en el presente documento para incluir cualquier otro compuesto que pueda estar contenido en o combinado con uno o más de los inhibidores divulgados que no sea un compuesto terapéutica o biológicamente activo. Como tal, un excipiente debe ser farmacéutica o biológicamente aceptable o relevante (por ejemplo, un excipiente generalmente no debe ser tóxico para el sujeto). "Excipiente" incluye un único compuesto de este tipo y también pretende incluir una pluralidad de excipientes.

20 Como se usa en el presente documento, por "sujeto" se refiere a un individuo. Por lo tanto, el "sujeto" puede incluir animales domesticados (por ejemplo, gatos, perros, etc.), ganado (por ejemplo, ganado, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.), animales de laboratorio (por ejemplo, ratón, conejo, rata, cobaya, etc.), y aves. "Sujeto" también puede incluir un mamífero, tal como un primate o un ser humano.

25 Por "reducir" u otras formas de la palabra, tal como "reducir" o "reducción", se entiende la disminución de un evento o característica (por ejemplo, fuga vascular). Se entiende que esto es típicamente en relación con algún valor estándar o esperado, en otras palabras, es relativo, pero que no siempre es necesario referirse al valor estándar o relativo.

30 Por "prevenir" u otras formas de la palabra, tal como "prevenir" o "prevención", se pretende detener un evento o característica particular, estabilizar o retrasar el desarrollo o progresión de un evento o característica en particular, o minimizar las posibilidades de que ocurra un evento o característica en particular. Prevenir no requiere comparación con un control ya que, por lo general, es más absoluto que, por ejemplo, reducir. Como se usa en el presente documento, algo podría reducirse pero no evitarse, pero algo que se reduzca también podría evitarse. Del mismo modo, algo podría prevenirse pero no reducirse, pero algo que se previene también podría reducirse. Se entiende que cuando se usa reducir o prevenir, a menos que se indique específicamente otra cosa, también se divulga expresamente el uso de la otra palabra.

35 Por "tratar" u otras formas de la palabra, tal como "tratado" o "tratamiento", se pretende administrar una composición o realizar un método para reducir, prevenir, inhibir, descomponer o eliminar una característica o evento particular. (por ejemplo, filtración vascular). Los compuestos divulgados afectan la fuga vascular inhibiendo PTP- β (y el equivalente de roedor, VE-PTP) que potencia o amplifica la señalización de Tie-2.

40 Por "agente quimioterapéutico" se entiende cualquier fármaco, farmacéutico o de otro tipo, que pueda administrarse a un sujeto como parte de una terapia de combinación. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos incluyen fármacos anticancerosos, por ejemplo, IL-2, taxol y similares, antimicrobianos, antivirales, antifúngicos, y similares.

45 A lo largo de toda la descripción y las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, la palabra "comprender" y otras formas de la palabra, tales como "que comprende" y "comprende", significan, incluyendo, pero sin limitación, y no pretenden excluir, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros, o etapas.

50 Como se usa en la descripción y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "una composición" incluye mezclas de dos o más de dichas composiciones, la referencia a "un ácido fenilsulfámico" incluye mezclas de dos o más de dichos ácidos fenilsulfámicos, la referencia a "el compuesto" incluye mezclas de dos o más de dichos compuestos, y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrita posteriormente puede o no puede ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre.

55 Los intervalos pueden expresarse en el presente documento desde "aproximadamente" un valor particular, y/o hasta "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa tal intervalo, otro aspecto incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Se

entenderá además 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 entiende que hay una serie de valores divulgados en el presente documento, y que cada valor también se describe en el presente documento como "aproximadamente" ese valor particular además del propio valor. Por ejemplo, si se divulga el valor "10", también se divulga "aproximadamente 10". También se entiende que cuando se divulga un valor, entonces también se divulga el valor "menor o igual a" el valor, "superior o igual al valor", y posibles intervalos entre los valores, según se entienda por el experto en la técnica. Por ejemplo, si se divulga el valor "10", también se describe "inferior o igual a 10", así como "superior o igual a 10". También se entiende que a lo largo de toda la solicitud, se proporcionan datos en varios formatos diferentes y que estos datos representan puntos finales y puntos de inicio e intervalos para cualquier combinación de los puntos de datos. Por ejemplo, si se divulgan un punto de datos particular "10" y un punto de datos particular "15", se entiende que superior a, superior o igual a, inferior a, inferior o igual que, e igual a 10 y 15 se consideran divulgados, así como entre 10 y 15. También se entiende que cada unidad entre dos unidades particulares también se divulga. Por ejemplo, si se divulgan 10 y 15, entonces también se divulgan 11, 12, 13 y 14.

Se usa la siguiente jerarquía química a lo largo de toda la memoria descriptiva para describir y habilitar el alcance de la presente divulgación y para señalar particular y reivindicar claramente las unidades que comprenden los compuestos de la presente divulgación, sin embargo, a menos que se defina específicamente de otra manera, los términos usados en el presente documento son los mismos que los del experto en la técnica. El término "hidrocarbilo" representa cualquier unidad basada en átomos de carbono (molécula orgánica), conteniendo dichas unidades opcionalmente uno o más grupos funcionales orgánicos, incluyendo sales de sales que comprenden átomos inorgánicos, *entre otros*, sales de carboxilato, sales de amonio cuaternario. Dentro del amplio significado del término "hidrocarbilo" están las clases "hidrocarbilo acíclico" e "hidrocarbilo cíclico" cuyos términos se usan para dividir unidades de hidrocarbilo en clases cíclicas y no cíclicas.

En lo que se refiere a las siguientes definiciones, las unidades de "hidrocarbilo cíclico" pueden comprender solo átomos de carbono en el anillo (es decir, anillos carbocíclicos y arilo), o pueden comprender uno o más heteroátomos en el anillo (es decir, anillos heterocíclicos y heteroarilo). Para los anillos "carbocíclicos", el número más bajo de átomos de carbono en un anillo son 3 átomos de carbono; ciclopropilo. Para los anillos de "arilo", el número más bajo de átomos de carbono en un anillo son 6 átomos de carbono; fenilo. Para los anillos "heterocíclicos", el número más bajo de átomos de carbono en un anillo es 1 átomo de carbono; diazirinilo. El óxido de etileno comprende 2 átomos de carbono y es un heterociclo C₂. Para los anillos "heteroarilo", el número más bajo de átomos de carbono en un anillo es 1 átomo de carbono; 1,2,3,4-tetrazolilo. La siguiente es una descripción no limitante de los términos "hidrocarbilo acíclico" e "hidrocarbilo cíclico" como se usa en el presente documento.

A. Hidrocarbilo acíclico sustituido y sin sustituir:

Para los fines de la presente descripción, el término "hidrocarbilo acíclico sustituido y sin sustituir" incluye 3 categorías de unidades:

- 1) alquilo lineal o ramificado, ejemplos no limitantes del cual incluyen, metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), y similares; alquilo sustituido lineal o ramificado, ejemplos no limitantes del cual incluyen, hidroximetilo (C₁), clorometilo (C₁), trifluorometilo (C₁), aminometilo (C₁), 1-cloroetilo (C₂), 2-hidroxietilo (C₂), 1,2-difluoroetilo (C₂), 3-carboxipropilo (C₃), y similares.
- 2) alqueno lineal o ramificado, ejemplos no limitantes del cual incluyen, etenilo (C₂), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (también 2-metiletlenilo) (C₃), isopropenilo (también 2-metiletén-2-ilo) (C₃), buten-4-ilo (C₄), y similares; alqueno sustituido lineal o ramificado, ejemplos no limitantes del cual incluyen, 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo) (C₂), 4-hidroxibuten-1-ilo (C₄), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C₉), 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C₉), y similares.
- 3) alquino lineal o ramificado, ejemplos no limitantes del cual incluyen, etinilo (C₂), prop-2-inilo (también propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃), y 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C₇); alquino sustituido lineal o ramificado, ejemplos no limitantes del cual incluyen, 5-hidroxi-5-metilhex-3-inilo (C₇), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C₈), 5-hidroxi-5-etilhept-3-inilo (C₉), y similares.

B. Hidrocarbilo cíclico sustituido y sin sustituir:

Para los fines de la presente descripción, el término "hidrocarbilo cíclico sustituido y sin sustituir" incluye 5 categorías de unidades:

- 1) El término "carbocíclico" se define en el presente documento como "que incluye anillos que comprenden de 3 a 20 átomos de carbono, en donde los átomos que comprenden dichos anillos están limitados a átomos de carbono, y además, cada anillo puede estar independientemente sustituido con uno o más restos capaces de reemplazar uno o más átomos de hidrógeno". Los siguientes son ejemplos no limitantes de "anillos carbocíclicos sustituidos y sin sustituir" que incluyen las siguientes categorías de unidades:

i) anillos carbocíclicos que tienen un anillo de hidrocarburo individual sustituido o sin sustituir, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen, ciclopropilo (C₃), 2-metil-ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopropenilo (C₅), ciclopentadienilo (C₅),

ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), cicloheptilo (C₇), ciclooctanilo (C₈), 2,5-dimetilciclopentilo (C₅), 3,5-diclorociclohexilo (C₆), 4-hidrociclohexilo (C₆), y 3,3,5-trimetilciclohex-1-ilo (C₆).

ii) anillos carbocíclicos que tienen dos o más anillos de hidrocarburo condensados sustituidos o sin sustituir, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen, octahidropentalenilo (C₈), octahidro-1*H*-indenilo (C₉), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3*H*-inden-4-ilo (C₉), decahidroazulenilo (C₁₀).

iii) anillos carbocíclicos que son anillos de hidrocarburo bicíclicos sustituidos o sin sustituir, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen, biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, 1,3-dimetil[2.2.1]heptan-2-ilo, biciclo[2.2.2]octanilo, y biciclo[3.3.3]undecanilo.

2) El término "arilo" se define en el presente documento como "unidades que comprenden al menos un anillo de fenilo o naftilo y en el que no hay anillos de heteroarilo o heterocíclicos fusionados al anillo de fenilo o naftilo y además cada anillo puede estar independientemente sustituido con uno o más restos capaces de reemplazar uno o más átomos de hidrógeno". Los siguientes son ejemplos no limitantes de "anillos de arilo sustituidos y sin sustituir" que incluyen las siguientes categorías de unidades:

i) anillos arilo C₆ o C₁₀ sustituidos o sin sustituir; anillos de fenilo y naftilo ya sean sustituidos o sin sustituir, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen, fenilo (C₆), naftilen-1-ilo (C₁₀), naftilen-2-ilo (C₁₀), 4-fluorofenilo (C₆), 2-hidroxifenilo (C₆), 3-metilfenilo (C₆), 2-amino-4-fluorofenilo (C₆), 2-(*N,N*-dietilamino)fenilo (C₆), 2-cianofenilo (C₆), 2,6-di-*tert*-butilfenilo (C₆), 3-metoxifenilo (C₆), 8-hidroxinaftilen-2-ilo (C₁₀), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C₁₀), y 6-cianonaftilen-1-ilo (C₁₀).

ii) anillos de arilo C₆ o C₁₀ condensados con 1 o 2 anillos saturados para proporcionar sistemas anulares C₈-C₂₀, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo (C₈), e indanilo (C₉).

3) Los términos "heterocíclico" y/o "heterociclo" se definen en el presente documento como "unidades que comprenden uno o más anillos que tienen de 3 a 20 átomos en los que al menos un átomo en al menos un anillo es un heteroátomo elegido de nitrógeno (N), oxígeno (O), o azufre (S), o mezclas de N, O, y S, y en donde adicionalmente el anillo que contiene el heteroátomo tampoco es un anillo aromático". Los siguientes son ejemplos no limitantes de "anillos heterocíclicos sustituidos y sin sustituir" que incluyen las siguientes categorías de unidades:

i) unidades heterocíclicas que tienen un anillo sencillo que contiene uno o más heteroátomos, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen, diazirinilo (C₁), aziridinilo (C₂), urazolilo (C₂), azetidino (C₃), pirazolidinilo (C₃), imidazolidinilo (C₃), oxazolidinilo (C₃), isoxazolinilo (C₃), tiazolidinilo (C₃), isotiazolinilo (C₃), oxatiazolidinonilo (C₃), oxazolidinonilo (C₃), hidantoinilo (C₃), tetrahidrofuranilo (C₄), pirrolidinilo (C₄), morfolinilo (C₄), piperazinilo (C₄), piperidinilo (C₄), dihidropiranilo (C₅), tetrahidropiranilo (C₅), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C₅), 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-azepinilo (C₆), 2,3-dihidro-1*H*-indol (C₈), y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (C₉).

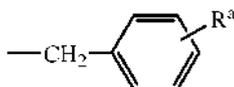
ii) unidades heterocíclicas que tienen 2 o más anillos uno de los cuales es un anillo heterocíclico, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen hexahidro-1*H*-pirrolizino (C₇), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-benzo[d]imidazolilo (C₇), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-indolilo (C₈), 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo (C₉), y decahidro-1*H*-cicloocta[b]pirrolilo (C₁₀).

4) El término "heteroarilo" se define en el presente documento como "que comprende uno o más anillos que comprenden de 5 a 20 átomos en los que al menos un átomo en al menos un anillo es un heteroátomo elegido de nitrógeno (N), oxígeno (O), o azufre (S), o mezclas de N, O, y S, y en donde adicionalmente al menos uno de los anillos que comprende un heteroátomo es un anillo aromático". Los siguientes son ejemplos no limitantes de "anillos heterocíclicos sustituidos y sin sustituir" que incluyen las siguientes categorías de unidades:

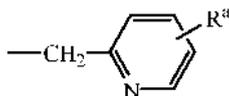
i) anillos de heteroarilo que contienen un anillo sencillo, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen, 1,2,3,4-tetrazolilo (C₁), [1,2,3]triazolilo (C₂), [1,2,4]triazolilo (C₂), triazinilo (C₃), tiazolilo (C₃), 1*H*-imidazolilo (C₃), oxazolilo (C₃), isoxazolilo (C₃), isotiazolilo (C₃), furanilo (C₄), tiofenilo (C₄), pirimidinilo (C₄), 2-fenilpirimidinilo (C₄), piridinilo (C₅), 3-metilpiridinilo (C₅), y 4-dimetilaminopiridinilo (C₅).

ii) anillos de heteroarilo que contienen 2 o más anillos condensados, uno de los cuales es un anillo de heteroarilo, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen: 7*H*-purinilo (C₅), 9*H*-purinilo (C₅), 6-amino-9*H*-purinilo (C₅), 5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidinilo (C₆), 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidinilo (C₆), pirido[2,3-*d*]pirimidinilo (C₇), 2-fenilbenzo[*d*]tiazolilo (C₇), 1*H*-indolilo (C₈), 4,5,6,7-tetrahidro-1-*H*-indolilo (C₈), quinoxalinilo (C₈), 5-metilquinoxalinilo (C₈), quinazolinilo (C₈), quinolinilo (C₉), 8-hidroxi-quinolinilo (C₉), e isoquinolinilo (C₉).

5) unidades hidrocarbilo cíclicas conectadas C₁-C₆ (ya sean unidades carbocíclicas, unidades de arilo C₆ o C₁₀, unidades heterocíclicas, o unidades de heteroarilo) que están conectadas a otro resto, unidad, o núcleo de la molécula por medio de una unidad alquileo C₁-C₆. Los ejemplos no limitantes de unidades hidrocarbilo cíclicas conectadas incluyen bencilo C₁-(C₆) que tiene la fórmula:



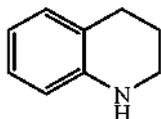
5 en donde R^a es opcionalmente una o más sustituciones escogidas independientemente por hidrógeno. Los ejemplos adicionales incluyen otras unidades de arilo, *entre otros*, (2-hidroxifenil)hexilo $C_6-(C_6)$; naftalen-2-ilmetilo $C_1-(C_{10})$, 4-fluorobencilo $C_1-(C_6)$, 2-(3-hidroxifenil)etilo $C_2-(C_6)$, así como unidades alquilenocarbocíclicas C_3-C_{10} sustituidas o sin sustituir, por ejemplo, ciclopropilmetilo $C_1-(C_3)$, ciclopentiletilo $C_2-(C_5)$, ciclohexilmetilo $C_1-(C_6)$. Se incluyen dentro de esta categoría unidades alquilen-heteroarilo C_1-C_{10} sustituidas y sin sustituir, por ejemplo, una unidad 2-picolilo $C_1-(C_6)$ que tiene la fórmula:



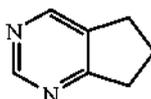
10 en la que R^a es igual que se ha definido anteriormente. Además, las unidades hidrocarbilo cíclicas conectadas C_1-C_{12} incluyen unidades alquilenheterocíclicas C_1-C_{10} y unidades alquilen-heteroarilo, cuyos ejemplos no limitantes incluyen, aziridinilmetilo $C_1-(C_2)$ y oxazol-2-ilmetilo $C_1-(C_3)$.

Para los fines de la presente divulgación, los anillos carbocíclicos son de C_3 a C_{20} ; los anillos de arilo son C_6 o C_{10} ; los anillos heterocíclicos son de C_1 a C_9 ; y los anillos heteroarilo son de C_1 a C_9 .

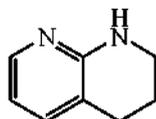
15 Para los fines de la presente divulgación, y para proporcionar consistencia en la definición de la presente divulgación, las unidades anulares condensadas, así como los anillos espirocíclicos, anillos bicíclicos, y similares, que comprenden un solo heteroátomo se caracterizarán y se hará referencia en el presente documento como que estarán incluidos por la familia cíclica correspondiente al anillo que contiene heteroátomos, aunque el experto puede tener caracterizaciones alternativas. Por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina que tiene la fórmula:



20 es, para los fines de la presente divulgación, considerada una unidad heterocíclica. 6,7-Dihidro-5H-ciclopentapirimidina que tiene la fórmula:



25 es, para los fines de la presente divulgación, considerada una unidad de heteroarilo. Cuando una unidad de anillo fusionada contiene heteroátomos tanto en un anillo saturado (anillo heterocíclico) como en un anillo de arilo (anillo de heteroarilo), el anillo de arilo predominará y determinará el tipo de categoría a la que se asigna el anillo en el presente documento a los efectos de describir la invención. Por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftipiridina que tiene la fórmula:



es, para los fines de la presente divulgación, considerada una unidad de heteroarilo.

30 El término "sustituido" se usa a lo largo de toda la memoria descriptiva. El término "sustituido" se aplica a las unidades descritas en el presente documento como "unidad o resto sustituido es una unidad o 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 en el presente documento a continuación". Las unidades, cuando se sustituyen por átomos de hidrógeno, son capaces de reemplazar un átomo de hidrógeno, dos átomos de hidrógeno, o tres átomos de hidrógeno de un resto hidrocarbilo por vez. Además, estos sustituyentes pueden reemplazar dos átomos de hidrógeno en dos carbonos adyacentes para formar dicho sustituyente, nuevo resto, o unidad. Por ejemplo, una unidad sustituida que requiere un único reemplazo del átomo de hidrógeno incluye halógeno, hidroxilo, y similares. Una sustitución de dos átomos de hidrógeno incluye carbonilo, oximino, y similares. Un reemplazo de dos átomos de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes incluye epoxi, y similares. Tres reemplazos de hidrógeno incluyen

ciano y similares. El término sustituido se usa a lo largo de toda la presente memoria descriptiva para indicar que un resto hidrocarbilo, *entre otros*, anillo aromático, cadena de alquilo; puede tener uno o más de los átomos de hidrógeno reemplazados por un sustituyente. Cuando se describe un resto como "sustituido", se puede reemplazar cualquier número de átomos de hidrógeno. Por ejemplo, 4-hidroxifenilo es un "anillo carbocíclico aromático sustituido (anillo de arilo)", (N,N-dimetil-5-amino)octanilo es una "unidad de alquilo lineal sustituido C₈", 3-guanidinopropilo es una "unidad de alquilo lineal sustituido C₃", y 2-carboxipiridinilo es una "unidad de heteroarilo sustituida".

Los siguientes son ejemplos no limitantes de unidades que pueden sustituir a los átomos de hidrógeno en una unidad carbocíclica, arilo, heterocíclica, o heteroarilo:

- 5
- 10 i) alquilo, alqueno y alquino lineal, ramificado o cíclico C₁-C₁₂; metilo (C₁), etilo (C₂), etenilo (C₂), etinilo (C₂), n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), ciclopropilo (C₃), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (también 2-metiletenilo) (C₃), isopropenilo (también 2-metileten-2-ilo) (C₃), prop-2-ino (también propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), ciclobutilo (C₄), buten-4-ilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclohexilo (C₆);
- 15 ii) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, fenilo, naftilo (también denominado en el presente documento como naftilen-1-ilo (C₁₀) o naftilen-2-ilo (C₁₀));
- iii) alquilenarilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo, naftilen-2-ilmetilo;
- iv) anillos heterocíclicos C₁-C₉ sustituidos y sin sustituir; como se describe en el presente documento a continuación;
- 20 v) anillos de heteroarilo C₁-C₉ sustituidos o sin sustituir; como se describe en el presente documento a continuación;
- vi) $-(CR^{102a}R^{102b})_aOR^{101}$; por ejemplo, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, y -CH₂OCH₂CH₂CH₃;
- vii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)R^{101}$; por ejemplo, -COCH₃, -CH₂COCH₃, -COCH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃, y -CH₂COCH₂CH₂CH₃;
- 25 viii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)OR^{101}$; por ejemplo, -CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₃, CO₂CH₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃, y -CH₂CO₂CH₂CH₂CH₃;
- ix) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)N(R^{101})_2$; por ejemplo, -CONH₂, -CH₂CONH₂, CONHCH₃, -CH₂CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, y -CH₂CON(CH₃)₂;
- x) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})_2$; por ejemplo, -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -CH₂NHCH₃, -N(CH₃)₂, y -CH₂N(CH₃)₂;
- 30 xi) halógeno; -F, -Cl, -Br, e -I;
- xii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aCN$;
- xiii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aNO_2$;
- xiv) -CH_jX_k; en donde X es halógeno, el índice j es un número entero de 0 a 2, j + k = 3; por ejemplo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃, o -CBr₃;
- 35 xv) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSR^{101}$; -SH, -CH₂SH, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -SC₆H₅, y -CH₂SC₆H₅;
- xvi) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_2R^{101}$; por ejemplo, -SO₂H, -CH₂SO₂H, -SO₂CH₃, -CH₂SO₂CH₃, -SO₂C₆H₅, y -CH₂SO₂C₆H₅;
- xvii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_3R^{101}$; por ejemplo, -SO₃H, -CH₂SO₃H, -SO₃CH₃, -CH₂SO₃CH₃, -SO₃C₆H₅, y -CH₂SO₃C₆H₅;

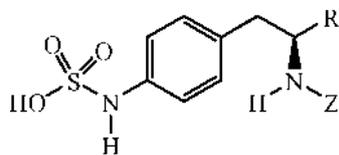
40 en donde cada R¹⁰¹ es independientemente hidrógeno, alquilo lineal, ramificado o cíclico C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fenilo, bencilo, heterocíclico, o heteroarilo; o dos unidades R¹⁰¹ pueden tomarse juntas para formar un anillo que comprende 3-7 átomos; R^{102a} y R^{102b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; el índice "a" es de 0 a 4.

Para los fines de la presente divulgación, los términos "compuesto", "análogo", y la "composición de la materia" se mantienen igual de bien entre sí y se usan indistintamente en toda la memoria descriptiva. Los compuestos divulgados incluyen todas las formas enantioméricas, las formas diastereoméricas, sales, y similares.

45 Los compuestos divulgados en el presente documento incluyen todas las formas de sales, por ejemplo, sales de ambos grupos básicos, *entre otros*, aminas, así como sales de grupos ácidos, *entre otros*, ácidos carboxílicos. Los siguientes son ejemplos no limitantes de aniones que pueden formar sales con grupos básicos protonados: cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formiato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato, citrato, y similares. Los siguientes son ejemplos no

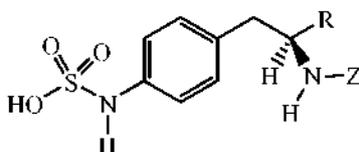
limitantes de cationes que pueden formar sales de grupos ácidos: amonio, sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, bismuto, lisina, y similares.

Los compuestos divulgados tienen la Fórmula (I):



(I)

- 5 en la que el átomo de carbono que tiene la unidad amino tiene la estereoquímica (S) según se indica en la siguiente fórmula:

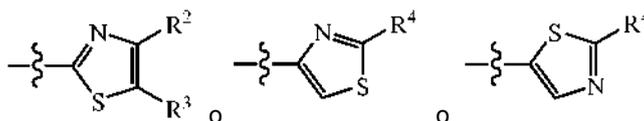


- 10 Las unidades que comprenden R y Z pueden comprender unidades que tienen cualquier configuración, y, como tal, los compuestos divulgados pueden ser enantiómeros individuales, pares diastereoméricos, o combinaciones de los mismos.

Además, los compuestos pueden aislarse como sales o hidratos. En el caso de las sales, los compuestos pueden comprender más de un catión o anión. En el caso de hidratos, puede estar presente cualquier cantidad de moléculas de agua, o parte fraccionada de las mismas (por ejemplo, menos de 1 molécula de agua presente para cada molécula de análogo).

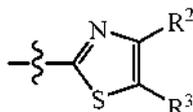
15 **Unidades R**

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



- 20 R², R³, y R⁴ son grupos de sustituyentes que pueden escogerse independientemente de una amplia diversidad de unidades que contienen átomos diferentes de carbono (por ejemplo, hidrógeno, hidroxilo, amino, halógeno, nitro, y similares) o unidades de sustituyentes orgánicos, tales como unidades hidrocarbilo acíclico e hidrocarbilo cíclico sustituidas y sin sustituir como se describe en el presente documento. Las unidades que comprenden carbono pueden comprender de 1 a 12 átomos de carbono, o de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono.

Un ejemplo de compuestos de Fórmula (I) incluyen compuestos en los que las unidades R son unidades tiazol-2-ilo que tienen la fórmula:



- 25 en la que R² y R³ se eligen cada uno independientemente de:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
- iii) alquenilo C₂-C₆ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
- 30 iv) alquinilo C₂-C₆ lineal o ramificado sustituido o sin sustituir;

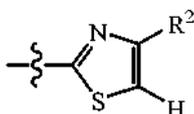
- v) arilo C₆, o C₁₀ sustituido o sin sustituir;
- vi) heteroarilo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir;
- vii) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; o
- viii) R² y R³ pueden tomarse juntos para formar un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos; en donde de 1 a 3 átomos pueden ser opcionalmente heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Los siguientes son ejemplos no limitantes de unidades que pueden sustituirse por uno o más átomos de hidrógeno en las unidades R² y R³. Los siguientes sustituyentes, así como otros no descritos en el presente documento, se escogen cada uno independientemente:

- i) alquilo, alqueno y alquino lineal, ramificado o cíclico C₁-C₁₂; metilo (C₁), etilo (C₂), etenilo (C₂), etinilo (C₂), n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), ciclopropilo (C₃), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (también 2-metiletenilo) (C₃), isopropenilo (también 2-metileten-2-ilo) (C₃), prop-2-ino (también propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), ciclobutilo (C₄), buten-4-ilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclohexilo (C₆);
- ii) arilo C₆, o C₁₀ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, fenilo, naftilo (también denominado en el presente documento como naftilen-1-ilo (C₁₀) o naftilen-2-ilo (C₁₀));
- iii) alquilenarilo C₆, o C₁₀ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo, naftilen-2-ilmetilo;
- iv) anillos heterocíclicos C₁-C₉ sustituidos y sin sustituir; como se describe en el presente documento;
- v) anillos de heteroarilo C₁-C₉ sustituidos o sin sustituir; como se describe en el presente documento;
- vi) -(CR^{21a}R^{21b})_pOR²⁰; por ejemplo, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, y -CH₂OCH₂CH₂CH₃;
- vii) -(CR^{21a}R^{21b})_pC(O)R²⁰; por ejemplo, -COCH₃, -CH₂COCH₃, -COCH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃, y -CH₂COCH₂CH₂CH₃;
- viii) -(CR^{21a}R^{21b})_pC(O)OR²⁰; por ejemplo, -CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃, y -CH₂CO₂CH₂CH₂CH₃;
- x) -(CR^{21a}R^{21b})_pC(O)N(R²⁰)₂; por ejemplo, -CONH₂, -CH₂CONH₂, -CONHCH₃, -CH₂CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, y -CH₂CON(CH₃)₂;
- x) -(CR^{21a}R^{21b})_pN(R²⁰)₂; por ejemplo, -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -CH₂NHCH₃, -N(CH₃)₂, y -CH₂N(CH₃)₂;
- xi) halógeno; -F, -Cl, -Br, e -I;
- xii) -(CR^{21a}R^{21b})_pCN;
- xiii) -(CR^{21a}R^{21b})_pNO₂;
- xiv) -(CH_jX_k)_hCH_jX_k; en donde X es halógeno, el índice j es un número entero de 0 a 2, j + k = 3, el índice j' es un número entero de 0 a 2, j' + k' = 2, el índice h es de 0 a 6; por ejemplo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CHF₂CF₃, -CCl₃, o -CBr₃;
- xv) -(CR^{21a}R^{21b})_pSR²⁰; -SH, -CH₂SH, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -SC₆H₅, y -CH₂SC₆H₅;
- xvi) -(CR^{21a}R^{21b})_pSO₂R²⁰; por ejemplo, -SO₂H, -CH₂SO₂H, -SO₂CH₃, -CH₂SO₂CH₃, -SO₂C₆H₅, y -CH₂SO₂C₆H₅; y
- xvii) -(CR^{21a}R^{21b})_pSO₃R²⁰; por ejemplo, -SO₃H, -CH₂SO₃H, -SO₃CH₃, -CH₂SO₃CH₃, -SO₃C₆H₅, y -CH₂SO₃C₆H₅;

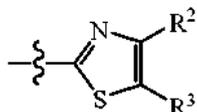
en donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo lineal, ramificado o cíclico C₁-C₄ sustituido o sin sustituir, fenilo, bencilo, heterocíclico, o heteroarilo; o dos unidades R²⁰ pueden tomarse juntas para formar un anillo que comprende 3-7 átomos; R^{21a} y R^{21b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; el índice p es de 0 a 4.

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



en la que R³ es hidrógeno y R² es una unidad elegida de metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), isopropilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), n-pentilo (C₅), 1-metilbutilo (C₅), 2-metilbutilo (C₅), 3-metilbutilo (C₅), ciclopropilo (C₃), n-hexilo (C₆), 4-metilpentilo (C₆), y ciclohexilo (C₆).

Otro ejemplo de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R que tienen la fórmula:



5 en la que R² es una unidad elegida de metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), y *terc*-butilo (C₄); y R³ es una unidad elegida de metilo (C₁) o etilo (C₂). Los ejemplos no limitantes de este aspecto de R incluyen 4,5-dimetiltiazol-2-ilo, 4-etil-5-metiltiazol-2-ilo, 4-metil-5-etiltiazol-2-ilo, y 4,5-dietiltiazol-2-ilo.

10 Un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R³ es hidrógeno y R² es una unidad alquilo sustituida, dichas sustituciones elegidas de:

i) halógeno: -F, -Cl, -Br, e -I;

ii) -N(R¹¹)₂; y

iii) -OR¹¹;

15 en donde cada R¹¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado. Los ejemplos no limitantes de unidades que pueden ser un sustituto de un átomo de hidrógeno R² o R³ en unidades R incluyen -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂Cl, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, y -CH₂NH(CH₂CH₃).

20 Los ejemplos no limitantes adicionales de unidades que pueden ser un sustituto de un átomo de hidrógeno R² o R³ en unidades R incluyen 2,2-difluorociclopropilo, 2-metoxiciclohexilo, y 4-clorociclohexilo.

Aún un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (I), las unidades R incluyen unidades en las que R³ es hidrógeno y R² es fenilo o fenilo sustituido, en donde los ejemplos no limitantes de unidades R² incluyen fenilo, 3,4-dimetilfenilo, 4-*terc*-butilfenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-dietilaminofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-metoxifenilo, 4-(difluorometoxi)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, y 3,4-diclorofenilo, que al incorporarse en la definición de R proporciona las siguientes unidades R 4-feniltiazol-2-ilo, 3,4-dimetilfeniltiazol-2-ilo, 4-*terc*-butilfeniltiazol-2-ilo, 4-ciclopropilfeniltiazol-2-ilo, 4-dietilaminofeniltiazol-2-ilo, 4-(trifluorometil)feniltiazol-2-ilo, 4-metoxifeniltiazol-2-ilo, 4-(difluorometoxi)feniltiazol-2-ilo, 4-(trifluorometoxi)feniltiazol-2-ilo, 3-clorofeniltiazol-2-ilo, 4-clorofeniltiazol-2-ilo, y 3,4-diclorofeniltiazol-2-ilo.

30 Aún un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R² se elige de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, e *iso*-propilo y R³ es fenilo o fenilo sustituido. Un ejemplo no limitante de una unidad R de acuerdo con el quinto aspecto de la primera categoría de unidades R incluye 4-metil-5-feniltiazol-2-ilo y 4-etil-5-feniltiazol-2-ilo.

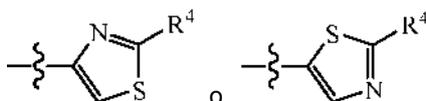
35 Otro ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R³ es hidrógeno y R² es una unidad heteroarilo sustituida o sin sustituir elegida de 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-4-ilo, [1,2,3]triazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-5-ilo, 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.

40 El ejemplo no limitante adicional de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R² es tiofen-2-ilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo, tiofen-2-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, y 5-metiltiofen-2-ilo.

Aún un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R² es tiofen-3-ilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo, tiofen-3-ilo, 5-clorotiofen-3-ilo, y 5-metiltiofen-3-ilo.

45 Otro ejemplo de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R² y R³ se toman juntos para formar un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos. Los ejemplos no limitantes del sexto aspecto de la primera categoría de unidades R incluyen 5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*d*]tiazol-2-ilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]tiazol-2-ilo.

Los ejemplos adicionales de compuestos de Fórmula (I) incluyen unidades R que son unidades tiazol-4-ilo que tienen la fórmula:



en la que R⁴ es una unidad elegida de:

- i) hidrógeno;
 - ii) alquilo C₁-C₆, lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
 - 5 iii) alqueno C₂-C₆ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
 - iv) alquino C₂-C₆ lineal o ramificado sustituido o sin sustituir;
 - v) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;
 - vi) heteroarilo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; o
 - vii) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir.
- 10 Los siguientes son ejemplos no limitantes de unidades que pueden sustituirse por uno o más átomos de hidrógeno en las unidades R⁴. Los siguientes sustituyentes, así como otros no descritos en el presente documento, se escogen cada uno independientemente:
- i) alquilo, alqueno y alquino lineal, ramificado o cíclico C₁-C₁₂; metilo (C₁), etilo (C₂), etenilo (C₂), etinilo (C₂), n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), ciclopropilo (C₃), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (también 2-metiletenilo) (C₃), isopropenilo (también 2-metileten-2-ilo) (C₃), prop-2-inilo (también propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), ciclobutilo (C₄), buten-4-ilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclohexilo (C₆);
 - 15 ii) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, fenilo, naftilo (también denominado en el presente documento como naftilen-1-ilo (C₁₀) o naftilen-2-ilo (C₁₀));
 - 20 iii) alquilenarilo C₆, o C₁₀ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo, naftilen-2-ilmetilo;
 - iv) anillos heterocíclicos C₁-C₉ sustituidos y sin sustituir; como se describe en el presente documento a continuación;
 - v) anillos de heteroarilo C₁-C₉ sustituidos o sin sustituir; como se describe en el presente documento a continuación;
 - 25 vi) -(CR^{21a}R^{21b})_pOR²⁰; por ejemplo, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, y -CH₂OCH₂CH₂CH₃;
 - vii) -(CR^{21a}R^{21b})_pC(O)R²⁰; por ejemplo, -COCH₃, -CH₂COCH₃, -COCH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃, y -CH₂COCH₂CH₂CH₃;
 - viii) -(CR^{21a}R^{21b})_pC(O)OR²⁰; por ejemplo, -CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃, y -CH₂CO₂CH₂CH₂CH₃;
 - 30 xi) -(CR^{21a}R^{21b})_pC(O)N(R²⁰)₂; por ejemplo, -CONH₂, -CH₂CONH₂, -CONHCH₃, -CH₂CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, y -CH₂CON(CH₃)₂;
 - x) -(CR^{21a}R^{21b})_pN(R²⁰)₂; por ejemplo, -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -CH₂NHCH₃, -N(CH₃)₂, y -CH₂N(CH₃)₂;
 - xi) halógeno; -F, -Cl, -Br, e -I;
 - 35 xii) -(CR^{21a}R^{21b})_pCN;
 - xiii) -(CR^{21a}R^{21b})_pNO₂;
 - xiv) -(CH_jX_k)_hCH_lX_k; en donde X es halógeno, el índice j es un número entero de 0 a 2 > j + k = 3, el índice j' es un número entero de 0 a 2, j' + k' = 2, el índice h es de 0 a 6; por ejemplo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CHF₂CF₃, -CCl₃, o -CBr₃;
 - 40 xv) -(CR^{21a}R^{21b})_pSR²⁰; -SH, -CH₂SH, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -SC₆H₅, y -CH₂SC₆H₅;
 - xvi) -(CR^{21a}R^{21b})_pSO₂R²⁰; por ejemplo, -SO₂H, -CH₂SO₂H, -SO₂CH₃, -CH₂SO₂CH₃, -SO₂C₆H₅, y -CH₂SO₂C₆H₅; y
 - xvii) -(CR^{21a}R^{21b})_pSO₃R²⁰; por ejemplo, -SO₃H, -CH₂SO₃H, -SO₃CH₃, -CH₂SO₃CH₃, -SO₃C₆H₅, y -CH₂SO₃C₆H₅;

en donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo lineal, ramificado o cíclico C_1 - C_4 sustituido o sin sustituir, fenilo, bencilo, heterocíclico, o heteroarilo; o dos unidades R^{20} pueden tomarse juntas para formar un anillo que comprende 3-7 átomos; R^{21a} y R^{21b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado; el índice p es de 0 a 4.

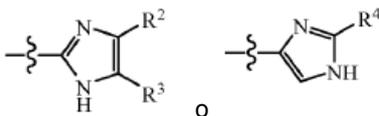
5 Un ejemplo de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R^4 es hidrógeno.

Un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R^4 es una unidad elegida de 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 no limitantes de este aspecto de R incluyen 2-metilthiazol-4-ilo, 2-etilthiazol-4-ilo, 2-(n-propil)thiazol-4-ilo, y 2-iso-propil)thiazol-4-ilo.

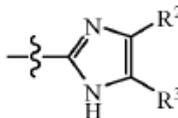
10 Aún un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R^4 es sustituido o sin sustituir fenilo, los ejemplos no limitantes de los cuales incluyen fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, y 4-metoxifenilo.

15 Aún un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R^4 es sustituido o sin sustituir heteroarilo, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 2,5-dimetiltiazol-4-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 4-etiltiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, y 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo.

Otro ejemplo de las unidades R del anillo de 5 miembros incluye unidades imidazolilo sustituidas o sin sustituir que tienen la fórmula:



Otro ejemplo de unidades R imidazolilo incluye unidades imidazol-2-ilo que tienen la fórmula:



en la que R^2 y R^3 se eligen cada uno independientemente de:

- 25 i) hidrógeno;
- ii) alquilo C_1 - C_6 lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
- iii) alquenoilo C_2 - C_6 lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
- iv) alquinilo C_2 - C_6 lineal o ramificado sustituido o sin sustituir;
- v) arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir;
- 30 vi) heteroarilo C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir;
- vii) heterocíclico C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir; o
- viii) R^2 y R^3 pueden tomarse juntos para formar un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos; en donde de 1 a 3 átomos pueden ser opcionalmente heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno y azufre.

35 Los siguientes son ejemplos no limitantes de unidades que pueden sustituirse por uno o más átomos de hidrógeno en las unidades R^2 y R^3 . Los siguientes sustituyentes, así como otros no descritos en el presente documento, se escogen cada uno independientemente:

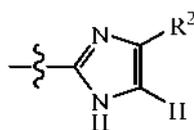
- 40 i) alquilo, alquenoilo y alquinilo lineal, ramificado o cíclico C_1 - C_{12} ; metilo (C_1), etilo (C_2), etenilo (C_2), etinilo (C_2), n-propilo (C_3), iso-propilo (C_3), ciclopropilo (C_3), 3-propenilo (C_3), 1-propenilo (también 2-metiletenilo) (C_3), isopropenilo (también 2-metileten-2-ilo) (C_3), prop-2-inilo (también propargilo) (C_3), propin-1-ilo (C_3), n-butilo (C_4), sec-butilo (C_4), iso-butilo (C_4), *terc*-butilo (C_4), ciclobutilo (C_4), buten-4-ilo (C_4), ciclopentilo (C_5), ciclohexilo (C_6);
- ii) arilo C_6 , o C_{10} sustituido o sin sustituir; por ejemplo, fenilo, naftilo (también denominado en el presente documento como naftilen-1-ilo (C_{10}) o naftilen-2-ilo (C_{10}));

- iii) alquilenarilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo, naftilen-2-ilmetilo;
- iv) anillos heterocíclicos C₁-C₉ sustituidos y sin sustituir; como se describe en el presente documento;
- v) anillos de hetaroarilo C₁-C₉ sustituidos o sin sustituir; como se describe en el presente documento;
- 5 vi) $-(CR^{21a}R^{21b})_2OR^{20}$; por ejemplo, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, y -CH₂OCH₂CH₂CH₃;
- vii) $-(CR^{21a}R^{21b})_2C(O)R^{20}$; por ejemplo, -COCH₃, -CH₂COCH₃, -COCH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃, y -CH₂COCH₂CH₂CH₃;
- viii) $-(CR^{21a}R^{21b})_2C(O)OR^{20}$; por ejemplo, -CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃, y -CH₂CO₂CH₂CH₂CH₃;
- 10 xii) $-(CR^{21a}R^{21b})_2C(O)N(R^{20})_2$; por ejemplo, -CONH₂, -CH₂CONH₂, -CONHCH₃, -CH₂CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, y -CH₂CON(CH₃)₂;
- x) $-(CR^{21a}R^{21b})_2N(R^{20})_2$; por ejemplo, -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -CH₂NHCH₃, -N(CH₃)₂, y -CH₂N(CH₃)₂;
- xi) halógeno; -F, -Cl, -Br, e -I;
- xii) $-(CR^{21a}R^{21b})_2CN$;
- 15 xiii) $-(CR^{21a}R^{21b})_2NO_2$;
- xiv) $-(CH_jX_k)_hCH_jX_k$; en donde X es halógeno, el índice j es un número entero de 0 a 2, $j' + k = 3$, el índice j' es un número entero de 0 a 2, $j' + k' = 2$, el índice h es de 0 a 6; por ejemplo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CHF₂CF₃, -CCl₃, o -CBr₃;
- xv) $-(CR^{21a}R^{21b})_2SR^{20}$; -SH, -CH₂SH, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -SC₆H₅, y -CH₂SC₆H₅;
- 20 xvi) $-(CR^{21a}R^{21b})_2SO_2R^{20}$; por ejemplo, -SO₂H, -CH₂SO₂H, -SO₂CH₃, -CH₂SO₂CH₃, -SO₂C₆H₅, y -CH₂SO₂C₆H₅; y
- xvii) $-(CR^{21a}R^{21b})_2SO_3R^{20}$; por ejemplo, -SO₃H, -CH₂SO₃H, -SO₃CH₃, -CH₂SO₃CH₃, -SO₃C₆H₅, y -CH₂SO₃C₆H₅;

en donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo lineal, ramificado o cíclico C₁-C₄ sustituido o sin sustituir, fenilo, bencilo, heterocíclico, o heteroarilo; o dos unidades R²⁰ pueden tomarse juntas para formar un anillo que comprende 3-7 átomos; R^{21a} y R^{21b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; el índice p es de 0 a 4.

25

Un ejemplo de unidades R incluye compuestos en los que las unidades R tienen la fórmula:



en la que R³ es hidrógeno y R² es una unidad elegida de metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), isopropilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), y *terc*-butilo (C₄).

- 30 Otro ejemplo de unidades R incluye compuestos en los que R² es una unidad elegida de metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), y *terc*-butilo (C₄); y R³ es una unidad elegida de metilo (C₁) o etilo (C₂). Los ejemplos no limitantes 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.

35 Un ejemplo de unidades R incluye compuestos en los que R³ es hidrógeno y R² es una unidad alquilo sustituida elegida, dichas sustituciones elegidas de:

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

en donde cada R¹¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

- 40 Los ejemplos no limitantes de unidades que comprenden esta realización de R incluyen: -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂Cl, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, y -CH₂NH(CH₂CH₃).

Aún un ejemplo adicional de unidades R incluye unidades en las que R³ es hidrógeno y R² es fenilo.

- Aún un ejemplo adicional de unidades R incluyen unidades en las que R³ es hidrógeno y R² es una unidad heteroarilo elegida de 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.

Unidades Z

Z es una unidad que tiene la fórmula:



R¹ se elige de:

- i) hidrógeno;
 - ii) hidroxilo;
 - iii) amino;
 - 15 iv) alquilo C₁-C₆, lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
 - v) alcoxi C₁-C₆, lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
 - vi) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;
 - vii) anillos heterocíclicos C₁-C₉ sustituidos o sin sustituir; o
 - viii) anillos de heteroarilo C₁-C₉ sustituidos o sin sustituir.
- 20 Los siguientes son ejemplos no limitantes de unidades que pueden sustituirse por uno o más átomos de hidrógeno en las unidades R¹. Los siguientes sustituyentes, así como otros no descritos en el presente documento, se escogen cada uno independientemente:
- i) alquilo, alqueno y alquino lineal, ramificado o cíclico C₁-C₁₂; metilo (C₁), etilo (C₂), etenilo (C₂), etinilo (C₂), n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), ciclopropilo (C₃), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (también 2-metiletlenilo) (C₃), isopropenilo (también 2-metiletlen-2-ilo) (C₃), prop-2-inilo (también propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), ciclobutilo (C₄), buten-4-ilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclohexilo (C₆);
 - 25 ii) arilo C₆, o C₁₀ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, fenilo, naftilo (también denominado en el presente documento como naftilen-1-ilo (C₁₀) o naftilen-2-ilo (C₁₀));
 - 30 iii) alquilenarilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo, naftilen-2-ilmetilo;
 - iv) anillos heterocíclicos C₁-C₉ sustituidos y sin sustituir; como se describe en el presente documento;
 - v) anillos de heteroarilo C₁-C₉ sustituidos o sin sustituir; como se describe en el presente documento;
 - vi) -(CR^{31a}R^{31b})_qOR³⁰; por ejemplo, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, y -CH₂OCH₂CH₂CH₃;
 - 35 vii) -(CR^{31a}R^{31b})_qC(O)R³⁰; por ejemplo, -COCH₃, -CH₂COCH₃, -COCH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃, y -CH₂COCH₂CH₂CH₃;
 - viii) -(CR^{31a}R^{31b})_qC(O)OR³⁰; por ejemplo, -CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃, y -CH₂CO₂CH₂CH₂CH₃;
 - 40 xiii) -(CR^{31a}R^{31b})_qC(O)N(R³⁰)₂; por ejemplo, -CONH₂, -CH₂CONH₂, -CONHCH₃, -CH₂CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, y -CH₂CON(CH₃)₂;
 - x) -(CR^{31a}R^{31b})_qN(R³⁰)₂; por ejemplo, -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -CH₂NHCH₃, -N(CH₃)₂, y -CH₂N(CH₃)₂;
 - xi) halógeno; -F, -Cl, -Br, e -I;
 - xii) -(CR^{31a}R^{31b})_qCN;
 - xiii) -(CR^{31a}R^{31b})_qNO₂;

xiv) $-(\text{CH}_j\text{X}_k)_h\text{CH}_j\text{X}_k$; en donde X es halógeno, el índice j es un número entero de 0 a 2 $> j + k = 3$, el índice j' es un número entero de 0 a 2, $j' + k' = 2$, el índice h es de 0 a 6; por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, o $-\text{CBr}_3$;

xv) $-(\text{CR}^{31a}\text{R}^{31b})_q\text{SR}^{30}$; $-\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{SC}_6\text{H}_5$, y $-\text{CH}_2\text{SC}_6\text{H}_5$;

5 xvi) $-(\text{CR}^{31a}\text{R}^{31b})_q\text{SO}_2\text{R}^{30}$; por ejemplo, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, y $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$;
y

xvii) $-(\text{CR}^{31a}\text{R}^{31b})_q\text{SO}_3\text{R}^{30}$; por ejemplo, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{CH}_3$, $-\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_5$, y $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_5$;

10 en donde cada R^{30} es independientemente hidrógeno, alquilo lineal, ramificado o cíclico $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir, fenilo, bencilo, heterocíclico, o heteroarilo; o dos unidades R^{30} pueden tomarse juntas para formar un anillo que comprende 3-7 átomos; R^{31a} y R^{31b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o ramificado; el índice q es de 0 a 4.

15 Un ejemplo de unidades R^1 incluye unidades fenilo (arilo C_6) sustituidas o sin sustituir, en donde cada sustitución se elige independientemente de: halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal, ramificado o cíclico, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, y $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$; cada R^{11} es independientemente hidrógeno; alquilo, alqueno o alquinilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal, ramificado, cíclico sustituido o sin sustituir; fenilo o bencilo sustituido o sin sustituir; o dos unidades R^{11} pueden tomarse juntas para formar un anillo que comprende de 3-7 átomos.

20 Otro ejemplo de unidades R^1 incluye unidades arilo C_6 , sustituidas elegidas de 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.

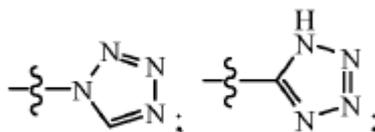
Un ejemplo adicional de unidades R^1 incluye unidades arilo C_6 sustituidas o sin sustituir elegidas de 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 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.

25 Aún un ejemplo adicional de unidades R^1 incluye unidades arilo C_6 sustituidas elegidas de 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.

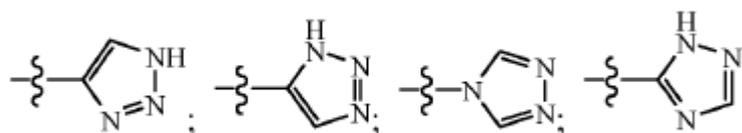
30 Aún otro ejemplo adicional de unidades R^1 incluye unidades arilo C_6 sustituidas elegidas de 2-aminofenilo, 2-(*N*-metilamino)fenilo, 2-(*N,N*-dimetilamino)fenilo, 2-(*N*-etilamino)fenilo, 2-(*N,N*-dietilamino)fenilo, 3-aminofenilo, 3-(*N*-metilamino)fenilo, 3-(*N,N*-dimetilamino)fenilo, 3-(*N*-etilamino)fenilo, 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.

R^1 puede comprender unidades heteroarilo. Los ejemplos no limitantes de unidades heteroarilo incluyen:

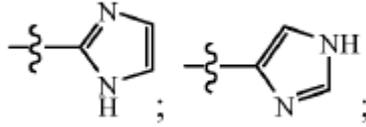
35 i)



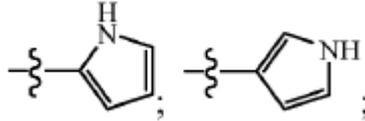
ii)



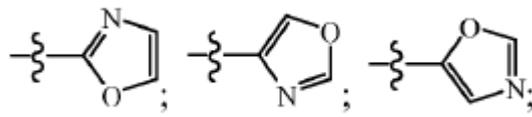
iii)



iv)

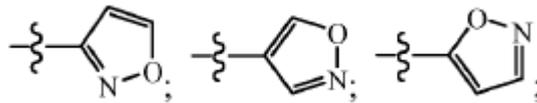


v)

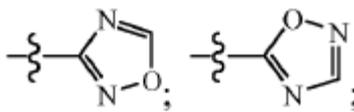


5

vi)

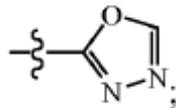


vii)

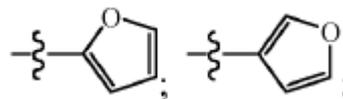


10

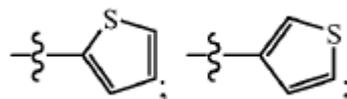
viii)



ix)

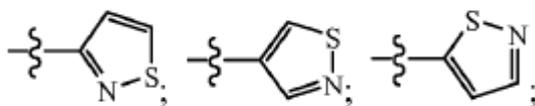


x)

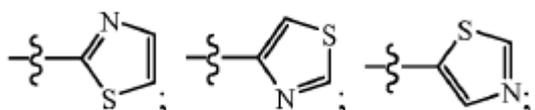


15

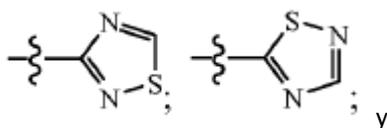
xi)



xii)

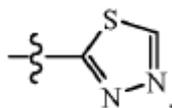


xiii)



5

xiv)



Las unidades heteroarilo R^1 pueden estar sustituidas o sin sustituir. Los ejemplos no limitantes de unidades que pueden sustituir hidrógeno incluyen unidades elegidas de:

- 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) $-NHC(O)R^9$;

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

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

20 Otro ejemplo de R^1 incluye unidades que están sustituidas por fenilo y bencilo sustituidos o sin sustituir, en donde las sustituidas de fenilo y bencilo se eligen de uno o más:

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

en donde R^{11} y R^{16} son cada uno independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

Otro ejemplo de 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 elige de metilo, metoxi, etilo, y etoxi.

30 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 elige de metilo, metoxi, etilo, etoxi, *terc*-butilo, y *terc*-butoxi.

Aún un ejemplo adicional de R¹ incluye unidades fenilo y bencilo sustituidas por una o más unidades flúor o cloro.

Unidades L

L es una unidad de unión que está presente cuando el índice n es igual a 1, pero está ausente cuando el índice n es igual a 0. Las unidades L tienen la fórmula:



en la que Q y Q¹ son cada uno independientemente:

- i) -C(O)-;
- ii) -NH-;
- iii) -C(O)NH-;
- 10 iv) -NHC(O)-;
- v) -NHC(O)NH-;
- vi) -NHC(O)O-;
- vii) -C(O)O-;
- viii) -C(O)NHC(O)-;
- 15 ix) -O-;
- X) -S-;
- xi) -SO₂-;
- xii) -C(=NH)-;
- xiii) -C(=NH)NH-;
- 20 xiv) -NHC(=NH)-; o
- xv) -NHC(=NH)NH-

Cuando el índice y es igual a 1, Q está presente. Cuando el índice y es igual a 0, Q está ausente. Cuando el índice z es igual a 1, Q¹ está presente. Cuando el índice z es igual a 0, Q¹ está ausente.

R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente:

- 25 i) hidrógeno;
- ii) hidroxilo;
- iii) halógeno;
- iv) alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado sustituido o sin sustituir; o
- v) una unidad que tiene la fórmula:



en la que R^{7a} y R^{7b} son cada uno independientemente:

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

R⁸ es:

- 35 i) hidrógeno;
- ii) alquilo C₁-C₆, lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
- iii) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;

- iv) heteroarilo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; o
- v) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir.

R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente:

- i) hidrógeno; o
- 5 ii) alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

Los índices t, w y x son cada uno independientemente de 0 a 4.

Los siguientes son ejemplos no limitantes de unidades que pueden sustituirse por uno o más átomos de hidrógeno en unidades R^{5a}, R^{5b}, R^{7a}, R^{7b}, y R⁸. Los siguientes sustituyentes, así como otros no descritos en el presente documento, se escogen cada uno independientemente:

- 10 i) alquilo, alqueno y alquino lineal, ramificado o cíclico C₁-C₁₂; metilo (C₁), etilo (C₂), etenilo (C₂), etinilo (C₂), n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), ciclopropilo (C₃), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (también 2-metiletenilo) (C₃), isopropenilo (también 2-metileten-2-ilo) (C₃), prop-2-inilo (también propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), ciclobutilo (C₄), buten-4-ilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclohexilo (C₆);
- 15 ii) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, fenilo, naftilo (también denominado en el presente documento como naftilen-1-ilo (C₁₀) o naftilen-2-ilo (C₁₀));
- iii) alquilarilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo, naftilen-2-ilmetilo;
- iv) anillos heterocíclicos C₁-C₉ sustituidos y sin sustituir; como se describe en el presente documento a continuación;
- 20 v) anillos de heteroarilo C₁-C₉ sustituidos o sin sustituir; como se describe en el presente documento a continuación;
- vi) -(CR^{41a}R^{41b})_rOR⁴⁰; por ejemplo, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, y -CH₂OCH₂CH₂CH₃;
- 25 vii) -(CR^{41a}R^{41b})_rC(O)R⁴⁰; por ejemplo, -COCH₃, -CH₂COCH₃, -COCH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃, y -CH₂COCH₂CH₂CH₃;
- viii) -(CR^{41a}R^{41b})_rC(O)OR⁴⁰; por ejemplo, -CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃, y -CH₂CO₂CH₂CH₂CH₃;
- xiv) -(CR^{41a}R^{41b})_rC(O)N(R⁴⁰)₂; por ejemplo, -CONH₂, -CH₂CONH₂, -CONHCH₃, -CH₂CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, y -CH₂CON(CH₃)₂;
- 30 x) -(CR^{41a}R^{41b})_rN(R⁴⁰)₂; por ejemplo, -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -CH₂NHCH₃, -N(CH₃)₂, y -CH₂N(CH₃)₂;
- xi) halógeno; -F, -Cl, -Br, e -I;
- xii) -(CR^{41a}R^{41b})_rCN;
- xiii) -(CR^{41a}R^{41b})_rNO₂;
- 35 xiv) -(CH_jX_k)_nCH_jX_k; en donde X es halógeno, el índice j es un número entero de 0 a 2, j + k = 3, el índice j' es un número entero de 0 a 2, j' + k' = 2, el índice h es de 0 a 6; por ejemplo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CHF₂CF₃, -CCl₃, o -CBr₃;
- xv) -(CR^{41a}R^{41b})_rSR⁴⁰; -SH, -CH₂SH, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -SC₆H₅, y -CH₂SC₆H₅;
- xvi) -(CR^{41a}R^{41b})_rSO₂R⁴⁰; por ejemplo, -SO₂H, -CH₂SO₂H, -SO₂CH₃, -CH₂SO₂CH₃, -SO₂C₆H₅, y -CH₂SO₂C₆H₅; y
- xvii) -(CR^{41a}R^{41b})_rSO₃R⁴⁰; por ejemplo, -SO₃H, -CH₂SO₃H, -SO₃CH₃, -CH₂SO₃CH₃, -SO₃C₆H₅, y -CH₂SO₃C₆H₅;

40 en donde cada R⁴⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo lineal, ramificado o cíclico C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fenilo, bencilo, heterocíclico, o heteroarilo; o dos unidades R⁴⁰ pueden tomarse juntas para formar un anillo que comprende 3-7 átomos; R^{41a} y R^{41b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; el índice r es de 0 a 4.

Un aspecto de las unidades L se refiere a unidades que tienen la fórmula:



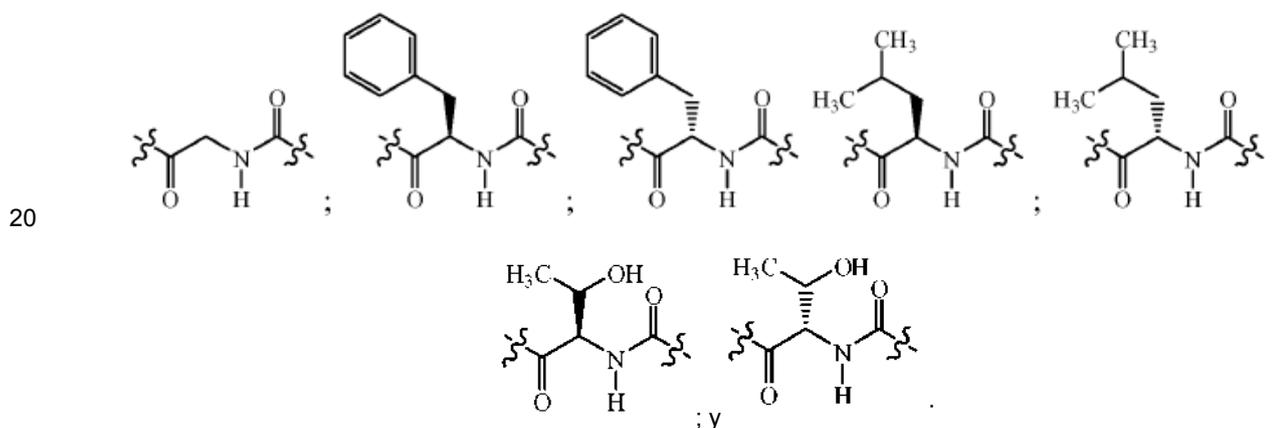
en la que R^{5a} es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, y heteroarilo sustituido o sin sustituir; y el índice x es 1 o 2. Una realización se refiere a unidades de unión que tienen la fórmula:

- i) -C(O)[C(R^{5a}H)]NHC(O)O-;
- ii) -C(O)[C(R^{5a}H)][CH₂]NHC(O)O-;
- 5 ii) -C(O)[CH₂][C(R^{5a}H)]NHC(O)O-;
- iv) -C(O)[C(R^{5a}H)]NHC(O)-;
- v) -C(O)[C(R^{5a}H)][CH₂]NHC(O)-; o
- vi) -C(O)[CH₂][C(R^{5a}H)]NHC(O)-;

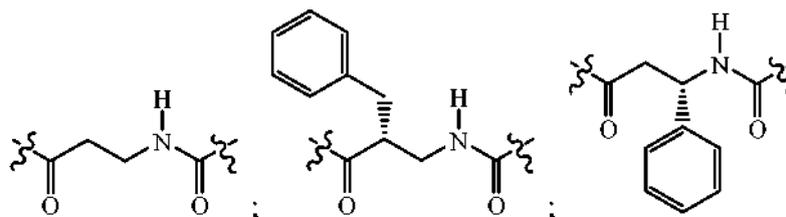
en donde R^{5a} es:

- 10 i) hidrógeno;
- ii) metilo;
- iii) etilo;
- iv) isopropilo;
- v) fenilo;
- 15 vi) bencilo;
- vii) 4-hidroxi bencilo;
- viii) hidroximetilo; o
- ix) 1-hidroxietilo.

Cuando el índice x es igual a 1, esta realización proporciona los siguientes ejemplos no limitantes de unidades L:

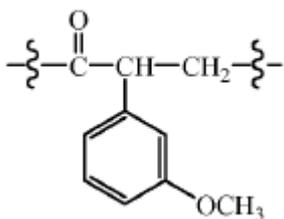


Cuando el índice x es igual a 2, esta realización proporciona los siguientes ejemplos no limitantes de unidades L:



25 Otra realización de unidades L incluye unidades en las que Q es -C(O)-, los índices x y z son iguales a 0, w es igual a 1 o 2, una primera unidad R^{6a} elegida de 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^{6a} es hidrógeno y las unidades R^{6b} son

hidrógeno. Por ejemplo, una unidad de unión que tiene la fórmula:



5 Un ejemplo adicional de esta realización de L incluye una primera unidad R^{6a} como se ha representado en el presente documento anteriormente que es una unidad heteroarilo sustituida o sin sustituir como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

Aún un ejemplo adicional de esta realización de L incluye unidades que tienen la fórmula:



en la que R^{6a} y R^{6b} son hidrógeno y el índice w es igual a 1 o 2; dichas unidades elegidas de:

- 10 i) $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$; y
ii) $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Otra realización de unidades L incluye unidades que tienen la fórmula:



en la que R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno, y el índice x es igual a 1 o 2; dichas unidades elegidas de:

- 15 i) $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$; y
ii) $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$.

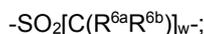
Aún una realización adicional de unidades L incluye unidades que tienen la fórmula:



en la que R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno, y el índice w es igual a 0, 1 o 2; dichas unidades elegidas de:

- 20 ii) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$;
ii) $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$; y
iii) $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$.

Aún un ejemplo adicional de unidades L incluye unidades que tienen la fórmula:



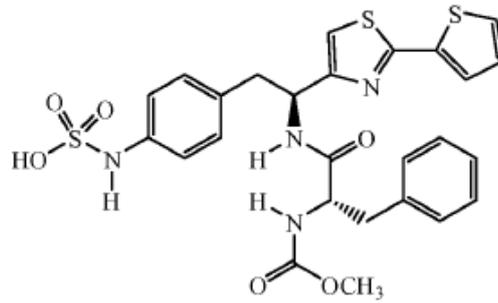
en la que R^{6a} y R^{6b} son hidrógeno o metilo y el índice w es igual a 0, 1 o 2; dichas unidades elegidas de:

- 25 i) $-\text{SO}_2-$;
ii) $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$; y
iii) $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

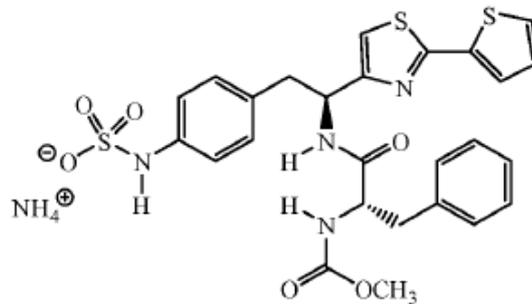
Amplificadores de señal de Tie-2

30 Los compuestos divulgados (análogos) se disponen en varias Categorías para ayudar al formulador a aplicar una estrategia sintética racional para la preparación de análogos que no se expresan en el presente documento expresamente. La disposición en categorías no implica un aumento o disminución de eficacia para ninguna de las composiciones de materia descritas en el presente documento.

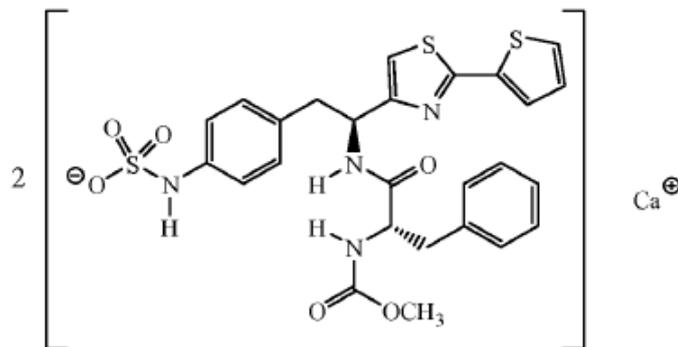
Como se ha descrito en el presente documento anteriormente, los compuestos divulgados incluyen todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables. Un compuesto que tiene la fórmula:



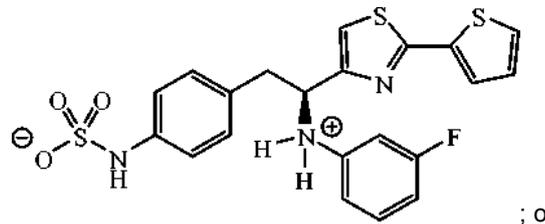
puede formar sales, por ejemplo, una sal del ácido sulfámico:



; y

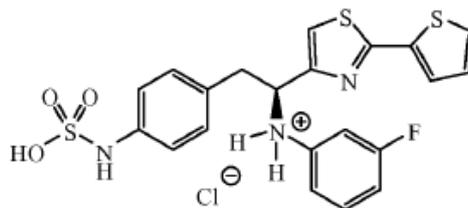


5 Los compuestos también pueden existir en forma zwitteriónica, por ejemplo:

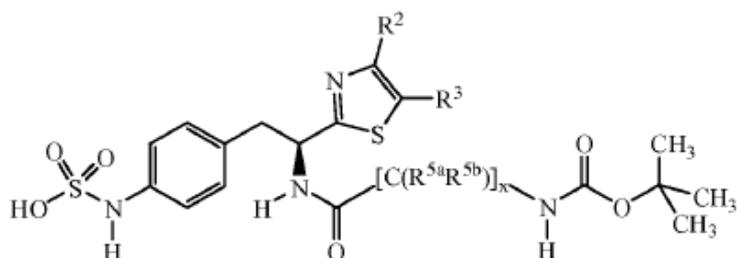


; o

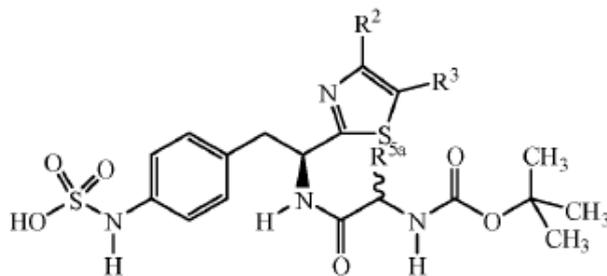
como una sal de un ácido fuerte, por ejemplo:



10 El primer aspecto de la Categoría I de la presente divulgación se refiere a compuestos en los que R es una unidad tiazol-2-ilo sustituida o sin sustituir que tiene la fórmula:



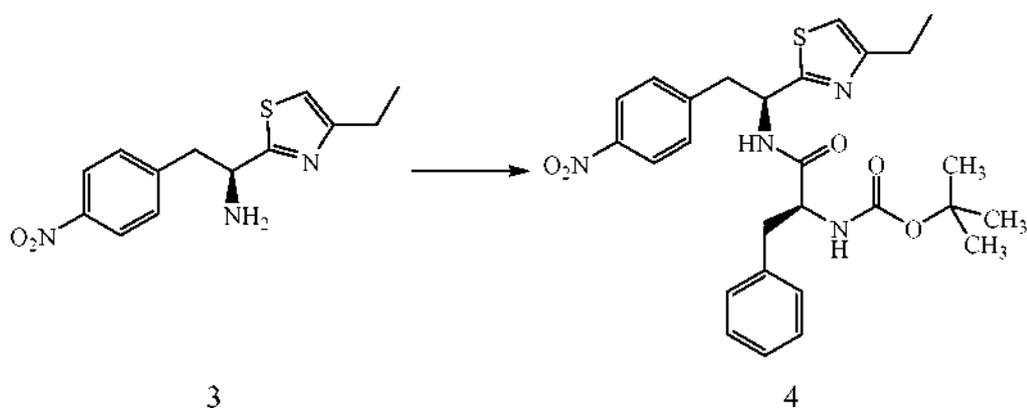
cuya realización se refiere a inhibidores que tienen la fórmula:



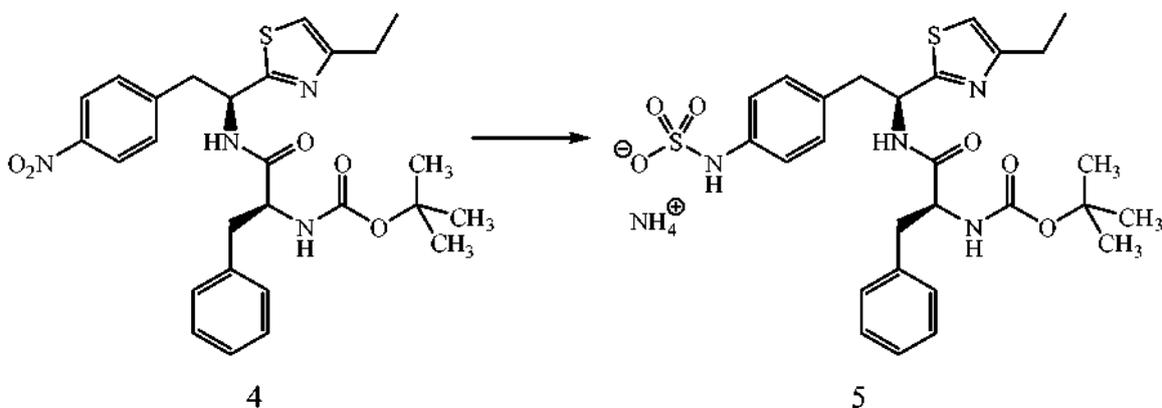
5 en donde las unidades R son unidades tiazol-2-ilo, que, cuando están sustituidas, se sustituyen con unidades R² y R³. Las unidades R y R^{5a} se describen adicionalmente en la Tabla I.

TABLA I

N.º	R	R ^{5a}
A1	tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A2	4-metiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A3	4-etiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A4	4-propiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A5	4- <i>iso</i> -propiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A6	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A7	4-butiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A8	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A9	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A10	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A11	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A12	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A13	4-(metoximetil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A14	4-(éster etílico del ácido carboxílico)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A15	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A16	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A17	4-feniltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A18	4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A19	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo



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



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

5 EJEMPLO 1

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

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido [1-(*S*)-carbamoil-2-(4-nitrofenil)etil-carbámico (1): A una solución a 0 °C de ácido 2-(*S*)-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-nitrofenil)-propiónico y *N*-metilmorfolina (1,1 ml, 9,65 mmol) en DMF (10 ml) se 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 NH₃ (g) se pasa 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, NaHCO₃ al 5%, agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), 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 (74%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(*S*)-tiocarbamoiletíl]carbámico (2): A una solución de éster *tert*-butílico del ácido [1-(*S*)-carbamoil-2-(4-nitrofenil)etil-carbámico, 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 (83%) del producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 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).

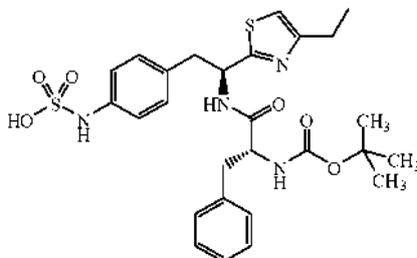
Preparación de 1-(*S*)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil amina (3): Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(*S*)-tiocarbamoiletíl]carbámico, 2, (0,245 g, 0,753 mmol), 1-bromo-2-butanona (0,125 g, 0,828 mmol) en CH₃CN (5 ml) se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade éter dietílico a la solución y el precipitado que forma se elimina por filtración. El sólido se seca al vacío para proporcionar 0,242 g (rendimiento del 90%) del producto deseado. ESI+ MS 278 (M+1).

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido {1-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilcarbamoil]-2-feniletíl} carbámico (4): A una solución de bromhidrato de 1-(*S*)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamina, 3, (0,393 g, 1,1 mmol), ácido (*S*)-(2-*tert*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropiónico (0,220 g, 0,828 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,127 g, 0,828 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C, se le añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,159 g, 0,828 mmol) seguido de diisopropilamina (0,204 g, 1,58 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y 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, NaHCO₃ acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina al vacío para proporcionar 0,345 g del producto deseado que se usa sin purificación adicional. LC/MS ESI+ 525 (M+1).

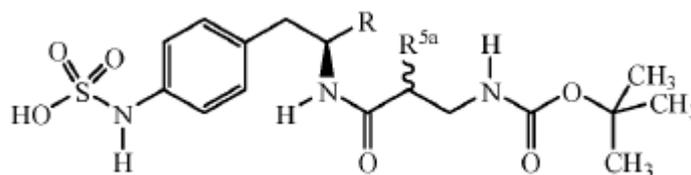
- 5 Preparación de sal de amonio del ácido 4-((S)-2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico (5): Se disuelve éster *tert*-butílico del ácido {1-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilcarbamoil]-2-feniletíl} carbámico, 4, (0,345 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10% p/p) y la mezcla se agita a una atmósfera de hidrógeno 2 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO₃-piridina (0,314 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos después de lo cual se añade una solución al 7% de NH₄OH (50 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,222 g del producto deseado como la sal de amonio. ¹H RMN (CD₃OD): δ 7,50-6,72 (m, 10H), 5,44-5,42 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 4,34 (s, 1H), 3,34-2,79 (m, 4H), 2,83-2,76 (c, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,40 (s, 9H), 1,31 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz).
- 15 Los inhibidores divulgados pueden aislarse también como el ácido libre. Un ejemplo no limitante de este procedimiento se describe en el presente documento a continuación en el Ejemplo 4.

El siguiente es un ejemplo no limitativo de compuestos incluidos dentro de esta realización del primer aspecto de la Categoría I de la presente divulgación.



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

Otra realización de este aspecto de Categoría I se refiere a inhibidores que tienen la fórmula:



en la que las unidades R y las unidades R^{5a} se describen adicionalmente en la tabla II.

25

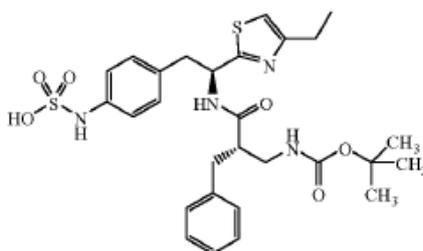
TABLA II

N.º	R	R ^{5a}
B26	tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B27	4-metiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B28	4-etiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B29	4-propiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B30	4- <i>iso</i> -propiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B31	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B32	4-butiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B33	4- <i>tert</i> -butiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo

N.º	R	R ^{5a}
B34	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B35	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B36	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B37	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B38	4-(metoximetil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B39	4-(éster etílico del ácido carboxílico)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B40	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B41	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B42	4-feniltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B43	4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B44	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B45	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B46	4-(tiofen-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B47	4-(tiofen-3-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B48	4-(5-clorotiofen-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B49	5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>d</i>]tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B50	4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>d</i>]tiazol-2-ilo	(S)-bencilo

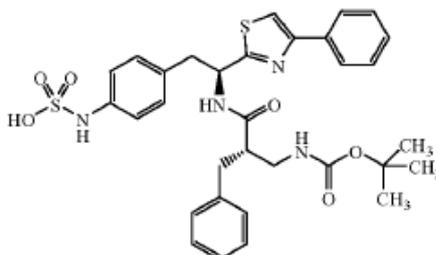
Los compuestos de esta realización pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en el Esquema I y se describen en el Ejemplo 1 sustituyendo el ácido Boc-β-amino apropiado por ácido (S)-(2-*terc*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropiónico en la etapa (d).

Los siguientes son ejemplos no limitantes de compuestos de acuerdo con esta realización.



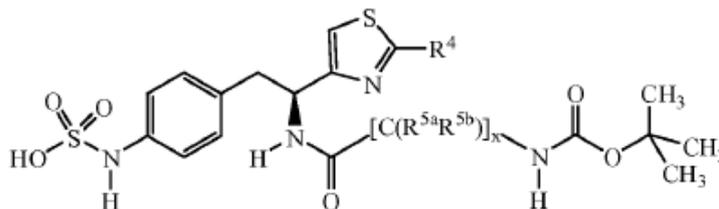
5

Éster *terc*-butílico del ácido {1-[1-(4-etiltiazol-2-il)-(S)-2-(4-sulfoaminofenil)etilcarbamoil]-(S)-2-feniletil}metil carbámico: ¹H RMN (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,04-7,22 (m, 9H), 5,45 (s, 1H), 3,01-3,26 (m, 2H), 2,60-2,88 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

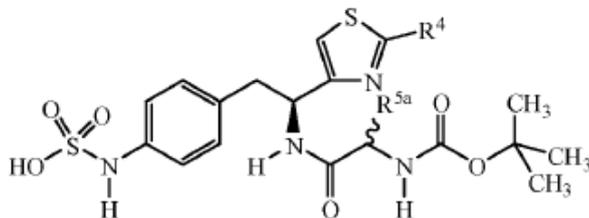


Éster *terc*-butílico del ácido {1-[1-(4-feniltiazol-2-il)-(S)-2-(4-sulfoaminofenil)etilcarbamoi]-(S)-2-feniletil}metil carbámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,00-7,23 (m, 7H), 6,89 (s, 1H), 5,28 (c, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,33 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,09-3,26 (m, 2H), 3,34 (dd, $J = 13,2$ y 8,4 Hz, 1H), 2,82 (dd, $J = 13,2$ y 8,4 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

- 5 El segundo aspecto de la Categoría I de la presente divulgación se refiere a compuestos en los que R es tiazol-4-ilo sustituida o sin sustituir que tiene la fórmula:



cuya realización se refiere a inhibidores que tienen la fórmula:



- 10 en la que las unidades R y las unidades R^{5a} se describen adicionalmente en la Tabla III.

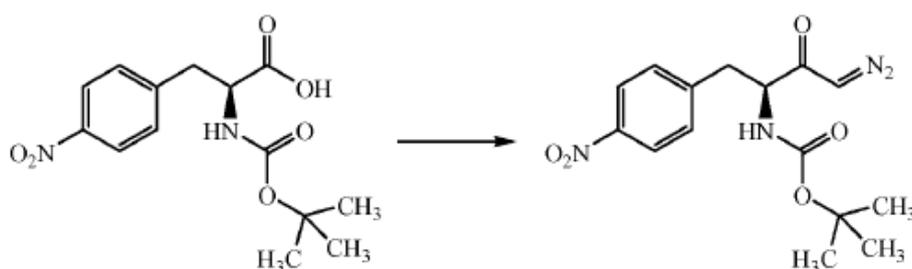
TABLA III

N.º	R	R^{5a}
C51	tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C52	2-metiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C53	2-etiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C54	2-propiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C55	2- <i>iso</i> -propiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C56	2-ciclopropiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C57	2-butiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C58	2- <i>terc</i> -butiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C59	2-ciclohexiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C60	2-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C61	2-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C62	2-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C63	2-feniltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C64	2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C65	2-(3,4-dimetilfenil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C66	2-(tiofen-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C67	2-(tiofen-3-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo

N.º	R	R ^{5a}
C68	2-(3-clorotiofen-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C69	2-(3-metiltiofen-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C70	2-(2-metiltiazol-4-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C71	2-(furan-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C72	2-(pirazin-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C73	2-[(2-metil)piridin-5-il]tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C74	2-(4-clorobencenosulfonilmetil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C75	2-(<i>terc</i> -butilsulfonilmetil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo

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

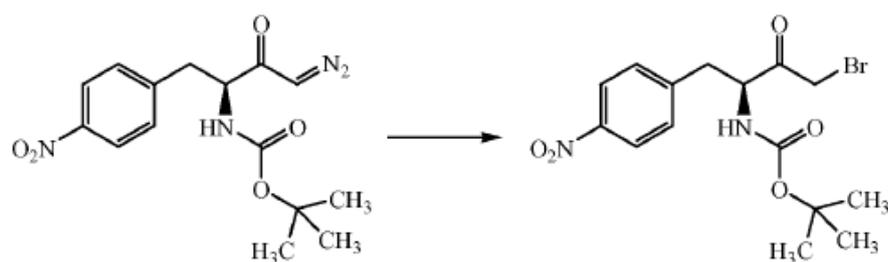
Esquema II



6

5

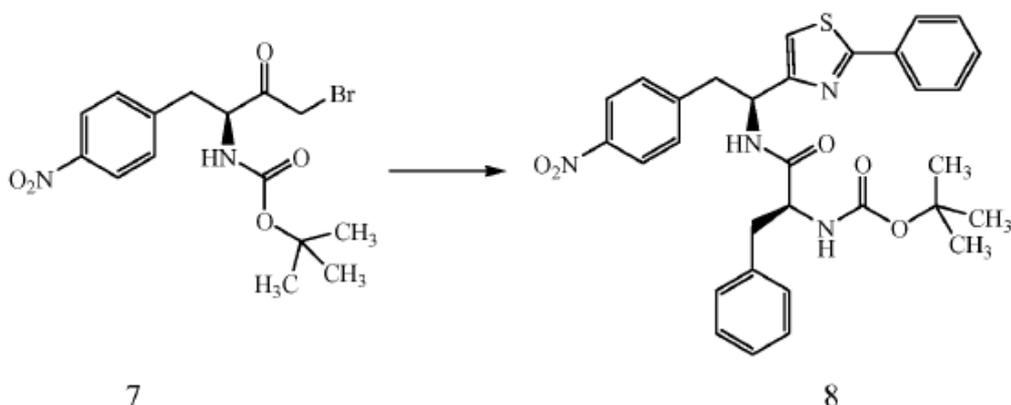
Reactivos y condiciones: (a)(i) (*iso*-butil)OCOCl, Et₃N, THF; 0 °C, 20 min. (ii) CH₂N₂; temp. ambiente durante 3 horas.



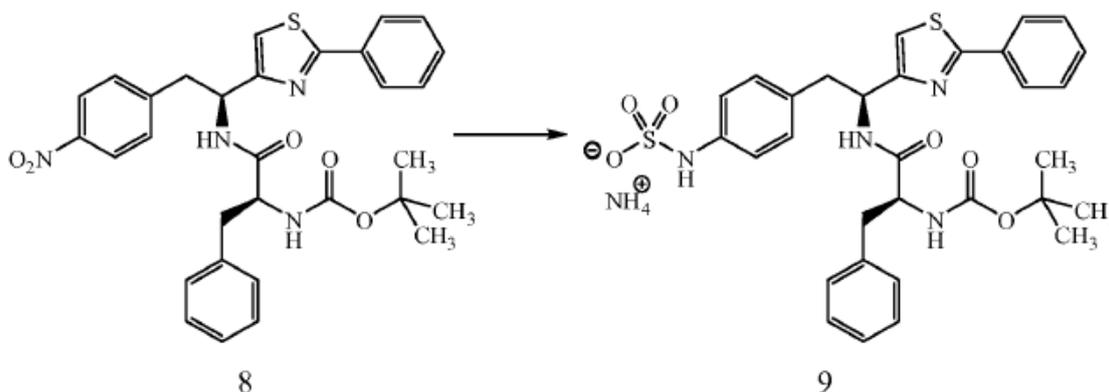
6

7

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



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



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

5 EJEMPLO 2

Ácido 4-((S)-2-(S)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-fenilpropanamido-2-(2-feniltiazol-4-il)fenil)sulfámico (9)

Preparación de éster *tert*-butilico del ácido (S)-[3-diazo-1-(4-nitrobenzil)-2-oxo-propil]-carbámico (6): A una solución a 0 °C de ácido 2-(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-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 concentró al vacío. El residuo resultante se disuelve en EtOAc y se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica sobre sílice (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, CDCl₃) δ 8,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,25 (dd, *J* = 13,8 y 6,6, 1H), 3,06 (dd, *J* = 13,5 y 6,9 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H).

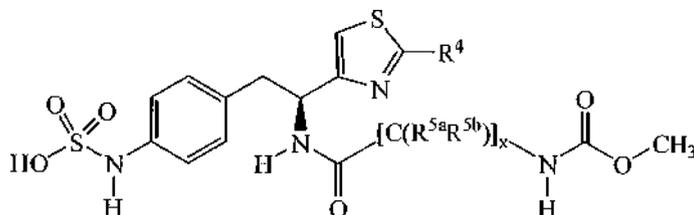
Preparación de 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ylcarbamato de (S)-*tert*-butilo (7): A una solución a 0 °C de éster *tert*-butilico del ácido (S)-[3-diazo-1-(4-nitrobenzil)-2-oxo-propil]-carbámico, 6, (0,350 g, 1,04 mmol) en THF (5 ml) se le añade gota a gota HBr ac. al 48% (0,14 ml, 1,25 mmol).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

Preparación de (S)-1-(S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-ylcarbamato de *tert*-butilo (8): Una mezcla de tiobenzamida (0,117 g, 0,85 mmol) y 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ylcarbamato de (S)-*tert*-butilo, 7, (0,300 g, 0,77 mmol) en CH₃CN (4 ml) se calienta durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade éter dietílico para precipitar el intermedio 2-(nitrofenil)-(S)-1-(4-feniltiazol-2-il)etilamina que se aísla por filtración en forma de la sal clorhidrato. La sal bromhidrato se disuelve en DMF (3 ml) junto con diisopropiletilamina (0,42 ml, 2,31 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,118 g, 0,79 mmol) y ácido (S)-2-*tert*-butoxycarbonylamino)-3-fenilpropiónico (0,212 g, 0,80 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

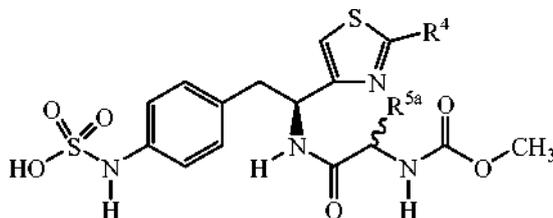
EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con HCl acuoso 1 N, NaHCO₃ acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina al vacío para proporcionar 0,395 g (rendimiento del 90 %) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. LC/MS ESI+ 573 (M+1).

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

El primer aspecto de la Categoría II de la presente divulgación se refiere a compuestos en los que R es una unidad tiazol-4-ilo sustituida o sin sustituir que tiene la fórmula:



cuya realización se refiere a inhibidores que tienen la fórmula:



en la que las unidades R son unidades tiazol-4-ilo, que, cuando están sustituidas, se sustituyen con unidades R⁴. Las unidades R y R^{5a} se describen adicionalmente en la Tabla IV.

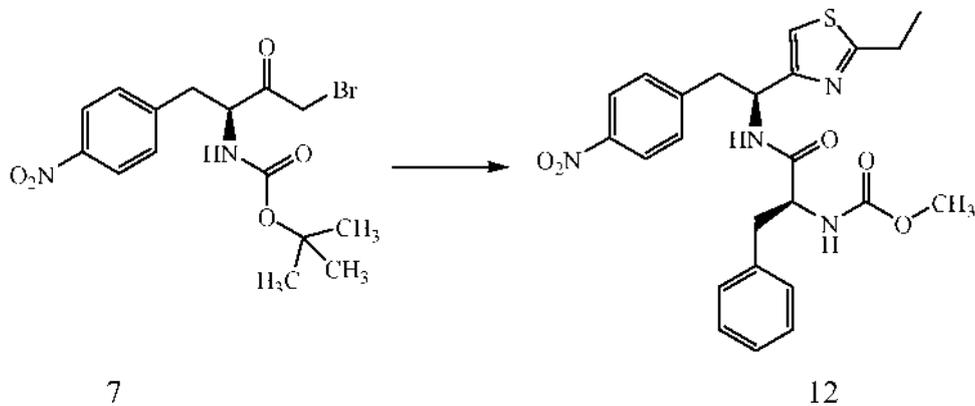
TABLA IV

N.º	R	R ^{5a}
D76	tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D77	2-metiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D78	2-etiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D79	2-propiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D80	2- <i>iso</i> -propiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D81	2-ciclopropiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D82	2-butiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D83	2- <i>tert</i> -butiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D84	2-ciclohexiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D85	2-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D86	2-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo

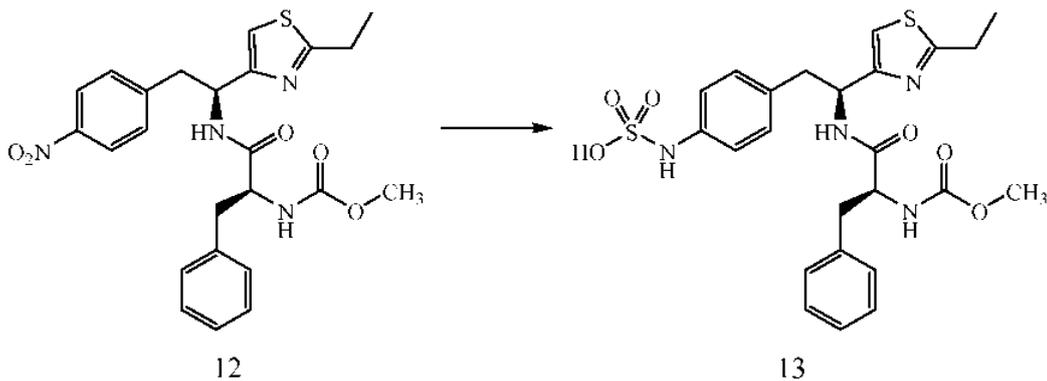
N.º	R	R ^{5a}
D87	2-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D88	2-feniltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D89	2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D90	2-(3,4-dimetilfenil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D91	2-(tiofen-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D92	2-(tiofen-3-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D93	2-(3-clorotiofen-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D94	2-(3-metiltiofen-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D95	2-(2-metiltiazol-4-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D96	2-(furan-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D97	2-(pirazin-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D98	2-[(2-metil)piridin-5-il]tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D99	2-(4-clorobencenosulfonilmetil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D100	2-(<i>terc</i> -butilsulfonilmetil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo

Los compuestos incluidos dentro del segundo aspecto de la Categoría II de la presente divulgación pueden prepararse mediante el procedimiento descrito en el Esquema III y descrito en el Ejemplo 3 en el presente documento a continuación.

Esquema III



Reactivos y condiciones: (a)(i) propanoioamida, CH₃CN; reflujo, 2 h. (ii) Boc-Phe, HOBT, DIPEA, DMF; ta, 18 h.



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

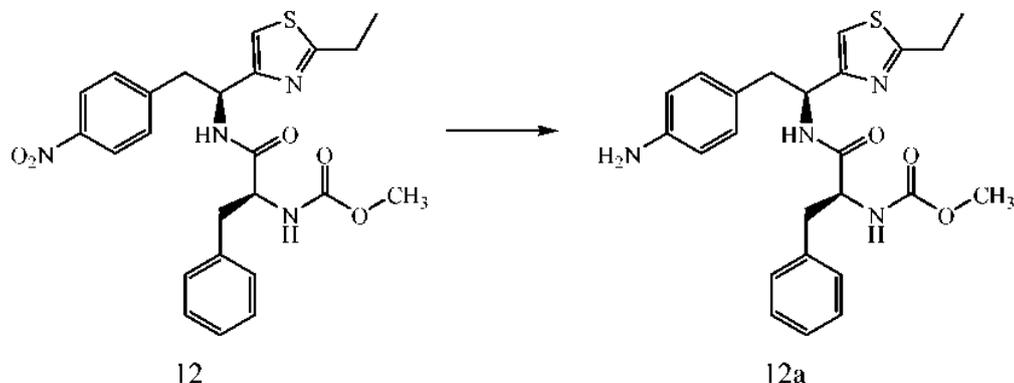
EJEMPLO 3

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

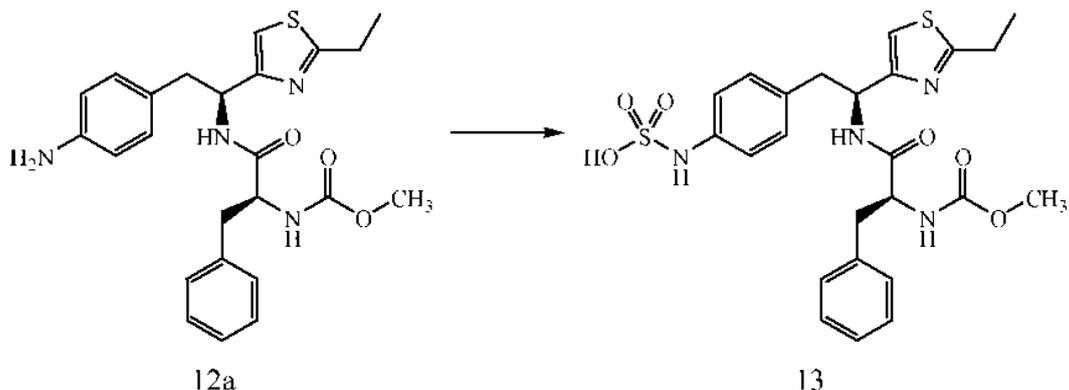
5 Preparación de (S)-1-((S)-1-(2-etiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)-etil)amino-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de metilo (12): Una mezcla de propanoioamida (69 mg, 0,78 mmol) y 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo, 7, (0,300 g, 0,77 mmol) en CH₃CN (4 ml) se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade éter dietílico para precipitar el intermedio 2-(nitrofenil)-(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)etilamina que se aísla por filtración en forma de la sal clorhidrato. La sal bromhidrato se disuelve en DMF (8 ml) junto con diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,13 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (107 mg, 0,71 mmol) y ácido (S)-2-metoxicarbonil-amino-3-fenilpropiónico (175 mg, 0,78 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y 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, NaHCO₃ acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina al vacío para proporcionar 0,300 g (rendimiento del 81%) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. LC/MS ESI+MS 483 (M+1).

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

En otra iteración del proceso de la presente divulgación, el compuesto 13, así como los demás análogos que comprenden la presente divulgación, se puede aislar como el ácido libre mediante la adaptación del procedimiento descrito a continuación en el presente documento.



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



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

EJEMPLO 4

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

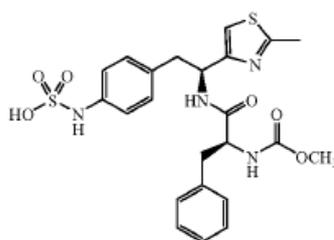
Preparación de éster metílico del ácido {1-[2-(S)-(4-(S)-aminofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etil-carbamoil]-2-feniletil}-carbámico (12a): Un recipiente de hidrogenación Parr se carga con (S)-1-(S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo, 12, (18,05 g, 37,4 mmol, 1,0 equiv.) y Pd/C (Pd al 10 % sobre C, húmedo al 50 %, tipo Degussa E101 NE/W, 2,68 g, 15 % en peso) en forma de sólidos. Se añade MeOH (270 ml, 15 ml/g) para proporcionar una suspensión. El recipiente se pone en un aparato de hidrogenación Parr. El recipiente se somete a un proceso de llenado/evacuación al vacío con N₂ (3 x 20 psi) a inerte, seguido del mismo procedimiento con H₂ (3 x 40 psi). El recipiente se llena con H₂ y el recipiente se agita a 40 psi de H₂ durante ~40 h. El recipiente se evacúa y la atmósfera se purga con N₂ (5 x 20 psi). Se filtra una alícuota y se analiza por HPLC para asegurar una conversión completa. La suspensión se filtra a través de un lecho de celite para eliminar el catalizador, y el filtrado de color amarillo homogéneo se concentra por evaporación rotatoria para proporcionar 16,06 g (rendimiento del 95%) del producto deseado en forma de un sólido de color castaño, que se usa sin purificación adicional.

Preparación de ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido)-2-(2-etiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico (13): Un MFR de 100 ml se carga con éster metílico del ácido {1-[2-(S)-(4-(S)-aminofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etil-carbamoil]-2-feniletil}-carbámico, 12a, (10,36 g, 22,9 mmol, 1,0 equiv.) preparado en la etapa descrita en el presente documento anteriormente.

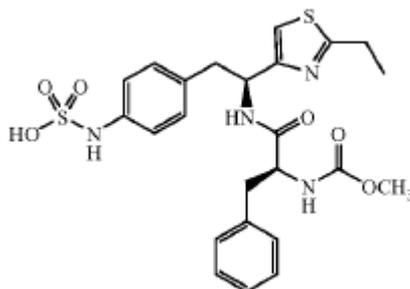
Se añade acetonitrilo (50 ml, 5 ml/g) y la suspensión de color amarillo se agita a temperatura ambiente. Un segundo MFR de 500 ml de 3 bocas se carga con SO₃ pir (5,13 g, 32,2 mmol, 1,4 equiv.) y acetonitrilo (50 ml 5 ml/g) y la suspensión de color blanco se agita a temperatura ambiente. Ambas suspensiones se calientan suavemente hasta que la solución de reacción que contiene éster metílico del ácido {1-[2-(S)-(4-(S)-aminofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etil-carbamoil]-2-feniletil}-carbámico se vuelve de color rojo-naranja (típicamente para este ejemplo aproximadamente 44 °C). Esta solución que contiene sustrato se vierte en una porción en la suspensión de agitación de SO₃ pir a 35 °C.

La mezcla opaca resultante (39 °C) se agita vigorosamente mientras que se deja enfriar lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 45 min, la reacción se determina hasta completarse por HPLC. Se añade H₂O (200 ml, 20 ml/g) a la suspensión de color naranja para proporcionar una solución homogénea de color amarillo-naranja que tiene un pH de aproximadamente 2,4. Se añade lentamente H₃PO₄ concentrado durante 12 minutos para reducir el pH a aproximadamente 1,4. Durante este ajuste del pH, se forma un precipitado de color blanquecino y la solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se filtra y la torta de filtro se lava con el filtrado. La torta de filtro se seca al aire en el filtro durante una noche para proporcionar 10,89 g (rendimiento del 89 %) del producto deseado en forma de un sólido de color castaño.

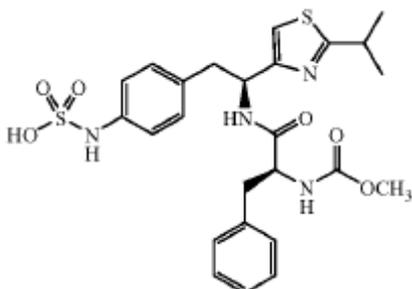
Los siguientes son ejemplos adicionales no limitantes del segundo aspecto de la Categoría II de la presente divulgación.



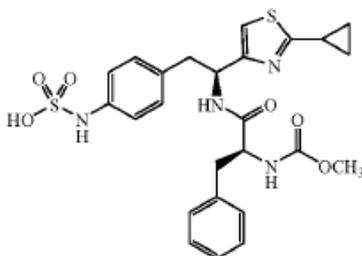
Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido)-2-(2-etiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16-7,25 (m, 5H), 6,97-7,10 (m, 4H), 6,61 (s, 1H), 5,00-5,24 (m, 1H), 4,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,11-3,19 (s, 1H), 2,92-3,04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



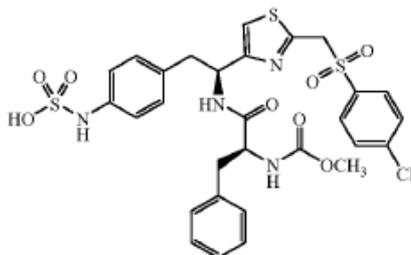
Ácido 4-[(S)-2-(2-etiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,16-7,29 (m, 5H), 7,02-7,12 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 5,10-5,35 (m, 1H), 3,52-3,67 (m, 3H), 3,18-3,25 (m, 2H), 3,05 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).



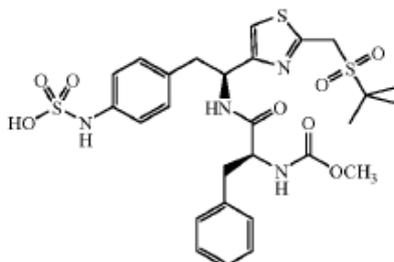
- 5 Ácido 4-[(S)-2-(2-Isopropiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropan-amido]etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,16 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,22-7,13 (m, 3H), 7,07 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,96 (d, 1H, $J = 8,1\text{Hz}$), 6,62 (s, 1H), 5,19 (t, 1H, $J = 7,2\text{Hz}$), 4,36 (t, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,63 (s, 3H), 3,08 (1H, A de ABX, $J = 3,6, 14,5$ Hz), 2,99 (1H, B de ABX, $J = 7,2, 13,8\text{Hz}$), 2,85-2,78 (m, 1H), 1,41 (d, 6H, $J = 6,9\text{Hz}$).



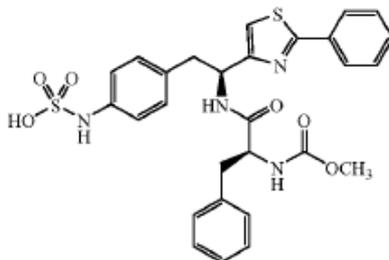
- 10 Ácido 4-[(S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,15-7,02 (m, 5H), 6,96-6,93 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,86-6,83 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,39 (s, 1H), 5,01 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz), 4,22 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 3,51 (s, 3H), 2,98-2,69 (m, 2H), 2,22-2,21 (m, 1H), 1,06-1,02 (m, 2H), 0,92-0,88 (m, 2H).



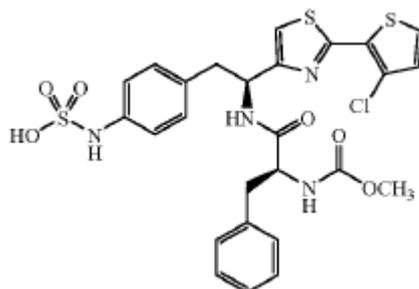
- 15 Ácido 4-[(S)-2-(2-[(4-clorofenilsulfonil)metil]tiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,96-7,93 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,83-7,80 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,44-7,34 (m, 5H), 7,29-7,27 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,14-7,11 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,97 (s, 1H), 5,31 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz), 5,22-5,15 (m, 2H), 4,55 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 3,84 (s, 3H), 3,20-2,96 (m, 4H).



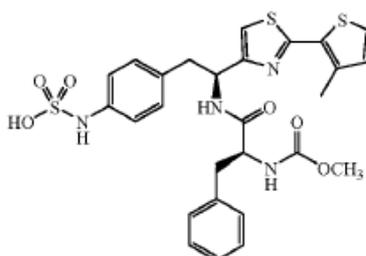
Ácido 4-[(S)-2-[2-(*tert*-butilsulfonilmetil)tiazol-4-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,40-7,30 (m, 5H), 7,21-7,10 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,37 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 5,01-4,98 (m, 2H), 4,51 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 3,77 (s, 3H), 3,34-2,91 (m, 4H), 1,58 (s, 9H).



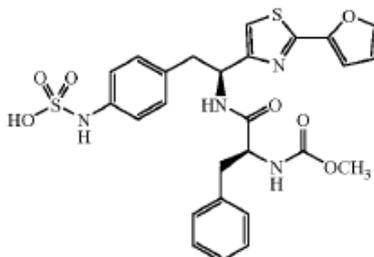
5 Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96-7,99 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 3H), 7,13-7,38 (m, 6H), 6,92-6,95 (m, 4H), 5,11-5,16 (m, 1H), 4,32-4,35 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,39-3,40 (m, 2H), 3,09-3,19 (m, 1H),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



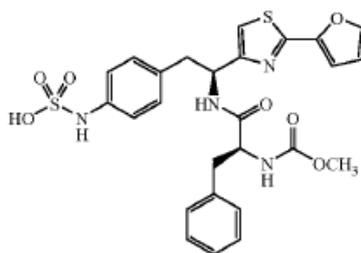
10 Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,61-7,56 (m, 2H), 7,25-7,01 (m, 10H), 6,75 (s, 1H), 5,24-5,21 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,38 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,60 (s, 3H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,87-2,80 (m, 1H).



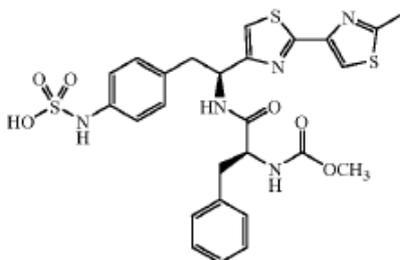
15 Ácido 4-[(S)-2-[2-(3-clorotiofen-2-il)tiazol-4-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,78-7,76 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,36-7,14 (m, 10H), 7,03 (s, 1H), 5,39 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 4,54 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 3,80 (s, 3H), 3,39-2,98 (m, 4H).



20 Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(3-metiltiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,38 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 7,15-6,93 (m, 10H), 6,73 (s, 1H), 5,17 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 4,31 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 3,57 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).

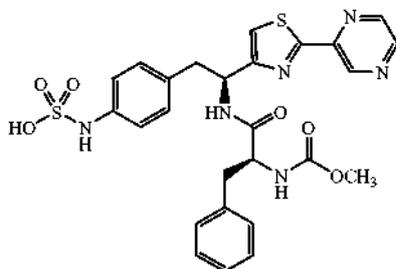


Ácido 4-[(S)-2-(2-(Furan-2-il)tiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,54-7,46 (m, 1H), 7,02-6,79 (m, 10H), 6,55-6,51 (m, 1H), 6,44-6,41 (m, 1H), 5,02-5,00 (c, 1H, $J = 6,4$ Hz), 4,16-4,14 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz), 3,43 (s, 3H), 2,96-2,58 (m, 4H).

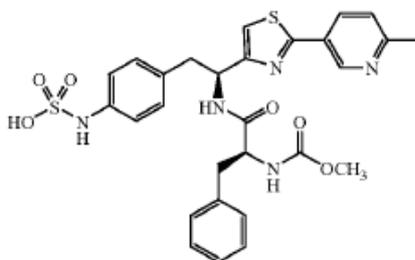


5

Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(2-metiltiazol-4-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,27(d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,99-7,21(m, 8H), 5,18-5,30 (m, 1H), 4,30-4,39 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,20 (dd, $J = 14,1$ y 6,6 Hz, 1H), 2,98-3,08(m, 2H), 2,84 (dd, $J = 14,1$ y 6,6 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H).

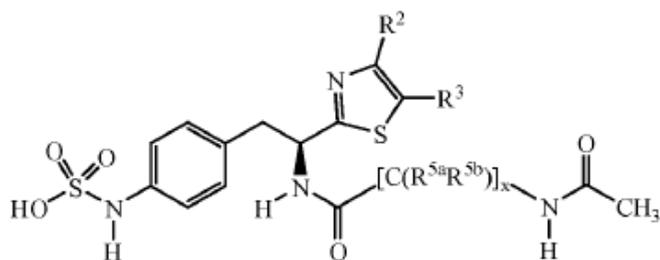


10 Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[(2-pirazin-2-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH-d_4) δ 9,34 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,00-5,16 (m, 9H), 5,30 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,23 (dd, $J = 13,8$ y 6,9 Hz, 1H), 2,98-3,13 (m, 2H), 2,85 (dd, $J = 13,8$ y 6,9 Hz, 1H).

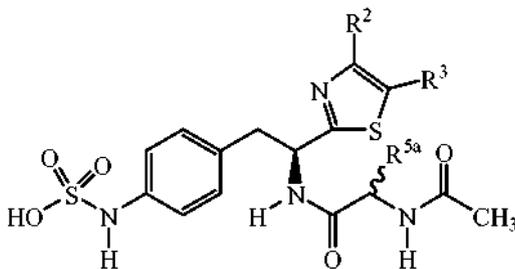


15 Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,90 (s, 1H), 8,19-8,13 (m, 1H), 7,39-7,36 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,07-6,88 (m, 9H), 6,79 (s, 1H), 5,17 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz), 4,29 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 3,54 (s, 3H), 3,10-2,73 (m, 4H), 2,53 (s, 3H).

La Categoría III de la presente divulgación se refiere a compuestos en los que R es una unidad tiazol-2-ilo sustituida o sin sustituir que tiene la fórmula:



cuya realización se refiere a inhibidores que tienen la fórmula:



5 en donde las unidades R son unidades tiazol-2-ilo, que, cuando están sustituidas, se sustituyen con unidades R² y R³. Las unidades R y R^{5a} se describen adicionalmente en la Tabla V.

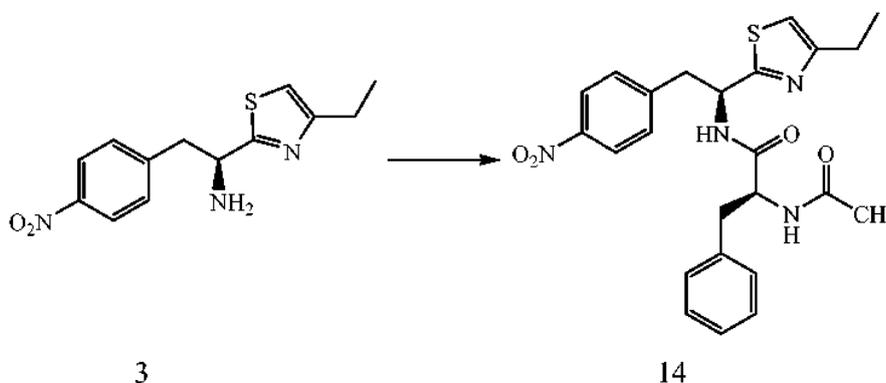
TABLA V

N.º	R	R ^{5a}
E101	tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E102	4-metiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E103	4-etiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E104	4-propiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E105	4- <i>iso</i> -propiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E106	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E107	4-butiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E108	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E109	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E110	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E111	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E112	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E113	4-(metoximetil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E114	4-(éster etílico del ácido carboxílico)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E115	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E116	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E117	4-feniltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E118	4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E119	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo

N.º	R	R ^{5a}
E120	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E121	4-(tiofen-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E122	4-(tiofen-3-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E123	4-(5-clorotiofen-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E124	5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E125	4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-ilo	(S)-bencilo

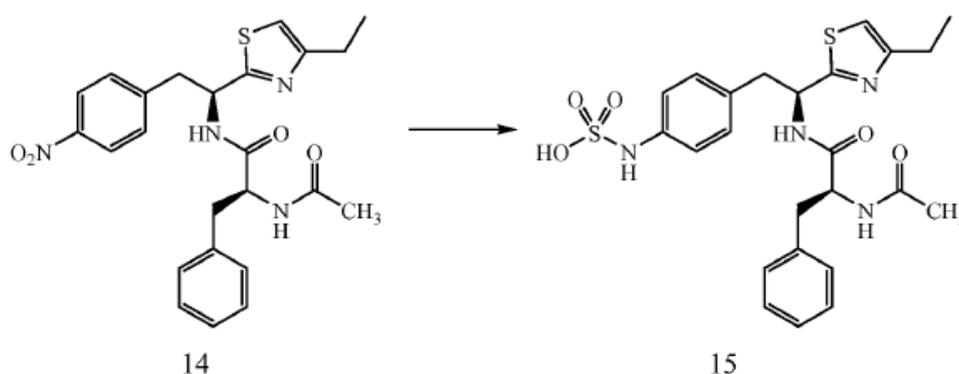
Los compuestos incluidos dentro de la Categoría III de la presente divulgación pueden prepararse mediante el procedimiento descrito en el Esquema IV y descrito en el Ejemplo 5 en el presente documento a continuación.

Esquema IV



5

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



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

EJEMPLO 5

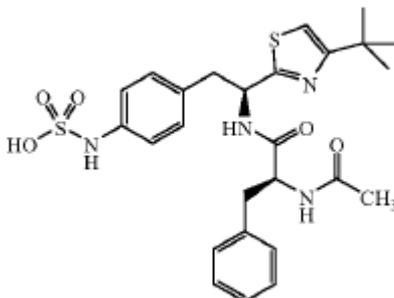
Ácido 4-[(S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico (15)

- 10 Preparación de (S)-2-acetamido-N-[(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-3-fenilpropanamida (14): A una solución de bromhidrato de 1-(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamina, 3, (0,343 g, 0,957 mmol), N-acetil-L-fenilalanina (0,218 g), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,161 g), diisopropil-etilamina (0,26 g), en DMF (10 ml) a 0 °C, se le añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,201 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, NaHCO₃ acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina al vacío para proporcionar 0,313 g (rendimiento del 70 %) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. LC/MS ESI+ 467 (M+1).
- 15

Preparación de ácido 4-((S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico (15): Se

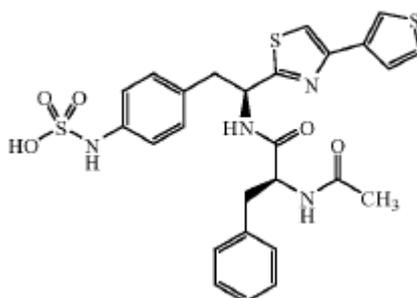
disuelve (S)-2-acetamido-N-[(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-3-fenilpropanamida, 14, (0,313 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10% p/p) y la mezcla se agita a una atmósfera de hidrógeno 2 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y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

- 5
- 10 Los siguientes son ejemplos no limitantes adicionales de compuestos incluidos dentro de la Categoría III de la presente divulgación.



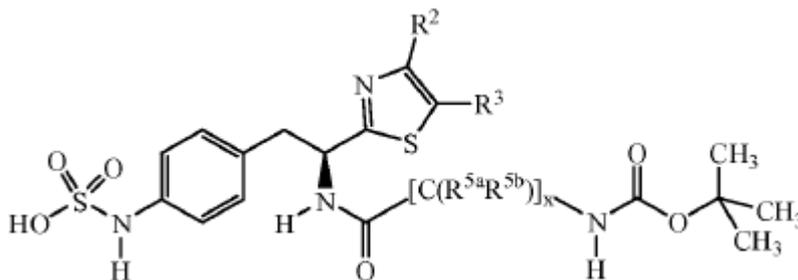
Ácido 4-[(S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-terc-butiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico: ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,22-7,17 (m, 5H), 7,06 (dd, J=14,1, 8,4 Hz, 4H), 6,97 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 5,39 (dd, J= 8,4, 6,0 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,13-3,00 (m, 3H), 2,80 (dd, J=13,5, 8,7 Hz, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

- 15

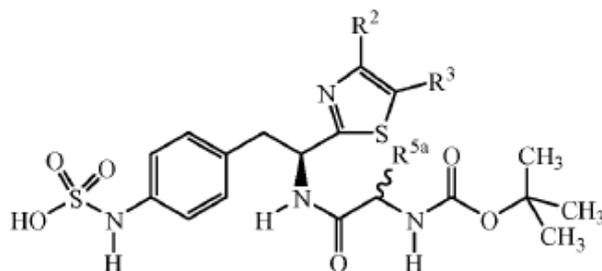


Ácido 4-[(S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-[4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il]etil]fenilsulfámico: ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,58 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,83-7,82 (m, 1H), 7,57-7,46 (m, 3H), 7,28-6,93 (m, 11H), 5,54-5,43 (m, 1H), 4,69-4,55 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,14-3,06 (3H), 2,86-2,79 (m, 1H), 1,93 (s, 3H).

- 20 El primer aspecto de la Categoría IV de la presente divulgación se refiere a compuestos en los que R es una unidad tiazol-2-ilo sustituida o sin sustituir que tiene la fórmula:



cuya realización se refiere a inhibidores que tienen la fórmula:



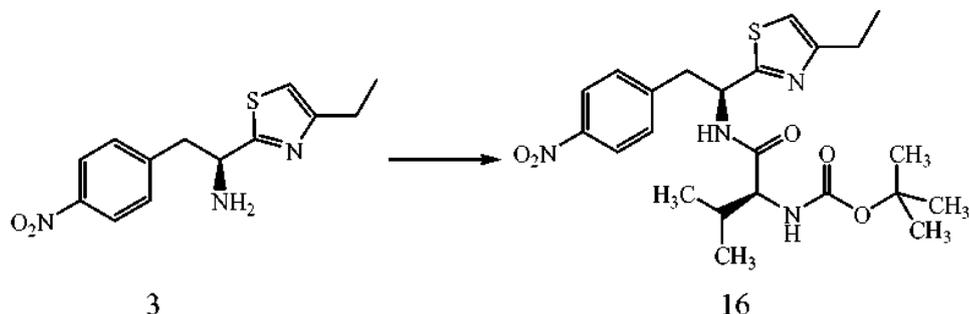
en la que las unidades R y las unidades R^{5a} se describen adicionalmente en la Tabla VI.

TABLA VI

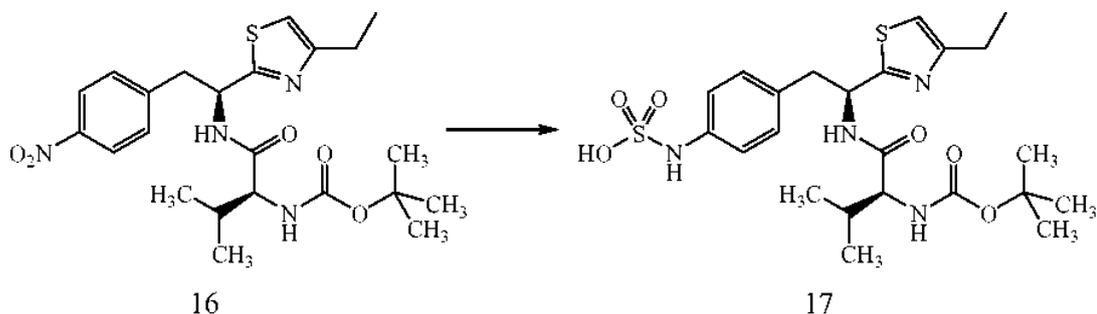
N.º	R	R ^{5a}
F126	tiazol-2-ilo	hidrógeno
F127	4-metiltiazol-2-ilo	hidrógeno
F128	4-etiltiazol-2-ilo	hidrógeno
F129	4-propiltiazol-2-ilo	hidrógeno
F130	4- <i>iso</i> -propiltiazol-2-ilo	hidrógeno
F131	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	hidrógeno
F132	4-butiltiazol-2-ilo	hidrógeno
F133	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	hidrógeno
F134	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	hidrógeno
F135	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	hidrógeno
F136	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	hidrógeno
F137	4-feniltiazol-2-ilo	hidrógeno
F138	tiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
F139	4-metiltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
F140	4-etiltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
F141	4-propiltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
F142	4- <i>iso</i> -propiltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
F143	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
F144	4-butiltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
F145	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
F146	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
F147	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
F148	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
F149	4-feniltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
F150	4-(tiofen-2-il)tiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo

5 Los compuestos incluidos dentro de la Categoría IV de la presente divulgación pueden prepararse mediante el procedimiento descrito en el Esquema V y descrito en el Ejemplo 6 en el presente documento a continuación.

Esquema V



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



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

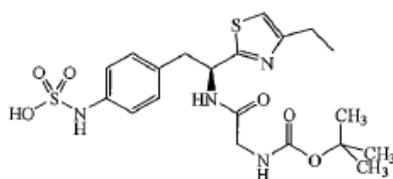
EJEMPLO 6

Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico (17)

Preparación de (S)-1-[(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamino]-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo (16): A una solución de bromhidrato de 1-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamina, 3, (0,200 g, 0,558 mmol), ácido (S)-(2-terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutírico (0,133 g) y 1-hidroxibenzo-triazol (HOBt) (0,094 g) en DMF (5 ml) a 0°, se le añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,118 g) seguido de diisopropilamina (0,151 g). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y 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, NaHCO₃ acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina al vacío para proporcionar 0,219 g (rendimiento del 82%) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. LC/MS ESI+ 477 (M+1).

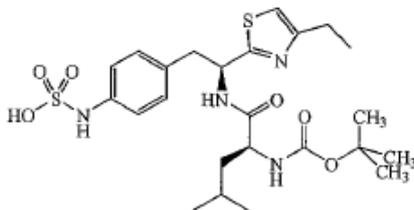
Preparación de ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico (17): Se disuelve (S)-1-[(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamino]-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo, 16, (0,219 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10% p/p) y la mezcla se agita a una atmósfera de hidrógeno 2 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (5 ml) y se trata con SO₃-piridina (0,146 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos después de lo cual se añade una solución al 7% de NH₄OH (30 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,148 g del producto deseado como la sal de amonio. ¹H RMN (CD₃OD): δ 7,08 (s, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,28-2,77 (m, 4H), 1,94 (s, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,29 (s, 3H, J = 7,3 Hz), 0,83 (s, 6H).

Los siguientes son ejemplos adicionales no limitantes del segundo aspecto de la Categoría IV de la presente divulgación.

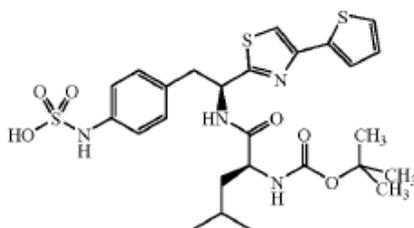


Ácido (S)-4-[(S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico (ácido (S)-4-[(S)-2-[(S)-2-(terc-

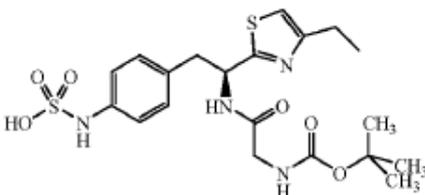
butoxicarbonil)acetamida]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenil-sulfámico): ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,09-6,91 (m, 5H), 5,30 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,60-2,64 (m, 6H), 1,34 (s, 9H), 1,16 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).



- 5 Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,19-7,00 (m, 4H), 5,50-5,40 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,32 (1H, A de ABX, $J = 7,5$, 18Hz), 3,12 (1H, B de ABX, $J = 8,1$, 13,8Hz), 2,79 (c, 2H, $J = 7,8$, 14,7Hz), 1,70-1,55 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,33 (t, 3H, $J = 2,7$ Hz), 0,92 (c, 6H, $J = 6$, 10,8Hz).

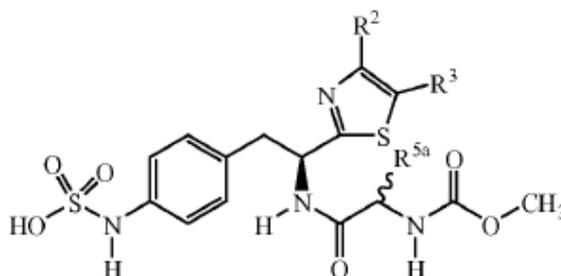


- 10 Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,06 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,15 (t, 1H, $J = 0,6$ Hz), 7,09-6,98 (m, 6H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,48-1,33 (m, 10H), 0,95-0,89 (m, 6H).



Ácido (*S*)-4-{2-[2-(*tert*-butoxicarbonil)acetamida]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}-fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,09-6,91 (m, 5H), 5,30 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,60-2,64 (m, 6H), 1,34 (s, 9H), 1,16 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

- 15 Una realización adicional de la Categoría IV se refiere a inhibidores que tienen la fórmula:



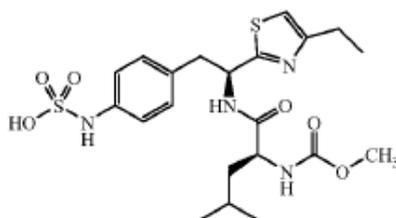
en la que las unidades R y las unidades R^{5a} se describen adicionalmente en la Tabla VII.

TABLA VII

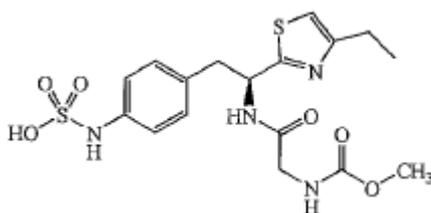
N.º	R	R^{5a}
G151	tiazol-2-ilo	hidrógeno
G152	4-metiltiazol-2-ilo	hidrógeno

N.º	R	R ^{5a}
G153	4-etiltiazol-2-ilo	hidrógeno
G154	4-propiltiazol-2-ilo	hidrógeno
G155	4- <i>iso</i> -propiltiazol-2-ilo	hidrógeno
G156	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	hidrógeno
G157	4-butiltiazol-2-ilo	hidrógeno
G158	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	hidrógeno
G159	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	hidrógeno
G160	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	hidrógeno
G161	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	hidrógeno
G162	4-feniltiazol-2-ilo	hidrógeno
G163	tiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
G164	4-metiltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
G165	4-etiltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
G166	4-propiltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
G167	4- <i>iso</i> -propiltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
G168	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
G169	4-butiltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
G170	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
G171	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
G172	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
G173	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
G174	4-feniltiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo
G175	4-(tiofen-2-il)tiazol-2-ilo	(<i>S</i>)- <i>iso</i> -propilo

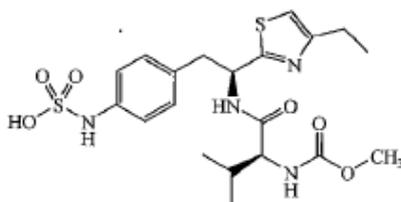
Los compuestos incluidos dentro de esta realización de la Categoría IV pueden hacerse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema V y descrito en el Ejemplo 6 sustituyendo el carbamato de metilo por el reactivo Boc-protégido. Los siguientes son ejemplos no limitantes de esta realización.



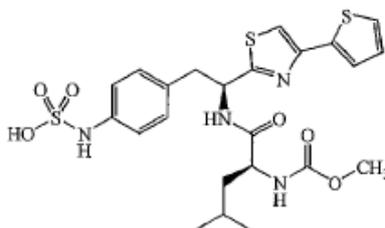
- 5 ácido 4-((*S*)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-4-metilpentanamido]etil)fenilsulfámico (ácido 4-((*S*)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(*S*)-2-(metoxicarbonil)-4-metilpentan-amido]etil)fenilsulfámico): ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,12-7,03 (m, 5H), 6,84 (d, 1H, *J* = 8,4Hz), 5,40 (t, 1H, *J* = 5,7Hz), 4,16 (t, 1H, *J* = 6,3Hz), 3,69 (s, 3H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,29-3,27 (m, 1H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,81 (c, 2H, *J* = 3,9, 11,2Hz), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,48-1,43 (m, 2H), 1,31 (t, 3H, *J* = 4,5Hz), 0,96-0,90 (m, 6H).



- 5 Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(metoxicarbonilamino)acetamido]etil}-fenilsulfámico (ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(metoxicarbonil)acetamido]etil}-fenilsulfámico): $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD): δ 7,12-7,07 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 5,42 (t, 1H, $J = 5,7$ Hz), 3,83-3,68 (c, 2H, $J = 11,4$ Hz), 3,68 (s, 3H), 3,34-3,04 (m, 2H), 2,83-2,76 (c, 2H, $J = 7,8$ Hz), 1,31 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

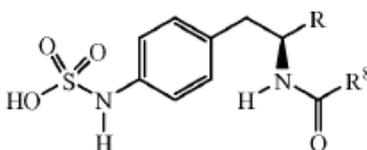


- 10 Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(metoxicarbonilamino)acetamido]etil}-fenilsulfámico (Ácido 4-[(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-metilbutanamido]etil]fenilsulfámico): $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD) δ 8,56 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,09 (s, 4H), 7,03 (s, 1H), 5,26-5,20 (m, 1H), 3,90 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 3,70 (s, 3H), 3,30 (1H, A de ABX, oscurecido por disolvente), 3,08 (1H, B de ABX, $J = 9,9$, 9Hz), 2,79 (c, 2H, $J = 11,1$, 7,2Hz), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,31 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 0,88 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,79-0,75 (m, 1H).



- 15 Ácido 4-[(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-4-metilpentanamido]etil]fenilsulfámico (Ácido 4-[(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-4-metilpentanamido]etil]fenilsulfámico): $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD) δ 8,22 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,62-7,57 (m, H), 7,15 (t, 1H, $J = 0,6$ Hz), 7,10-6,97 (m, 4H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,22 (1H, A de ABX, $J = 6,9$, 13,5Hz), 3,11 (1H, B de ABX, $J = 7,8$, 13,6Hz), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,50-1,45 (m, 2H), 0,95-0,88 (m, 6H).

La Categoría IV de la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



- 20 en la que R es un tiofen-2-ilo sustituido o sin sustituido o una unidad tiofen-4-ilo y los ejemplos no limitantes de R² se describen adicionalmente en la Tabla VIII.

TABLA VIII

N.º	R	R ⁸
H176	tiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H177	4-metiltiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H178	4-etiltiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃

ES 2 675 891 T3

N.º	R	R ⁸
H179	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H180	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H181	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H182	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H183	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H184	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H185	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H186	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H187	4-feniltiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H188	4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H189	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H190	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H191	4-(tiofen-2-il)tiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H192	tiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H193	4-metiltiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H194	4-etiltiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H195	4-ciclopropiltiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H196	4- <i>terc</i> -butiltiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H197	4-ciclohexiltiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H198	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H199	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H200	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H201	4,5-dimetiltiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H202	4-metil-5-etiltiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H203	4-feniltiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H204	4-(4-clorofenil)tiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H205	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H206	4-metil-5-feniltiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H207	4-(tiofen-2-il)tiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
H208	tiazol-2-ilo	-OCH ₃
H209	4-metiltiazol-2-ilo	-OCH ₃
H210	4-etiltiazol-2-ilo	-OCH ₃
H211	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	-OCH ₃
H212	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	-OCH ₃

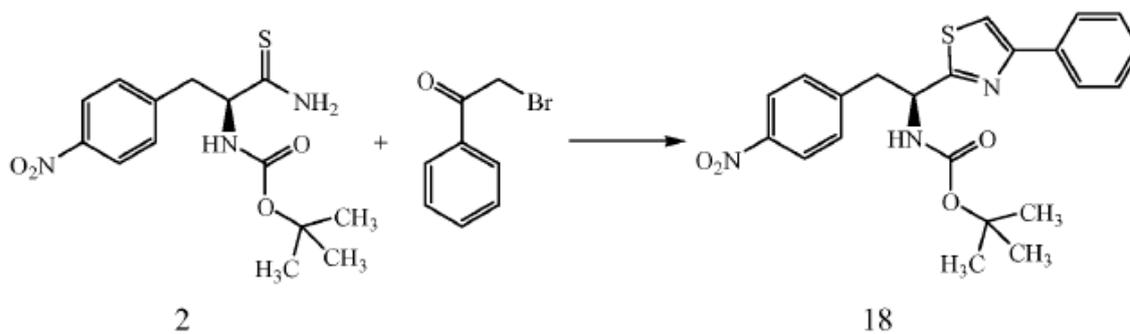
ES 2 675 891 T3

N.º	R	R ⁸
H213	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	-OCH ₃
H214	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	-OCH ₃
H215	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-ilo	-OCH ₃
H216	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-2-ilo	-OCH ₃
H217	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	-OCH ₃
H218	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	-OCH ₃
H219	4-feniltiazol-2-ilo	-OCH ₃
H220	4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo	-OCH ₃
H221	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo	-OCH ₃
H222	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	-OCH ₃
H223	4-(tiofen-2-il)tiazol-2-ilo	-OCH ₃
H224	tiazol-4-ilo	-OCH ₃
H225	4-metiltiazol-4-ilo	-OCH ₃
H226	4-etiltiazol-4-ilo	-OCH ₃
H227	4-ciclopropiltiazol-4-ilo	-OCH ₃
H228	4- <i>terc</i> -butiltiazol-4-ilo	-OCH ₃
H229	4-ciclohexiltiazol-4-ilo	-OCH ₃
H230	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-ilo	-OCH ₃
H231	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-4-ilo	-OCH ₃
H232	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-4-ilo	-OCH ₃
H233	4,5-dimetiltiazol-4-ilo	-OCH ₃
H234	4-metil-5-etiltiazol-4-ilo	-OCH ₃
H235	4-feniltiazol-4-ilo	-OCH ₃
H236	4-(4-clorofenil)tiazol-4-ilo	-OCH ₃
H237	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-4-ilo	-OCH ₃
H238	4-metil-5-feniltiazol-4-ilo	-OCH ₃
H239	4-(tiofen-2-il)tiazol-4-ilo	-OCH ₃
H240	tiazol-2-ilo	-CH ₃
H241	4-metiltiazol-2-ilo	-CH ₃
H242	4-etiltiazol-2-ilo	-CH ₃
H243	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	-CH ₃
H244	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	-CH ₃
H245	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	-CH ₃
H246	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	-CH ₃

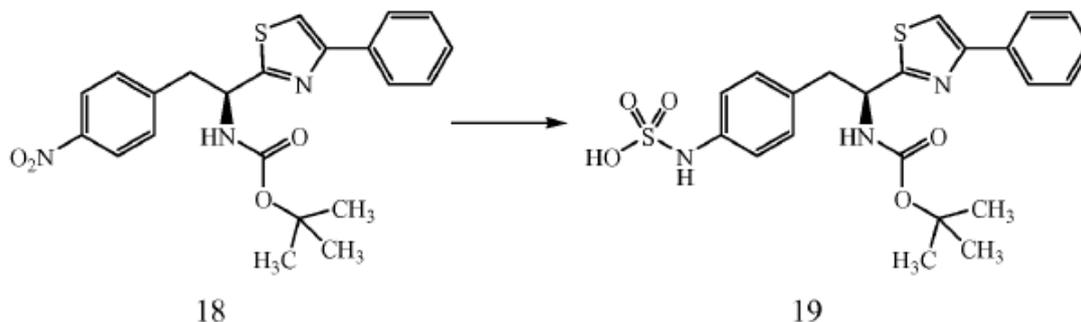
N.º	R	R ⁸
H247	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-ilo	-CH ₃
H248	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-2-ilo	-CH ₃
H249	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	-CH ₃
H250	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	-CH ₃
H251	4-feniltiazol-2-ilo	-CH ₃
H252	4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo	-CH ₃
H253	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo	-CH ₃
H254	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	-CH ₃
H255	4-(tiofen-2-il)tiazol-2-ilo	-CH ₃
H256	tiazol-4-ilo	-CH ₃
H257	4-metiltiazol-4-ilo	-CH ₃
H258	4-etiltiazol-4-ilo	-CH ₃
H259	4-ciclopropiltiazol-4-ilo	-CH ₃
H260	4- <i>terc</i> -butiltiazol-4-ilo	-CH ₃
H261	4-ciclohexiltiazol-4-ilo	-CH ₃
H262	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-ilo	-CH ₃
H263	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-4-ilo	-CH ₃
H264	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-4-ilo	-CH ₃
H265	4,5-dimetiltiazol-4-ilo	-CH ₃
H266	4-metil-5-etiltiazol-4-ilo	-CH ₃
H267	4-feniltiazol-4-ilo	-CH ₃
H268	4-(4-clorofenil)tiazol-4-ilo	-CH ₃
H269	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-4-ilo	-CH ₃
H270	4-metil-5-feniltiazol-4-ilo	-CH ₃
H271	4-(tiofen-2-il)tiazol-4-ilo	-CH ₃

Los compuestos incluidos dentro de la Categoría IV de la presente divulgación pueden prepararse por el procedimiento descrito en VI y se describen en el Ejemplo 7 en el presente documento a continuación.

Esquema VI



Reactivos y condiciones: (a)(i) CH₃CN; reflujo, 1,5 h.
(ii) BOC₂O, piridina, CH₂Cl₂; ta, 2 h.



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

5

EJEMPLO 7

Éster *terc*-butílico del ácido [1-(*S*)-(feniltiazol-2-il)-2-(4-sulfoaminofenil)etil]-carbámico (19)

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(*S*)-(4-feniltiazol-2-il)etil]-carbámico (18): Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(*S*)-tiocarbamoetil]-carbámico, 2, (0,343 g, 1,05 mmol), 2-bromoacetofenona (0,231 g, 1,15 mmol), en CH₃CN (5 ml) se calienta a reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se disuelve de nuevo en CH₂Cl₂ y después se añaden piridina (0,24 ml, 3,0 mmol) y Boc₂O (0,24 ml, 1,1 mmol). La reacción se agita durante 2 horas y se añade éter dietílico a la solución y el precipitado que se forma se elimina por filtración. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para dar un residuo que se purificó sobre sílice para proporcionar 0,176 g (39%) del producto deseado ESI+ MS 426 (M+1).

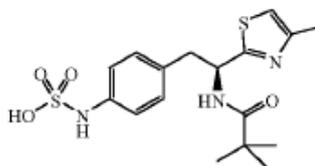
15

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido [1-(*S*)-(feniltiazol-2-il)-2-(4-sulfoaminofenil)etil]-carbámico (19): Se disuelve éster *terc*-butílico del ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(*S*)-(4-feniltiazol-2-il)etil]-carbámico, 18, (0,176 g, 0,41 mmol) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10% p/p) y la mezcla se agita a una atmósfera de hidrógeno 12 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO₃-piridina (0,195 g, 1,23 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos después de lo cual se añade una solución al 7% de NH₄OH (10 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,080 g del producto deseado como la sal de amonio. ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,93 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 3H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 3H), 5,13-5,18 (m, 1H), 3,40 (dd, J = 4,5 y 15,0 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 9,6 y 14,1 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H).

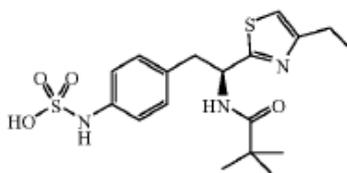
20

25

Los siguientes son ejemplos adicionales no limitantes de la Categoría IV de la presente divulgación.

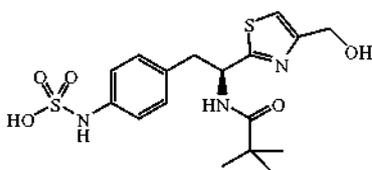


Ácido (*S*)-4-(2-(4-metiltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ¹H RMN (CD₃OD): δ 7,31 (s, 4H), 7,20 (s, 1H), 5,61-5,56 (m, 1H), 3,57-3,22 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

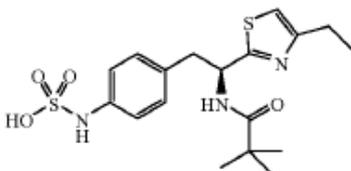


30

Ácido (*S*)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12-7,14 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 5,38-5,46 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 10,2 y 13,8 Hz, 1H), 2,79 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,13 (s, 9H).

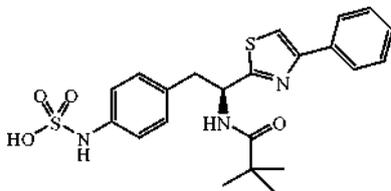


Ácido (S)-4-(2-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,29-5,37 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,30 (dd, J = 4,8 y 13,5 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 10,5 y 13,5 Hz, 1H), 0,93 (s, 9H).

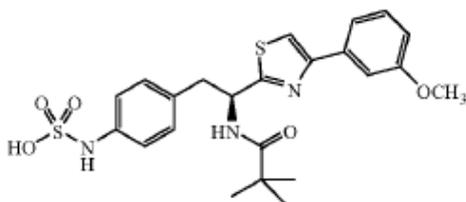


5

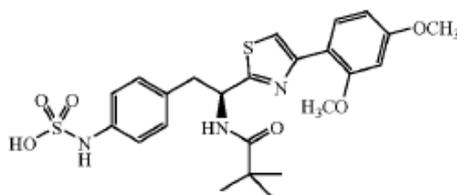
Ácido (S)-4-(2-(4-(etoxicarbonil)tiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 8,30 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (s, 4H), 5,41-5,49 (m, 1H), 4,41 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,43 (dd, J = 5,1 y 13,8 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 5,7 y 9,9 Hz, 1H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,14 (s, 9H).



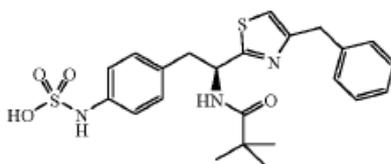
10 Ácido (S)-4-(2-(4-feniltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,94-8,01 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,32-7,47 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 3H), 5,48-5,55 (m, 1H), 3,50 (dd, J = 5,1 y 14,1 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 10,2 y 14,1 Hz, 1H), 1,17 (s, 9H).



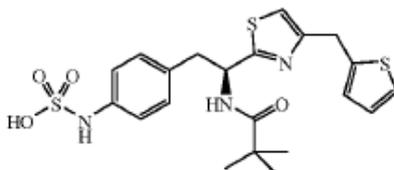
15 Ácido 4-((S)-2-(4-(3-metoxifenil)tiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,96-7,93 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,51-7,49 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,14 (s, 4H), 6,92-6,90 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 5,50 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,50-3,13 (m, 2H), 1,15 (s, 9H).



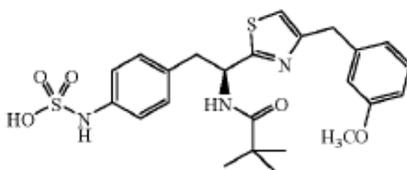
20 Ácido 4-((S)-2-(4-(2,4-dimetoxifenil)tiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,11-8,09 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,96-7,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,18-7,16 (m, 4H), 6,67-6,64 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,55-5,47 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,52-3,13 (m, 2H), 1,17 (s, 9H).



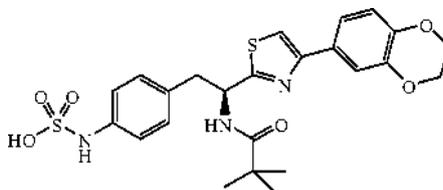
Ácido (S)-4-(2-(4-benciltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,85 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,38-7,20 (m, 4H), 7,11-7,02 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,42-5,37 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,13-3,08 (m, 2H), 1,13 (s, 9H).



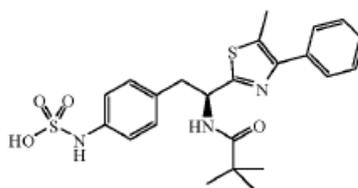
5 Ácido (S)-4-(2-pivalamido-2-(4-(tiofen-2-ilometil)tiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,88-7,85 (d, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,45-5,38 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,13-3,05 (m, 2H), 1,13 (2, 9H).



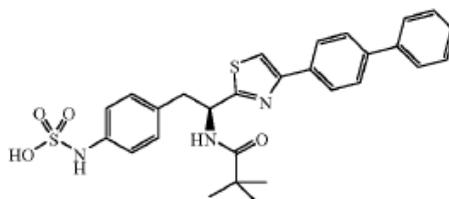
10 Ácido (S)-4-(2-(4-(3-metoxibencil)tiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,85 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 6,90-6,79 (m, 2H), 5,45-5,40 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,12-3,08 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).



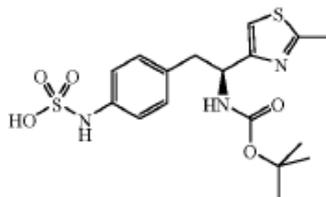
Ácido 4-((S)-2-(4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)-fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,53 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42-7,40 (d, 1H, $J = 8,4\text{ Hz}$), 7,19-7,15 (m, 4H), 6,91-6,88 (d, 2H, $J = 8,4\text{ Hz}$), 5,51-5,46 (m, 1H), 4,30 (s, 4H), 3,51-3,12 (m, 2H), 1,16 (s, 9H).



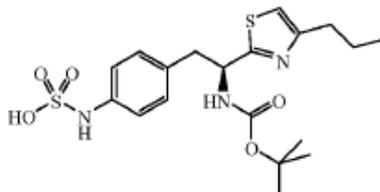
15 Ácido (S)-4-(2-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,63-7,60 (d, 2H, $J = 7,1\text{ Hz}$), 7,49-7,35 (m, 3H), 7,14 (s, 4H), 5,43-5,38 (m, 1H), 3,42-3,09 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,14 (s, 9H).



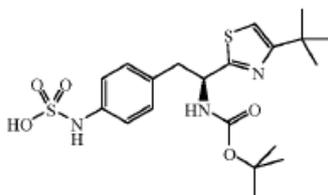
20 Ácido (S)-4-(2-(4-(bifen-4-il)tiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,04-8,01 (m, 2H), 7,72-7,66 (m, 5H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,15 (s, 4H), 5,50 (t, 1H, $J = 5,0\text{ Hz}$), 3,57-3,15 (d, 2H), 1,16 (s, 9H).



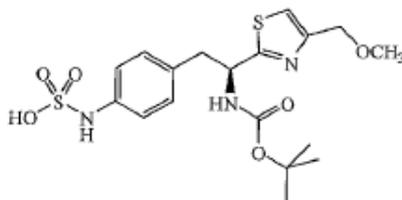
Ácido (S)-4-(2-*terc*-butoxicarbonil-2-(2-metiltiazol-4-il)-fenil)sulfámico. ^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 6,99-7,002(m, 4H), 6,82 (s, 1H), 2,26 (dd, $J = 13,8$ y 7,2 Hz, 1H), 2,76 (dd, $J = 13,8$ y 7,2 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,17 (s, 9H).



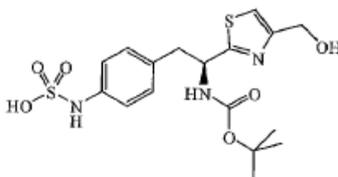
- 5 Ácido (S)-4-(2-*terc*-butoxicarbonil)-2-(4-propiltiazol-2-il)etil)-fenil)sulfámico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,18-7,02 (m, 5H), 5,06-5,03 (m, 1H), 3,26 (dd, $J=13,8$, 4,8 Hz, 1H), 2,95 (dd, $J=13,8$, 9,3 Hz, 1H), 2,74 (dd, $J=15,0$, 7,2 Hz, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,40 (s, 7H), 1,33 (s a, 2H), 0,988 (t, $J = 7,5$ Hz 3H).



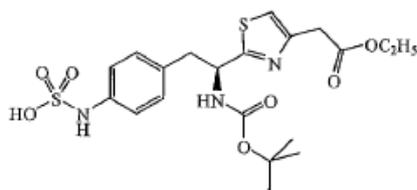
- 10 Ácido (S)-4-(2-*terc*-butoxicarbonil)-2-(4-*terc*-butiltiazol-2-il)etil)-fenil)sulfámico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,12 (s, 4H), 7,01 (s, 1H), 5,11-5,06 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 1,42 (s, 8H), 1,38 (s, 9H), 1,32 (s, 1H).



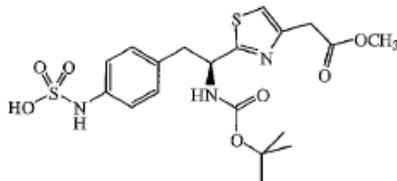
Ácido (S)-4-(2-*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(4-(metoximetil)tiazol-2-il)etil)-fenil)sulfámico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,36 (s, 1H), 7,14-7,05 (m, 4H), 5,06 (dd, $J=9,0$, 5,1 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,97 (dd, $J=13,8$, 9,9 Hz, 1H), 1,47-1,31 (m, 9H).



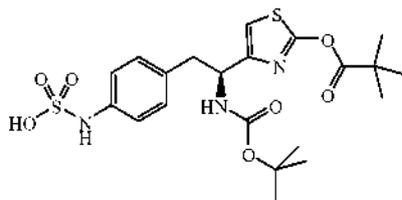
- 15 Ácido (S)-4-(2-*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(4-(2-hidroximetil)tiazol-2-il)etil)-fenil)sulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,22-7,25 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 4H), 5,00-5,09 (m, 1H), 4,32-4,35 (m, 1H), 3,87 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 2,98 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).



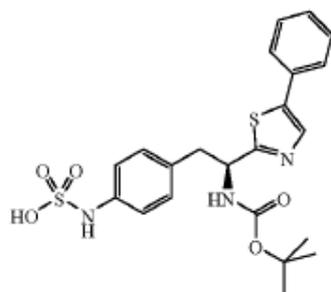
5 Ácido (S)-4-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-(2-etoxi-2-oxoetil)-tiazol-2-il)-etil)fenilsulfámico Ácido (S)-4-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-(2-etoxi-2-oxoetil)-tiazol-2-il)-etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,29 (s, 1H), 7,09-7,16 (m, 4H), 5,04-5,09 (m, 1H), 4,20 (c, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,30 (dd, $J=4,8$ y 14,1 HZ, 1H), 2,97 (dd, $J=9,6$ Hz y 13,8 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,29 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).



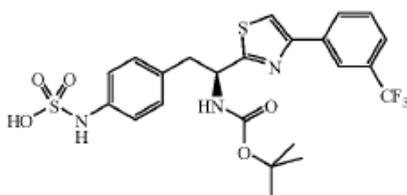
Ácido (S)-4-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-(2-metoxi-2-oxoetil)tiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,31 (s, 1H), 7,01-7,16 (m, 4H), 5,04-5,09 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,29 (dd, $J=5,1$ y 13,8 Hz, 1H), 2,99 (dd, $J=9,3$ y 13,8 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H).



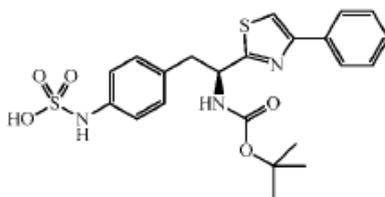
10 Ácido (S)-4-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(2-(pivaloiloxi)tiazol-4-il)etil)-fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 6,95 (s, 4H), 6,63 (s, 1H), 2,94 (dd, $J=13,5$ y 4,8 Hz, 1H), 2,75 (dd, $J=13,5$ y 4,8 Hz, 1H), 1,16 (s, 9H), 1,13 (s, 9H).



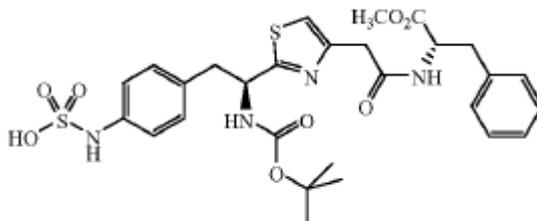
15 Ácido (S)-4-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(5-feniltiazol-2-il)etil)-fenil sulfámico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,98 (s, 1H), 7,62 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,46-7,35 (m, 4H), 7,14 (s, 4H), 5,09 (s a, 1H), 3,07-2,99 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).



Ácido 4-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)etil)fenil sulfámico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,28 (s, 1H), 8,22-8,19 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (d, $J=5,1$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,15 (s, 4H), 5,17-5,14 (m, 1H), 3,43-3,32 (m, 1H), 3,05 (dd, $J=14,1, 9,6$ Hz, 1H), 1,42 (s, 9H).

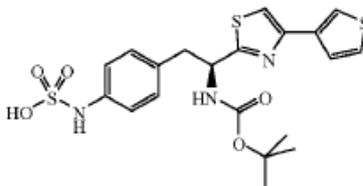


Ácido (S)-4-(2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-2-(4-feniltiazol-2-il)etil)-fenil sulfámico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,98 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,46-7,35 (m, 4H), 7,14 (s, 4H), 5,09 (s a, 1H), 3,07-2,99 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

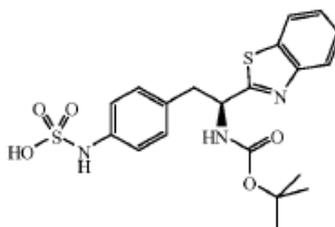


- 5 Éster metílico del ácido (S,S)-2-(2-{2-[2-*tert*-butoxycarbonylamino-2-(4-sulfamoylphenyl)etil]tiazol-4-il}acetilamido)-3-fenilpropiónico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH-d_4) δ 6,85-6,94 (m, 9H), 6,64 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,54-4,58 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 2,80-2,97 (m, 1H), 2,64-2,78 (m, 1H), 1,12 (s, 9H).

- 10 Éster *tert*-butílico del ácido (S)-[1-{1-Oxo-4-[2-(1-fenil-1H-tetrazol-5-sulfonil)etil]-1H-1 λ^4 -tiazol-2-il}]-2-(4-sulfamoyl-fenil)-etil]-carbámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,22-7,75 (m, 2H), 7,62-7,69 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,10-7,20 (m, 5H), 5,25 (m, 1H), 4,27-4,36 (m, 1H), 4,11-4,21 (m, 1H), 3,33-3,44 (m, 4H), 2,84-2,90 (m, 1H), 1,33 (s, 9H).



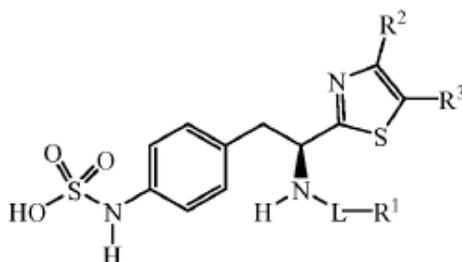
Ácido 4-((S)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-2-(4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il)etil)fenil sulfámico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,84 (dd, $J = 3,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,47 (dd, $J = 4,8, 3,0$ Hz, 1H), 7,15 (s, 4H), 5,15-5,10 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,01 (dd, $J = 14,1, 9,6$ Hz, 1H), 1,42 (s, 8H), 1,32 (s, 1H).



- 15 Ácido (S)-4-(2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,86-7,82 (m, 2H), 7,42 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 7,33 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,02 (s, 4H), 5,10-5,05 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 2H), 1,29 (s, 9H).

Ácido (S)-4-(2-*tert*-butoxycarbonylamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)-fenilsulfámico ^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 6,99-7,002(m, 4H), 6,82 (s, 1H), 2,26 (dd, $J = 13,8$ y $7,2$ Hz, 1H), 2,76 (dd, $J = 13,8$ y $7,2$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,17 (s, 9H).

- 20 El primer aspecto de la Categoría V de la presente divulgación se refiere a compuestos de 2-(tiazol-2-ilo) que tienen la fórmula:



en donde R¹, R², R³, y L se definen adicionalmente en el presente documento en la Tabla IX en el presente documento a continuación.

TABLA IX

N.º	L	R ¹	R ²	R ³
I272	-C(O)CH ₂ -	fenilo	-CH ₃	-H
I273	-C(O)CH ₂ -	2-fluorofenilo	-CH ₃	-H
I274	-C(O)CH ₂ -	3-fluorofenilo	-CH ₃	-H
I275	-C(O)CH ₂ -	4-fluorofenilo	-CH ₃	-H
I276	-C(O)CH ₂ -	2,3-difluorofenilo	-CH ₃	-H
I277	-C(O)CH ₂ -	3,4-difluorofenilo	-CH ₃	-H
I278	-C(O)CH ₂ -	3,5-difluorofenilo	-CH ₃	-H
I279	-C(O)CH ₂ -	2-clorofenilo	-CH ₃	-H
I280	-C(O)CH ₂ -	3-clorofenilo	-CH ₃	-H
I281	-C(O)CH ₂ -	4-clorofenilo	-CH ₃	-H
I282	-C(O)CH ₂ -	2,3-diclorofenilo	-CH ₃	-H
I283	-C(O)CH ₂ -	3,4-diclorofenilo	-CH ₃	-H
I284	-C(O)CH ₂ -	3,5-diclorofenilo	-CH ₃	-H
I285	-C(O)CH ₂ -	2-hidroxifenilo	-CH ₃	-H
I286	-C(O)CH ₂ -	3-hidroxifenilo	-CH ₃	-H
I287	-C(O)CH ₂ -	4-hidroxifenilo	-CH ₃	-H
I288	-C(O)CH ₂ -	2-metoxifenilo	-CH ₃	-H
I289	-C(O)CH ₂ -	3-metoxifenilo	-CH ₃	-H
I290	-C(O)CH ₂ -	4-metoxifenilo	-CH ₃	-H
I291	-C(O)CH ₂ -	2,3-dimetoxifenilo	-CH ₃	-H
I292	-C(O)CH ₂ -	3,4-dimetoxifenilo	-CH ₃	-H
I293	-C(O)CH ₂ -	3,5-dimetoxifenilo	-CH ₃	-H
I294	-C(O)CH ₂ -	fenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I295	-C(O)CH ₂ -	2-fluorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I296	-C(O)CH ₂ -	3-fluorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I297	-C(O)CH ₂ -	4-fluorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H

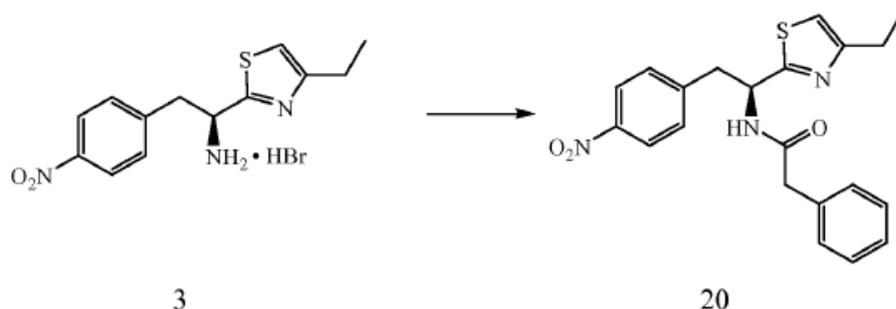
ES 2 675 891 T3

N.º	L	R ¹	R ²	R ³
I298	-C(O)CH ₂ -	2,3-difluorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I299	-C(O)CH ₂ -	3,4-difluorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I300	-C(O)CH ₂ -	3,5-difluorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I301	-C(O)CH ₂ -	2-clorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I302	-C(O)CH ₂ -	3-clorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I303	-C(O)CH ₂ -	4-clorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I304	-C(O)CH ₂ -	2,3-diclorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I305	-C(O)CH ₂ -	3,4-diclorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I306	-C(O)CH ₂ -	3,5-diclorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I307	-C(O)CH ₂ -	2-hidroxifenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I308	-C(O)CH ₂ -	3-hidroxifenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I309	-C(O)CH ₂ -	4-hidroxifenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I310	-C(O)CH ₂ -	2-metoxifenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I311	-C(O)CH ₂ -	3-metoxifenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I312	-C(O)CH ₂ -	4-metoxifenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I313	-C(O)CH ₂ -	2,3-dimetoxifenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I314	-C(O)CH ₂ -	3,4-dimetoxifenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I315	-C(O)CH ₂ -	3,5-dimetoxifenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I316	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	fenilo	-CH ₃	-H
I317	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2-fluorofenilo	-CH ₃	-H
I318	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-fluorofenilo	-CH ₃	-H
I319	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-fluorofenilo	-CH ₃	-H
I320	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,3-difluorofenilo	-CH ₃	-H
I321	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,4-difluorofenilo	-CH ₃	-H
I322	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,5-difluorofenilo	-CH ₃	-H
I323	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2-clorofenilo	-CH ₃	-H
I324	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-clorofenilo	-CH ₃	-H
I325	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-clorofenilo	-CH ₃	-H
I326	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,3-diclorofenilo	-CH ₃	-H
I327	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,4-diclorofenilo	-CH ₃	-H
I328	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,5-diclorofenilo	-CH ₃	-H
I329	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2-hidroxifenilo	-CH ₃	-H
I330	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-hidroxifenilo	-CH ₃	-H
I331	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-hidroxifenilo	-CH ₃	-H

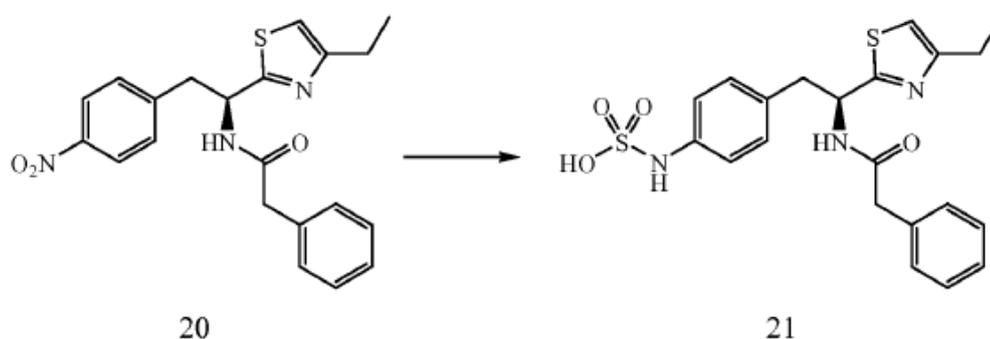
N.º	L	R ¹	R ²	R ³
I332	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2-metoxifenilo	-CH ₃	-H
I333	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metoxifenilo	-CH ₃	-H
I334	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-metoxifenilo	-CH ₃	-H
I335	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,3-dimetoxifenilo	-CH ₃	-H
I336	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,4-dimetoxifenilo	-CH ₃	-H
I337	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,5-dimetoxifenilo	-CH ₃	-H
I338	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	fenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I339	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2-fluorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I340	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-fluorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I341	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-fluorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I342	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,3-difluorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I343	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,4-difluorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I344	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,5-difluorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I345	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2-clorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I346	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-clorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I347	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-clorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I348	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,3-diclorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I349	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,4-diclorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I350	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,5-diclorofenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I351	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2-hidroxifenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I352	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-hidroxifenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I353	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-hidroxifenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I354	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2-metoxifenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I355	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metoxifenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I356	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-metoxifenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I357	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,3-dimetoxifenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I358	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,4-dimetoxifenilo	-CH ₂ CH ₃	-H
I359	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,5-dimetoxifenilo	-CH ₂ CH ₃	-H

Los compuestos incluidos dentro del primer aspecto de la Categoría V de la presente divulgación pueden prepararse por el procedimiento descrito en el Esquema VII y descrito en el Ejemplo 8 en el presente documento a continuación.

Esquema VII



Reactivos y condiciones: (a) C₆H₄CO₂H, EDCI, HOBt, DIPEA, DMF; ta, 18 h.



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

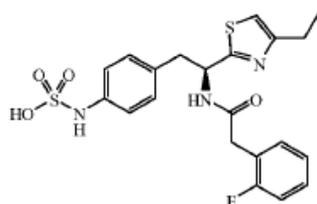
EJEMPLO 8

Ácido {4-[2-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-fenilacetilamido)etil]fenil}sulfámico (21)

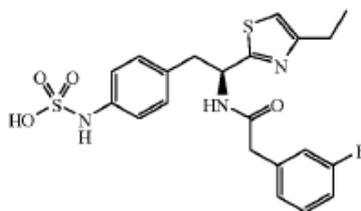
Preparación de *N*-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida (20): A una solución de bromhidrato de 1-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamina, 3, (0,393 g, 1,1 mmol), ácido fenilacético (0,190 g, 1,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,094 g, 0,70 mmol) en DMF (10 ml) a 0°, 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, NaHCO₃ acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina al vacío para proporcionar 0,260 g (rendimiento del 60 %) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. ESI+ MS 396 (M+1).

Preparación de ácido {4-[2-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-fenilacetilamido)etil]-fenil}sulfámico (21): Se disuelve *N*-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida, 20, (0,260 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10% p/p) y la mezcla se agita a una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO₃-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 NH₄OH (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 como la sal de amonio. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,60 (d, 1H, J = 8,1Hz), 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 disolvente), 3,03 (1H, B de ABX, J = 14,1, 9,6Hz), 2,80 (c, 2H, J= 10,5, 7,8Hz) 1,31 (t, 3H, J= 4,6Hz).

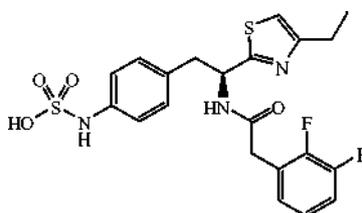
Los siguientes son ejemplos no limitantes del primer aspecto de la Categoría V de la presente divulgación.



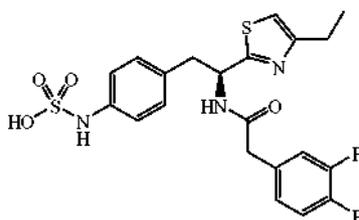
Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(2-fluorofenil)acetamido)etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,65(d, 1H, J = 8,4Hz), 7,29-7,15 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 7H), 5,46-5,42 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 2H), 3,29 (1H), 3,04 (1H, B de ABX, J = 13,8, 9,6Hz), 2,81 (c, 2H, J = 15,6, 3,9Hz), 1,31 (t, 3H, J = 7,8Hz). ^{19}F RMN (CD_3OD) δ 43,64.



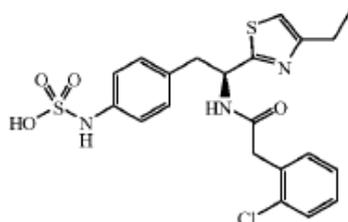
- 5 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-fluorofenil)acetamido)etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,74 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,32 (c, 1H, J = 6,6, 14,2Hz), 7,10-6,91 (m, 8H), 5,47-5,40 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,30 (1H), 3,11 (1H, B de ABX, J = 9,6, 14,1Hz), 2,80 (c, 2H, J = 6,6, 15,1Hz), 1,31 (t, 3H, J = 7,8Hz). ^{19}F RMN δ 47,42.



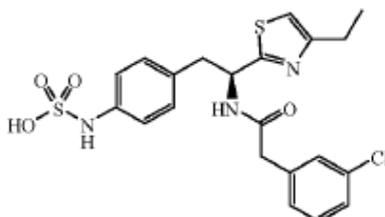
- 10 Ácido (S)-4-(2-(2-(2,3-difluorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,16-7,05 (m, 5H), 6,85-6,80 (m, 1H), 5,48-5,43 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,38 (1H, A de ABX, oscurecido por disolvente), 3,03 (1H), 2,80 (c, H, J = 15,1, 7,8Hz), 1,31 (t, 3H, J = 7,5Hz).



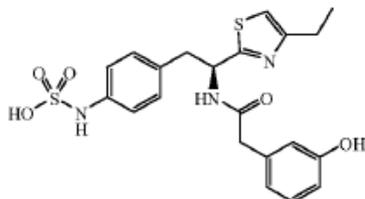
- 15 Ácido (S)-4-(2-(2-(2-(3,4-difluorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,75 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,23-7,04 (m, 6H), 6,88-6,84 (m, 1H), 5,44-5,40 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,34 (1H), 3,02 (1H, B de ABX, J = 14,1, 9,9Hz), 2,80 (c, 2H, J = 15,1, 7,8Hz), 1,31 (t, 1H, J = 7,5Hz). ^{19}F RMN (CD_3OD) δ 22,18, 19,45.



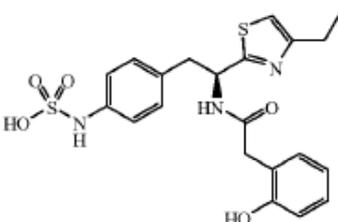
Ácido (S)-4-(2-(2-(2-(2-clorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,39-7,36 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,15-6,98 (m, 5H), 5,49-5,44 (m, 1H), 3,69 (d, 2H, J = 11,7Hz), 3,32 (1H), 3,04 (1H, B de ABX, J = 9,3, 13,9Hz), 2,80 (c, 2H, J = 7,8, 15,3Hz), 1,31 (t, 3H, J = 7,5Hz).



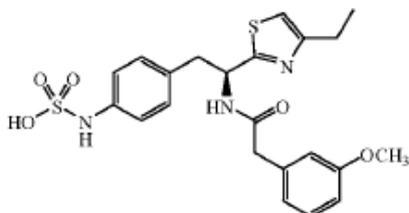
Ácido (S)-4-(2-(2-(3-clorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,33-7,23 (m, 3H), 7,13-7,03 (m, 5H), 5,43 (c, 1H, $J = 5,1, 9,6\text{Hz}$), 3,51 (s, 2H), 3,29 (1H), 3,03 (1H, B de ABX, $J = 9,9, 14,1\text{Hz}$), 2,80 (c, 2H, $J = 7,5, 15\text{Hz}$), 1,31 (t, 3H, $J = 7,8\text{Hz}$).



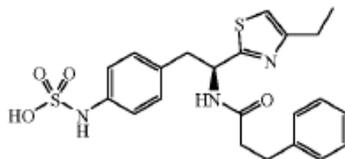
- 5 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-hidroxifenil)acetamido)etil)-fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,16-7,08 (m, 3H), 7,03-7,00 (m, 3H), 6,70-6,63 (m, 2H), 5,42-5,40 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,28 (1H, A de ABX, oscurecido por disolvente), 3,04 (B de ABX, $J = 14,1, 9,6\text{Hz}$), 2,89 (c, 2H, $J = 15, 7,5\text{Hz}$), 1,31 (t, 3H, $J = 7,5\text{Hz}$).



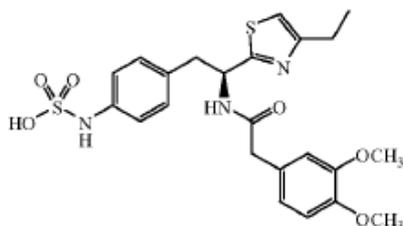
- 10 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(2-metoxifenil)acetamido)etil)-fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,00 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,26 (t, 1H, $J = 13,2\text{Hz}$), 7,09-7,05 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 6,91-6,89 (m, 4H), 5,44-5,39 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,26 (1H, A de ABX, $J = 14,1, 5,1\text{Hz}$), 3,06 (1H B de ABX, $J = 13,8, 8,4\text{Hz}$), 2,80 (c, 2H, $J = 8,1, 15,6\text{Hz}$), 1,31 (t, 3H, $J = 1,2\text{Hz}$).



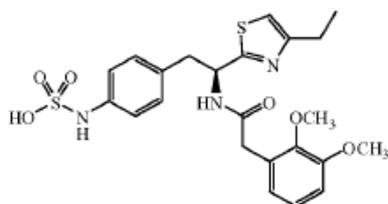
- 15 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-metoxifenil)acetamido]etil)-fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,58 (d, 1H, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,21 (t, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,12-7,02 (m, 4H), 6,81 (s, 2H), 6,72 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 5,45-5,40 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,29 (1H, A de ABX, oscurecido por disolvente), 3,08 (1H, B de ABX, $J = 11,8, 5,1\text{Hz}$), 2,80 (c, 2H, $J = 15, 7,5\text{Hz}$), 1,31 (t, 3H, $J = 6,6\text{Hz}$).



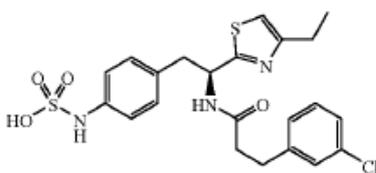
- 20 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-fenilpropanamido)etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,56 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,25-6,98 (m, 9H), 5,43-5,38 (m, 1H), 3,26 (1H, A de ABX, $J = 14,1, 9,6\text{Hz}$), 2,97 (1H, B de ABX, $J = 10,9, 3\text{Hz}$), 2,58-2,76 (m, 3H), 2,98 (c, 2H, $J = 13,8, 7,2\text{Hz}$), 1,29 (t, 3H, $J = 8,7\text{Hz}$).



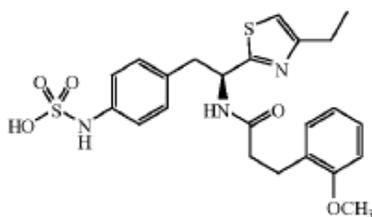
5 Ácido (S)-4-(2-(2-(3,4-dimetoxifenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,12-7,03 (m, 3H), 6,91 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,82 (s, 1H), 6,66 (d, 1H, $J = 2,1\text{Hz}$), 6,63 (d, 1H, $J = 2,1\text{Hz}$), 5,43 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,30 (1H), 3,03 (1H, B de ABX, $J = 14,1, 9,6\text{Hz}$), 2,79 (c, 2H, $J = 15,1, 7,2\text{Hz}$), 1,30 (t, 3H, $J = 7,2\text{Hz}$).



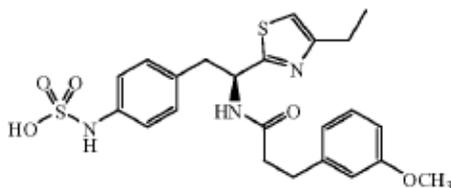
10 Ácido (S)-4-(2-(2-(2,3-dimetoxifenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,31 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,11-6,93 (m, 6H), 6,68 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 5,49-5,40 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,26 (1H, A de ABX, oscurecido por disolvente), 3,06 (1H, B de ABX, $J = 13,9, 9\text{Hz}$), 2,80 (c, 2H, $J = 14,8, 7,5\text{Hz}$), 1,31 (t, 3H, $J = 7,5\text{Hz}$).



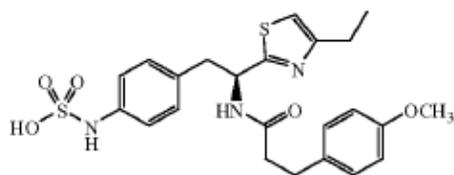
Ácido (S)-4-(2-(3-(3-clorofenil)propanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,27-7,18 (m, 3H), 7,13-7,08 (m, 5H), 7,01 (s, 1H), 5,39 (c, 1H, $J = 5,1, 9,4\text{Hz}$), 3,28 (1H, A de ABX, $J = 5,1, 14,1\text{Hz}$), 2,97 (1H, B de ABX, $J = 9,3, 13,9\text{Hz}$), 2,88-2,76 (m, 4H), 2,50 (t, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 1,31 (t, 3H, $J = 7,8\text{Hz}$).



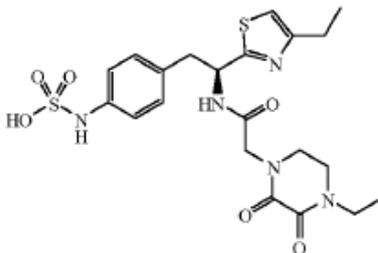
15 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-(2-metoxifenil)propanamido)etil)-fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,18-7,08 (m, 6H), 6,92 (d, 1H, $J = 8,1\text{Hz}$), 6,82 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,25 (1H, A de ABX, $J = 15, 5,4\text{Hz}$), 3,00 (1H, B de ABX, $J = 10,5, 7,5\text{Hz}$), 2,88-2,76 (m, 4H), 2,47 (c, 2H, $J = 9,1, 6\text{Hz}$), 1,31 (t, 3H, $J = 7,8\text{Hz}$).



20 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-(3-metoxifenil)propanamido)etil)-fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 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, $J = 13,9, 5,4\text{Hz}$), 2,98 (1H, B de ABX, $J = 14,1, 9,6\text{Hz}$), 2,86-2,75 (m, 4H), 2,48 (c, 2H, $J = 11,7, 1,2\text{Hz}$), 1,31 (t, 3H, $J = 7,5\text{Hz}$).

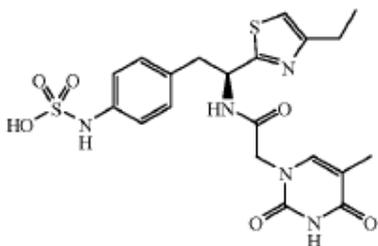


Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-(4-metoxifenil)propanamido)etil)-fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,13-6,99 (m, 7H), 6,82-6,78 (m, 2H), 5,42-5,37 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,23 (1H), 2,97 (1H, B de ABX, $J = 13,3, 11,4\text{Hz}$), 2,83-2,75 (m, 4H), 2,49 (c, 2H, $J = 6,4, 3,3\text{Hz}$), 1,31 (t, 3H, $J = 7,5\text{Hz}$).



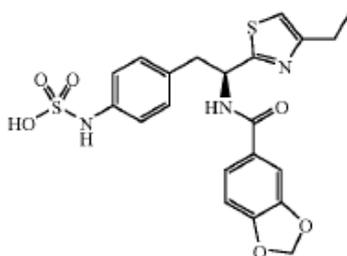
5

Ácido (S)-4-{2-[2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,14 (s, 4H), 7,08 (s, 1H), 5,56-5,51 (m, 1H), 4,34 (d, 2H, $J = 16,2\text{Hz}$), 3,88 (d, 2H, $J = 17,6\text{Hz}$), 3,59-3,40 (m, 3H), 3,26-3,14 (m, 3H), 2,98 (1H, B de ABX, $J = 10,8, 13,9\text{Hz}$), 2,82 (c, 2H, $J = 6,9, 15\text{Hz}$), 1,32 (t, 3H, $J = 7,5\text{Hz}$), 1,21 (t, 3H, $J = 7,2\text{Hz}$).

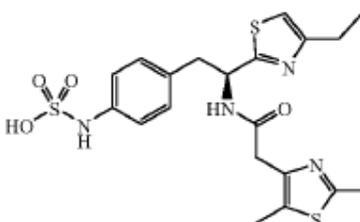


10

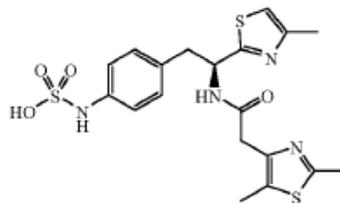
Ácido (S)-4-[2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)acetamido]etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,13 (s, 1H), 7,06-7,02 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 5,42-5,31 (m, 1H), 4,43-4,18 (dd, 2H, $J = 16,5\text{ Hz}$), 3,24-2,93 (m, 2H), 2,74-2,69 (c, 2H, $J = 7,3\text{ Hz}$), 1,79 (s, 3H), 1,22 (t, 3H, $J = 7,5\text{ Hz}$).



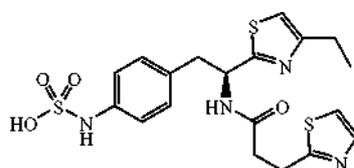
15 Ácido (S)-4-[2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]-fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,25 (d, 1H, $J = 6,5\text{ Hz}$), 7,13 (s, 1H), 7,06 (d, 2H, $J = 8,5\text{ Hz}$), 7,00 (d, 2H, $J = 8,5\text{ Hz}$), 6,91 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, $J = 8,1\text{ Hz}$), 5,90 (s, 2H), 5,48 (c, 1H, $J = 5,0\text{ Hz}$), 3,32-3,24 (m, 2H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,72 (c, 2H, $J = 7,5\text{ Hz}$), 1,21 (t, 3H, $J = 7,5\text{ Hz}$).



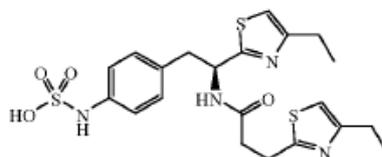
Ácido (S)-4-{2-[2-(2,5-dimetiltiazol-4-il)acetamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}-fenilsulfámico: ¹H RMN (CD₃OD): δ 7,10-7,01 (m, 5H), 5,41 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 3,58 (s, 2H), 3,33-3,01 (m, 2H), 2,82-2,75 (c, 2H, J = 7,5 Hz), 2,59 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, J = 7,5 Hz).



- 5 Ácido (S)-4-{2-[2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)acetamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}-fenilsulfámico: ¹H RMN (CD₃OD): δ 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).

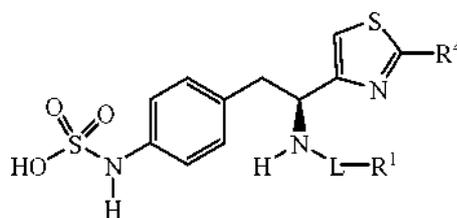


- 10 Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[3-(tiazol-2-il)propanamido]etil} fenil sulfámico: ¹H RMN (CD₃OD): δ 7,67-7,65 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 5,46-5,41 (c, 1H, J = 5,1 Hz), 3,58 (s, 2H), 3,30-3,25 (m, 3H), 3,02-2,67 (m, 5H), 1,31 (t, 3H, J = 7,5 Hz).



Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(4-etiltiazol-2-il)acetamido]etil}-fenil sulfámico: ¹H RMN (CD₃OD): δ 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 El segundo aspecto de la Categoría V de la presente divulgación se refiere a compuestos de 2-(tiazol-4-ilo) que tienen la fórmula:



en donde R¹, R⁴, y L se definen adicionalmente en el presente documento en la Tabla X en el presente documento a continuación.

20

TABLA X

N.º	L	R ¹	R ⁴
J360	-C(O)CH ₂ -	fenilo	metilo
J361	-C(O)CH ₂ -	fenilo	etilo
J362	-C(O)CH ₂ -	fenilo	fenilo
J363	-C(O)CH ₂ -	fenilo	tiofen-2-ilo

N.º	L	R ¹	R ⁴
J364	-C(O)CH ₂ -	fenilo	tiazol-2-ilo
J365	-C(O)CH ₂ -	fenilo	oxazol-2-ilo
J366	-C(O)CH ₂ -	fenilo	isoxazol-3-ilo
J367	-C(O)CH ₂ -	3-clorofenilo	metilo
J368	-C(O)CH ₂ -	3-clorofenilo	etilo
J369	-C(O)CH ₂ -	3-clorofenilo	fenilo
J370	-C(O)CH ₂ -	3-clorofenilo	tiofen-2-ilo
J371	-C(O)CH ₂ -	3-clorofenilo	tiazol-2-ilo
J372	-C(O)CH ₂ -	3-clorofenilo	oxazol-2-ilo
J373	-C(O)CH ₂ -	3-clorofenilo	isoxazol-3-ilo
J374	-C(O)CH ₂ -	3-metoxifenilo	metilo
J375	-C(O)CH ₂ -	3-metoxifenilo	etilo
J376	-C(O)CH ₂ -	3-metoxifenilo	fenilo
J377	-C(O)CH ₂ -	3-metoxifenilo	tiofen-2-ilo
J378	-C(O)CH ₂ -	3-metoxifenilo	tiazol-2-ilo
J379	-C(O)CH ₂ -	3-metoxifenilo	oxazol-2-ilo
J380	-C(O)CH ₂ -	3-metoxifenilo	isoxazol-3-ilo
J381	-C(O)CH ₂ -	3-fluorofenilo	metilo
J382	-C(O)CH ₂ -	3-fluorofenilo	etilo
J383	-C(O)CH ₂ -	3-fluorofenilo	fenilo
J384	-C(O)CH ₂ -	3-fluorofenilo	tiofen-2-ilo
J385	-C(O)CH ₂ -	3-fluorofenilo	tiazol-2-ilo
J386	-C(O)CH ₂ -	3-fluorofenilo	oxazol-2-ilo
J387	-C(O)CH ₂ -	3-fluorofenilo	isoxazol-3-ilo
J388	-C(O)CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	metilo
J389	-C(O)CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	etilo
J390	-C(O)CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	fenilo
J391	-C(O)CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	tiofen-2-ilo
J392	-C(O)CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	tiazol-2-ilo
J393	-C(O)CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	oxazol-2-ilo
J394	-C(O)CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	isoxazol-3-ilo
J395	-C(O)CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	metilo
J396	-C(O)CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	etilo
J397	-C(O)CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	fenilo

ES 2 675 891 T3

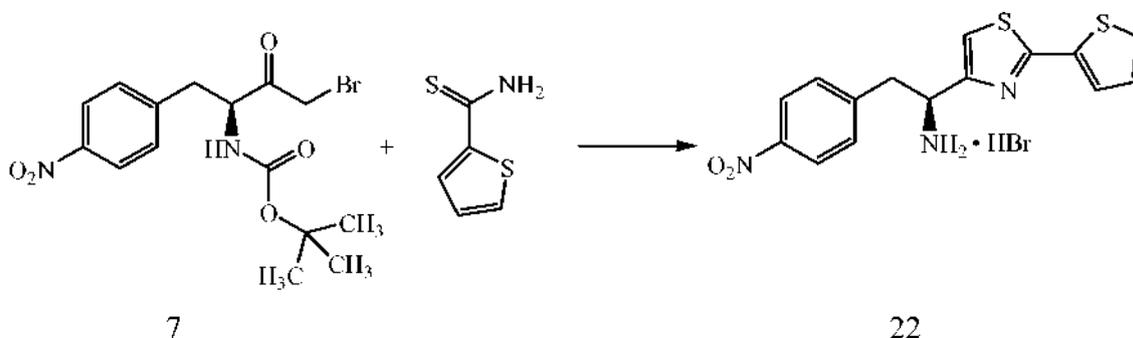
N.º	L	R ¹	R ⁴
J398	-C(O)CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	tiofen-2-ilo
J399	-C(O)CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	tiazol-2-ilo
J400	-C(O)CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	oxazol-2-ilo
J401	-C(O)CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	isoxazol-3-ilo
J402	-C(O)CH ₂ -	4-etiltiazol-2-ilo	metilo
J403	-C(O)CH ₂ -	4-etiltiazol-2-ilo	etilo
J404	-C(O)CH ₂ -	4-etiltiazol-2-ilo	fenilo
J405	-C(O)CH ₂ -	4-etiltiazol-2-ilo	tiofen-2-ilo
J406	-C(O)CH ₂ -	4-etiltiazol-2-ilo	tiazol-2-ilo
J407	-C(O)CH ₂ -	4-etiltiazol-2-ilo	oxazol-2-ilo
J408	-C(O)CH ₂ -	4-etiltiazol-2-ilo	isoxazol-3-ilo
J409	-C(O)CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	metilo
J410	-C(O)CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	etilo
J411	-C(O)CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	fenilo
J412	-C(O)CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	tiofen-2-ilo
J413	-C(O)CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	tiazol-2-ilo
J414	-C(O)CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	oxazol-2-ilo
J415	-C(O)CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	isoxazol-3-ilo
J416	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	fenilo	metilo
J417	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	fenilo	etilo
J418	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	fenilo	fenilo
J419	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	fenilo	tiofen-2-ilo
J420	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	fenilo	tiazol-2-ilo
J421	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	fenilo	oxazol-2-ilo
J422	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	fenilo	isoxazol-3-ilo
J423	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-clorofenilo	metilo
J424	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-clorofenilo	etilo
J425	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-clorofenilo	fenilo
J426	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-clorofenilo	tiofen-2-ilo
J427	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-clorofenilo	tiazol-2-ilo
J428	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-clorofenilo	oxazol-2-ilo
J429	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-clorofenilo	isoxazol-3-ilo
J430	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metoxifenilo	metilo
J431	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metoxifenilo	etilo

N.º	L	R ¹	R ⁴
J432	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metoxifenilo	fenilo
J433	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metoxifenilo	tiofen-2-ilo
J434	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metoxifenilo	tiazol-2-ilo
J435	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metoxifenilo	oxazol-2-ilo
J436	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metoxifenilo	isoxazol-3-ilo
J437	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-fluorofenilo	metilo
J438	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-fluorofenilo	etilo
J439	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-fluorofenilo	fenilo
J440	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-fluorofenilo	tiofen-2-ilo
J441	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-fluorofenilo	tiazol-2-ilo
J442	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-fluorofenilo	oxazol-2-ilo
J443	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-fluorofenilo	isoxazol-3-ilo
J444	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	metilo
J445	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	etilo
J446	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	fenilo
J447	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	tiofen-2-ilo
J448	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	tiazol-2-ilo
J449	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	oxazol-2-ilo
J450	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	isoxazol-3-ilo
J451	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	metilo
J452	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	etilo
J453	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	fenilo
J454	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	tiofen-2-ilo
J455	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	tiazol-2-ilo
J456	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	oxazol-2-ilo
J457	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	isoxazol-3-ilo
J458	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-etiltiazol-2-ilo	metilo
J459	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-etiltiazol-2-ilo	etilo
J460	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-etiltiazol-2-ilo	fenilo
J461	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-etiltiazol-2-ilo	tiofen-2-ilo
J462	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-etiltiazol-2-ilo	tiazol-2-ilo
J463	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-etiltiazol-2-ilo	oxazol-2-ilo
J464	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-etiltiazol-2-ilo	isoxazol-3-ilo
J465	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	metilo

N.º	L	R ¹	R ⁴
J466	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	etilo
J467	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	fenilo
J468	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	tiofen-2-ilo
J469	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	tiazol-2-ilo
J470	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	oxazol-2-ilo
J471	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	isoxazol-3-ilo

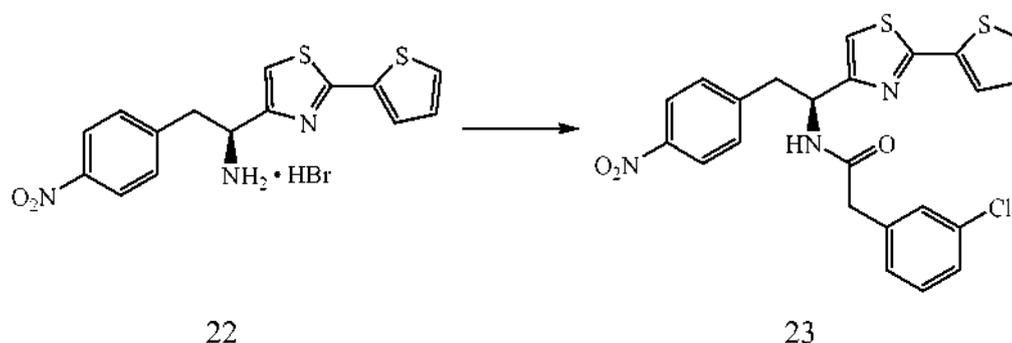
Los compuestos incluidos dentro del segundo aspecto de la Categoría I de la presente divulgación pueden prepararse por el procedimiento descrito en el Esquema II y descrito en el Ejemplo 9 en el presente documento a continuación.

Esquema VIII

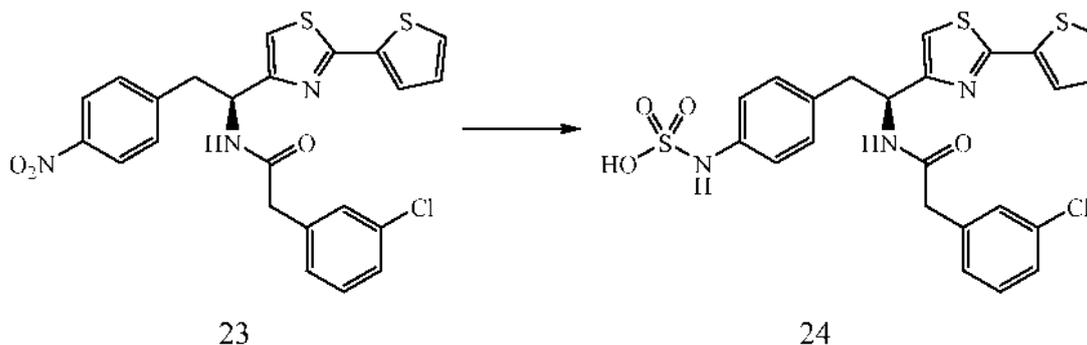


5

Reactivos y condiciones: (a) CH₃CN; reflujo 5 h.



Reactivos y condiciones: (b) (3-Cl)C₆H₄CO₂H, EDCI, HOBt, DIPEA, DMF; ta, 18 h.



10

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

EJEMPLO 9

Ácido 4-((S)-2-(2-(3-clorofenil)acetamido)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico (23)

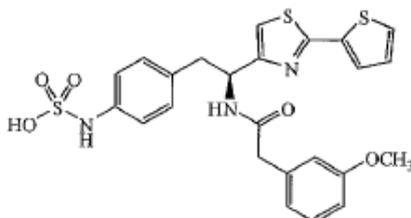
Preparación de sal bromhidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-[(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etanamina (22): Una mezcla de 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo, 7, (7,74 g, 20 mmol), y amida del ácido tiofen-2-carbotioico (3,14 g, 22 mmol) en CH₃CN (200 ml) se calienta a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade éter dietílico (50 ml) a la solución. 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).

Preparación de 2-(3-clorofenil)-N-((S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)acetamida (23): A una solución de 2-(4-nitrofenil)-1-(2-tiofen-2-il)tiazol-4-il]etilamina, 22, (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, NaHCO₃ acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina al vacío para proporcionar 0,290 g (rendimiento del 60 %) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. ESI-MS 482 (M-1).

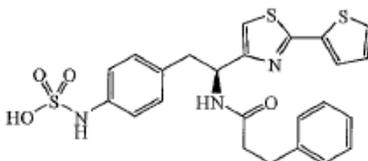
Preparación de ácido (S)-4-(2-(2-(3-clorofenil)acetilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil]fenil)sulfámico (ácido {4-[2-(3-clorofenil)acetilamino]-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil]fenil}sulfámico) (24): Se disuelve 2-(3-clorofenil)-N-((S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)acetamida, 23, (0,290 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10% p/p) y la mezcla se agita a una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO₃-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 NH₄OH.

Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,078 g del producto deseado como la sal de amonio. ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,61 (d, 1H, J = 3,6Hz), 7,58 (d, 1H, J = 5,1Hz), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,18-6,98 (m, 6H), 5,33 (t, 1H, J = 6,6Hz), 3,70 (d, 2H, J = 3,9Hz), 3,23 (1H, A de ABX, J = 6,6, 13,8Hz), 3,07 (1H, B de ABX, J = 8,1, 13,5Hz).

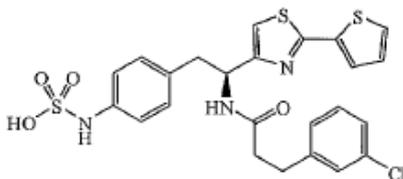
Los siguientes son ejemplos no limitantes de compuestos incluidos dentro del segundo aspecto de la Categoría V de la presente divulgación.



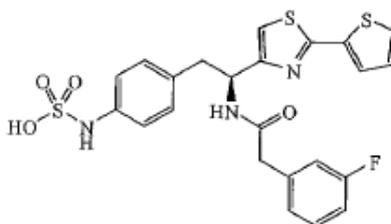
Ácido 4-((S)-2-(2-(3-metoxifenil)acetamido)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)-fenilsulfámico (Ácido 4-((S)-2-(2-(3-metoxifenil)acetamido)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)-fenilsulfámico): ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,35 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,05 (d, 2H, J = 4,2Hz), 6,99 (d, 1H, J = 8,7Hz), 6,81 (d, 1H, J = 7,8Hz), 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, 13,6Hz), 3,06 (1H, B de ABX, J = 8,1, 13,8Hz).



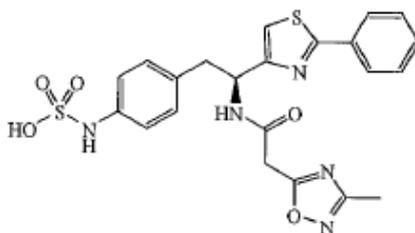
Ácido 4-((S)-2-(3-fenilpropanamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)-fenilsulfámico (Ácido 4-((S)-2-(3-fenilpropanamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)-fenilsulfámico): ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,30 (d, 1H, J = 9Hz), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,26-7,14 (m, 7H), 7,12 (d, 1H, J = 1,5Hz), 7,09 (d, 1H, J = 2,1Hz), 6,89 (s, 1H), 5,28-5,26 (m, 1H), 3,18 (1H, A de ABX, J = 6,2, 13,8Hz), 2,96 (1H, B de ABX, J = 8,4, 13,6Hz).



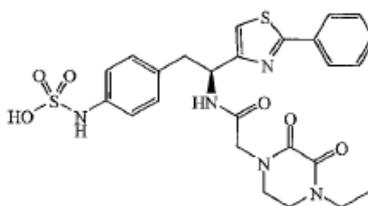
- 5 Ácido 4-((S)-2-(3-(3-clorofenil)propanamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico (Ácido 4-((S)-2-(3-(3-clorofenil)propanamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico): ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,61-7,56 (m, 3H), 7,22-7,14 (m, 6H), 7,08 (d, 1H), 7,00 (d, 1H, $J = 77,5\text{Hz}$), 6,870 (s, 1H), 5,25 (t, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,18 (1H, A de ABX, $J = 6,6, 13,8\text{Hz}$), 2,97 (1H, B de ABX, $J = 7,8, 13,8\text{Hz}$), 2,87 (t, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,51 (t, 2H, $J = 7,2\text{Hz}$).



- Ácido 4-((S)-2-[2-(3-fluorofenil)acetamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,61-7,57 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 2H), 7,08 (t, 1H, $J = 4,5\text{Hz}$), 7,02-6,95 (m, 6H), 5,29 (t, 1H, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,53 (s, 2H), 3,22 (1H, A de ABX, $J = 6,6, 13,9\text{Hz}$), 3,06 (1H, B de ABX, $J = 8,4, 13,6\text{Hz}$).

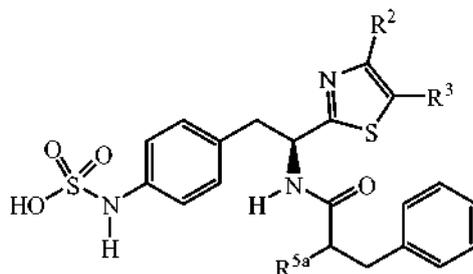


- 10 Ácido (S)-4-([2-[2-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetamido]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,98-7,95 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,09-7,05 (m, 4H), 5,33 (t, 1H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 3,33-3,06 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

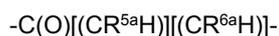


- 15 Ácido 4-((S)-2-[2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,62 (d, 1H, $J = 3\text{Hz}$), 7,58 (d, 1H, $J = 15,6\text{Hz}$), 7,27 (s, 1H), 7,16 (t, 1H, $J = 1,5\text{Hz}$), 5,42-5,32 (m, 1H), 4,31 (d, 1H, $J = 15,6\text{Hz}$), 3,91 (d, 1H, $J = 15,9\text{Hz}$), 3,60-3,50 (m, 4H), 3,30-3,23 (m, 2H), 2,98 (1H, B de ABX, $J = 9,9, 13,8\text{Hz}$), 1,21 (t, 3H, $J = 6,9\text{Hz}$).

El tercer aspecto de la Categoría V de la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



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



5 R¹ es hidrógeno, R^{6a} es fenilo, R^{5a} es fenilo o fenilo sustituido, y los ejemplos no limitantes de las unidades R², R³, y R^{5a} se ilustran adicionalmente en el presente documento a continuación en la Tabla XI.

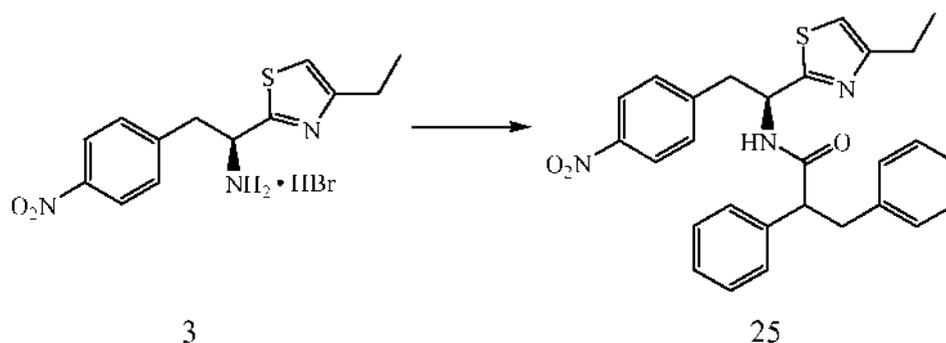
TABLA XI

N.º	R ²	R ³	R ^{5a}
K472	metilo	hidrógeno	fenilo
K473	metilo	hidrógeno	2-fluorofenilo
K474	metilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
K475	metilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
K476	metilo	hidrógeno	3,4-difluorofenilo
K477	metilo	hidrógeno	2-clorofenilo
K478	metilo	hidrógeno	3-clorofenilo
K479	metilo	hidrógeno	4-clorofenilo
K480	metilo	hidrógeno	3,4-diclorofenilo
K481	metilo	hidrógeno	2-metoxifenilo
K482	metilo	hidrógeno	3-metoxifenilo
K483	metilo	hidrógeno	4-metoxifenilo
K484	etilo	hidrógeno	fenilo
K485	etilo	hidrógeno	2-fluorofenilo
K486	etilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
K487	etilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
K488	etilo	hidrógeno	3,4-difluorofenilo
K489	etilo	hidrógeno	2-clorofenilo
K490	etilo	hidrógeno	3-clorofenilo
K491	etilo	hidrógeno	4-clorofenilo
K492	etilo	hidrógeno	3,4-diclorofenilo
K493	etilo	hidrógeno	2-metoxifenilo
K494	etilo	hidrógeno	3-metoxifenilo

N.º	R ²	R ³	R ^{5a}
K495	etilo	hidrógeno	4-metoxifenilo

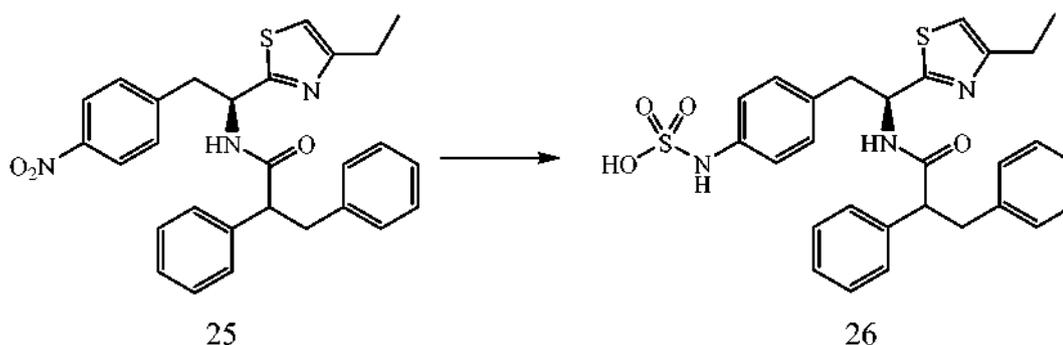
Los compuestos incluidos dentro del tercer aspecto de la Categoría V de la presente divulgación pueden prepararse por el procedimiento descrito en el Esquema IX y descrito en el Ejemplo 10 en el presente documento a continuación.

Esquema IX



5

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



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

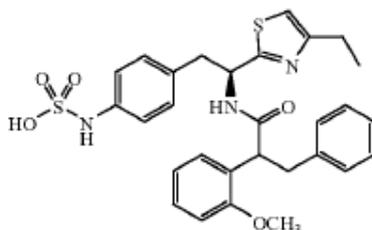
EJEMPLO 10

10 Ácido (S)-4-(2-(2,3-difenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico (26)

Preparación de (S)-N-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2,3-difenilpropanamida (25): A una solución de bromhidrato de 1-(S)-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]etilamina, 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°, 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, NaHCO₃ acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina al vacío para proporcionar 0,903 g (rendimiento del 70%) del producto deseado que se usa sin purificación adicional.

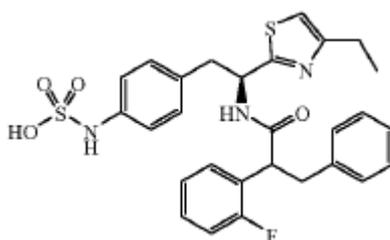
Preparación de ácido (S)-4-(2-(2,3-difenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico (26) (S)-X-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2,3-difenilpropanamida, 25, (0,903 g) en MeOH (10 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10% p/p) y la mezcla se agita a una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (30 ml) y se trata con SO₃-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 NH₄OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,415 g del producto deseado como la sal de amonio. ¹H RMN (CD₃OD) 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 disolvente), 3,15 (1H, B de ABX, J = 5,4, 33,8Hz), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 3H).

Los precursores de muchas de las unidades Z que comprenden el tercer aspecto de la Categoría V no están

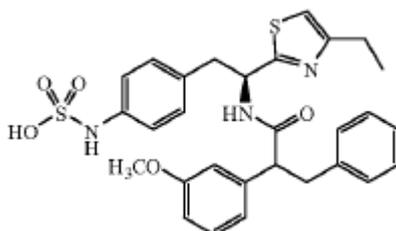


Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(2-metoxifenil)-3-fenilpropanamido]-etil}fenilsulfámico: ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,32-7,12 (m, 7H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,99-6,83 (m, 4H), 6,80-6,75 (m, 2H), 5,35-5,31 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,20-2,90 (m, 4H), 2,79-2,74 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 3H).

- 5 Los siguientes son ejemplos adicionales no limitantes de compuestos de acuerdo con el tercer aspecto de la Categoría I de la presente divulgación.

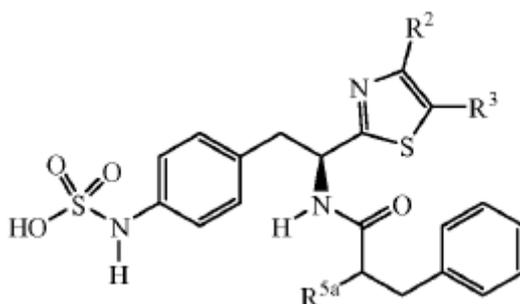


10 Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-fluorofenil)-3-phenilpropanamido]-etil} fenilsulfámico: ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,33-6,87 (m, 14H), 5,39-5,25 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,31-3,10 (m, 1H), 3,05-2,88 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 2H), 1,32-1,23 (m, 3H). ¹⁹F RMN δ 47,59.



Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-metoxifenil)-3-phenilpropanamido]-etil} fenilsulfámico: ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,85 (d, 1H, *J* = 8,4Hz), 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), 4,09 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,12-3,08 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).

- 15 El cuarto aspecto de la Categoría V de la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



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



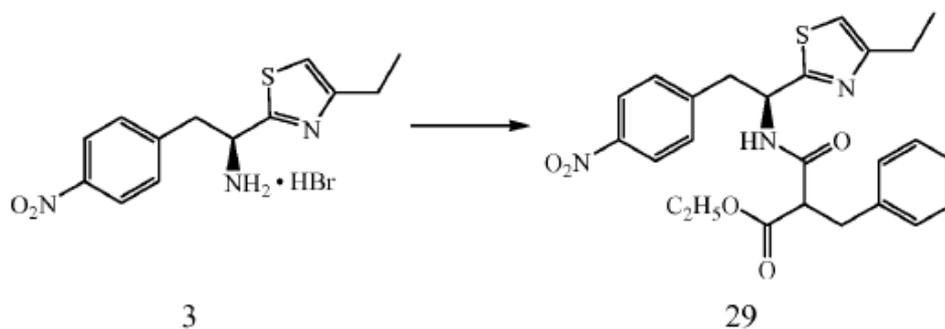
20 R¹ es hidrógeno, R^{6a} es fenilo, R^{5a} es heteroarilo sustituido o sin sustituir y las unidades R², R³, y R^{5a} se ilustran adicionalmente en el presente documento a continuación en la Tabla XII.

TABLA XII

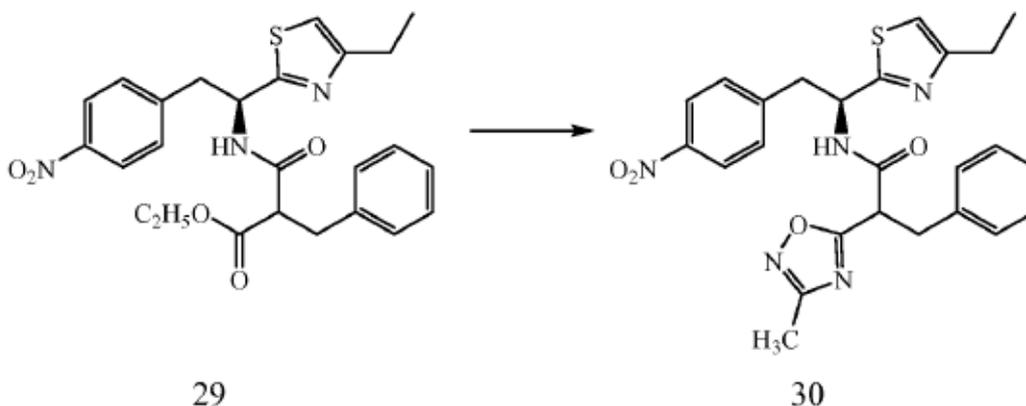
N.º	R ²	R ³	R ^{5a}
L496	metilo	hidrógeno	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo
L497	metilo	hidrógeno	tiofen-2-ilo
L498	metilo	hidrógeno	tiazol-2-ilo
L499	metilo	hidrógeno	oxazol-2-ilo
L500	metilo	hidrógeno	isoxazol-3-ilo
L501	etilo	hidrógeno	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo
L502	etilo	hidrógeno	tiofen-2-ilo
L503	etilo	hidrógeno	tiazol-2-ilo
L504	etilo	hidrógeno	oxazol-2-ilo
L505	etilo	hidrógeno	isoxazol-3-ilo
L506	etilo	metilo	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo
L507	etilo	metilo	tiofen-2-ilo
L508	etilo	metilo	tiazol-2-ilo
L509	etilo	metilo	oxazol-2-ilo
L510	etilo	metilo	isoxazol-3-ilo
L511	tiofen-2-ilo	hidrógeno	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo
L512	tiofen-2-ilo	hidrógeno	tiofen-2-ilo
L513	tiofen-2-ilo	hidrógeno	tiazol-2-ilo
L514	tiofen-2-ilo	hidrógeno	oxazol-2-ilo
L515	tiofen-2-ilo	hidrógeno	isoxazol-3-ilo
L516	isoxazol-3-ilo	hidrógeno	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo
L517	isoxazol-3-ilo	hidrógeno	tiofen-2-ilo
L518	isoxazol-3-ilo	hidrógeno	tiazol-2-ilo
L519	isoxazol-3-ilo	hidrógeno	oxazol-2-ilo
L520	isoxazol-3-ilo	hidrógeno	isoxazol-3-ilo

Los compuestos incluidos dentro del cuarto aspecto de la Categoría V de la presente divulgación pueden prepararse por el procedimiento descrito en el Esquema V y descrito en el Ejemplo 5 en el presente documento a continuación.

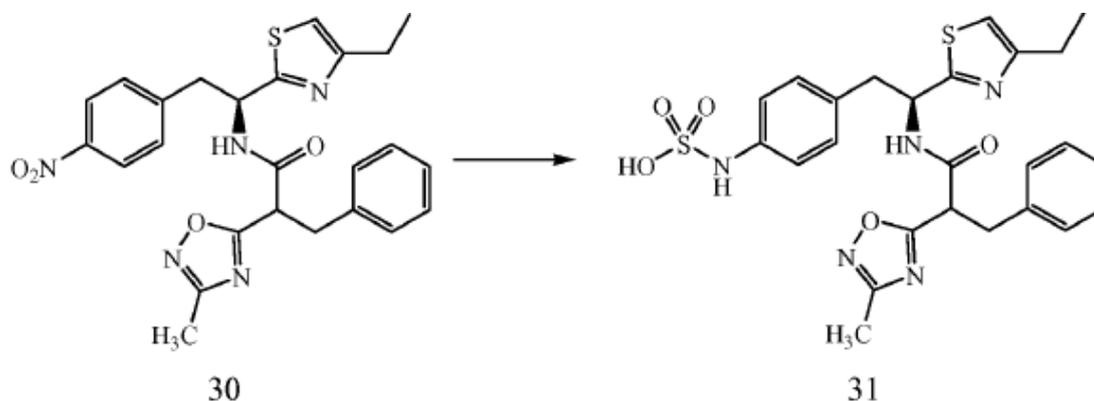
Esquema XI



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



Reactivos y condiciones: (b) $\text{CEf}_3\text{C(=NOH)NH}_2$, K_2CO_3 , tolueno; reflujo, 18 h



5

Reactivos y condiciones: (c) (i) cloruro de estaño (II), EtOH; (ii) SO_3 -piridina, NH_4OH ; ta, 18 h.

EJEMPLO 12

Ácido 4-((S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico (31)

Preparación de 2-bencil-3-[(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)-etilamino]-3-oxopropanoato de etilo (29): A una solución de bromhidrato de 1-(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamina, 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°, 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 de EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con HCl acuoso 1N, NaHCO_3 acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na_2SO_4 . El disolvente se elimina al vacío para proporcionar 0,169 g (rendimiento del 31 %) del producto deseado que se usa sin purificación adicional.

15

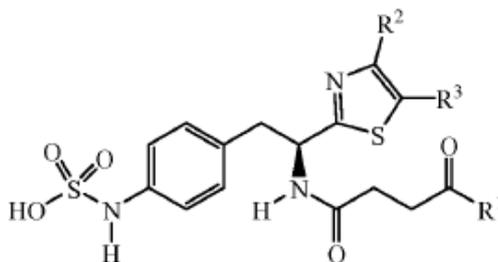
Preparación de N-[(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fenilpropanamida (30): Se disuelve 2-bencil-3-((S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamino)-3-oxopropanoato de etilo en tolueno (5 ml) y se calienta a reflujo. Se añaden carbonato potásico (80 mg) y acetamida oxima (43 mg), y se tratan 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 somete a cromatografía sobre sílice para proporcionar 0,221 g (94%) del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo.

- 5 Preparación de ácido 4-((S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico (31): Se disuelven *N*-[(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fenilpropanamida, 30, (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 elimina al vacío y el residuo resultante se disuelve en EtOAc. Se añade una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y la solución se agita durante 1 hora.

- 10 La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran para dar un residuo que se disuelve en piridina (0,143 g) y se trata con SO₃-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 NH₄OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,071 g del producto deseado como la sal de amonio. ¹H RMN (CD₃OD): 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).

- 15 La Categoría VI de la presente divulgación se refiere a compuestos 2-(tiazol-2-ilo) que tienen la fórmula:



en donde R¹, R², R³, y L se definen adicionalmente en el presente documento en la Tabla XIII en el presente documento a continuación.

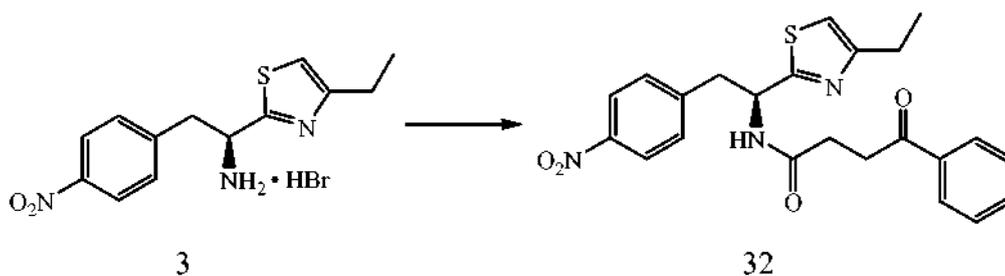
TABLA XIII

N.º	R ²	R ³	R ¹
M521	etilo	hidrógeno	tiofen-2-ilo
M522	etilo	hidrógeno	tiazol-2-ilo
M523	etilo	hidrógeno	oxazol-2-ilo
M524	etilo	hidrógeno	isoxazol-3-ilo
M525	etilo	hidrógeno	imidazol-2-ilo
M526	etilo	hidrógeno	isoxazol-3-ilo
M527	etilo	hidrógeno	oxazol-4-ilo
M528	etilo	hidrógeno	isoxazol-4-ilo
M529	etilo	hidrógeno	tiofen-4-ilo
M530	etilo	hidrógeno	tiazol-4-ilo
M531	etilo	metilo	metilo
M532	etilo	metilo	etilo
M533	etilo	metilo	propilo
M534	etilo	metilo	iso-propilo
M535	etilo	metilo	butilo
M536	etilo	metilo	fenilo

N.º	R ²	R ³	R ¹
M537	etilo	metilo	bencilo
M538	etilo	metilo	2-fluorofenilo
M539	etilo	metilo	3-fluorofenilo
M540	etilo	metilo	4-fluorofenilo
M541	fenilo	hidrógeno	metilo
M542	fenilo	hidrógeno	etilo
M543	fenilo	hidrógeno	propilo
M544	fenilo	hidrógeno	<i>iso</i> -propilo
M545	fenilo	hidrógeno	butilo
M546	fenilo	hidrógeno	fenilo
M547	fenilo	hidrógeno	bencilo
M548	fenilo	hidrógeno	2-fluorofenilo
M549	fenilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
M550	fenilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
M551	tiofen-2-ilo	hidrógeno	metilo
M552	tiofen-2-ilo	hidrógeno	etilo
M553	tiofen-2-ilo	hidrógeno	propilo
M554	tiofen-2-ilo	hidrógeno	<i>iso</i> -propilo
M555	tiofen-2-ilo	hidrógeno	butilo
M556	tiofen-2-ilo	hidrógeno	fenilo
M557	tiofen-2-ilo	hidrógeno	bencilo
M558	tiofen-2-ilo	hidrógeno	2-fluorofenilo
M559	tiofen-2-ilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
M560	tiofen-2-ilo	hidrógeno	4-fluorofenilo

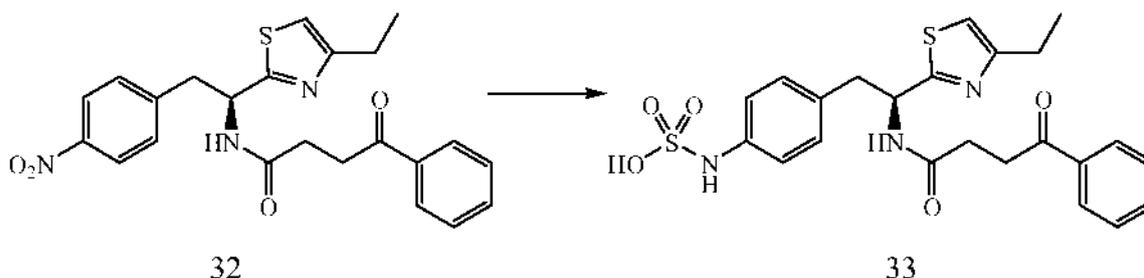
Los compuestos incluidos dentro de la Categoría VI de la presente divulgación pueden prepararse mediante el procedimiento descrito en el Esquema XII y descrito en el Ejemplo 13 en el presente documento a continuación.

Esquema VI



5

Reactivos y condiciones: (a) ácido 3-benzoilpropiónico, SOCl₂, *N*-metil imidazol, CH₂Cl₂; ta, 18 h.



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

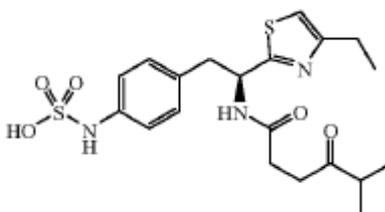
EJEMPLO 13

Ácido (S)-4-[2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanamido)etil]-fenilsulfámico (33)

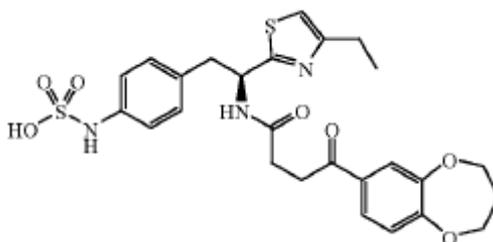
5 Preparación de (S)-N-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-4-oxo-4-fenilbutanamida (32): Se disuelve ácido 3-benzoilpropiónico (0,250 g) se disuelve en CH₂Cl₂ (5 ml), se añade N-metil imidazol (0,333 ml) y la solución resultante se enfría a 0 °C después de lo cual se añade gota a gota una solución de cloruro de tionilo (0,320 g) en CH₂Cl₂ (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 disuelve en EtOAc y se lava con HCl 1 N y salmuera. La solución se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra, y el material en bruto se purifica sobre sílice para proporcionar 0,415 g del producto deseado.

15 Preparación de ácido (S)-4-[2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanamido)-etil]fenilsulfámico (33): Se disuelve (S)-N-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2,3-difenil-propanamida, 32, (0,2 g) en MeOH (15 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10% p/p) y la mezcla se agita a una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (5 ml) y se trata con SO₃-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 NH₄OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,090 g del producto deseado como la sal de amonio. ¹H RMN (CD₃OD) 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).

25 Los siguientes son ejemplos no limitantes de compuestos incluidos dentro de la Categoría II de la presente divulgación. Los compuestos nitro intermedios de los siguientes pueden prepararse acoplado el ácido 4-oxo-carboxílico apropiado con el intermedio 3 en las condiciones descritas en el presente documento anteriormente para la formación del Intermedio 4 del esquema I.

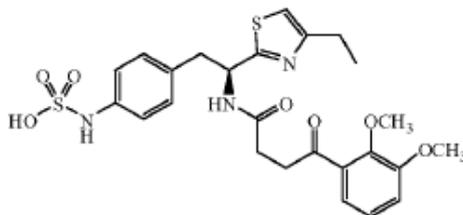


Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(5-metil-4-oxohexanamido)etil)fenilsulfámico: ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,59 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,14 (s, 4H), 7,08 (t, 1H, J = 13,0 Hz), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 2H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,83-2,61 (m, 4H), 2,54-2,36 (m, 3H), 1,33 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 1,09 (dd, 6H, J = 7,0, 2,2 Hz).

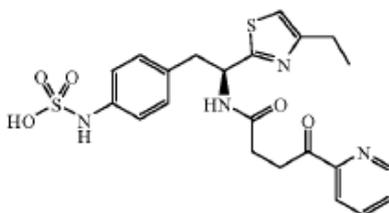


30 Ácido (S)-4-[2-[4-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-4-oxobutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico: ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,64 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 10,6 Hz), 7,11 (s, 3H), 7,04 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 5,42-

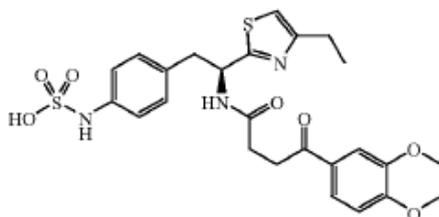
5,40 (m, 1H), 4,30-4,22 (m, 4H), 3,20-2,98 (m, 4H), 2,82 (c, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,67-2,48 (m, 2H), 2,23 (t, 2H, $J = 5,5$ Hz), 1,32 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).



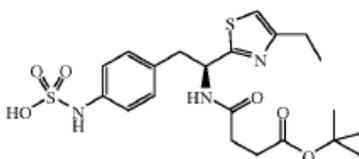
5 Ácido (S)-4-{2-[4-(2,3-Dimetoxifenil)-4-oxobutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD), δ 8,64 (?d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,21-7,11 (m, 7H), 7,02 (s, 1H), 5,42 (c, 1H, $J = 5,9$ Hz), 3,90 (d, 3H, $J = 3,3$ Hz), 3,88 (d, 3H, $J = 2,9$ Hz), 3,22-3,18 (m, 2H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,83 (c, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,63-2,54 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, $J = 7,69$ Hz).



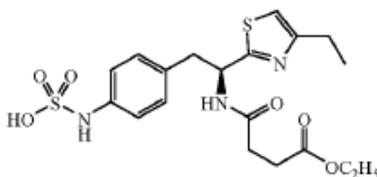
10 Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[4-oxo-4-(piridin-2-il)butanamido]etil}fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,60 (d, 1H, $J = 12,8$ Hz), 7,91-7,81 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,22-7,21 (m, 1H), 6,99 (s, 3H), 6,91 (s, 1H), 5,30 (c, 1H, $J = 5,4$ Hz), 3,36 (c, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,21-3,15 (m, 1H), 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).



15 Ácido (S)-4-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-4-oxobutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 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).



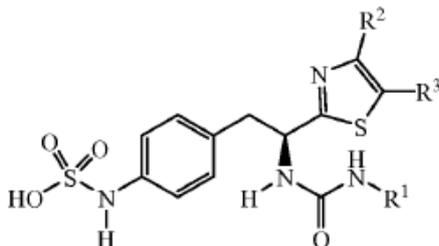
Ácido (S)-4-[2-(4-terc-butoxi-4-oxobutanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,10 (s, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,41 (c, 1H, $J = 3,7$ Hz), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,83 (c, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,52-2,40 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,33 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).



20 Ácido (S)-4-[2-(4-etoxi-4-oxobutanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenil sulfámico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,62 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,10 (s, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,40 (c, 1H, $J = 3,7$ 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).

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



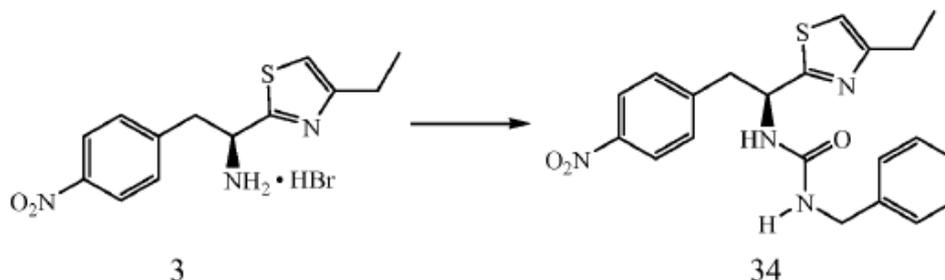
- 5 en la que los ejemplos no limitantes de R^1 , R^2 , y R^3 se describen adicionalmente en el presente documento a continuación en la Tabla XIV.

TABLA XIV

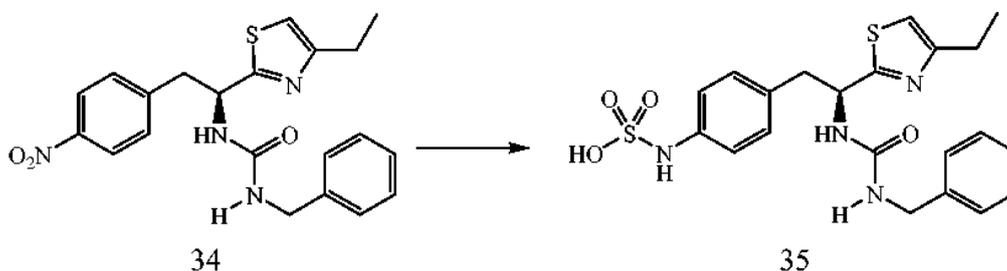
N.º	R ²	R ³	R ¹
N561	metilo	hidrógeno	fenilo
N562	metilo	hidrógeno	bencilo
N563	metilo	hidrógeno	2-fluorofenilo
N564	metilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
N565	metilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
N566	metilo	hidrógeno	2-clorofenilo
N567	metilo	hidrógeno	3-clorofenilo
N568	metilo	hidrógeno	4-clorofenilo
N569	etilo	hidrógeno	fenilo
N570	etilo	hidrógeno	bencilo
N571	etilo	hidrógeno	2-fluorofenilo
N572	etilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
N573	etilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
N574	etilo	hidrógeno	2-clorofenilo
N575	etilo	hidrógeno	3-clorofenilo
N576	etilo	hidrógeno	4-clorofenilo
N577	tien-2-ilo	hidrógeno	fenilo
N578	tien-2-ilo	hidrógeno	bencilo
N579	tien-2-ilo	hidrógeno	2-fluorofenilo
N580	tien-2-ilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
N581	tien-2-ilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
N582	tien-2-ilo	hidrógeno	2-clorofenilo
N583	tien-2-ilo	hidrógeno	3-clorofenilo
N584	tien-2-ilo	hidrógeno	4-clorofenilo

Los compuestos incluidos dentro de la Categoría VII de la presente divulgación pueden prepararse mediante el procedimiento descrito en el Esquema XIII y descrito en el Ejemplo 14 en el presente documento a continuación.

Esquema XIII



5 Reactivos y condiciones: (a) isocianato de bencilo, TEA, CH₂Cl₂; ta, 18 h.



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

EJEMPLO 14

Ácido (S)-4-(2-(3-bencilureido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico (35)

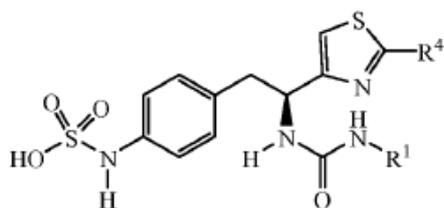
10 Preparación de (S)-1-bencil-3-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]urea (34): A una solución de bromhidrato de 1-(S)-[4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]urea, 3, (0,360 g, 1 mmol) y Et₃N (0,42 ml, 3 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se le añade isocianato de bencilo (0,12 ml, 1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El producto se aísla por filtración para proporcionar 0,425 g (rendimiento del 96%) del producto deseado que se usa sin purificación adicional.

15 Preparación de ácido (S)-4-(2-(3-bencilureido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico (35): (S)-1-bencil-3-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]urea, 34, (0,425 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10% p/p) y la mezcla se agita a una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO₃-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 NH₄OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,143 g del producto deseado como la sal de amonio. ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,32-7,30 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 3H), 7,12-7,00 (m, 4H), 6,84 (d, 1H, J = 8,1Hz), 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, 13,0Hz), 1,31 (t, 3H, J = 4,5Hz).

25 Los siguientes son ejemplos no limitantes de compuestos incluidos dentro del primer aspecto de la Categoría VII de la presente divulgación.

Ácido 4-[(S)-2-(2-etiltiazol-4-il)-2-(3-(R)-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)ureido]etil]fenilsulfámico: ¹H RMN (CD₃OD) δ 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).

30 El segundo aspecto de la Categoría VII de la presente divulgación se refiere a compuestos de 2-(tiazol-4-ilo) que tienen la fórmula:



en la que los ejemplos no limitantes de R¹ y R⁴ se describen adicionalmente en el presente documento a continuación en la Tabla XV.

TABLA XV

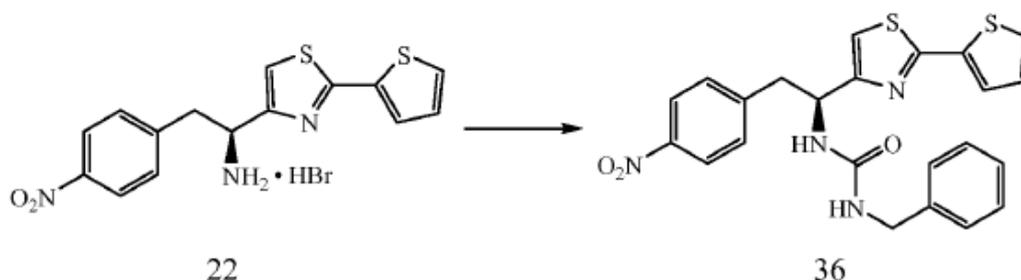
N.º	R ¹	R ⁴
O585	metilo	metilo
O586	etilo	metilo
O587	n-propilo	metilo
O588	<i>iso</i> -propilo	metilo
O589	fenilo	metilo
O590	bencilo	metilo
O591	2-fluorofenilo	metilo
O592	2-clorofenilo	metilo
O593	tiofen-2-ilo	metilo
O594	tiazol-2-ilo	metilo
O595	oxazol-2-ilo	metilo
O596	isoxazol-3-ilo	metilo
O597	metilo	etilo
O598	etilo	etilo
O599	n-propilo	etilo
O600	<i>iso</i> -propilo	etilo
O601	fenilo	etilo
O602	bencilo	etilo
O603	2-fluorofenilo	etilo
O604	2-clorofenilo	etilo
O605	tiofen-2-ilo	etilo
O606	tiazol-2-ilo	etilo
O607	oxazol-2-ilo	etilo
O608	isoxazol-3-ilo	etilo
O609	metilo	tiofen-2-ilo
O610	etilo	tiofen-2-ilo
O611	n-propilo	tiofen-2-ilo

N.º	R ¹	R ⁴
O612	<i>iso</i> -propilo	tiofen-2-ilo
O613	fenilo	tiofen-2-ilo
O614	bencilo	tiofen-2-ilo
O615	2-fluorofenilo	tiofen-2-ilo
O616	2-clorofenilo	tiofen-2-ilo
O617	tiofen-2-ilo	tiofen-2-ilo
O618	tiazol-2-ilo	tiofen-2-ilo
O619	oxazol-2-ilo	tiofen-2-ilo
O620	isoxazol-3-ilo	tiofen-2-ilo
O621	metilo	tiazol-2-ilo
O622	etilo	tiazol-2-ilo
O623	n-propilo	tiazol-2-ilo
O624	<i>iso</i> -propilo	tiazol-2-ilo
O625	fenilo	tiazol-2-ilo
O626	bencilo	tiazol-2-ilo
O627	2-fluorofenilo	tiazol-2-ilo
O628	2-clorofenilo	tiazol-2-ilo
O629	tiofen-2-ilo	tiazol-2-ilo
O630	tiazol-2-ilo	tiazol-2-ilo
O631	oxazol-2-ilo	tiazol-2-ilo
O632	isoxazol-3-ilo	tiazol-2-ilo
O633	metilo	oxazol-2-ilo
O634	etilo	oxazol-2-ilo
O635	n-propilo	oxazol-2-ilo
O636	<i>iso</i> -propilo	oxazol-2-ilo
O637	fenilo	oxazol-2-ilo
O638	bencilo	oxazol-2-ilo
O639	2-fluorofenilo	oxazol-2-ilo
O640	2-clorofenilo	oxazol-2-ilo
O641	tiofen-2-ilo	oxazol-2-ilo
O642	tiazol-2-ilo	oxazol-2-ilo
O643	oxazol-2-ilo	oxazol-2-ilo
O644	isoxazol-3-ilo	oxazol-2-ilo

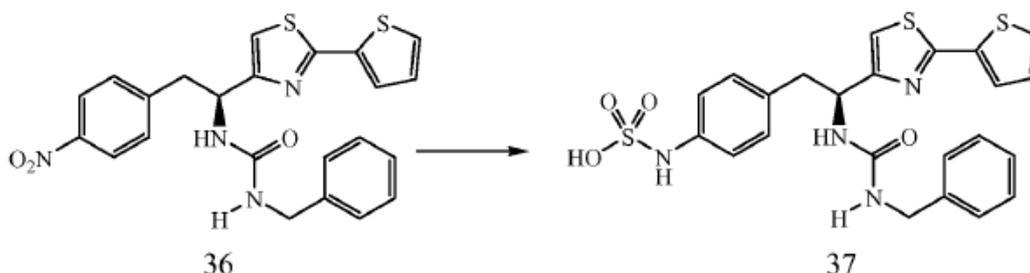
Los compuestos incluidos dentro del segundo aspecto de la Categoría VII de la presente divulgación pueden prepararse mediante el procedimiento descrito en el Esquema XIV y descrito en el Ejemplo 14 en el presente

documento a continuación.

Esquema XIV



Reactivos y condiciones (a) isocianato de bencilo, TEA, CH₂Cl₂; ta, 18 h.



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

EJEMPLO 15

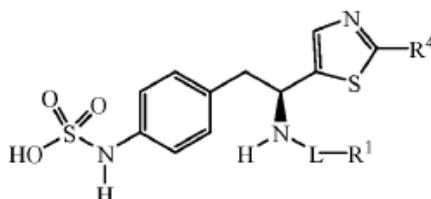
Ácido 4-[(S)-2-(3-bencilureido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico (37)

Preparación de 1-bencil-3-[(S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]urea (36): A una solución de sal bromhidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etanamina, 8, y Et₃N (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.

Preparación de ácido 4-[(S)-2-(3-bencilureido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico (37): Se disuelve 1-bencil-3-[(S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]urea, 36, (0,445 g) en MeOH (10 ml) y CH₂Cl₂ (5 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10% p/p) y la mezcla se agita a una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO₃-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 NH₄OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,080 g del producto deseado como la sal de amonio.

¹H RMN (CD₃OD) δ 7,61 (d, 1H, J = 2,1Hz), 7,58 (d, 1H, J = 6Hz), 7,33-7,22 (m, 4H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,09-6,94 (m, 6H), 5,16 (t, 1H, J = 6,6Hz), 4,13 (s, 2H), 3,14-3,11 (m, 2H).

La Categoría VIII de la presente divulgación se refiere a compuestos 2-(tiazol-4-ilo) que tienen la fórmula:



en donde R¹, R⁴, y L se definen adicionalmente en el presente documento en la Tabla XVI en el presente documento a continuación.

TABLA XVI

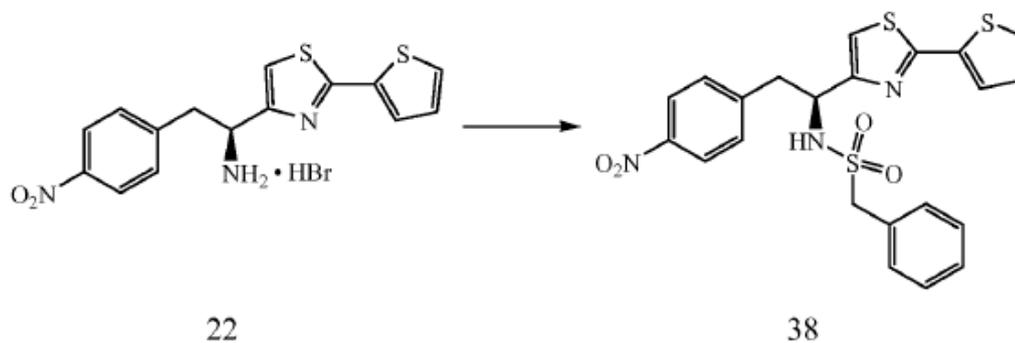
ES 2 675 891 T3

N.º	R ⁴	L	R ¹
P645	metilo	-SO ₂ -	metilo
P646	etilo	-SO ₂ -	metilo
P647	fenilo	-SO ₂ -	metilo
P648	tiofen-2-ilo	-SO ₂ -	metilo
P649	metilo	-SO ₂ -	trifluorometilo
P650	etilo	-SO ₂ -	trifluorometilo
P651	fenilo	-SO ₂ -	trifluorometilo
P652	tiofen-2-ilo	-SO ₂ -	trifluorometilo
P653	metilo	-SO ₂ -	etilo
P654	etilo	-SO ₂ -	etilo
P655	fenilo	-SO ₂ -	etilo
P656	tiofen-2-ilo	-SO ₂ -	etilo
P657	metilo	-SO ₂ -	2,2,2-trifluoroetilo
P658	etilo	-SO ₂ -	2,2,2-trifluoroetilo
P659	fenilo	-SO ₂ -	2,2,2-trifluoroetilo
P660	tiofen-2-ilo	-SO ₂ -	2,2,2-trifluoroetilo
P661	metilo	-SO ₂ -	fenilo
P662	etilo	-SO ₂ -	fenilo
P663	fenilo	-SO ₂ -	fenilo
P664	tiofen-2-ilo	-SO ₂ -	fenilo
P665	metilo	-SO ₂ -	4-fluorofenilo
P666	etilo	-SO ₂ -	4-fluorofenilo
P667	fenilo	-SO ₂ -	4-fluorofenilo
P668	tiofen-2-ilo	-SO ₂ -	4-fluorofenilo
P669	metilo	-SO ₂ -	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ilo
P670	etilo	-SO ₂ -	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ilo
P671	fenilo	-SO ₂ -	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ilo
P672	tiofen-2-ilo	-SO ₂ -	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ilo
P673	metilo	-SO ₂ -	1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-ilo
P674	etilo	-SO ₂ -	1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-ilo
P675	fenilo	-SO ₂ -	1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-ilo
P676	tiofen-2-ilo	-SO ₂ -	1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-ilo
P678	metilo	-SO ₂ -	4-acetamidofenilo
P679	etilo	-SO ₂ -	4-acetamidofenilo

N.º	R ⁴	L	R ¹
P680	fenilo	-SO ₂ -	4-acetamidofenilo
P681	tiofen-2-ilo	-SO ₂ -	4-acetamidofenilo
P682	metilo	-SO ₂ CH ₂ -	fenilo
P683	etilo	-SO ₂ CH ₂ -	fenilo
P684	fenilo	-SO ₂ CH ₂ -	fenilo
P685	tiofen-2-ilo	-SO ₂ CH ₂ -	fenilo
P686	metilo	-SO ₂ CH ₂ -	(4-metilcarboxifenil)metilo
P687	etilo	-SO ₂ CH ₂ -	(4-metilcarboxifenil)metilo
P688	fenilo	-SO ₂ CH ₂ -	(4-metilcarboxifenil)metilo
P689	tiofen-2-ilo	-SO ₂ CH ₂ -	(4-metilcarboxifenil)metilo
P690	metilo	-SO ₂ CH ₂ -	(2-metiltiazol-4-il)metilo
P691	etilo	-SO ₂ CH ₂ -	(2-metiltiazol-4-il)metilo
P692	fenilo	-SO ₂ CH ₂ -	(2-metiltiazol-4-il)metilo
P693	tiofen-2-ilo	-SO ₂ CH ₂ -	(2-metiltiazol-4-il)metilo
P694	metilo	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ -	fenilo
P695	etilo	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ -	fenilo
P696	fenilo	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ -	fenilo
P697	tiofen-2-ilo	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ -	fenilo

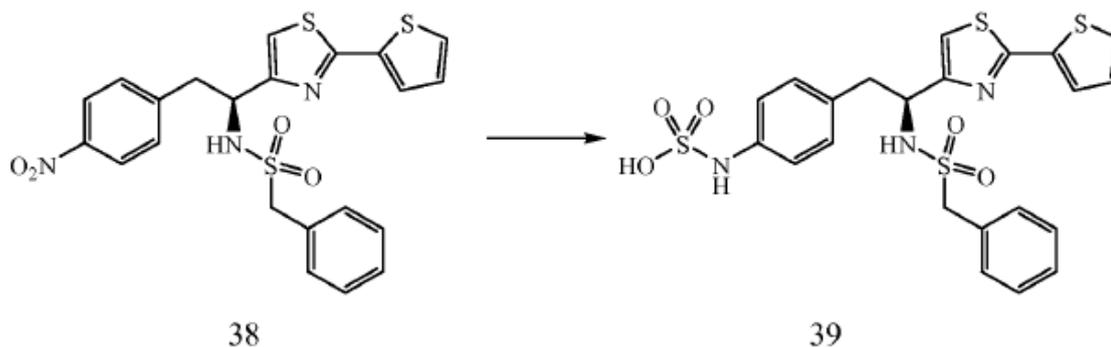
Los compuestos incluidos dentro de la Categoría VIII de la presente divulgación pueden prepararse mediante el procedimiento descrito en el Esquema XV y descrito en el Ejemplo 16 en el presente documento a continuación.

Esquema XV



5

Reactivos y condiciones: (a) C₆H₄CH₂SO₂Cl, DIPEA, CH₂Cl₂; 0 °C a ta, 14 h.



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

EJEMPLO 16

Ácido {4-(S)-[2-fenilmetanosulfonilamino-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]fenil}sulfámico (39)

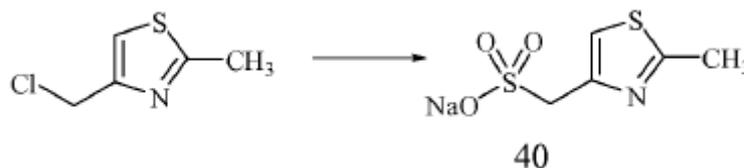
- 5 Preparación de (S)-N-[2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil] -1-fenilmetanosulfonamida (38): A una suspensión de 2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etilamina, 8, (330 mg, 0,80 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) a 0 °C se le añade diisopropiletilamina (0,30 ml, 1,6 mmol) seguido de cloruro de fenilmetanosulfonilo (167 mg, 0,88 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con NaHCO₃ sat. seguido de salmuera, se seca (Na₂SO₄), 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.
- 10

Preparación de ácido {4-(S)-[2-fenilmetanosulfonilamino-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]fenil}sulfámico (39): Se disuelve (S)-N-[2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]-1-fenilmetanosulfonamida, 38, (210 mg, 0,41 mmol) en MeOH (4 ml).

- 15 Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10% p/p) y la mezcla se agita a una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO₃-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 NH₄OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,060 g del producto deseado como la sal de amonio. ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,52-7,63 (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
- 20

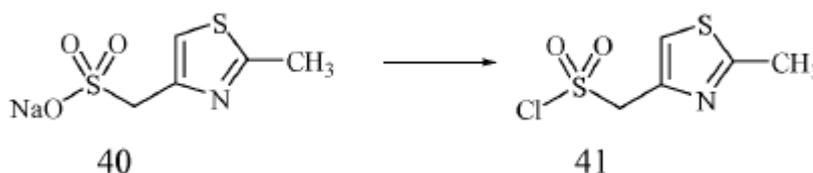
Los intermedios para su uso en la Etapa (a) del Esquema XV pueden prepararse convenientemente por el procedimiento descrito en el presente documento a continuación en el Esquema XVI y descrito en el Ejemplo 17.

Esquema XVI



25

Reactivos y condiciones: (a) Na₂SO₃, H₂O; microondas a 200 °C, 20 min.



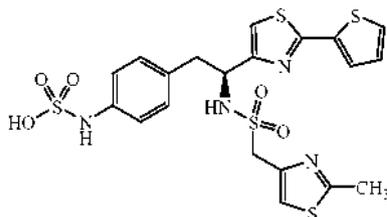
Reactivos y condiciones: (b) PCl₅, POCl₃; 50 °C, 3 h.

EJEMPLO 17

- 30 **Cloruro de (2-metiltiazol-4-il)metanosulfonilo (41)**

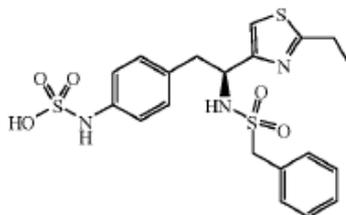
5 Preparación de (2-metiltiazol-4-il)metanosulfonato sódico (40): Se disuelve 4-clorometil-2-metiltiazol (250 mg, 1,69 mmol) en H₂O (2 ml) y se trata con sulfito sódico (224 mg, 1,78 mmol). La mezcla de reacción se somete a irradiación por microondas durante 20 minutos a 200 °C. La mezcla de reacción se diluye con H₂O (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 Preparación de cloruro de (2-metiltiazol-4-il)metanosulfonilo (41): Se disuelve (2-metiltiazol-4-il)metanosulfonato sódico, 40, (357 mg, 1,66 mmol) en oxiclورو 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 elimina a presión reducida y el residuo se disuelve de nuevo en CH₂Cl₂ (40 ml) y se lava con NaHCO₃ sat. y salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y el disolvente se elimina 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.

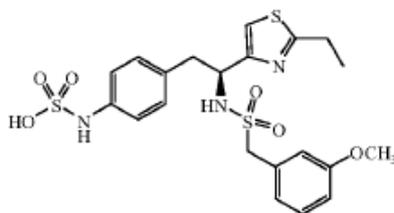


15 Ácido 4-[(S)-2-[(2-metiltiazol-4-il)metilsulfonamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico: ¹H RMN (CD₃OD): δ 7,71-7,66 (m, 2H), 7,27-7,10 (m, 7H), 4,87 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 4,30-4,16 (c, 2H, J = 13,2 Hz), 3,34-3,13 (m, 2H), 2,70 (s, 3H).

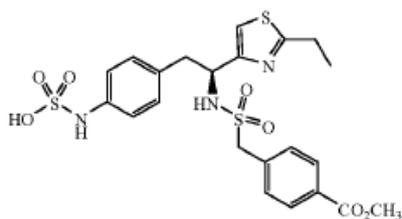
Los siguientes son ejemplos no limitantes de compuestos incluidos dentro de la Categoría VII de la presente divulgación.



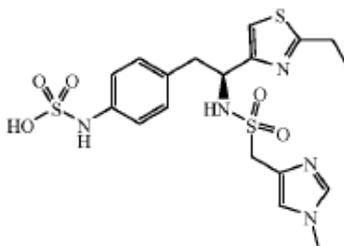
20 Ácido {4-(S)-[2-fenilmetanosulfonilamino-2-(2-etiltiazol-4-il)etil]fenil}-sulfámico: ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,27-7,32 (m, 3H), 7,16-7,20 (m, 3H), 7,05-7,6 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,70 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,91-4,02 (m, 2H), 2,95-3,18 (m, 4H), 1,41 (t, J = 7,5 Hz, 3H).



25 Ácido {4-(S)-[2-(3-Metoxifenil)metanosulfonilamino-2-(2-etiltiazol-4-il)etil]fenil}sulfámico: ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) 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).

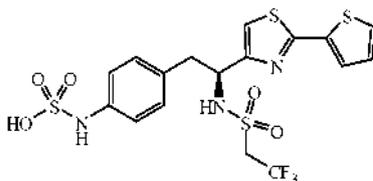


Éster metílico del ácido (S)-4-[[1-(2-etiltiazol-4-il)-2-(4-sulfoaminofenil)etilsulfamoil]metil]-benzoico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,90-7,94-(m, 2H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 3H), 6,97-7,00 (m, 2H), 4,71 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,95-4,08 (4, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,80-3,50 (m, 4H), 1,38-1,44 (m, 3H).

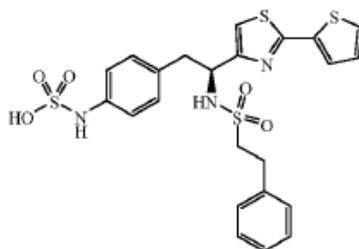


5

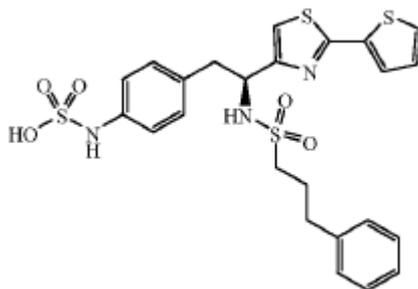
Ácido (S)-4-[2-(2-etiltiazol-4-il)-2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamido)etil]-fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,54 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,92-7,00 (m, 4H), 4,62 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,98-3,14 (m, 3H), 2,79 (dd, J = 9,3 y 15,0 Hz, 1H), 1,39 (c, J = 7,5 Hz, 3H).



10 Ácido 4-[(S)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,62-7,56 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,16-7,06 (m, 5H), 4,84 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,32-3,03 (m, 2H).

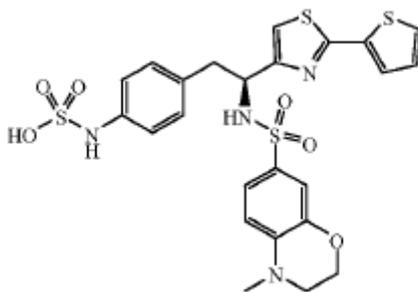


15 Ácido {4-(S)-[2-(feniletanosulfonilamino)-2-(2tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]-fenil}sulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,56-7,62 (m, 2H), 7,04-7,19(m, 9H), 6,94-6,97 (m, 2H), 4,78 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,11 (dd, J = 13,5 y 7,8 Hz, 1H), 2,78-2,87 (m, 4H).

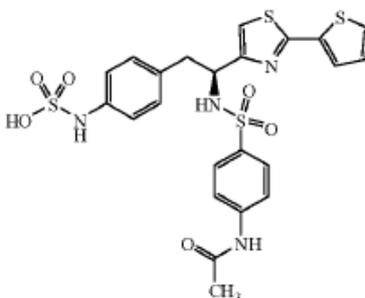


Ácido {4-(S)-[3-(fenilpropanosulfonilamino)-2-(2tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]-fenil}sulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,56-7,62 (m, 2H), 6,99-7,17 (m, 10H), 4,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 13,5 y 7,2 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 13,5 y

7,2 Hz, 1H), 2,39-2,64 (m, 4H), 1,65-1,86 (m, 2H).

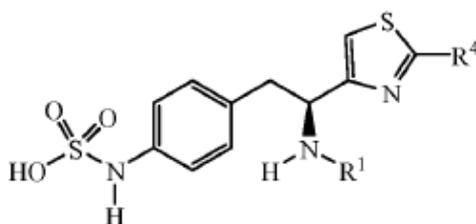


5 Ácido (S)-{4-[2-(4-Metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-sulfonilamino)-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]fenil]sulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,53 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H) 7,48 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,93-6,88 (m, 3H), 6,75 (d, $J = 8,1$ Hz, 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).



10 Ácido 4-[(S)-2-(4-acetamidofenilsulfonamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]fenil]sulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 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, 2H), 2,24 (s, 3H).

El primer aspecto de la Categoría IX de la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



en la que R^1 es un heteroarilo sustituido o sin sustituir y R^4 alquilo C_1 - C_6 lineal, ramificado o cíclico como se describe adicionalmente en el presente documento a continuación en la Tabla XVII.

15

TABLA XVII

N.º	R^4	R^1
Q698	-CH ₃	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
Q699	-CH ₃	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo
Q700	-CH ₃	5-[1-N-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-H-indol-3-il]oxazol-2-ilo
Q701	-CH ₃	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
Q702	-CH ₃	5-[(S)-1-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-ilo
Q703	-CH ₃	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo

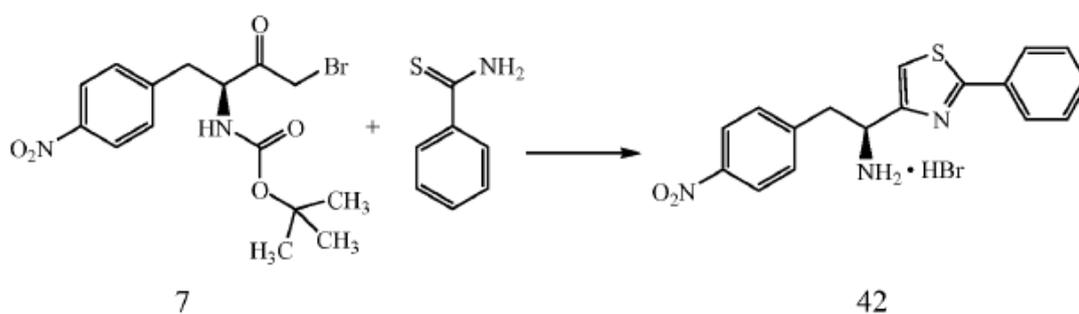
ES 2 675 891 T3

N.º	R ⁴	R ¹
Q704	-CH ₃	5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo
Q705	-CH ₃	5-(4-fenil)oxazol-2-ilo
Q706	-CH ₃	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo
Q707	-CH ₃	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
Q708	-CH ₃	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
Q709	-CH ₃	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo
Q710	-CH ₃	5-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilo
Q711	-CH ₃	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
Q712	-CH ₃	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
Q713	-CH ₂ CH ₃	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
Q714	-CH ₂ CH ₃	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo
Q715	-CH ₂ CH ₃	5-[1- <i>N</i> -(2-metoxi-2-oxoetil)-1- <i>H</i> -indol-3-il]oxazol-2-ilo
Q716	-CH ₂ CH ₃	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
Q717	-CH ₂ CH ₃	5-[(<i>S</i>)-1-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-ilo
Q718	-CH ₂ CH ₃	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo
Q719	-CH ₂ CH ₃	5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo
Q720	-CH ₂ CH ₃	5-(4-fenil)oxazol-2-ilo
Q721	-CH ₂ CH ₃	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo
Q722	-CH ₂ CH ₃	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
Q723	-CH ₂ CH ₃	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
Q724	-CH ₂ CH ₃	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo
Q725	-CH ₂ CH ₃	5-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilo
Q726	-CH ₂ CH ₃	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
Q727	-CH ₂ CH ₃	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
Q728	ciclopropilo	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
Q729	ciclopropilo	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo
Q730	ciclopropilo	5-[1- <i>N</i> -(2-metoxi-2-oxoetil)-1- <i>H</i> -indol-3-il]oxazol-2-ilo
Q731	ciclopropilo	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
Q732	ciclopropilo	5-[(<i>S</i>)-1-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-ilo
Q733	ciclopropilo	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo
Q734	ciclopropilo	5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo
Q735	ciclopropilo	5-(4-fenil)oxazol-2-ilo
Q736	ciclopropilo	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo
Q737	ciclopropilo	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo

N.º	R ⁴	R ¹
Q738	ciclopropilo	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
Q739	ciclopropilo	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo
Q740	ciclopropilo	5-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilo
Q741	ciclopropilo	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
Q742	ciclopropilo	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo

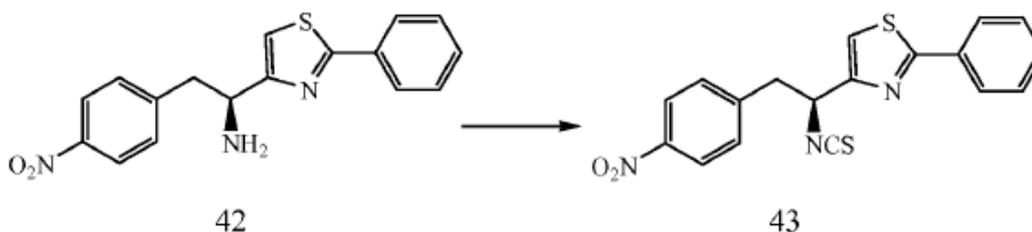
Los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la Categoría IX que comprenden una unidad tiazol-4-ilo sustituida o sin sustituir por R¹ pueden prepararse por el procedimiento descrito en el Esquema XVII y descrito en el presente documento a continuación en el Ejemplo 18.

Esquema XVII

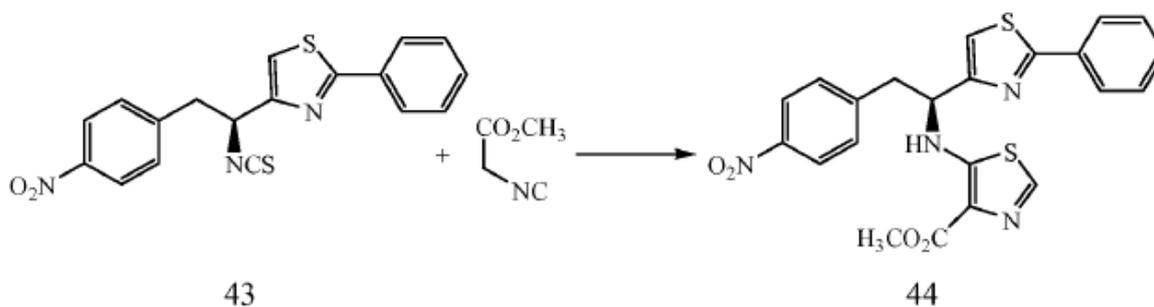


5

Reactivos y condiciones: (a) CH₃CN, reflujo; 24 h.

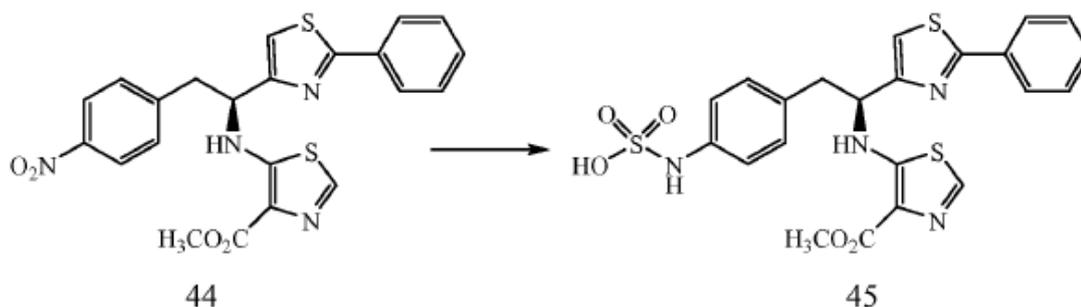


Reactivos y condiciones: (b) tiosfosgeno, CaCO₃, CCl₄, H₂O; ta, 18 h.



10

Reactivos y condiciones: (c) KOtBu, THF; ta, 2 h.



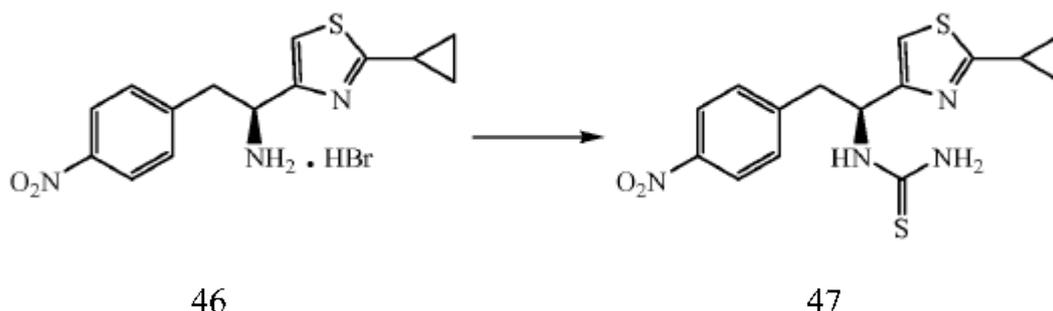
Reactivos y condiciones: (d) (i) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOH; reflujo, 4 horas (ii) SO_3 -piridina, NH_4OH .

EJEMPLO 18

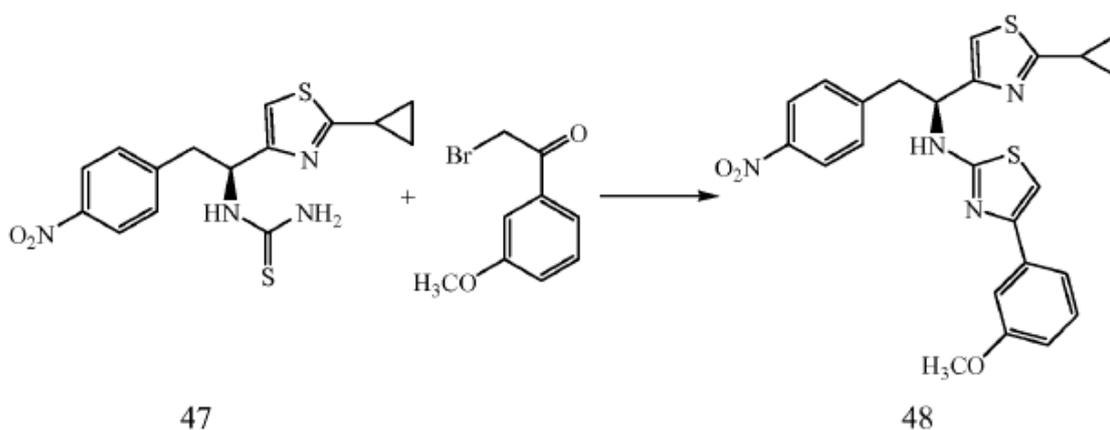
Ácido (S)-4-(2-(2-feniltiazol-4-il)2-(4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilamino)etil)fenilsulfámico (45)

- 5 Preparación de sal bromhidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etanamina (42): Una mezcla de 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo, 7, (1,62 g, 4,17 mmol) y tiobenzamida (0,63 g, 4,60 mmol) en CH_3CN (5 ml) se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade éter dietílico (50 ml) a la solución. 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 (M+1).
- 10 Preparación de (S)-4-(1-isotiocianato-2-(4-nitrofenil)etil)-2-feniltiazol (43): A una solución de sal bromhidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etanamina, 42, (726 mg, 1,79 mmol) y CaCO_3 (716 mg, 7,16 mmol) en H_2O (2 ml) se le añade CCl_4 (3 ml) seguido de tiofosgeno (0,28 ml, 3,58 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y después se diluye con CH_2Cl_2 y agua. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran al vacío para dar un residuo que se purifica sobre sílice (CH_2Cl_2) para proporcionar 480 mg (73 %) del producto deseado en forma de un ácido de color amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 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 Preparación de 5-[1-(2-feniltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)-etilamino]tiazol-4-carboxilato de (S)-metilo (44): A una suspensión de *tert*-butóxido potásico (89 mg, 0,75 mmol) en THF (3 ml) se le añade isocianoacetato de etilo (65 μl , 0,68 mmol) seguido de (S)-2-fenil-4-(1-isotiocianato-2-(4-nitrofenil)etil)tiazol, 43, (250 mg, 0,68 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y después se vierte en NaHCO_3 sat. La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran al vacío. El residuo en bruto se purifica sobre sílice para proporcionar 323 mg (rendimiento de ~100%) del producto deseado en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 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).
- 20 Preparación de ácido (S)-4-(2-(2-feniltiazol-4-il)2-(4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilamino)etil)fenilsulfámico (45): Se disuelven 5-[1-(2-feniltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)-etilamino]tiazol-4-carboxilato de (S)-metilo, 44, (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 elimina al vacío y el residuo resultante se disuelve en EtOAc. Se añade una solución saturada de NaHCO_3 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_2SO_4), se filtran y se concentran para dar un residuo que se disuelve en piridina (10 ml) y se trata con SO_3 -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_4OH . Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,071 g del producto deseado como la sal de amonio. ^1H RMN (300 MHz, MeOH-d_4) 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).
- 25 Preparación de ácido (S)-4-(2-(2-feniltiazol-4-il)2-(4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilamino)etil)fenilsulfámico (45): Se disuelven 5-[1-(2-feniltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)-etilamino]tiazol-4-carboxilato de (S)-metilo, 44, (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 elimina al vacío y el residuo resultante se disuelve en EtOAc. Se añade una solución saturada de NaHCO_3 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_2SO_4), se filtran y se concentran para dar un residuo que se disuelve en piridina (10 ml) y se trata con SO_3 -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_4OH . Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,071 g del producto deseado como la sal de amonio. ^1H RMN (300 MHz, MeOH-d_4) 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).
- 30 Los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la Categoría IX que comprenden una unidad tiazol-2-ilio sustituida o sin sustituir por R^1 pueden prepararse por el procedimiento descrito en el Esquema XVIII y descrito en el presente documento a continuación en el Ejemplo 19. El Intermedio 46 puede prepararse de acuerdo con el Esquema II y el Ejemplo 2 sustituyendo amida del ácido ciclopropano-carbotioico por amida del ácido tiofen-2-carbotioico.
- 35
- 40

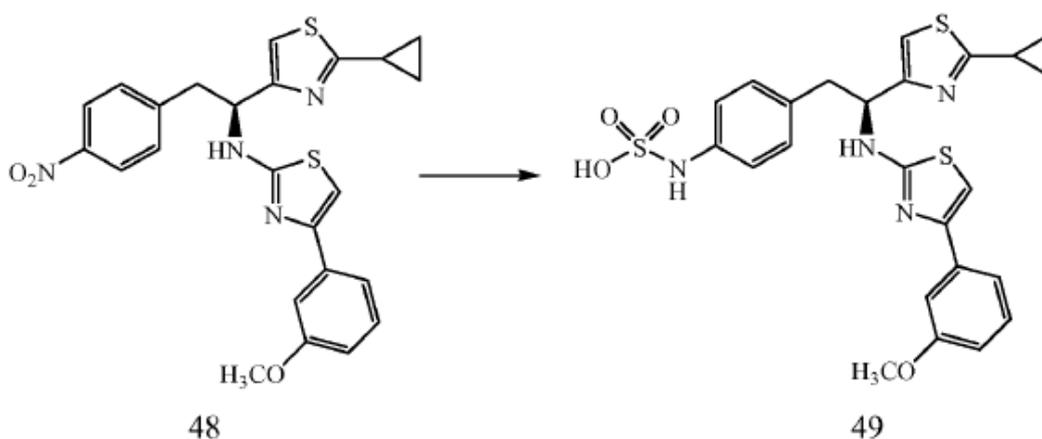
Esquema XVIII



Reactivos y condiciones: (a) tiosfosgeno, CaCO₃, CCl₄/H₂O; ta, 18 h.



Reactivos y condiciones: (b) CH₃CN, reflujo, 24 h.



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

EJEMPLO 19

10 **Ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-[4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilamino]etil)fenilsulfámico (50)**

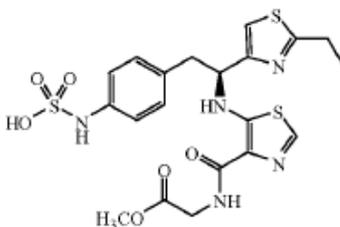
Preparación de (S)-1-(1-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil)-tiourea (47): A una solución de sal bromhidrato de (S)-1-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etanamina, 32, (4,04 g, 10,9 mmol) y CaCO₃ (2,18 g, 21,8 mmol) en CCl₄/agua (25 ml/20 ml) se le añade tiosfosgeno (1,5 g, 13,1 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y después se diluye con CH₂Cl₂ y agua. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran al vacío para dar un residuo que posteriormente se trata 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).

15

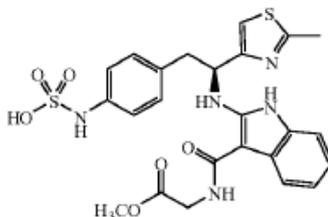
Preparación de (S)-4-(3-metoxibencil)-N-(1-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil)tiazol-2-amina (48): Se combinan (S)-1-(1-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil)-tiourea, 47, (350 mg, 1,00 mmol) y 2-bromo-3'-metoxiacetofenona (253 mg, 1,10 mmol) en 3 ml de CH₃CN y calientan a reflujo durante 24 horas. La mezcla se concentra y se somete a cromatografía para proporcionar 0,172 g del producto en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS ESI+ 479 (M+1).

Preparación de ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-[4-(3-metoxifenil)-tiazol-2-ilamino]etil)fenilsulfámico (49): Se disuelve (S)-4-(3-metoxibencil)-N-(1-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil)tiazol-2-amina, 48, (0,172 g) en 10 ml de MeOH. Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10% p/p) y la mezcla se agita a una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en 5 ml piridina y se trata con SO₃-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 NH₄OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,033 g del producto deseado como la sal de amonio. ¹H RMN (CD₃OD): δ 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).

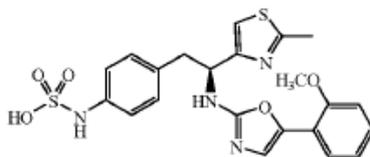
Los siguientes son ejemplos no limitantes de compuestos incluidos dentro del primer aspecto de la Categoría IX.



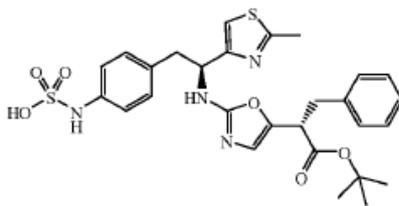
Ácido (S)-4-(2-(4-((2-metoxi-2-oxoetil)carbamoyl)tiazol-5-ilamino)2-(2-etiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,91 (s, 1H), 7,08-7,10 (m, 3H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,58 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,14-3,28 (m, 2H), 3,06 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,5 Hz, 3H).



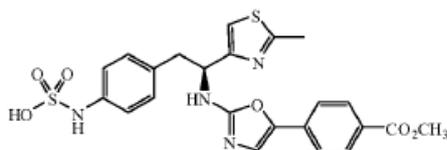
Ácido (S)-4-(2-(5-[1-N-(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoyl]-1-H-indol-3-il)oxazol-2-ilamino)2-(2-metiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18-7,29 (m, 4H), 7,02-7,16 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 5,04-5,09 (m, 1H), 4,85 (s, 3H), 3,27 (dd, J = 13,5 y 8,1 Hz, 1H), 3,10 (m, J = 13,5 y 8,1 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H).



Ácido 4-((S)-2-(5-(2-Metoxifenil)oxazol-2-ilamino)2-(2-metiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) δ 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).

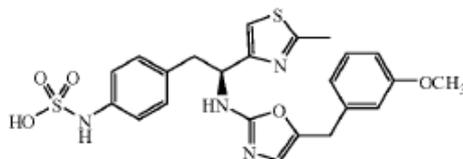


Ácido 4-((S)-2-(5-((S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-feniletil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,03-7,27 (m, 10 H), 6,50 (s, 1H), 4,95-5,00 (m, 1H), 4,76 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,22 (dd, $J = 14,1$ y 6,9 Hz, 1H), 3,00-3,10 (m, 2H), 2,90 (dd, $J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

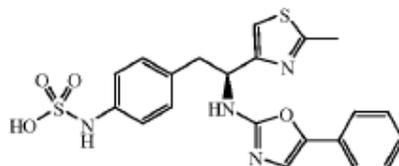


5

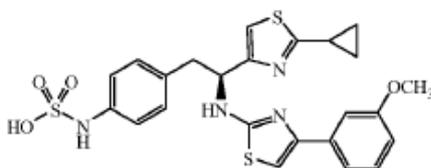
Ácido (S)-4-{2-[5-(4-metoxicarbonil)fenil]oxazol-2-ilamino}-2-(2-metiltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,99 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,56-7,59 (m, 2H), 7,23-7,24 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 4H), 6,83 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 5,08 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,25-3,35 (m,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



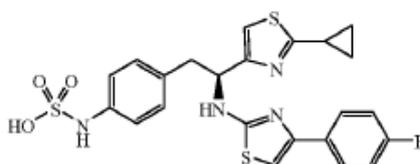
10 Ácido (S)-4-(2-(5-(3-Metoxibencil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,03-7,28 (m, 8H), 6,79-6,83 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,99-5,06 (m, 2H), 4,41 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,27-3,37 (m, 1H), 3,03-3,15 (m, 1H), 2,71 (s, 3H).



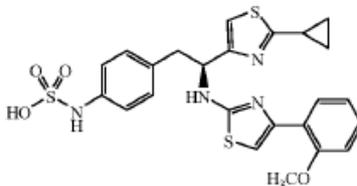
15 Ácido (S)-4-(2-(2-Metiltiazol-4-il)-2-(5-feniloxazol-2-ilamino)etil)fenil-sulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,45 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,10-7,14 (m, 6H), 7,04 (s, 1H), 5,04-5,09 (m, 1H), 3,26 (dd, $J = 13,8$ y 6,3 Hz, 1H), 3,10 (dd, $J = 13,8$ y 6,3 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H).



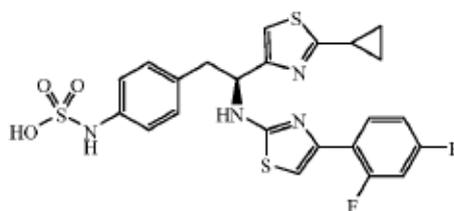
20 Ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilamino)-etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,33-7,22 (m, 3H), 7,10-6,97 (m, 5H), 6,84-6,80 (m, 2H), 5,02 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 3,82 (s, 1H), 3,18 (c, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,36 (c, 1H, $J = 4,6$ Hz), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,04-0,99 (m, 2H).



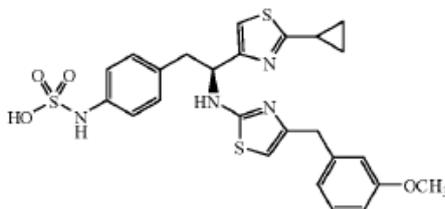
Ácido (S)-4-(2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)-fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,79-7,74 (m, 2H), 7,14-7,03 (m, 7H), 7,21 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,08 (t, 1H, $J = 6,6$ Hz), 3,29-3,12 (m, 2H), 2,40 (c, 2,40, $J = 5,1$ Hz), 1,23-1,18 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 2H).



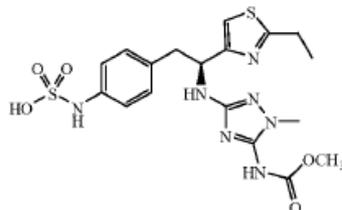
5 Ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilamino)-etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,89-7,87 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,28 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,10-6,96 (m, 8H), 5,03 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 3,90 (s, 1H), 3,19 (c, 2H, $J = 6,6$ Hz), 2,38 (c, 1H, $J = 4,8$ Hz), 1,21-1,14 (m, 2H), 1,06-1,00 (m, 2H).



10 Ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilamino)-etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 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).

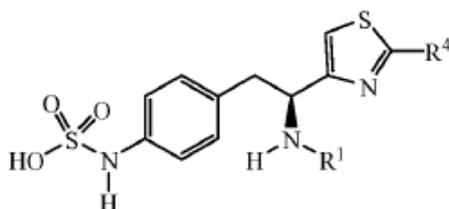


15 Ácido (S)-4-(2-(4-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilamino)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,22-7,17 (m, 3H), 7,09-6,97 (m, 5H), 6,78-6,66 (m, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,20-3,07 (m, 2H), 2,35 (c, 1H, $J = 4,8$ Hz), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,03-1,00 (m, 2H).



Éster metílico del ácido (S)-{5-[1-(2-Etiltiazol-4-il)-2-(4-sulfamino)etilamino]-2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il}carbámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH-d_4) δ 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).

20 El segundo aspecto de la Categoría V de la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



en la que R¹ es un heteroarilo sustituido o sin sustituir y R⁴ es fenilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir como se describe adicionalmente en el presente documento a continuación en la Tabla XVIII.

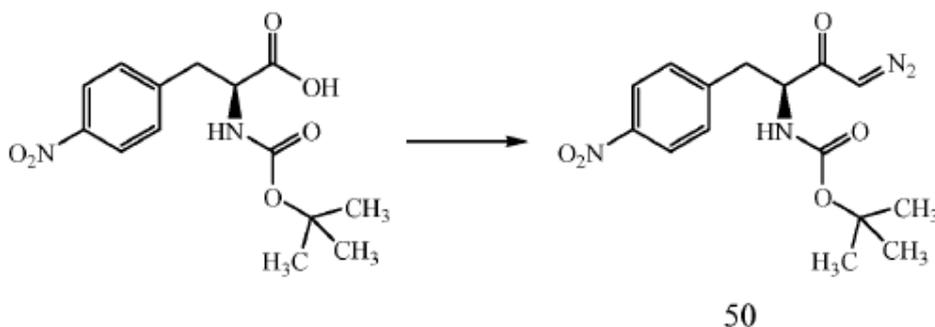
TABLA XVIII

N.º	R ⁴	R ¹
R743	fenilo	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
R744	fenilo	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo
R745	fenilo	5-[1-N-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-H-indol-3-il]oxazol-2-ilo
R746	fenilo	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
R747	fenilo	5-[(S)-1-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-ilo
R748	fenilo	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo
R749	fenilo	5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo
R750	fenilo	5-(4-fenil)oxazol-2-ilo
R751	fenilo	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo
R752	fenilo	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
R753	fenilo	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
R754	fenilo	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo
R755	fenilo	5-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilo
R756	fenilo	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
R757	fenilo	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
R758	tiofen-2-ilo	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
R759	tiofen-2-ilo	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo
R760	tiofen-2-ilo	5-[1-N-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-H-indol-3-il]oxazol-2-ilo
R761	tiofen-2-ilo	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
R762	tiofen-2-ilo	5-[(S)-1-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-ilo
R763	tiofen-2-ilo	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo
R764	tiofen-2-ilo	5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo
R765	tiofen-2-ilo	5-(4-fenil)oxazol-2-ilo
R766	tiofen-2-ilo	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo
R767	tiofen-2-ilo	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
R768	tiofen-2-ilo	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
R769	tiofen-2-ilo	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo

N.º	R ⁴	R ¹
R770	tiofen-2-ilo	5-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilo
R771	tiofen-2-ilo	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
R772	tiofen-2-ilo	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
R773	ciclopropilo	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
R774	ciclopropilo	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo
R775	ciclopropilo	5-[1- <i>N</i> -(2-metoxi-2-oxoetil)-1- <i>H</i> -indol-3-il]oxazol-2-ilo
R776	ciclopropilo	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
R777	ciclopropilo	5-[(<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-ilo
R778	ciclopropilo	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo
R779	ciclopropilo	5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo
R780	ciclopropilo	5-(4-fenil)oxazol-2-ilo
R781	ciclopropilo	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo
R782	ciclopropilo	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
R783	ciclopropilo	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
R784	ciclopropilo	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo
R785	ciclopropilo	5-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilo
R786	ciclopropilo	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
R787	ciclopropilo	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo

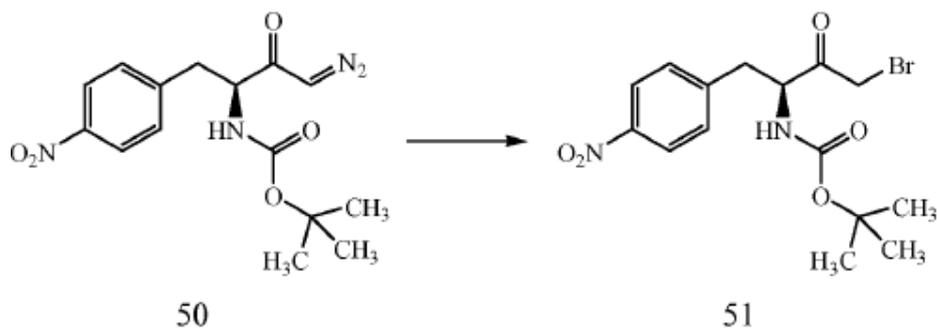
Los compuestos de acuerdo con el segundo aspecto de la Categoría IX que comprenden a una unidad tiazol-4-ilo sustituida o sin sustituir para R¹ pueden prepararse mediante el procedimiento descrito en los Esquemas XIX, XX, y XXI y descrito en el presente documento a continuación en los Ejemplos 20, 21, y 22.

Esquema XIX

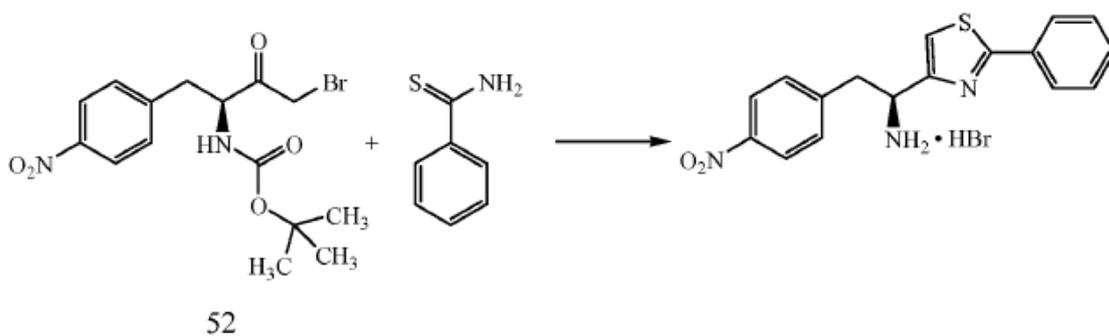


5

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

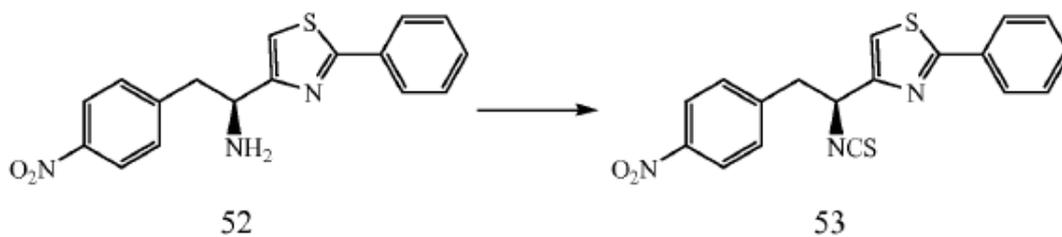


Reactivos y condiciones: (b) HBr al 48%, THF; 0 °C, 1,5 h.



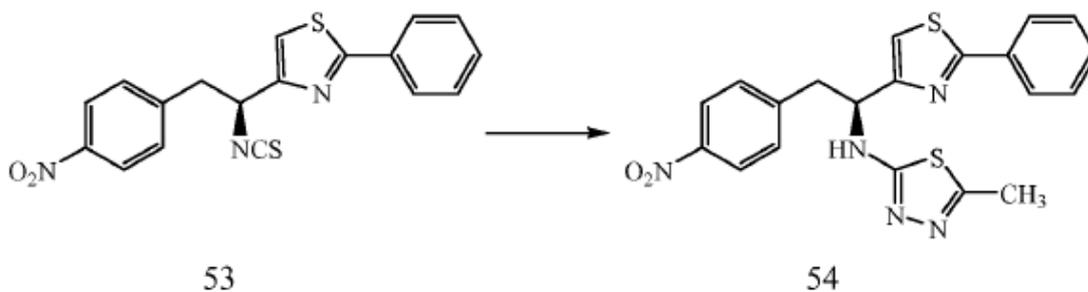
51

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

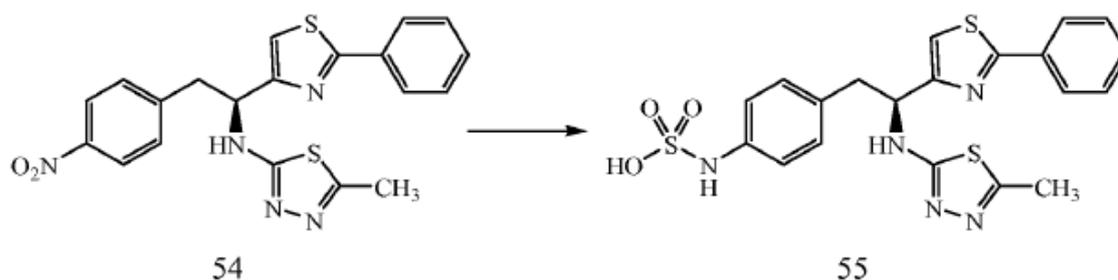


5

Reactivos y condiciones: (d) tiosfosgeno, CaCO₃, CCl₄, H₂O; ta, 18 h.



Reactivos y condiciones: (e)(i) CH₃C(O)NHNH₂, EtOH; reflujo, 2 h. (ii) POCl₃, ta 18 h; 50 °C 2 h.



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

EJEMPLO 20

Ácido (S)-4-(2-(5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico (55)

5 Preparación de éster *terc*-butilíco del ácido [3-diazo-1-(4-nitro-bencil)-2-oxo-propil]-carbámico (50): 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 concentra. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), 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. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,25 (dd, *J* = 13,8 y 6,6, 1H), 3,06 (dd, *J* = 13,5 y 6,9 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H).

15 Preparación de éster *terc*-butilíco del ácido [3-bromo-1-(4-nitro-bencil)-2-oxo-propil]-carbámico (51): A una solución a 0 °C de éster *terc*-butilíco del ácido [3-diazo-1-(4-nitro-bencil)-2-oxo-propil]-carbámico, 50, (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 Na₂CO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran al vacío para proporcionar 0,400 g del producto deseado que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,80 (c, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

25 Preparación de sal bromhidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etanamina (52): Una mezcla de éster *terc*-butilíco del ácido [3-bromo-1-(4-nitro-bencil)-2-oxo-propil]-carbámico, 51, (1,62 g, 4,17 mmol) y benzotioamida (0,630 g, 4,59 mmol), en CH₃CN (5 ml) se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade éter dietílico (50 ml) a la solución, 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 (M+1).

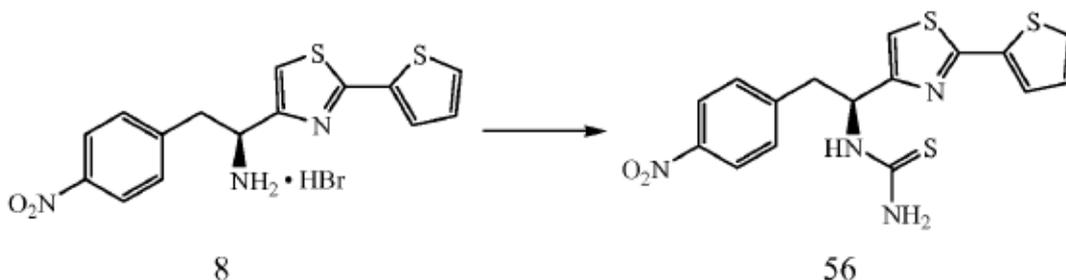
30 Preparación de (S)-4-[1-isotiocianato-2-(4-nitrofenil)-etil]-2-feniltiazol (53): A una solución de sal bromhidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etanamina, 52, (2,03 g, 5 mmol) y CaCO₃ (1 g, 10 mmol) en CCl₄/agua (10:7,5 ml) se le añade tiosfosgeno (0,46 ml, 6 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y después se diluye con CH₂Cl₂ y agua. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran al vacío para dar un residuo que se purifica sobre sílice (CH₂Cl₂) para proporcionar 1,71 g (rendimiento del 93%) del producto deseado. ESI+ MS 368 (M+1).

35 Preparación de (S)-5-metil-N-[2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina (54): Una solución de (S)-4-[1-isotiocianato-2-(4-nitrofenil)-etil]-2-feniltiazol, 53, (332 mg, 0,876 mmol) e hidrazida acética (65 mg, 0,876 mmol) en EtOH (5 ml) se calienta a reflujo durante 2 horas. El disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se disuelve en POCl₃ (3 ml) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas después de lo cual, la solución se calienta a 50 °C durante 2 horas. El disolvente se elimina 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 MgSO₄, 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. ¹H RMN (CDCl₃) 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,91 (m, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 5,23 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,49 (s, 3H). ESI+ MS 424 (M+1).

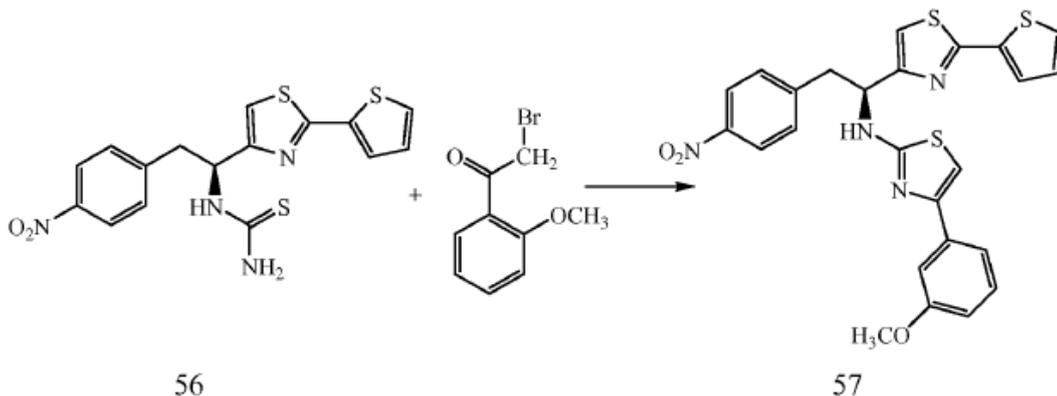
45 Preparación de ácido (S)-4-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico (55): Se disuelve (S)-5-Metil-N-[2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina, 54, (0,404 g, 0,954 mmol) en MeOH (5 ml). Se añade Pd/C (50 mg, 10% p/p) y la mezcla se agita a una atmósfera de hidrógeno hasta que se determina que la reacción está completa. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (4 ml) y se trata con SO₃-

piridina (0,304 g, 1,91 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos después de lo cual se añade una solución al 7% de NH_4OH (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 como la sal de amonio. ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,00-7,97 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,11-7,04 (c, 4H, $J = 9,0$ Hz), 5,18 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,34-3,22 (m, 2H), 2,50 (s, 3H). ESI-MS 472 (M-1).

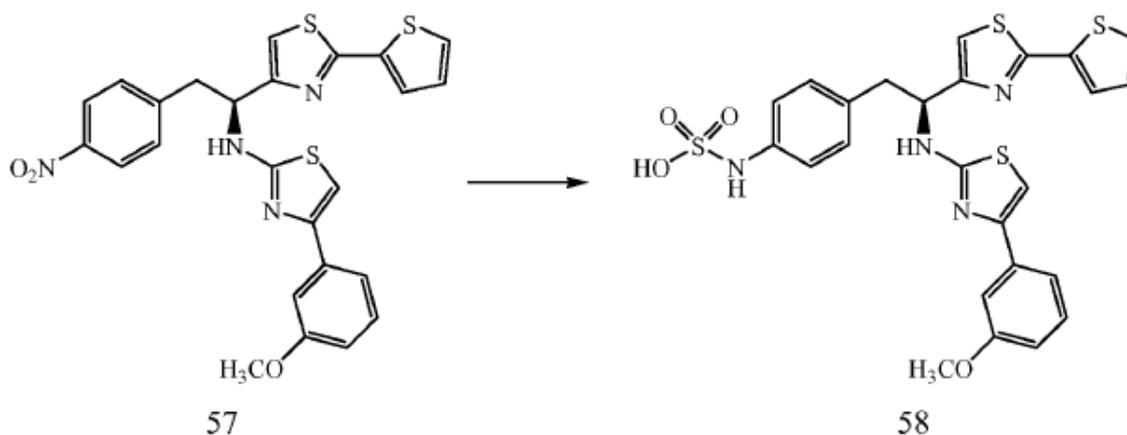
Esquema XX



Reactivos y condiciones: (a) tiosfosgeno, CaCO_3 , $\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$; ta, 18 h.



10 Reactivos y condiciones: (b) CH_3CN , reflujo, 5 horas



Reactivos y condiciones: (c) (i) $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, MeOH; (ii) SO_3 -piridina, NH_4OH ; ta, 18 h.

EJEMPLO 21

Ácido 4-((S)-2-[4-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilamino]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico (58)

15 Preparación de (S)-1-[1-(tiofen-2-iltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-tiourea (56): 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 CaCO_3 (0,597 g, 5,96 mmol) en CCl_4/agua (10 ml/5 ml) se le añade tiosfosgeno (0,412g, 3,58 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente

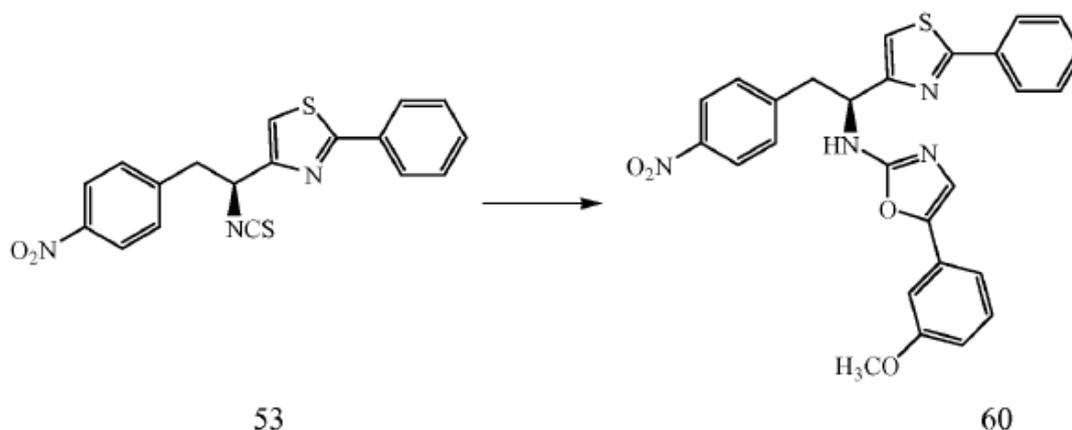
durante 18 horas y después se diluye con CH_2Cl_2 y agua. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran al vacío para dar un residuo que posteriormente se trata con amoníaco (0,5 M en 1,4-dioxano, 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).

Preparación de 4-(2-metoxifenil)-N-((S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]tiazol-2-amina (57): Se trata (S)-1-[1-(tiofen-2-iltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-tiourea, 56, (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).

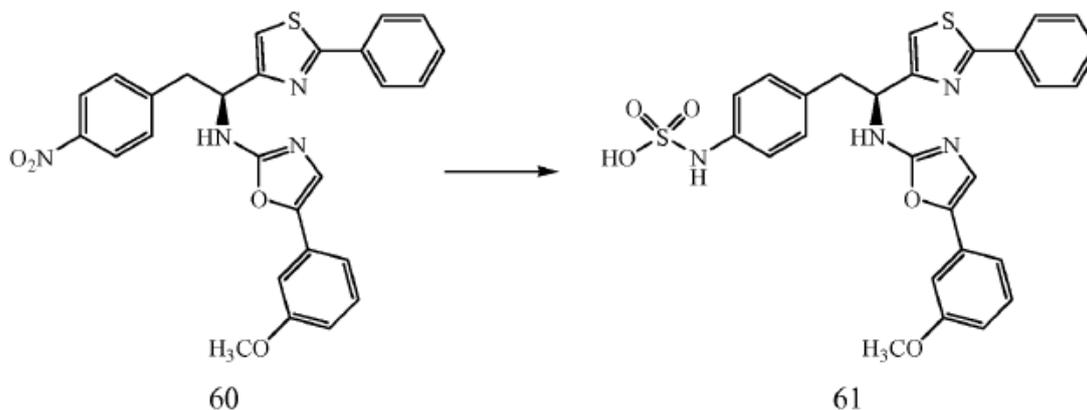
Preparación de ácido 4-((S)-2-[4-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilamino]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico (58): Se disuelve 4-(2-metoxifenil)-N-((S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]tiazol-2-amina, 57, (0,229 g) en 12 ml de MeOH. Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10% p/p) y la mezcla se agita a una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en 6 ml piridina y se trata con SO_3 -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_4OH . Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,033g del producto deseado como la sal de amonio. ^1H RMN (CD_3OD): 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).

Los compuestos de acuerdo con el segundo aspecto de la Categoría IX que comprenden una unidad oxazol-2-ilo sustituida o sin sustituir por R^1 pueden prepararse por el procedimiento descrito en el Esquema XXI y descrito en el presente documento a continuación en el Ejemplo 22. El intermedio 39 puede prepararse de acuerdo con el Esquema XVII y el Ejemplo 18.

Esquema XXI



Reactivos y condiciones: (a) 1-azido-1-(3-metoxifenil)etanon, PPh_3 , dioxano, 90 °C 20 minutos.

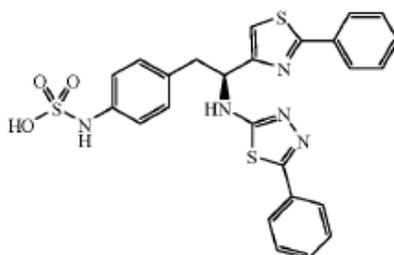


Reactivos y condiciones: (b) (i) H_2 :Pd/C, MeOH; (ii) SO_3 -piridina, NH_4OH ; ta, 18 h.

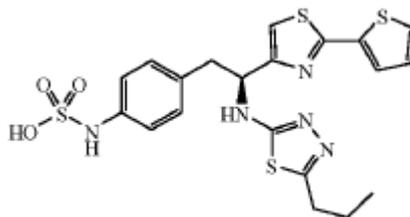
EJEMPLO 22

Ácido 4-((S)-2-[5-(3-metoxifenil)oxazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico (61)

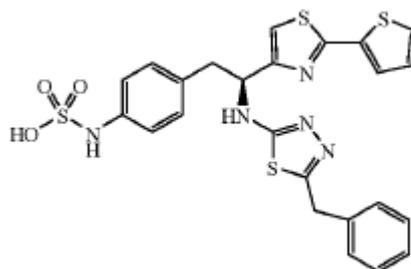
- Preparación de [5-(3-metoxifenil)oxazol-2-il]-[2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il) etil]amina (60): Una mezcla de (S)-4-(isotiocianato-2-(4-nitrofenil)etil)-2-feniltiazol, 53, (300 mg, 0,81 mmol), 1-azido-1-(3-metoxifenil)etanona (382 mg, 2,0 mmol) y PPh₃ (0,8 g, unido a polímero, ~3 mmol/g) en dioxano (6 ml) se calienta a 90 °C durante 20 minutos. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se elimina al vacío y el residuo restante se purifica sobre sílice para proporcionar 300 mg (rendimiento del 74%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) 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).
- Preparación de ácido 4-((S)-2-[5-(3-metoxifenil)oxazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico (61): Se disuelve [5-(3-metoxifenil)oxazol-2-il]-[2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il) etil]amina, 60, (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 a una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (10 ml) y se trata con SO₃-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 7% de NH₄OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,042 g del producto deseado como la sal de amonio. ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) 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).
- Los siguientes son ejemplos no limitantes del segundo aspecto de la Categoría IX de la presente divulgación.



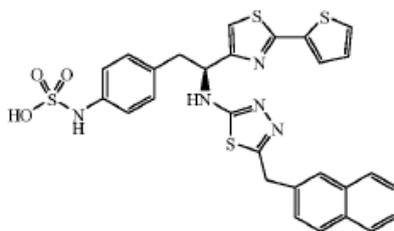
Ácido (S)-4-(2-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ¹H RMN (CD₃OD): δ 7,97-7,94 (m, 2H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 6H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 4H), 5,29 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 3,35-3,26 (m, 2H).



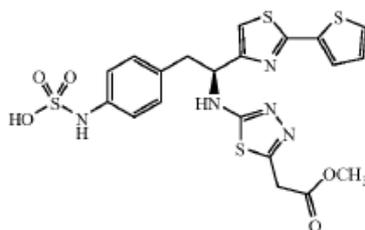
- Ácido 4-((S)-2-(5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ¹H RMN (CD₃OD): δ 7,59-7,54 (m, 2H), 7,17-7,03 (m, 6H), 5,13 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 3,32-3,13 (m, 2H), 2,81 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 1,76-1,63 (h, 6H, J = 7,4 Hz), 0,97 (t, 3H, J = 7,3 Hz).



- Ácido 4-((S)-2-(5-bencil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ¹H RMN (CD₃OD): δ (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).

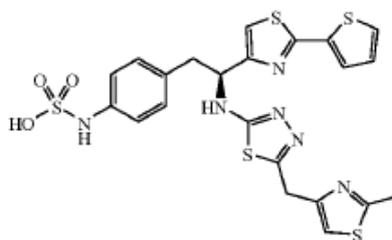


Ácido 4-((S)-2-(5-(naftalen-1-ilometil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,08-8,05 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,55-7,43 (m, 6H), 7,11-7,00 (m, 6H), 5,08 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 4,63 (s, 2H), 3,26-3,08 (m, 2H).

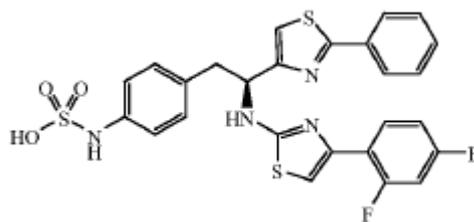


5

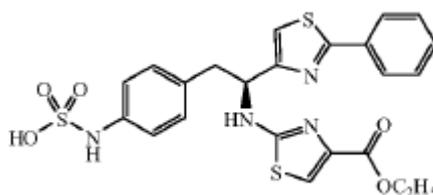
Ácido 4-((S)-2-(5-((metoxicarbonil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,48-7,44 (m, 2H), 7,03-6,92 (m, 6H), 5,02 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,30 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,22-3,02 (m, 2H).



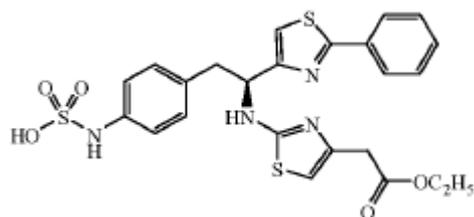
10 Ácido 4-((S)-2-(5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,60-7,56 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,15-7,12 (m, 2H), 7,09-7,03 (c, 4H, $J = 8,7$ Hz), 5,14 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,28 (s, 2H), 3,33-3,14 (m, 2H), 2,67 (s, 3H).



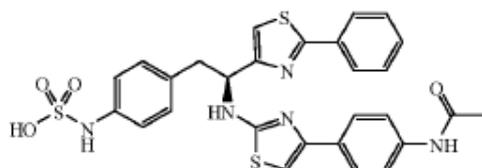
15 Ácido 4-((S)-2-[4-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilamino]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,06-8,02 (c, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 6H), 7,01-6,88 (m, 4H), 5,20 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz), 3,36-3,17 (m, 2H).



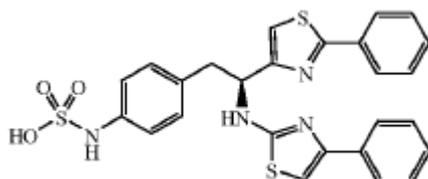
20 Ácido (S)-4-{2-[4-(etoxicarbonil)tiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,02-7,99 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (s, 4H), 5,26 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 4,35-4,28 (c, 2H, $J = 6,9$ Hz), 3,38-3,18 (m, 2H), 1,36 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).



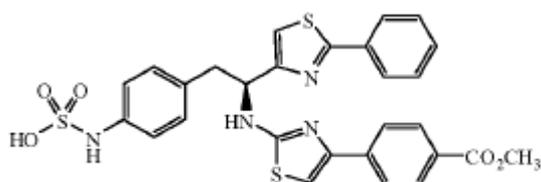
Ácido (S)-4-{2-[4-(2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,96 (m, 2H), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,10-7,04 (m, 4H), 6,37 (s, 1H), 5,09 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 4,17-4,10 (c, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,54 (s, 2H), 3,35-3,14 (m, 2H), 1,22 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).



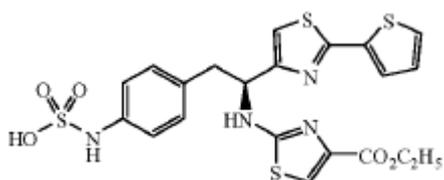
5
Ácido (S)-4-{2-[4-(4-acetamidofenil)tiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,11 (m, 2H), 7,82-7,80 (m, 2H), 7,71-7,61 (m, 6H), 7,40 (s, 1H), 7,23 (s, 4H), 5,32 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz), 3,51-3,35 (m, 2H), 2,28 (s, 3H).



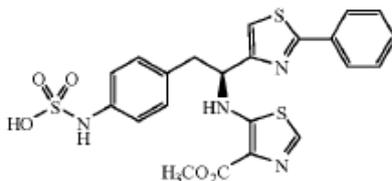
10
Ácido (S)-4-{2-[4-(4-feniltiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,03-7,99 (m, 2H), 7,75-7,72 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,53-7,48 (m, 3H), 7,42 (m, 4H), 7,12 (s, 4H), 6,86 (s, 1H), 5,23 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,40-3,27 (m, 2H).



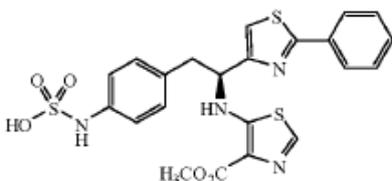
15
Ácido (S)-4-{2-[4-(4-(metoxicarbonil)fenil)tiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,04-8,00 (m, 4H), 7,92-7,89 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,53-7,49 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (s, 4H), 7,05 (s, 1H), 5,28 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 3,93 (s, 3H), 3,35-3,24 (m, 2H).



20
Ácido 4-((S)-2-[4-(etoxicarbonil)tiazol-2-ilamino]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico: ^1H RMN (CD_3OD): δ 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).

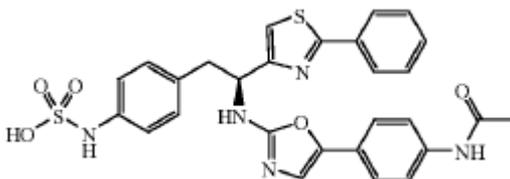


Ácido (S)-4-[2-(4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,97-8,00 (m, 3H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,03-7,13 (m, 4H), 4,74 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,28-3,42 (m, 2H).

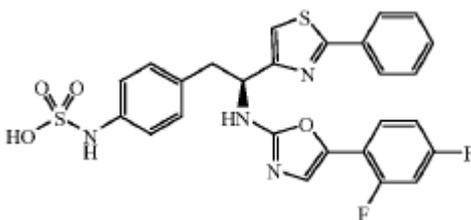


5

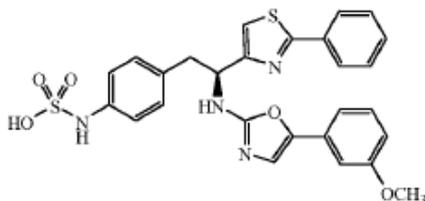
Ácido (S)-4-[2-(5-feniloxazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]-fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,94-7,96 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 5H), 7,32 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,12 (s, 4H), 7,05 (s, 1H), 5,15 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,34 (dd, $J = 14,1$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



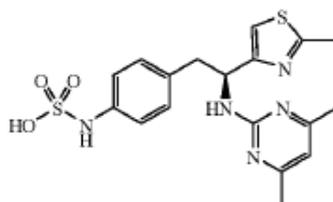
10 Ácido (S)-4-[2-[5-(4-acetamidofenil)oxazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,92-7,94 (m, 2H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,39-7,50 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 7,12 (s, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,14 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,13-3,38 (m, 2H), 2,11 (s, 3H).



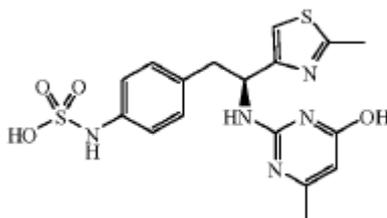
15 Ácido 4-((S)-2-(5-(2,4-difluorofenil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,97-7,99 (m, 2H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (s, 4H), 6,97-7,06 (m, 3H), 5,15-5,20 (m, 1H), 3,28-3,40 (m, 1H), 3,20 (dd, $J = 13,8$ y 8,4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



20 Ácido 4-((S)-2-[5-(3-metoxifenil)oxazol-2-ilamino]-2-[(2-tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 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).

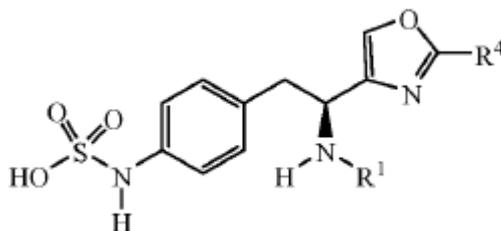


Ácido (S)-4-[2-(4,6-dimetilpirimidin-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,00-7,10 (m, 5H), 6,44 (s, 1H), 5,50 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,04-3,22 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).



- 5 Ácido (S)-4-[2-(4-hidroxi-6-metilpirimidin-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 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, 3H), 2,13 (s, 3H).

El primer aspecto de la Categoría X de la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



- 10 en la que R^1 es heteroarilo y R^4 se describe además en el presente documento a continuación en la Tabla XIX.

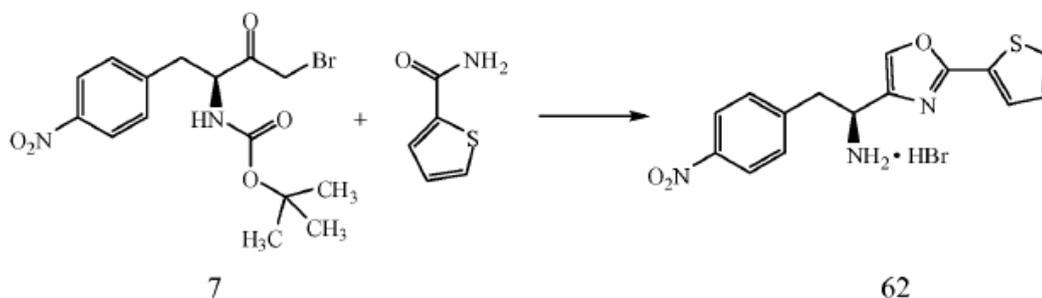
TABLA XIX

N.º	R^4	R^1
S788	fenilo	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
S789	fenilo	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo
S790	fenilo	5-[1-N-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-H-indol-3-il]oxazol-2-ilo
S791	fenilo	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
S792	fenilo	5-[(S)-1-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-2-feniletíl]oxazol-2-ilo
S793	fenilo	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo
S794	fenilo	5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo
S795	fenilo	5-(4-fenil)oxazol-2-ilo
S796	fenilo	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo
S797	fenilo	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
S798	fenilo	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
S799	fenilo	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo

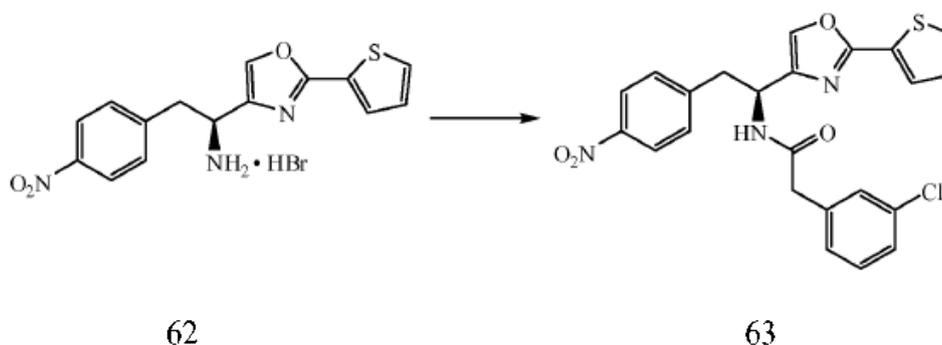
N.º	R ⁴	R ¹
S800	fenilo	5-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilo
S801	fenilo	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
S802	fenilo	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
S803	tiofen-2-ilo	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
S804	tiofen-2-ilo	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo
S805	tiofen-2-ilo	5-[1- <i>N</i> -(2-metoxi-2-oxoetil)-1- <i>H</i> -indol-3-il]oxazol-2-ilo
S806	tiofen-2-ilo	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
S807	tiofen-2-ilo	5-[(<i>S</i>)-1-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-ilo
S808	tiofen-2-ilo	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo
S809	tiofen-2-ilo	5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo
S810	tiofen-2-ilo	5-(4-fenil)oxazol-2-ilo
S811	tiofen-2-ilo	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo
S812	tiofen-2-ilo	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
S813	tiofen-2-ilo	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
S814	tiofen-2-ilo	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo
S815	tiofen-2-ilo	5-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilo
S816	tiofen-2-ilo	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
S817	tiofen-2-ilo	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
S818	ciclopropilo	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
S819	ciclopropilo	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo
S820	ciclopropilo	5-[1- <i>N</i> -(2-metoxi-2-oxoetil)-1- <i>H</i> -indol-3-il]oxazol-2-ilo
S821	ciclopropilo	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
S822	ciclopropilo	5-[(<i>S</i>)-1-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-ilo
S823	ciclopropilo	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo
S824	ciclopropilo	5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo
S825	ciclopropilo	5-(4-fenil)oxazol-2-ilo
S826	ciclopropilo	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo
S827	ciclopropilo	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
S828	ciclopropilo	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
S829	ciclopropilo	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo
S830	ciclopropilo	5-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilo
S831	ciclopropilo	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
S832	ciclopropilo	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo

Los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la Categoría X pueden prepararse por el procedimiento descrito en el Esquema XXII y descrito en el presente documento a continuación en el Ejemplo 23.

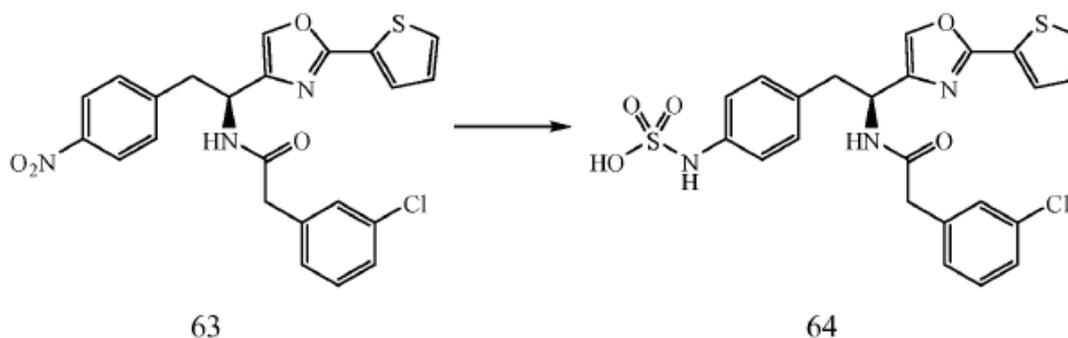
Esquema XXII



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



Reactivos y condiciones: (b) (3-Cl)₆H₄CO₂H, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; ta, 18 h.



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

EJEMPLO 23

10 **Ácido 4-((S)-2-(2-(3-clorofenil)acetamido)-2-(2-(tiofen-2-il)oxazol-4-il)etil)fenilsulfámico (64)**

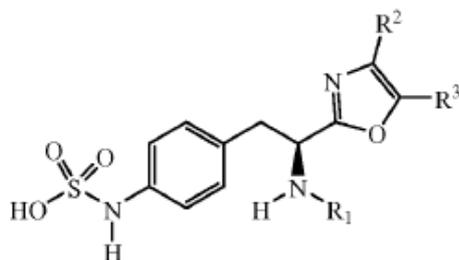
Preparación de sal bromhidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-[(tiofen-2-il)oxazol-4-il]jetanamina (62): Una mezcla de 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo, 7, (38,7 g, 100 mmol), y tiofen-2-carboxamida (14 g, 110 mmol) (disponible en Alfa Aesar) en CH₃CN (500 ml) se calienta a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade éter dietílico (200 ml) a la solución. 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.

Preparación de 2-(3-clorofenil)-N-((S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)oxazol-4-il]etil)acetamida (63): A una solución de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-[(tiofen-2-il)oxazol-4-il]jetanamina HBr, 47, (3,15 g, 10 mmol) ácido 3-clorofenil-acético (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, NaHCO₃ acuoso al

5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina al vacío para proporcionar el producto deseado que se usa sin purificación adicional.

Preparación de ácido -((S)-2-(2-(3-clorofenil)acetamido)-2-(2-(tiofen-2-il)oxazol-4-il)etil)fenilsulfámico (64): Se disuelve 2-(3-clorofenil)-N-((S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)oxazol-4-il]etil)acetamida, 63, (3 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10% p/p) y la mezcla se agita a una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO₃-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 NH₄OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante puede purificarse por cromatografía de fase inversa para proporcionar el producto deseado como la sal de amonio.

El segundo aspecto de la Categoría X de la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



en la que R¹ es arilo y R² y R³ se describen adicionalmente en el presente documento a continuación en la Tabla XX.

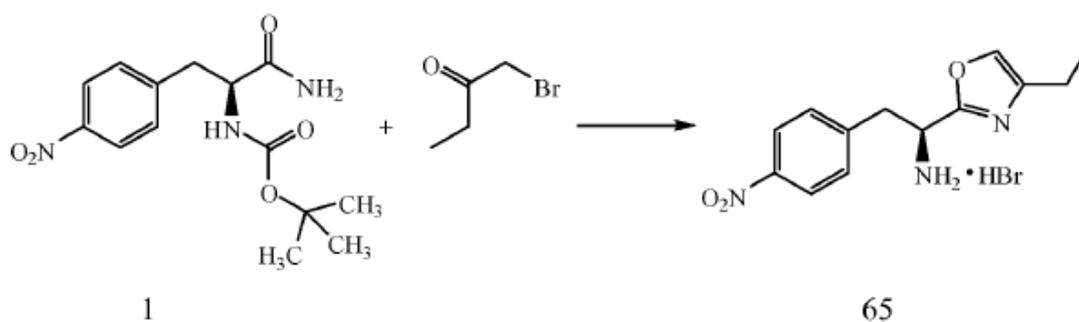
TABLA XX

N.º	R ²	R ³	R ¹
T833	metilo	hidrógeno	fenilo
T834	metilo	hidrógeno	bencilo
T835	metilo	hidrógeno	2-fluorofenilo
T836	metilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
T837	metilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
T838	metilo	hidrógeno	2-clorofenilo
T839	metilo	hidrógeno	3-clorofenilo
T840	metilo	hidrógeno	4-clorofenilo
T841	etilo	hidrógeno	fenilo
T842	etilo	hidrógeno	bencilo
T843	etilo	hidrógeno	2-fluorofenilo
T844	etilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
T845	etilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
T846	etilo	hidrógeno	2-clorofenilo
T847	etilo	hidrógeno	3-clorofenilo
T848	etilo	hidrógeno	4-clorofenilo
T849	tien-2-ilo	hidrógeno	fenilo
T850	tien-2-ilo	hidrógeno	bencilo
T851	tien-2-ilo	hidrógeno	2-fluorofenilo

N.º	R ²	R ³	R ¹
T852	tien-2-ilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
T853	tien-2-ilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
T854	tien-2-ilo	hidrógeno	2-clorofenilo
T855	tien-2-ilo	hidrógeno	3-clorofenilo
T856	tien-2-ilo	hidrógeno	4-clorofenilo

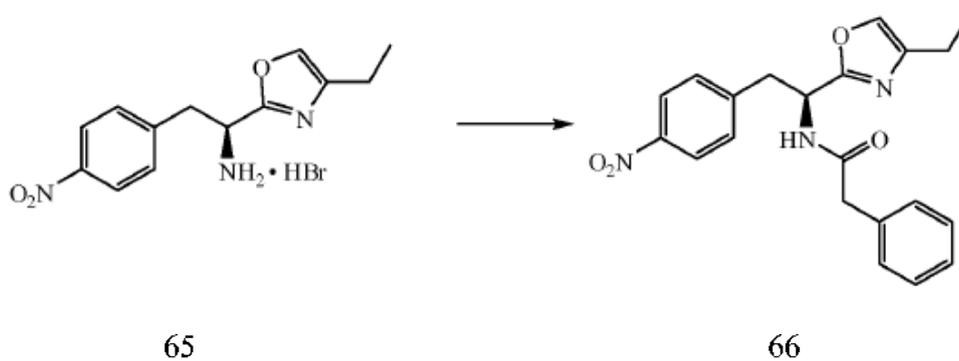
Los compuestos de acuerdo con el segundo aspecto de la Categoría X pueden prepararse por el procedimiento descrito en el Esquema XXIII y descrito en el presente documento a continuación en el Ejemplo 24.

Esquema XXIII

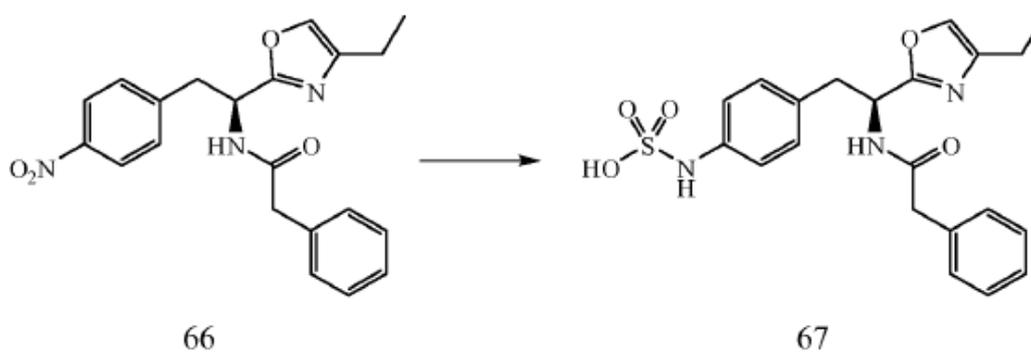


5

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



Reactivos y condiciones: (b) C₆H₄CO₂H, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; ta, 18 h.



10

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

EJEMPLO 24

Ácido {4-[2-(S)-(4-Etiloxazol-2-il)-2-fenilacetilaminoetil]-fenil}sulfámico (67)

Preparación de (S)-1-(4-etiloxazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etanamina (65): Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido [1-(S)-carbamoyl-2-(4-nitrofenil)etil-carbámico, 1, (10 g, 32,3 mmol) y 1-bromo-2-butanona (90%, 4,1 ml, 36 mmol) en CH₃CN (500 ml) se calienta a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade éter dietílico a la solución y el precipitado que se forma se elimina por filtración y se usa sin purificación adicional.

Preparación de *N*-[1-(4-etiloxazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenil-acetamida (66): A una solución de (S)-1-(4-etiloxazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etanamina, 65, (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, NaHCO₃ acuoso al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina al vacío para proporcionar el producto deseado que se usa sin purificación adicional.

Preparación de ácido {4-[2-(S)-(4-etiloxazol-2-il)-2-fenilacetilaminoetil]-fenil}sulfámico (67): Se disuelve *N*-[1-(4-etiloxazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida, 66, (0,260 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10% p/p) y la mezcla se agita a una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO₃-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 NH₄OH (10 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar el producto deseado como la sal de amonio.

MÉTODOS

El endotelio vascular reviste el interior de todos los vasos sanguíneos, formando una superficie no trombogénica que controla la entrada y la salida del plasma y glóbulos blancos hacia y desde el torrente sanguíneo. El endotelio quiescente tiene tasas de renovación de meses a años, y prolifera solo después de la activación angiogénica. La pérdida de la quiescencia endotelial es una característica común de afecciones tales como inflamación, aterosclerosis, reestenosis, angiogénesis y varios tipos de vasculopatías.

La vasculogénesis y la angiogénesis están reguladas negativamente en el adulto sano y, salvo en el caso de los órganos del sistema reproductor femenino, se asocian casi exclusivamente con la patología cuando la angiogénesis es inducida por factores microambientales tales como la hipoxia o la inflamación. Estos procesos patológicos asociados con, o inducidos por, angiogénesis incluyen enfermedades tan diversas como cáncer, psoriasis, degeneración macular, retinopatía diabética, trombosis y trastornos inflamatorios que incluyen artritis y aterosclerosis. Sin embargo, en ciertos casos, la angiogénesis insuficiente puede conducir a enfermedades tal como la cardiopatía isquémica y la preeclampsia.

El endotelio vascular inactivo forma una barrera hermética que controla el paso del plasma y las células del torrente sanguíneo a los tejidos subyacentes. Las células endoteliales se adhieren entre sí a través de proteínas transmembrana de unión que están unidas a complejos estructurales y de señalización intracelulares específicos. La capa endotelial puede experimentar una transición del estado de reposo al estado activo en el que la activación del endotelio da como resultado la expresión de moléculas de adhesión. Esta activación del endotelio es un requisito previo para iniciar la angiogénesis, la inflamación y las enfermedades asociadas a la inflamación.

Tie-2, una tirosina cinasa de tipo receptor expresada exclusivamente en células endoteliales que controla la diferenciación endotelial. Tie-2 se une y se activa por el ligando estimulador angiopoyetina-1 (Ang-1) que promueve la autofosforilación del receptor Tie-2 que conduce a una cascada de eventos que da como resultado la estabilización de las estructuras vasculares al promover la viabilidad de las células endoteliales y prevenir la disolución de la membrana basal. Como tal, la activación de Tie-2 es un método para atenuar la vasculatura con fugas manteniendo un endotelio vascular intacto e inmóvil.

La activación de Tie-2 se inhibe por Ang-2, que presenta antagonismo de Ang-1 por la unión competitiva a Tie-2 y bloqueando así la fosforilación de Tie-2. Se ha encontrado que los niveles elevados de Ang-2 están asociados con enfermedades inflamatorias, *entre otras*, septicemia, lupus, enfermedad del intestino irritable y enfermedades metastásicas tal como cáncer.

Durante los períodos de altos niveles de Ang-2, se forman fisuras o roturas en el endotelio lo que da como resultado el síndrome de fuga vascular. El síndrome de fuga vascular produce efectos potencialmente mortales, tal como edema tisular y pulmonar. Para muchas patologías, los niveles elevados de Ang-2 son marcadores claros de que existe una patología o afección. Una vez que se ha resuelto una patología, regresa el equilibrio Ang-1/Ang-2 y el endotelio vascular se estabiliza.

Amplificación de la señalización de Tie-2

En condiciones en las que se ha alterado el equilibrio normal entre Ang-1 y Ang-2, se ha descubierto que los

compuestos divulgados amplifican la señalización de Tie-2 al inhibir la desfosforilación de Tie-2 fosforilada mediante la inhibición de la proteína tirosina fosfatasa-β humana (HPTP-β). Además, los compuestos divulgados se pueden usar en cantidades variables para aumentar la señalización de Tie-2 de una manera muy controlada, y para valorar, por lo tanto, el nivel de amplificación de Tie-2.

5 Fuga vascular inducida por IL-2: Tratamiento de cánceres metastásicos

La inmunoterapia es un método para tratar el cáncer. La regulación positiva del sistema inmunitario del propio cuerpo es un aspecto de la inmunoterapia. Entre las muchas moléculas de señalización del sistema inmunitario está la interleucina-2 (IL-2) que contribuye decisivamente a la respuesta natural del cuerpo a la infección microbiana y a la diferenciación entre ajeno (no propio) y propio. La interleucina-2 de alta dosis (HDIL-2) es un tratamiento aprobado por la FDA para pacientes con carcinoma de células renales metastásico (RCC) y melanoma metastásico. Aunque se ha indicado que solamente el 23 % de los sujetos a los que se proporciona esta terapia muestran una respuesta tumoral, la duración de esta respuesta puede superar los 10 años (Elias F. *et al.*, "A literature analysis of prognostic factors for response and quality of response of patients with renal cell carcinoma to interleukin-2-based therapy". *Oncology* (2001); 61: págs. 91-101). Como tal, la terapia de IL-2 es el único tratamiento disponible que ofrece el potencial de cura.

Gallagher (Gallagher, D.C. *et al.* "Angiopoietin 2 Is a Potential Mediator of High-Dose Interleukin 2-Induced Vascular Leak" *Clin Cancer Res* (2007): 13(7) 2115-2120) indica que se encuentran niveles elevados de angiopoyetina-2 en pacientes tratados con altas dosis de IL-2 y sugiere que superar el bloqueo por Ang-2 de la señalización de Tie-2 podría ser curativo para el síndrome de fuga vascular que es un efecto secundario de esta terapia. Hasta el 65% de los pacientes que reciben esta terapia con IL-2 necesariamente interrumpirá o dejará el tratamiento debido al VLS. VLS típicamente se caracteriza por 2 o más de los siguientes 3 síntomas (hipotensión, edema, hipoalbuminemia), aunque otras manifestaciones incluyen azotemia prerrenal, acidosis metabólica, derrames pleurales y edema pulmonar no cardiogénico.

Se sabe que IL-2 causa activación de células endoteliales, sin embargo, con pérdida de la función de barrera adecuada. La amplificación de la señalización de Tie-2 durante la inmunoterapia de dosis alta de IL-2 conduciría a la atenuación de la fuga vascular ya que la estimulación de Tie-2 promueve la estabilidad de las células endoteliales. Como tal, al administrar un agente que puede amplificar la señalización de Tie-2, se puede aumentar la estabilidad vascular y, por lo tanto, se mitigan los efectos secundarios de la alta dosificación de IL-2. Los compuestos divulgados pueden amplificar la señalización de Tie-2 bajo las condiciones de bajas concentraciones de angiopoyetina-1 o cuando están presentes altas concentraciones de angiopoyetina-2 como en pacientes tratados con IL-2.

Al amplificar la señalización de Tie-2 sin afectar a los niveles de Ang-2, se retiene el uso de niveles elevados de Ang-2 como marcador potencial de patología. Por ejemplo, un paciente que padece una enfermedad inflamatoria tal como sepsis normalmente tendrá un nivel elevado de Ang-2 que actúa para suprimir la estimulación de Ang-1 de Tie-2. Este elevado Ang-2 produce edema, que es un síntoma de fuga vascular. Los presentes compuestos, al amplificar la señalización Tie-2 sin afectar al nivel de Ang-2, proporcionan un tratamiento para aliviar los síntomas que están asociados con la fuga vascular mientras retienen la capacidad de usar niveles de Ang-2 como una medida del progreso y la resolución de la enfermedad.

Reducción de la fuga vascular causada por una terapia contra el cáncer

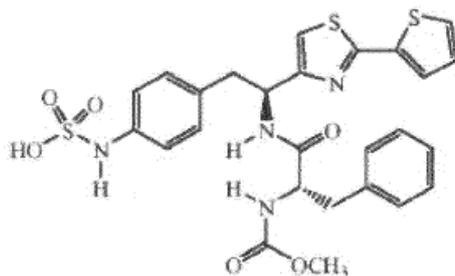
Lo siguiente demuestra la eficacia de los compuestos divulgados en la amplificación de la señal de Tie-2, y por lo tanto, el alivio de la fuga vascular debido a la administración de altas dosis de un tratamiento anticanceroso que induce el síndrome de fuga vascular, es decir, IL-2.

Se usaron veinticinco ratones para el siguiente experimento. Cinco se seleccionan como control y no recibieron tratamiento. Los veinte ratones restantes se dividieron en cuatro grupos de cinco ratones cada uno y se dosificaron de la siguiente manera durante un período de 5 días:

La dosis baja de IL-2 estaba en 180.000 unidades al día
 La dosis alta de IL-2 estaba en 400.000 unidades al día
 Amplificador de señal de Tie-2 a 40 mg/kg durante los primeros 2 días, después a 20 mg/kg durante 3 días.

Los animales se supervisan para determinar los síntomas relacionados con el síndrome de fuga vascular visto en pacientes tratados con altas dosis de IL-2, *entre otros*, presión arterial (hipotensión/choque), viabilidad (muerte), histología pulmonar (patología VSL) y citocinas séricas, etc. (Análisis mecanicista de VSL).

El compuesto divulgado, ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico, D91, que tiene la fórmula:



se usó como el amplificador de señal de Tie-2. Como se representa en la **Figura 1**, la presión sanguínea de los animales tratados con una dosis alta de IL-2 fue de 0 mm Hg (muerte), mientras que los animales tratados con sal de amonio del ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenil-propanamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico mostraron poco efecto sobre la presión sanguínea incluso en el caso de los animales tratados con la dosis alta de IL-2.

Como se representa en la **Figura 2**, de los animales que recibieron altas dosis de IL-2, el 60% mostró síntomas clínicos de choque, mientras que los animales que recibieron altas dosis de IL-2 y el amplificador de señal de Tie-2, sal de amonio del ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenil-propanamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico, no mostraron signos de choque.

Como se representa en la **Figura 3**, de los animales que recibieron altas dosis de IL-2, el 40 % murió, mientras que los animales que recibieron altas dosis de IL-2 y el amplificador de señal de Tie-2, sal de amonio del ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenil-propanamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico, sobrevivieron.

La **Figura 4** representa un resumen del estado de los animales tratados con altas dosis de IL-2, los tratados con altas dosis de IL-2 y el amplificador de señal de Tie-2, sal de amonio del ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenil-propanamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico, frente a control.

Los compuestos divulgados pueden actuar como amplificadores de señalización de Tie-2 y, por lo tanto, pueden usarse como una terapia eficaz para reducir la fuga vascular. Los compuestos divulgados se pueden coadministrar con IL-2 o administrar por separado. Como tal, el amplificador de señal de IL-2 y Tie-2 se puede administrar en cualquier orden y mediante cualquier método, por ejemplo, por vía intravenosa, oral, mediante parche, inyección subcutánea y similares.

En el presente documento se divulga, pero queda fuera del alcance de la invención, un método para tratar el carcinoma de células renales mediante la administración a un paciente que necesita tratamiento de una terapia que comprende:

- a) una cantidad eficaz de interleucina-2 tal que se proporciona una respuesta inmune; y
 - b) una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos divulgados;
- en donde la interleucina-2 y los compuestos divulgados pueden administrarse juntos o en cualquier orden.

Como tal, se divulga en el presente documento, pero queda fuera del alcance de la invención, un método para tratar el carcinoma de células renales poniendo en contacto un paciente con una composición que comprende:

- a) una dosis alta de interleucina-2; y
- b) una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos divulgados en el presente documento.

Se divulga en el presente documento, pero queda fuera del alcance de la invención, un método para tratar el melanoma metastásico poniendo en contacto un paciente con una composición que comprende:

- a) una dosis alta de interleucina-2; y
- b) una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos divulgados en el presente documento.

Además, se divulga, pero queda fuera del alcance de la invención, un método para tratar el melanoma metastásico poniendo en contacto un paciente con una serie de composiciones, en donde las composiciones pueden administrarse en cualquier orden y en cualquier cantidad, una primera composición que comprende, una alta dosis de interleucina-2 y la segunda composición que comprende una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos divulgados.

Aún adicionalmente, se divulga, pero queda fuera del alcance de la invención, un método para tratar el carcinoma de células renales poniendo en contacto un paciente con una serie de composiciones, en donde las composiciones pueden administrarse en cualquier orden y en cualquier cantidad, una primera composición que comprende una alta dosis de interleucina-2 y la segunda composición que comprende una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos divulgados.

En el presente documento se divulga, pero queda fuera del alcance de la invención, un método para tratar el melanoma metastásico mediante la administración a un paciente que necesita tratamiento de una terapia que comprende:

- 5 a) una cantidad eficaz de interleucina-2 tal que se proporciona una respuesta inmune; y
 b) una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos divulgados;
 en donde la interleucina-2 y el uno o más compuestos divulgados pueden administrarse juntos o en cualquier orden.

10 También se divulga en el presente documento, pero queda fuera del alcance de la invención, un método para tratar el melanoma metastásico mediante la administración a un paciente que necesita tratamiento de una terapia que comprende:

- a) una cantidad eficaz de interleucina-2 tal que se proporciona una respuesta inmune; y
 b) una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos divulgados;
 en donde la interleucina-2 y el uno o más compuestos divulgados pueden administrarse juntos o en cualquier orden.

15 El crecimiento tumoral es con frecuencia un proceso multietapa que comienza con la pérdida de control de la proliferación celular. La célula cancerosa comienza después a dividirse rápidamente, dando como resultado un tumor microscópicamente pequeño, esferoide: un carcinoma *in situ*. A medida que crece la masa tumoral, las células se encontrarán cada vez más lejos del capilar más cercano. Finalmente el tumor para de crecer y alcanza un estado estacionario, en el que el número de células proliferativas compensa el número de células moribundas. La restricción en tamaño está provocada por la falta de nutrientes y oxígeno. En tejidos, el límite de difusión de oxígeno
 20 corresponde a una distancia de 100 μm entre el capilar y las células, que está en el intervalo de 3-5 líneas de células en torno a un único recipiente. Los carcinomas *in situ* pueden permanecer durmientes e indetectados durante muchos años y las metástasis están pocas veces asociadas con estos tumores pequeños (de 2 a 3 mm^2), avasculares.

25 Cuando se detiene el crecimiento de un tumor debido a una falta de nutrientes y/u oxígeno, esta reducción de la vasculatura tumoral también limita la capacidad de que los fármacos antitumorales se suministren a las células neoplásicas. Además, si hay un ligero aumento en la vasculatura tumoral, esto permitirá el suministro de terapias antitumorales a las células neoplásicas sin iniciar la metástasis. Como tal, los compuestos divulgados cuando se utilizan para amplificar ligeramente la señalización de Tie-2 pueden usarse para aumentar el flujo sanguíneo a las
 30 células tumorales sin desencadenar metástasis o proliferación incontrolada de células tumorales mientras se proporciona un método para administrar fármacos anticancerosos a células malignas.

Se divulga en el presente documento, pero queda fuera del alcance de la invención, un método para tratar cáncer que comprende, administrar a un paciente que lo necesita una cantidad de uno o más de los compuestos divulgados que amplifican la señalización de Tie-2 junto con un compuesto quimioterapéutico o compuesto inmunoterapéutico.
 35 Por "compuesto quimioterapéutico" se entiende cualquier composición que comprende uno o más compuestos que pueden administrarse a un paciente con el fin de atenuar o eliminar la presencia de células tumorales. Por "amplificar ligeramente la señalización de Tie-2" se entiende que se administra una cantidad suficiente de un compuesto divulgado a un paciente de manera que la cantidad de vasculatura de células tumorales se aumenta de tal forma que la circulación aumentada permite la administración del compuesto antitumoral o terapia sin instigar el
 40 crecimiento tumoral en el que la tasa de crecimiento de células tumorales es menor que la tasa de muerte de células tumorales.

Se divulga en el presente documento, pero está fuera del alcance de la invención, un método para tratar un cáncer en el que el cáncer es meduloblastoma, ependimoma, oligodendroglioma, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso,
 45 astrocitoma anaplásico o glioblastoma. Se describe adicionalmente un método para tratar un tumor o cáncer invasivo elegido de meduloblastoma, ependimoma, oligodendroglioma, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico, o glioblastoma en el que se administra una cantidad eficaz de uno o más amplificadores de señal de Tie-2 divulgados a un sujeto. Además, el método puede comprender controlar el nivel de Ang-2 del sujeto mientras el sujeto está en tratamiento.

La angiopoyetina-2 se correlaciona significativamente con la puntuación de Gleason, la metástasis y la supervivencia específica del cáncer (Lind A.J. *et al.* "Angiopoietin-2 expression is related to histological grade, vascular density, metastases, and outcome in prostate cancer" *Prostate* (2005) 62:394-299). Se encontró que la angiopoyetina-2 se expresaba en cáncer de próstata en metástasis de hueso, hígado y ganglios linfáticos, pero con poca o ninguna expresión de angiopoyetina-1 en células tumorales de cáncer de próstata en hueso, hígado y ganglios linfáticos (Morrissey C. *et al.* "Differential expression of angiogenesis associated genes in prostate cancer bone, live and lymph node metastases" *Clin. Exp Metastasis* (2008) 25:377-388). Como tal, el control del nivel de Ang-2 proporciona un
 50 método para evaluar la presencia de cáncer de próstata y la diseminación de células de cáncer de próstata por todo el cuerpo debido a una fuga vascular.
 55

Estabilización de la vasculatura en enfermedades provocadas por patógenos

Se divulga en el presente documento, pero queda fuera del alcance de la invención, un método para tratar el síndrome de fuga vascular causado por uno o más patógenos, que comprende administrar a un ser humano u otro mamífero que necesita tratamiento una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos divulgados.

5 También se divulga en el presente documento, pero queda fuera del alcance de la invención, un método para tratar el síndrome de fuga vascular causado por uno o más patógenos, que comprende administrar a un ser humano u otro mamífero que necesita tratamiento una composición que comprende:

- a) una cantidad eficaz de uno o más compuestos eficaces contra un patógeno presente en el ser humano o mamífero; y
- 10 b) una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos divulgados; en donde el de uno o más compuestos eficaces contra un patógeno y el uno o más de los compuestos divulgados se pueden administrar juntos o en cualquier orden.

15 Se divulga adicionalmente en el presente documento, pero queda fuera del alcance de la invención, un método para prevenir el síndrome de fuga vascular en un ser humano u otro mamífero diagnosticado con un patógeno que puede producir síndrome de fuga vascular en un ser humano o mamífero, que comprende administrar a un ser humano o mamífero una composición que comprende:

- a) una cantidad eficaz de uno o más compuestos eficaces contra un patógeno presente en el ser humano o mamífero; y
- b) una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos divulgados;

20 en donde el de uno o más compuestos eficaces contra un patógeno y el uno o más de los compuestos divulgados se pueden administrar juntos o en cualquier orden.

25 El aumento de la amplificación de la señalización de Tie-2 usando los compuestos divulgados proporciona un método para estabilizar la vasculatura sin la necesidad de afectar a los niveles de Ang-1 y/o Ang-2. En este documento, se divulgan, pero quedan fuera del alcance de la invención, los métodos para estabilizar la vasculatura, que comprenden administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de uno o más de los amplificadores de Tie-2 divulgados.

30 Debido a que los compuestos divulgados pueden amplificar la señalización de Tie-2 sin aumentar la cantidad de Ang-2, controlar la cantidad de Ang-2 en suero sanguíneo de un sujeto mientras se administra a un sujeto uno o más de los compuestos divulgados, sirve como un método para determinar el curso de varias enfermedades o patologías asociadas con el síndrome de fuga vascular, por ejemplo, sepsis como resultado de una infección. Como tal, se divulga, pero queda fuera del alcance de la invención, un método para estabilizar la vasculatura en un paciente que padece una enfermedad inflamatoria en la que el nivel de angiopoyetina-2 está elevado, que comprende:

- a) administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos divulgados como tratamiento;
- b) controlar el nivel de angiopoyetina-2 presente en el sujeto; y
- c) interrumpir el tratamiento cuando el nivel de angiopoyetina-2 vuelve a un intervalo normal.

35 Lo que se entiende en el presente documento por "nivel de angiopoyetina-2 normal" es una cantidad de Ang-2 en suero sanguíneo de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 2 ng/ml. Como alternativa, el nivel de Ang-2 puede determinarse para un individuo que padece una patología, por ejemplo, sepsis grave y el nivel de Ang-2 se puede controlar hasta que la cantidad de Ang-2 en el suero del sujeto caiga a un nivel que está más cerca del intervalo normal. En este caso, la coadministración de un fármaco puede continuarse o suspenderse. Por lo tanto, se divulga en el presente documento, pero queda fuera del alcance de la invención, un método para estabilizar la vasculatura de un sujeto durante un curso de tratamiento, que comprende:

- a) coadministrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos divulgados y uno o más fármacos como tratamiento;
- b) controlar el nivel de angiopoyetina-2 presente en el sujeto; y
- 45 c) interrumpir la administración de uno o más fármacos y seleccionar uno o más fármacos diferentes para su uso como tratamiento si el nivel de angiopoyetina-2 en suero no disminuye.

50 Los compuestos divulgados, aunque estabilizan la vasculatura de un paciente de tal forma que pueda mantenerse un curso de tratamiento contra un patógeno, también pueden usarse para estabilizar un sujeto durante un período en el que se está determinando un tratamiento eficaz contra un patógeno. Es decir, los compuestos divulgados por sí mismos pueden tener un efecto beneficioso sobre el resultado de enfermedades causadas por patógenos al reducir la fuga vascular y sus complicaciones.

Modelo de fuga vascular inducida por liposacáridos

55 El siguiente modelo de fuga vascular inducida por liposacáridos se puede usar para confirmar la capacidad de los compuestos divulgados para disminuir los efectos del síndrome de fuga vascular causado por patógenos. En el siguiente ejemplo, se estudió la lesión renal aguda (AKI) para mostrar el efecto de D91 como una estrategia exitosa

que puede preservar la fosforilación de Tie2 endotelial renal en la AKI séptica.

La lesión renal aguda es un problema frecuente y grave en pacientes hospitalizados y, con frecuencia, es consecuencia de la sepsis. El endotelio renal desempeña un papel clave en la AKI inducida por sepsis. El Tie2 activado, expresado principalmente en superficies de células endoteliales, tiene muchos efectos que se espera que sean protectores en AKI inducida por sepsis, tales como regulación a la baja de la expresión de la molécula de adhesión, inhibición de la apoptosis, conservación de la función de barrera, y angiogénesis.

A ratones C57BL6 macho, de 9 a 10 semanas de edad, se les inyectaron 0,2 mg de lipopolisacárido de *E. Coli* por 25 g de peso corporal en el momento 0. Se inyectó a los ratones D91 a 50 mg/kg, 50 μ l frente a vehículo (50 μ l) en el momento 0, 8 y 16 horas. Los ratones se sacrificaron a las 24 horas después de la inyección de LPS. Los ratones inyectados con control de vehículo (solución salina) se estudiaron en paralelo como controles. Las muestras en suero se analizaron para determinar el nitrógeno urinario en sangre (BUN) como marcador de la función renal.

Como se muestra en la **Figura 7**, el nivel de nitrógeno urinario en sangre (BUN) en los animales que recibieron solo LPS (\circ) fue de aproximadamente 150 mg/dl a las 24 horas, mientras que los animales tratados con 50 mg/kg de D91 (\bullet) tenían un nivel de nitrógeno urinario de menos de 80 mg/dl. Estos datos muestran que D91 es capaz de proteger a los ratones contra AKI en este modelo.

Las muestras de tejido de los animales se analizaron mediante microscopía de campo de alta potencia para determinar el número de leucocitos polimorfonucleares presentes. Como se muestra en la **Figura 8**, el número de células PMN presentes en los animales LPS/vehículo fue en promedio 26, mientras que el número de células PMN presentes en los animales que recibieron D91 fue en promedio 12. Como tal, este modelo demuestra la eficacia de D91 en la prevención de lesión renal aguda debida a patógenos, es decir, *E. coli*.

La inhibición de fosfatasa por los inhibidores de PTP- β divulgados reduce la fuga vascular renal inducida por LPS. Se inyectó a los ratones LPS en el tiempo 0 y D91 o vehículo a 1, 6 y 16 h. Dos minutos antes del sacrificio a las 24 horas, se administraron dextranos fijadores fluorescentes de 70 kDa mediante catéter intravenoso. Las secciones congeladas mostraron que la extrusión de colorante más allá de los capilares peritubulares pequeños fue inducida por LPS, pero se reduce por D91. La **Figura 10a** es una micrografía de la muestra de control para la muestra de 70 kDa en la que la letra "G" representa capilares glomerulares donde el colorante debería estar normalmente contenido. La **Figura 10b** representa una sección renal tomada de un animal tratado con LPS y la **Figura 10c** representa una sección renal tomada de un animal tratado con LPS y D91.

Los siguientes son ejemplos no limitantes de virus, bacterias y otros patógenos en los que la virulencia se puede controlar mitigando el grado de fuga vascular que induce el organismo. Lo siguiente describe pruebas y ensayos que pueden usarse para determinar la eficacia de los compuestos divulgados, ya sea solos, o una terapia de combinación.

ÁNTRAX

El ántrax, la enfermedad causada por *Bacillus anthracis*, una vez fue una enfermedad comúnmente diseminada entre animales, pero ahora existe la preocupación de que esta enfermedad se use como parte del bioterrorismo. La inhalación de ántrax es una enfermedad mortal para la cual actualmente no existe un tratamiento eficaz.

La toxina del ántrax, un importante factor de virulencia de este organismo, consiste en tres polipéptidos: antígeno protector (PA), factor letal (LF) y factor de edema (EF). Se requiere PA para la unión y translocación de EF y LF en células diana (Collier R. J. *et al.*, (2003) Anthrax toxin. *Annu Rev. Cell Dev. Biol.* **19**:45-70). Como tal, la metaloproteinasas de factor letal es un componente integral de la toxina letal del ántrax tripartita que es esencial para el inicio y la progresión del ántrax. La inyección de toxina letal (LT es LF más PA) en animales es suficiente para inducir algunos síntomas de infección por ántrax, incluyendo derrames pleurales indicativos de fuga vascular y letalidad (Beall F. A. *et al.* (1966) The pathogenesis of the lethal effect of anthrax toxin in the rat. *J. Infect. Dis.* **116**:377-389; Beall F. A. *et al.*, (1962) Rapid lethal effect in rats of a third component found upon fractionating the toxin of *Bacillus anthracis*. *J. Bacteriol.* **83**:1274-1280; Cui X. *et al.*, (2004) Lethality during continuous anthrax lethal toxin infusion is associated with circulatory shock but not inflammatory cytokine or nitric oxide release in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **286**:R699-R709; Lish D. C. *et al.*, (1968) Pathophysiological changes in the rat associated with anthrax toxin. *J. Infect. Dis.* **118**:114-124; Klein L. *et al.*, (1962) Anthrax toxin: causative agent in the death of rhesus monkeys. *Science* **138**:1331-1333; Klein, L. *et al.*, (1966) Pathophysiology of anthrax. *J. Infect. Dis.* **116**:123-138; and Moayeri M. *et al.*, (2003) *Bacillus anthracis* lethal toxin induces TNF- α -independent hypoxia-mediated toxicity in mice. *J. Clin. Investig.* **112**:670-682). Los primeros estudios sobre el ántrax sugirieron que la toxina letal mata a los animales al inducir manifestaciones inespecíficas de tipo choque, y estudios recientes con ratones y ratas han confirmado un colapso vascular independiente de citocinas mediado por LT. Se ha informado que los seres humanos y los primates expuestos a esporas a través de aerosoles presentan derrames pleurales como el síntoma más común de la enfermedad. Los análisis histopatológicos de sujetos humanos con infecciones por ántrax por inhalación muestran una hemorragia en diversos órganos como resultado de la destrucción de vasos grandes y pequeños. Claramente, LT es un factor de virulencia importante y contribuye a algunas, pero no a todas las patologías observadas con la infección de esporas.

Recientemente, se ha propuesto que la muerte de células endoteliales mediada por LT contribuye a la patología vascular observada durante el curso del ántrax (Kirby, J. E. (2004) Anthrax lethal toxin induces human endothelial cell apoptosis. *Infect. Immun.* 72:430-439). Dado que esta citotoxicidad endotelial inducida por LT ocurre gradualmente (durante 72 horas) y la muerte por colapso vascular mediado por LT puede ocurrir en tan solo 45 min (Ezzell J. W. *et al.*, (1984) Immuno-electrophoretic analysis, toxicity, and kinetics of *in vitro* production of the protective antigen and lethal factor components of *Bacillus anthracis* toxin. *Infect. Immun.* 45:761-767), existe la necesidad de un método para prevenir el aumento de la fuga vascular debido a la toxina letal del ántrax.

Fuga vascular *in vivo*

El ensayo de Miles (Miles, A. A., y E. M. Miles (1952) Vascular reactions to histamine, histamine-liberator and leukotaxine in the skin of guinea-pigs. *J. Physiol.* 118:228-257) puede utilizarse para investigar y cuantificar directamente la fuga vascular mediada por toxina letal, así como por la toxina de edema (ET [PA más EF]) en el modelo de ratón. Lo siguiente es un ensayo de Miles modificado como se describe por Gozes Y. *et al.*, Anthrax Lethal Toxin Induces Ketotifen-Sensitive Intradermal Vascular Leakage in Certain Inbred Mice *Infect Immun.* 2006 February; 74(2): 1266-1272, que se puede usar para evaluar los compuestos divulgados por su capacidad para evitar fugas vasculares en seres humanos y animales expuestos al ántrax.

PA altamente puro, LF, y LF mutante E687C se purifican como se ha descrito previamente (Varughese M. *et al.*, (1998) Internalization of a *Bacillus anthracis* protective antigen-c-Myc fusion protein mediated by cell surface anti-c-Myc antibodies. *Mol. Med.* 4:87-95). Las dosis de ET o LT se refieren a la cantidad de cada componente (es decir, 100 µg de LT son 100 µg de PA más 100 µg de LF). Todos los fármacos a excepción de azelastina se pueden adquirir en Sigma Aldrich (St. Louis, MO); azelastina se puede adquirir de LKT Laboratories (St. Paul, MN).

Animales.

Ratones de control homocigotos de tipo salvaje BALB/cJ, DBA/2J, C3H/HeJ, C3H/HeOJ, WBB6F1/J-Kit^W/Kit^{W-v}, y de la misma colonia pueden adquirirse en The Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME). Ratones BALB/c desnudos, C57BL/6J desnudos, y C3H sin pelo (C3.Cg/TifBomTac-hr) se pueden adquirir en Taconic Farms (Germantown, NY). Los ratones C3H desnudos se pueden adquirir en The National Cancer Institute Animal Production Area (Frederick, MD). Los ratones se usan cuando tienen entre 8 y 12 semanas de edad. A excepción de los animales sin pelo y desnudos C3H, todos los ratones se afeitan 24 horas antes de las inyecciones intradérmicas (i.d.). Con el fin de evaluar la susceptibilidad a LT sistémica, a los ratones se les inyectan por vía intraperitoneal (i.p.) 100 µg de LT y se observan durante 5 días para detectar signos de malestar o muerte. Las ratas Fischer 344 se pueden adquirir en Taconic Farms (Germantown, NY) y se usan en pesos de 150 a 180 g. Las ratas se inyectan por vía intravenosa (i.v.) en la vena de la cola con 12 µg de LT, con o sin 250 µg del fármaco estabilizador de mastocitos ketotifeno y se supervisan el tiempo exacto hasta la muerte.

Ensayo de Miles.

El ensayo de Miles usa inyección i.v. de colorante azul de Evans (que se une a la albúmina sérica endógena) como un rastreador para ensayar la fuga macromolecular de los vasos periféricos después de una inyección i.d. de sustancias de ensayo. Se inyectan ratones desnudos y ratones afeitados normales i.v. con 200 µl de colorante azul Evans al 0,1% (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO). Después de 10 min, se inyectan i.d. 30 µl de muestras de toxina de ensayo o de control (solo PA, solo LF, solo EF, o solución salina tamponada con fosfato) en los costados izquierdo y derecho, así como en los sitios dorsal simple o doble. Para cuantificar la extensión de la fuga, las regiones de piel de igual tamaño (1,0 a 1,5 cm de diámetro) que rodean los sitios de inyección i.d. se eliminan 60 minutos después de la inyección y se colocan en formamida (1 ml) a 41 °C durante 48 h, lo que permite la extracción del colorante. Se lee el A₆₂₀ de las muestras, y el grado de fuga se calcula por comparación con los controles tratados con solución salina tamponada con fosfato, PA, o LF.

En experimentos en los que se ensaya la eficacia de los compuestos divulgados para determinar la fuga mediada por LT, a los ratones se les inyecta i.v. azul de Evans como se ha descrito anteriormente, y el compuesto de ensayo se introdujo sistémicamente a través de inyección i.p. 10 minutos después de la inyección de colorante. LT se introdujo por inyección i.d. 30 minutos después de la inyección de azul de Evans. En otra realización, el compuesto a ensayar puede ser introducido localmente por inyección i.d. y LT puede inyectarse en el mismo sitio después de 10 min.

Experimentos de citotoxicidad.

Los mastocitos MC/9 pueden obtenerse en ATCC (Manassas, VA) y cultivarse en medio de Eagle modificado de Dulbecco complementado con 1-glutamina (2 mM), 2-mercaptoetanol (0,05 mM), T-STIM de rata (BD Biosciences-Discovery Labware, Bedford, MA) (10%), y suero fetal bovino (FBS, concentración final al 10%; Invitrogen-GIBCO BRL, Gaithersburg, MD). Después, las células se siembran a una densidad de 10⁴/pocillo en placas de 96 pocillos antes del tratamiento con diversas concentraciones de LT o controles solo de PA. Después de 6, 12 y 24 horas, la viabilidad se evalúa usando el ensayo de proliferación celular CellTiter 96 AQueous One Solution de Promega's (Promega, Madison, WI) según el protocolo del fabricante. Como alternativa, los ensayos de toxicidad se pueden realizar en medio dotado de todos los complementos excepto FBS (medio sin suero). En otras realizaciones, las

5 células endoteliales de vena umbilical humana agrupadas (HUVEC) en el tercer a quinto pase pueden obtenerse en Cambrex Corp. (Cambrex, Walkersville, MD) y cultivarse en un Bulletkit EGM-MV (Cambrex, Walkersville, MD) en matraces pretratados con factor de adhesión de células endoteliales (Sigma, St. Louis, MO). Para los experimentos de citotoxicidad, las células se siembran típicamente en placas de 96 pocillos en un Bulletkit EGM-MV. El día de los ensayos, este medio se reemplaza por medio M199 (Sigma, St. Louis, MO) complementado con FBS al 10% o suero humano (Sigma, St. Louis, MO), y las células se sembraron de nuevo en placas de 96 pocillos a una densidad de $2 \times 10^3/0,1$ ml/pocillo y tratadas con diversas concentraciones de LT por triplicado. La viabilidad celular se evalúa típicamente como para las células MC/9 en los puntos de tiempo de 24, 48 y 72 horas.

Ensayo de permeabilidad de HUVEC

10 Las monocapas de HUVEC se pueden cultivar eficazmente en insertos de cultivo celular Transwell-Clear (diámetro de 6,5 mm, tamaño de poro de 0,4 μm ; Corning-Costar, Acton, MA) en placas de 24 pocillos, creando un sistema de cultivo de dos cámaras que consiste en un compartimiento luminal (dentro del inserto) y un compartimiento subluminal (la placa de cultivo tisular también). Antes de sembrar las células, los insertos se revisten con factor de adhesión de células endoteliales (Sigma, St. Louis, MO). El medio CS-C precalentado (Sigma, St. Louis, MO) que
15 contiene suero de ternero suplementado con hierro al 10% y un factor de crecimiento de células endoteliales al 1% (Sigma, St. Louis, MO) se añade a los pocillos antes de colocar el inserto. Después, se añade una suspensión de células HUVEC (200 μl de 5×10^5 células/ml) a cada inserto. Las células se cultivan a 37 °C en CO₂ al 5% durante hasta 21 días para garantizar la formación adecuada de una monocapa. Para ensayar la función de barrera, el medio puede cambiarse a RPMI complementado con LBS al 10% o a RPMI sin suero. Para evaluar la función de barrera,
20 se añade la enzima peroxidasa de rábano picante (Sigma, St. Louis, MO) a los insertos (10 μg /pocillo). Se añaden LT (1 μg /ml) o tratamientos de control de PA solo (1 μg /ml) o LF solo (1 μg /ml) para duplicar los pocillos, y cada hora (durante 12 horas), se tomó una muestra de 10 μl del compartimiento subluminal y se ensayó para determinar la actividad enzimática de la peroxidasa de rábano picante mediante la adición de 100 μl de sustrato [2' 2'-azino-bis(ácido 3-etilbenzotizolin 6-sulfónico)] (A-3219; Sigma, St. Louis, MO) y lectura a 405 nm.

25 Terapia de combinación de ántrax

El aumento de la estabilización del tejido vascular puede aumentar la eficacia de los antimicrobianos conocidos contra la infección por ántrax. Como tal, los compuestos divulgados pueden evaluarse como una terapia de combinación para el tratamiento de ántrax. Lo siguiente describe una serie de ensayos que pueden usarse para
30 determinar la eficacia de los compuestos divulgados como una parte de una terapia de combinación útil para tratar infecciones por ántrax.

Se ha encontrado que LF escinde las proteína cinasas activadas por mitógenos (MAPKK), interrumpe la transducción de señales, y conduce a la lisis de los macrófagos. Como tal, además del ensayo de Miles, se puede usar el siguiente ensayo de escisión de péptidos y basado en células para confirmar la potencia de los compuestos divulgados para inhibir el efecto de la actividad de LT. Para el siguiente ensayo, MAPKKide se adquirir en List
35 Biological Laboratories (Campbell, CA). El sustrato peptídico fluorado está disponible en Anaspec (San Jose, CA).

Ensayos *in vivo*

Una semana antes de comenzar una evaluación de un curso combinado de tratamiento para ántrax, los compuestos de ensayo (200 mg cada uno) se disuelven en 800 μl de DMSO y se almacenan a -20 °C. Inmediatamente antes de
40 la inyección, cada compuesto se diluye en PBS, dando como resultado una concentración final de 0,5 mg/ml en DMSO al 2%. Los animales de ensayo se exponen el día 0 a 2×10^7 esporas por ratón en PBS a través de inyección i.p. El tratamiento se inició 24 horas después de la exposición. Un ejemplo de un régimen de tratamiento adecuado es la combinación de ciprofloxacino (50 mg/kg) y uno o más de los compuestos divulgados (5 mg/kg). Una muestra de control de animales no tratados, ciprofloxacino en solitario, un compuesto desvelado solo, y ciprofloxacino junto con un compuesto divulgado se administran a los animales y se supervisan dos veces al día hasta el día 14 después de la inyección.
45

El ciprofloxacino y el compuesto a ensayar se pueden administrar de forma conveniente mediante inyección parenteral con un volumen de 200 μl para cada uno una vez al día durante 10 días. Todos los animales supervivientes se sacrifican el día 14. Los animales enfermos que parecen moribundos (es decir, que muestran una actividad o nivel de locomoción severamente reducido o ausente, una falta de respuesta a estímulos externos, o la
50 incapacidad de obtener alimentos o agua fácilmente disponibles, junto con cualquiera de los siguientes signos que los acompañan: capa de pelo rizado, postura encorvada, incapacidad para mantener la temperatura corporal normal, signos de hipotermia, dificultad respiratoria u otra afección gravemente debilitante) deben sacrificarse el mismo día en que se manifiestan estos síntomas.

Modulación de la fuga vascular inducida por bacterias

55 Se sabe que las bacterias patógenas causan fugas vasculares. Esta fuga vascular inducida inhibe la capacidad de los antimicrobianos y otros productos farmacéuticos para dirigirse al microorganismo invasor. Como tal, los compuestos divulgados se pueden usar solos o en combinación con otros principios farmacéuticos para estimular el sistema inmune del huésped evitando el exceso de fugas vasculares que se produce como resultado de una

infección bacteriana.

Staphylococcus aureus es un patógeno principal del choque séptico grampositivo y se asocia con el consumo de cininógeno en plasma. El efecto de los compuestos divulgados sobre la actividad de fuga vascular inducida por *S. aureus* se puede determinar midiendo la actividad de estos compuestos con respecto a dos cisteína proteinasas que son secretadas por *S. aureus*.

La estafopaina A (ScpA) proteolíticamente activa induce una fuga vascular en una bradiquinina (BK) dependiente del receptor B₂ en la piel de cobaya. Este efecto se aumenta por estafopaina B (SspB), que, por sí misma, no tenía actividad de fuga vascular. La ScpA también produce actividad de fuga vascular del plasma humano.

Un importante mecanismo fisiopatológico del choque séptico es la hipotensión hipovolémica que está causada por la fuga de plasma al espacio extravascular. Se ha encontrado que ScpA indujo fugas vasculares a una concentración tan baja como 20 nM dentro de los 5 minutos posteriores a la inyección en la piel de cobaya, aumentándose la reacción por la coexistencia de SspB que indica que la inducción de fugas vasculares por estas proteinasas se produce eficientemente *in vivo* (Imamura T. *et al.*, Induction of vascular leakage through release of bradykinin and a novel kinin by cysteine proteinases from *Staphylococcus aureus* (2005) *J. Experimental Medicine* 201:10, 1669-1676).

Las estafopainas también pueden actuar sobre LK -cuya concentración molar en plasma se ha encontrado que es tres veces mayor que HK- y también tienen más oportunidad de interactuar con el sustrato que las proteinasas que generan BK solo a partir de HK. Tomados en conjunto, estos resultados indican que la inducción de fugas vasculares por estafopainas es un mecanismo de inducción del choque séptico en infección grave por *S. aureus* que proporciona un ensayo para determinar la eficacia de los compuestos para modular la fuga vascular.

Ensayo de fuga vascular.

Los animales pueden ser evaluados para determinar una fuga vascular usando el siguiente procedimiento. Se inyectan 100 µl de una solución al 1% de colorante azul Evans (Sigma Aldrich) en solución salina en la vena de la cola. Treinta minutos después, los ratones se sacrifican y se perfunden con una solución salina a través del ventrículo derecho para eliminar el azul de Evans intravascular. Los pulmones se escinden y se extraen en 1 ml de formamida a 55 °C durante una noche. El contenido de azul de Evans se determina como OD₆₂₀ menos OD₅₀₀ del extracto de formamida.

INFLUENZA

Durante los años posteriores a la Primera Guerra Mundial, se estima que más de 50 millones de personas murieron a causa de una pandemia de influenza mundial. Recientemente, la propagación de virus de influenza aviar A (H5N1) altamente patógenos de Asia también plantea la amenaza de convertirse en otra pandemia de influenza. Se cree que las cepas de influenza altamente patógenas (HP) estimulan una respuesta inmune más fuerte que las cepas estacionales, causando una fuga vascular grave y edema pulmonar, y la muerte eventual. Un estudio de las respuestas de las células inmunes de ratón después de la exposición a virus de influenza adaptados a ratones que imitan una gripe estacional o una cepa de gripe HP (Aldridge J.R. *et al.*, (2009). Las células dendríticas productoras de TNF/iNOS son el mal necesario de la infección por virus de influenza mortal. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 5306-5311).

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden usarse como una única terapia farmacéutica para prevenir la gravedad de la influenza mediando los efectos de la fuga vascular causada por virus y, por lo tanto, permitiendo que el propio sistema inmune del cuerpo afecte a una mayor resistencia a estos patógenos. Los siguientes ensayos pueden usarse para determinar el efecto de los compuestos divulgados para inhibir la gravedad del virus debido a la integridad vascular mejorada.

Los ensayos divulgados pueden utilizar la inhibición de placas virales, efecto citopático viral (CPE) y hemaglutinina viral.

Ensayo de sensibilidad proteolítica

Se puede determinar que los compuestos divulgados se unen a la hemaglutinina y, por lo tanto, desestabilizan el ensamblaje de la proteína. El siguiente procedimiento puede usarse para determinar el aumento de la desestabilización y, por lo tanto, la sensibilidad aumentada de la hemaglutinina al ataque proteolítico causado por los compuestos divulgados. En la conformación de fusión, HA se vuelve más sensible a la digestión de proteasas. Esta propiedad puede usarse para verificar si un inhibidor interactúa con HA (Luo G. *et al.* "Molecular mechanism underlying the action of a novel fusion inhibitor of influenza A virus." *J Virol* (1997); **71(5)**:4062-70). Por lo tanto, los compuestos divulgados, debido al control de la fuga vascular, pueden evaluarse para determinar su capacidad de efectuar indirectamente la digestión de HA al mejorar la respuesta inmune del cuerpo.

El trómero purificado de ectodominio de hemaglutinina se incubó con el compuesto a ensayar a una concentración de 5 µM. Los trómeros se sometieron a digestión con tripsina a pH 7,0 y pH 5,0 con controles de HA sin tratar y HA tratada con DMSO que es el disolvente usado para disolver el compuesto de ensayo. Para la muestra a pH 5,0, los trómeros

de HA se tratan con un tampón a pH 5,0 durante 15 minutos y se neutralizan a pH 7,0. Se añade tripsina (20 ng) a la muestra en 10 µl y se permite el avance de la digestión durante 1 hora a 37 °C. La cantidad de AH presente se evalúa mediante electroforesis en gel de transferencia Western usando antisuero anti-HA (H3). Las muestras que contienen inhibidores eficaces proporcionarán un aumento en la digestión de HA por la tripsina.

- 5 Además, las terapias de combinación pueden proporcionar un uso para tratar la influenza proporcionando un medicamento antiviral junto con un compuesto que previene la gravedad de la fuga vascular debida a los virus de la influenza.

Un compuesto antiviral, por ejemplo, oseltamivir, puede usarse para una evaluación in vivo de la terapia de combinación divulgada y para evaluar la eficacia de los compuestos divulgados. La combinación farmacológica se administra en una sola dosis a ratones infectados con el virus de la influenza A/NWS/(H1N1). En algunos casos, la infección de los animales incluirá el paso múltiple del virus a través de sus pulmones. Un protocolo conveniente implica la administración de 20 mg/kg al día dos veces al día durante 5 días, comenzando 4 horas antes de la exposición al virus. A continuación, los animales son expuestos a diferentes concentraciones de virus, que varían 10 veces desde 10^{-2} ($10^{5.75}$ de dosis infecciosas al 50 % de cultivo celular (CCID₅₀) por ml). Se sacrificaron cuatro ratones en cada grupo el día 6 y se extrajeron sus pulmones, se les asignó una puntuación de consolidación que variaba de 0 (normal) a 4 (coloración máxima de ciruela), se pesaron, se homogeneizaron, los homogeneizados se centrifugaron a 2000 x g durante 10 minutos, y las diluciones variables de 10 veces de los sobrenadantes se ensayaron para determinar el título de virus en células MDCK utilizando CPE producido después de una incubación de 96 horas a 37 °C como punto final.

- 20 El suero tomado de ratones el día 6 se ensaya para a₁-AG usando cometas de inmunodifusión radial únicas. Ocho ratones adicionales en cada grupo se observan continuamente a diario para determinar la muerte durante 21 días, y sus valores de saturación arterial de oxígeno (SaO₂) determinados por oximetría de pulso (Sidwell R. et al., (1992) Utilization of pulse oximetry for the study of the inhibitory effects of antiviral agents on influenza virus in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36, 473476) el día 3, cuando el declive de SaO₂ generalmente comienza a ocurrir, hasta el día 11, cuando los valores se ven disminuir al grado máximo de los animales que de otro modo mueren.

Edema vasogénico

Para el experimento se usaron 30 ratas Sprague-Dawley adultas macho adquiridas en Charles River, Alemania, y que pesaban 250-330 g. Los animales se alojaron a una temperatura estándar (22 ± 1 °C) y en un entorno con luz controlada (luces encendidas de 7 a.m. a 8 p.m.) con acceso ad libitum a alimentos y agua.

- 30 Los animales se agruparon de la siguiente manera:

Grupo A: 15 ratas tratadas con vehículo (2 ml/kg, t.i.d., s.c.) comenzando 1 hora después del inicio del ictus

Grupo B: 15 ratas tratadas con AKB-9778-AS (15 mg/kg, t.i.d., s.c.) comenzando 1 hora después del inicio del ictus

tMCAO

- 35 La isquemia cerebral focal transitoria se produjo por oclusión de MCA en ratas macho Sprague-Dawley de acuerdo con Koizumi con modificaciones (Koizumi et al., *Jpn. J. Stroke* 8:1-8, 1986). Las ratas se anestesiaron con isoflurano en N₂O al 70% y O₂ al 30%; flujo 300 ml/min. 2-3 minutos de inducción de anestesia con isoflurano al 5% después de lo cual isoflurano al 1-2%. La temperatura rectal se mantuvo por encima de 36,0 °C con un sistema de manta homeotérmica. Después de una incisión cutánea en la línea media, se expuso la arteria carótida común (CCA) derecha, y se ligó la arteria carótida externa (ECA) distal de la bifurcación carotídea. Un hilo de nylon monofilamento de 0,25 mm de diámetro, con punta roma, se insertó 22-23 mm en la arteria carótida interna (ICA) hasta el origen de la MCA. La herida se cerró temporalmente y las ratas pudieron recuperarse. Después de 60 minutos de isquemia, las ratas se volvieron a anestesiarse y se restableció el flujo sanguíneo de la MCA mediante la eliminación del hilo. Las heridas se cerraron, se desinfectaron, y se permitió que los animales se recuperaran de la anestesia. Las ratas fueron monitorizadas cuidadosamente para determinar posibles complicaciones posquirúrgicas después del tMCAO.
- 45 Las ratas fueron alimentadas con una dieta de laboratorio estándar suspendida en agua del grifo.

Se administró s.c. D91 o vehículo tres veces al día. El tratamiento se administró 1, 8, 16, 23, 32, 40 y 47 h después del inicio de la oclusión. El volumen de administración fue de 2 ml/kg y el vehículo es una solución salina estéril. El peso corporal de cada animal se mide diariamente.

MRI a las 24 y 48 horas: T2 absoluta y densidad de espín para edema vasogénico y volumen de infarto

- 50 La T2-MRI se realizó a las 24 y 48 horas después de la isquemia en un imán 7T horizontal con un diámetro interno de 160 mm (Magnex Scientific Ltd., Oxford, RU) equipado con ajuste de gradiente Magnex (resistencia de gradiente máx. 400 mT/m, diámetro 100 mm) interconectado a una consola Varian DirectDrive (Varian, Inc., Palo Alto, CA) utilizando una bobina de volumen para transmisión y una bobina de matriz en fase superficial para la recepción (Rapid Biomedical GmbH, Rimpf, Alemania). Las ratas anestesiadas con isoflurano (1% en 30/70 de O₂/N₂) se fijaron a un soporte de cabeza y se colocaron en el orificio del imán en una orientación estándar con respecto a las bobinas de gradiente. Todos los datos de MRI se analizaron utilizando el software interno de Matlab. El análisis de la región de interés se realizó para el hemisferio ipsilateral, el núcleo de la lesión y el área perifocal. Los valores del hemisferio contralateral se usaron como referencia.
- 55

La viabilidad tisular y el edema vasogénico se determinaron usando una T2 MRI absoluta. La secuencia multi-eco de múltiples cortes se usó con los siguientes parámetros; TR = 3 s, 6 tiempos de eco diferentes (12, 24, 36, 48, 60, 72 ms) y 4 promedios. Se adquirieron diecisiete (17) cortes coronales de un grosor de 1 mm usando un campo de visión de 30 x 30 mm² y una matriz de imagen de 256 x 128 (re lleno cero hasta 256 x 256). Además de la T2 absoluta, la relación de la densidad de espín (cantidad de protones visibles de MRI, indicador de edema vasogénico) de ipsi y ROI contralateral se determinó mediante la extrapolación de la intensidad de señal a TE = 0 a partir de múltiples datos de TE (intercepción de ajuste de T2).

Para la determinación del volumen del infarto, se analizaron las mismas imágenes ponderadas en T2 adquiridas utilizando el software interno basado en Matlab para la medición morfométrica. El análisis del volumen del infarto fue realizado por un observador cegado con respecto a los grupos de tratamiento.

D_{av} para edema citotóxico

El edema citotóxico (y su evolución temporal) también se evaluó a las 24 y 48 horas como medida de control mediante MRI de difusión; los datos para el cálculo de 1/3 del rastro del tensor de difusión (que es una medida de orientación independiente de la difusión aparente del agua) se obtuvieron usando una secuencia Fast Spin-Echo ponderada de difusión. Se usaron los siguientes parámetros: TR = 1,5 s, ETL/TE_{eff} = 4/26 ms, valores de b 0, 1000 x 10⁻³ s/mm², NT = 4. La resolución de la imagen, el grosor del corte y el posicionamiento del corte se mantuvieron idénticos a la adquisición T2 MRI absoluta anterior. Se adquirieron 5 cortes y se seleccionaron de imágenes T2 absolutas para que correspondieran mejor al centro de la lesión en la dirección anteroposterior.

MRI ponderada en T1 potenciada con contraste para determinar la fuga BBB

48 horas después de la operación, se aplicó una MRI ponderada en T1 potenciada con contraste a base de gadolinio para detectar fugas en la barrera hematoencefálica. La vena femoral se canuló antes de que la rata se colocara en la MRI. El agente de contraste se inyectó como un bolo i.v. (Gd-DTPA 0,5 M, bolo de 0,4 ml/kg i.v.). Las imágenes ponderadas en T1 del agente previo y posterior al contraste se adquirieron con un retraso de 15 minutos para permitir la captación adecuada del agente de contraste. La MRI se realizó con secuencia de eco de gradiente ponderada en T1 convencional con resolución de imagen y posicionamiento de corte idénticos y con los siguientes parámetros; TR = 0,16 s, TE = 5 ms, 70 grados de inversión y NT = 32. Las imágenes de resta (deltaR, post-Gd menos pre-Gd) se produjeron para resaltar y cuantificar la fuga de BBB. Los agentes de contraste a base de Gd afectan la relajación de T2, por lo que este componente de MRI se realizó al final de la sesión de MRI.

Punto final - Evaluación del edema

A las 48 h de la MRI, las ratas fueron decapitadas. Los cerebros se extrajeron rápidamente, se cortaron en hemisferios ipsi y contralateral que se pesaron para determinar el peso húmedo del tejido (análisis de edema). Se calculó el % de edema: [peso húmedo del hemisferio ipsilateral en mg/peso húmedo del hemisferio contralateral en mg] x 100. Posteriormente, los cerebros se congelaron en hielo seco para posibles fines PK o bioquímicos. El peso húmedo del tejido cerebral se encontró significativamente más bajo en el hemisferio isquémico en las ratas tratadas con D91, lo que sugiere que D91 reduce el edema cerebral después de tMCAO.

COMPOSICIONES

Se divulgan en el presente documento composiciones que se pueden usar para tratar pacientes con cáncer, en donde el paciente que tiene cáncer se trata con uno o más agentes anticancerosos que inducen el síndrome de fuga vascular en el paciente. Como tal, se divulgan en el presente documento composiciones eficaces para reducir la fuga vascular que resulta de un tratamiento anticanceroso, comprendiendo las composiciones una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos divulgados.

En otro aspecto, en el presente documento se divulgan composiciones eficaces para tratar seres humanos u otros mamíferos que tienen una afección médica o patología en la que el tratamiento de la afección médica o patología induce el síndrome de fuga vascular, comprendiendo la composición:

- a) una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos divulgados en el presente documento; y
- b) uno o más fármacos farmacéuticos; en donde al menos uno de los fármacos farmacéuticos induce el síndrome de fuga vascular.

En un aspecto adicional, en el presente documento se divulgan composiciones que comprenden;

- a) una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos divulgados en el presente documento; y
- b) uno o más agentes quimioterapéuticos.

También se divulgan en el presente documento composiciones que pueden usarse para controlar la fuga vascular, comprendiendo las composiciones una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos divulgados en el presente documento. Aún adicionalmente se divulgan en el presente documento composiciones que pueden usarse para tratar pacientes con una enfermedad inflamatoria, cuyos ejemplos no limitantes incluyen sepsis, lupus y enfermedad

del intestino irritable, comprendiendo las composiciones una cantidad eficaz de uno o más de los amplificadores de señal de Tie-2 divulgados en el presente documento.

5 Se divulgan en el presente documento se describen composiciones que pueden usarse para tratar seres humanos u otros mamíferos que tienen fugas vasculares debido a infecciones bacterianas o virales, comprendiendo las composiciones una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos divulgados en el presente documento.

Se divulgan en el presente documento composiciones que comprenden uno o más de los compuestos divulgados en los que las composiciones son útiles para el tratamiento de las afecciones, enfermedades, lesiones, cursos de tratamiento, tratamientos celulares y similares divulgados.

Un aspecto se refiere a una composición que comprende:

- 10 a) una cantidad eficaz de uno o más compuestos divulgados en el presente documento; y
b) uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto se refiere a una composición que comprende:

- 15 a) una cantidad eficaz de uno o más compuestos divulgados en el presente documento; y
b) una cantidad eficaz de uno o más agentes antivirales o antibacterianos;
en donde los compuestos divulgados y los ingredientes antivirales o antibacterianos se pueden administrar juntos o en cualquier orden.

Un aspecto adicional se refiere a una composición que comprende:

- 20 a) una cantidad eficaz de uno o más compuestos divulgados en el presente documento; y
b) una cantidad eficaz de uno o más agentes antibacterianos eficaces contra el ántrax;
en donde los compuestos divulgados y los ingredientes antibacterianos eficaces contra el ántrax se pueden administrar juntos o en cualquier orden.

Un aspecto adicional se refiere a una composición que comprende:

- 25 a) una cantidad eficaz de uno o más compuestos divulgados en el presente documento; y
b) una cantidad eficaz de uno o más agentes antivirales;
en donde los compuestos divulgados y los agentes antivirales se pueden administrar juntos o en cualquier orden.

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

30 El formulador comprenderá que los excipientes se utilizan principalmente para servir en la administración de un producto farmacéutico seguro, estable y funcional, que sirva no solo como parte del vehículo general para la administración sino también como un medio para lograr una absorción eficaz por parte del receptor del principio activo. Un excipiente puede desempeñar un papel tan simple 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 revestimiento para asegurar la administración de los ingredientes de manera segura al estómago. El formulador también puede
35 aprovechar el hecho de que los compuestos de la presente descripción tienen potencia celular mejorada, propiedades farmacocinéticas, así como una biodisponibilidad oral mejorada.

40 El término "cantidad eficaz" como se usa en el presente documento significa "una cantidad de uno o más inhibidores de PTP- β , eficaces en dosis y durante períodos de tiempo necesarios para lograr el resultado deseado o terapéutico". Una cantidad eficaz puede variar de acuerdo con factores conocidos en la técnica, tales como la patología, edad, sexo y peso del ser humano o animal que se está tratando. Aunque se pueden describir regímenes de dosificación particulares en los ejemplos en el presente documento, un experto en la técnica apreciará que el régimen de dosificación puede alterarse para proporcionar una respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, pueden administrarse varias dosis divididas diariamente o la dosis puede reducirse proporcionalmente según lo indicado por las exigencias de la situación terapéutica. Además, las composiciones de la presente divulgación se pueden
45 administrar con la frecuencia necesaria para alcanzar una cantidad terapéutica.

Los inhibidores de PTP- β divulgados también pueden estar presentes en líquidos, emulsiones o suspensiones para la administración de agentes terapéuticos activos en forma de aerosol a cavidades del cuerpo tales como la nariz, la garganta o los conductos bronquiales. La relación de inhibidores de PTP- β con respecto a los demás agentes de combinación en estas preparaciones variará según lo requiera la forma de dosificación.

50 Dependiendo del modo de administración deseado, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de formas de dosificación sólidas, semisólidas o líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, lociones, cremas, geles o similares, preferiblemente en forma de dosificación unitaria adecuada para administración única de una dosificación precisa. Las composiciones incluirán, como se ha indicado anteriormente, una cantidad eficaz del inhibidor de PTP- β en combinación con un vehículo

farmacéuticamente aceptable y, además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, diluyentes, etc.

Para las composiciones sólidas, los vehículos sólidos no tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares. Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables, por ejemplo, pueden por ejemplo, prepararse disolviendo, dispersando, etc., un compuesto activo como se describe en el presente documento y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un excipiente, tales como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol, y similares, para formar de este modo una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica a administrar también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH y similares, por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de sorbitán, acetato sódico de trietanolamina, oleato de trietanolamina, etc. Se conocen, o serán evidentes, métodos actuales de preparación de dichas formas de dosificación, para los expertos en la técnica; por ejemplo, véase, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, mencionado anteriormente.

La administración parental, si se usa, generalmente se caracteriza por inyección. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones líquidas o suspensiones, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Un enfoque revisado más recientemente para la administración parenteral implica el uso de un sistema de liberación lenta o de liberación sostenida, de tal forma que se mantiene un nivel constante de dosificación. Véase, *por ejemplo*, la Patente de Estados Unidos N.º 3.710.795.

KITS

También se describen kits que comprenden los compuestos que se administran en un ser humano, mamífero o célula. Los kits pueden comprender una o más dosis unitarias empaquetadas de una composición que comprende uno o más compuestos para administrarse en un ser humano, mamífero o célula. Las ampollas de dosificación unitaria o los recipientes multidosis, en los que los compuestos que van a administrarse se envasan antes del uso, pueden comprender un recipiente herméticamente sellado que contiene una cantidad de polinucleótido o solución que contiene una sustancia adecuada para una dosis farmacéuticamente eficaz del mismo, o múltiplos de una dosis eficaz. Los compuestos se pueden envasar como una formulación estéril, y el recipiente herméticamente sellado está diseñado para conservar la esterilidad de la formulación hasta su uso.

Los compuestos descritos también pueden estar presentes en líquidos, emulsiones o suspensiones para la administración de agentes terapéuticos activos en forma de aerosol a cavidades del cuerpo tales como la nariz, la garganta o los conductos bronquiales. La relación de los compuestos con respecto a los demás agentes de combinación en estas preparaciones variará según lo requiera la forma de dosificación.

Dependiendo del modo de administración deseado, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de formas de dosificación sólidas, semisólidas o líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, lociones, cremas, geles o similares, preferiblemente en forma de dosificación unitaria adecuada para administración única de una dosificación precisa. Las composiciones incluirán, como se ha indicado anteriormente, una cantidad eficaz de los compuestos en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y, además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, diluyentes, etc.

Para las composiciones sólidas, los vehículos sólidos no tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares. Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables, por ejemplo, pueden por ejemplo, prepararse disolviendo, dispersando, etc., un compuesto activo como se describe en el presente documento y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un excipiente, tales como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol, y similares, para formar de este modo una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica a administrar también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH y similares, por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de sorbitán, acetato sódico de trietanolamina, oleato de trietanolamina, etc. Se conocen, o serán evidentes, métodos actuales de preparación de dichas formas de dosificación, para los expertos en la técnica; por ejemplo, véase, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, mencionado anteriormente.

La administración parental, si se usa, generalmente se caracteriza por inyección. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones líquidas o suspensiones, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Un enfoque revisado más recientemente para la administración parenteral implica el uso de un sistema de liberación lenta o de liberación sostenida, de tal forma que se mantiene un nivel constante de dosificación. Véase, *por ejemplo*, la Patente de Estados Unidos N.º 3.710.795.

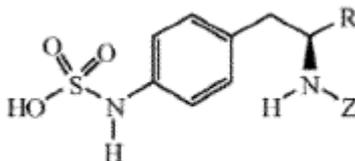
Cuando los compuestos van a administrarse a un mamífero distinto de un ser humano, el mamífero puede ser un primate no humano, caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, vaca, gato, cobaya o roedor. Los términos humano y

mamífero no representan una edad o sexo en particular. Por lo tanto, los sujetos adultos y recién nacidos, así como los fetos, ya sean machos o hembras, están destinados a incluirse. Un paciente, sujeto, ser humano o mamífero se refiere a un sujeto que padece una enfermedad o trastorno. El término "paciente" incluye sujetos humanos y veterinarios.

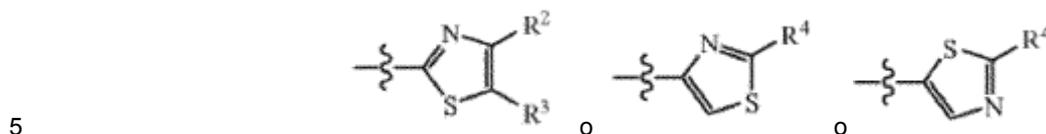
- 5 Aunque se han ilustrado y descrito realizaciones particulares de la presente divulgación, será obvio para los expertos en la técnica que se pueden hacer diversos otros cambios y modificaciones, que están dentro del alcance de esta divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en el tratamiento del síndrome de fuga vascular, teniendo el compuesto la fórmula I:



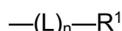
en la que R es una unidad de tiazolilo sin sustituir o sustituida que tiene la fórmula:



R², R³, y R⁴ son cada uno independientemente:

- 10
- 15
- i) hidrógeno;
 - ii) alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
 - iii) alquenilo C₂-C₆ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
 - iv) alquinilo C₂-C₆ lineal o ramificado sustituido o sin sustituir;
 - v) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;
 - vi) heteroarilo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir;
 - vii) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; o
 - viii) R² y R³ pueden tomarse juntos para formar un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos; en donde de 1 a 3 átomos pueden ser opcionalmente heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno y azufre;

Z es una unidad que tiene la fórmula:



R¹ se elige de:

- 20
- 25
- i) hidrógeno;
 - ii) hidroxilo;
 - iii) amino;
 - iv) alquilo C₁-C₆, lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
 - v) alcoxi C₁-C₆, lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
 - vi) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;
 - vii) anillos heterocíclicos C₁-C₉ sustituidos o sin sustituir; o
 - viii) anillos de heteroarilo C₁-C₉ sustituidos o sin sustituir;

L es una unidad de unión que tiene la fórmula:



Q y Q¹ son cada uno independientemente:

- 30
- 35
- 40
- i) -C(O)-;
 - ii) -NH-;
 - iii) -C(O)NH-;
 - iv) -NHC(O)-;
 - v) -NHC(O)NH-;
 - vi) -NHC(O)O-;
 - vii) -C(O)O-;
 - viii) -C(O)NHC(O)-;
 - ix) -O-;
 - X) -S-;
 - xi) -SO₂-;
 - xii) -C(=NH)-;
 - xiii) -C(=NH)NH-;
 - xiv) -NHC(=NH)-; o
 - xv) -NHC(=NH)NH-;

R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente:

- i) hidrógeno;
- ii) hidroxilo;
- iii) halógeno;
- 5 iv) alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado sustituido o sin sustituir; o
- v) una unidad que tiene la fórmula:



R^{7a} y R^{7b} son cada uno independientemente:

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

R⁸ es:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
- iii) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;
- 15 iv) heteroarilo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; o
- v) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir;

R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente:

- i) hidrógeno; o
- ii) alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;

20 el índice n es 0 o 1; los índices t, w y x son cada uno independientemente de 0 a 4; los índices y y z son cada uno independientemente 0 o 1; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde el tratamiento comprende poner en contacto el sujeto que necesita tratamiento con una cantidad eficaz del compuesto.

25 2. El compuesto que tiene la fórmula I como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una fuga vascular en un sujeto que tiene una enfermedad inflamatoria, en donde el tratamiento comprende poner en contacto el sujeto que necesita tratamiento con una cantidad eficaz del compuesto.

30 3. El compuesto que tiene la fórmula I como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el control del síndrome de fuga vascular en un sujeto sometido a tratamiento para el cáncer, en el que el control comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto a un sujeto que lo necesite.

35 4. El compuesto que tiene la fórmula I como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la estabilización de la vasculatura de un sujeto antes de la aparición de o durante el transcurso de un tratamiento contra el cáncer, en el que la estabilización comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto a un sujeto que lo necesite.

40 5. El compuesto que tiene la fórmula I como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la fuga vascular debido a una enfermedad inflamatoria o una enfermedad causada por un patógeno, en el que el tratamiento comprende la administración de una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos a un sujeto.

6. El compuesto que tiene la fórmula I como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la enfermedad inflamatoria se selecciona de lupus, sepsis o enfermedad del intestino irritable.

45 7. Un compuesto para su uso en la determinación del transcurso del tratamiento para un sujeto que padece síndrome de fuga vascular, en el que la determinación comprende:

- a) administración a un sujeto de una cantidad eficaz de uno o más compuestos que tienen la fórmula I como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) controlar el nivel de angiopoyetina-2 presente en el sujeto durante el transcurso del tratamiento; y
- c) interrumpir el tratamiento cuando el nivel de angiopoyetina-2 vuelve a estar dentro de un intervalo normal.

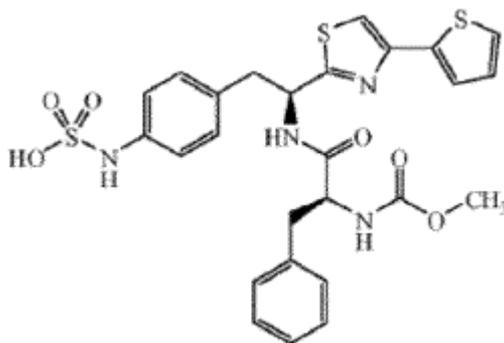
50 8. El compuesto que tiene la fórmula I como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso al proporcionar estabilización vascular en un sujeto infectado con un patógeno, en el que la estabilización comprende la administración de una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos al sujeto.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto se elige de:

- 5 ácido (S)-4-[2-Benzamido-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenil sulfámico;
 ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(2-fluorofenil)acetamido]etil}fenilsulfámico;
 ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-fluorofenil)acetamido)etil)fenilsulfámico;
 ácido (S)-4-(2-(2-(2,3-Difluorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;
 ácido (S)-4-(2-(2-(3,4-Difluorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;
 ácido (S)-4-(2-(2-(2-clorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;
 10 ácido (S)-4-(2-(2-(3-clorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;
 ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-hidroxifenil)acetamido)etil)fenilsulfámico;
 ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(2-metoxifenil)acetamido)etil)fenilsulfámico;
 ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-metoxifenil)acetamido)etil)fenilsulfámico;
 ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-fenilpropanamido)etil)fenilsulfámico;
 15 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)fenilsulfámico;
 ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-(2-metoxifenil)propanamido)etil)fenilsulfámico;
 ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-(3-metoxifenil)propanamido)etil)fenilsulfámico;
 20 ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-(4-metoxifenil)propanamido)etil)fenilsulfámico;
 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 (2H)il)acetamida]etil}fenilsulfámico;
 ácido (S)-4-[2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico;
 ácido 4-((S)-2-(2-(2-clorofenil)acetamido)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;
 25 ácido 4-((S)-2-(2-(3-Metoxifenil)acetamido)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;
 ácido 4-((S)-2-(3-fenilpropanamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
 ácido 4-((S)-2-(3-clorofenil)propanamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
 ácido 4-((S)-2-(3-Fluorofenil)acetamida]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
 ácido (S)-4-{2-[2-(2,5-Dimetiltiazol-4-il)acetamida]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
 30 ácido (S)-4-{2-[2-(2,4-Dimetiltiazol-5-il)acetamida]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
 ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[3-(tiazol-2-il)propanamido]etil}fenilsulfámico;
 ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(4-etiltiazol-2-il)acetamida]etil}fenilsulfámico;
 ácido (S)-4-{2-[2-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetamida]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
 ácido 4-((S)-2-[2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamida]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
 35 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;
 ácido 4-((S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 40 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)fenilsulfámico;
 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;
 ácido (S)-4-{2-[4-(2,3-Dimetoxifenil)-4-oxobutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
 45 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-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-4-oxobutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
 ácido (S)-4-[2-(4-terc-Butoxi-4-oxobutanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico;
 ácido (S)-4-[2-(4-etoxi-4-oxobutanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico;
 50 ácido (S)-4-(2-(3-Bencilureido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;
 ácido 4-((S)-2-(2-etiltiazol-4-il)-2-(3-(R)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)ureido)etil}fenilsulfámico;
 ácido 4-((S)-2-(3-Bencilureido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
 ácido {4-(S)-[2-fenilmetanosulfonilamino-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico;
 ácido 4-((S)-2-[(2-Metiltiazol-4-il)metilsulfonamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
 55 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-1H-imidazol-4-sulfonamido)etil]fenilsulfámico;
 ácido 4-((S)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)etil}fenilsulfámico;
 ácido {4-(S)-[2-(feniletanosulfonilamino)-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]fenil} sulfámico;
 60 ácido {4-(S)-[3-(fenilpropanosulfonilamino)-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]fenil} sulfámico;
 ácido (S)-4-[2-(4-Metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxacinc-7-sulfonilamino)-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]fenil} sulfámico;
 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;
 65 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;

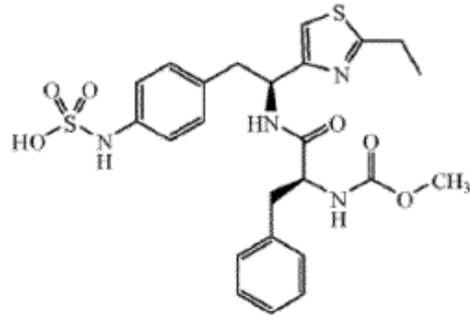
- ácido 4-((S)-2-(5-(2-Metoxifenil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
- ácido 4-((S)-2-(5-((S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-feniletíl)oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
- ácido (S)-4-(2-(5-(4-Metoxicarbonil)fenil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
- 5 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}fenilsulfámico;
- 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;
- 10 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-2H[1,2,4]triazol-3-il}carbámico;
- 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;
- 15 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;
- 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;
- 20 ácido (S)-4-[2-(4-feniltiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
- 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;
- 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)etil}fenilsulfámico;
- 25 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;
- ácido (S)-4-[2-(4,6-Dimetilpirimidin-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
- ácido (S)-4-[2-(4-hidroxi-6-metilpirimidin-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
- 30 ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
- ácido 4-((S)-2-[(R)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
- éster *terc*-butílico del ácido {1-[1-(5-etiltiazol-2-il)-(S)-2-(4-sulfoaminofenil)etilcarbamoil]-(S)-2-feniletíl} metil carbámico;
- éster *terc*-butílico del ácido {(S)-2-fenil-1-[1-(4-feniltiazol-2-il)-(S)-2-(4-sulfoaminofenil)etilcarbamoil] etil} carbámico;
- 35 ácido 4-((S)-2-(S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
- ácido 4-((S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
- ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(tiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
- ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-metiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
- 40 ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-propiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
- ácido 4-((S)-2-(4-*terc*-Butiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
- ácido 4-((S)-2-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
- ácido 4-((S)-2-(4-Ciclohexiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
- 45 ácido 4-((S)-2-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
- éster *terc*-butílico del ácido 4-((S)-2-fenil-1-[1-(2-feniltiazol-4-il)-(S)-2-(4-sulfoaminofenil)etilcarbamoil] etil} carbámico;
- ácido 4-((S)-2-(4-etil-5-metiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
- ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-il]etil}fenilsulfámico;
- 50 ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-il]etil}fenilsulfámico;
- ácido 4-((S)-2-[4-(2,2-Difluorociclopropil)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
- ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(metoximetil)tiazol-2-il]etil}fenilsulfámico;
- ácido 4-((S)-2-(4-(etoxicarbonilamino)tiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
- 55 fenilsulfámico;
- ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(5-feniltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
- ácido 4-((S)-2-(4-*terc*-Butiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
- ácido 4-((S)-2-(4-etil-5-feniltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
- ácido 4-((S)-2-[4-(3,4-Dimetilfenil)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
- 60 ácido 4-((S)-2-[4-(4-clorofenil)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
- ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-feniltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
- ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il]etil}fenilsulfámico;
- ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il]etil}fenilsulfámico;
- ácido 4-((S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropionamido] etil}fenilsulfámico;
- 65 ácido 4-((S)-2-(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxi-carbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;

- ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
 ácido 4-{(S)-2-[4-(5-clorotiofen-2-il)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 5 ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(etoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
 ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(2-etiltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
 ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(2-metiltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
 ácido 4-{(S)-2-(2-etiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 10 ácido 4-{(S)-2-(2-Isopropiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 ácido 4-{(S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 ácido 4-{(S)-2-[2-(4-clorofenilsulfonil)metil]tiazol-4-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 ácido 4-{(S)-2-[2-(terc-Butilsulfonilmetil)tiazol-4-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 15 ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-fenilpropionamido]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;
 ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
 ácido 4-{(S)-2-[2-(3-clorotiofen-2-il)tiazol-4-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 20 ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(3-metiltiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
 ácido 4-[[{(S)-2-(2-Furan-2-il)tiazol-4-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(2-metiltiazol-4-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
 25 ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(2-pirazin-2-il)tiazol-4-il}fenilsulfámico;
 ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
 ácido 4-[(S)-2-((S)-2-Acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico;
 ácido 4-[(S)-2-((S)-2-Acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-terc-butiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico;
 30 ácido 4-[(S)-2-((S)-2-Acetamido-3-fenilpropanamido)-2-[4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il]etil]fenilsulfámico;
 ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-metil butanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico;
 ácido (S)-4-{2-[2-(terc-butoxicarbonil)acetamida]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
 ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(metoxicarbonil)acetamido]etil}fenilsulfámico;
 35 ácido 4-[(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-metil butanamido]etil}fenilsulfámico;
 ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpentanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico;
 ácido 4-[(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-4-metilpentanamido]etil}fenilsulfámico;
 ácido 4-[(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-[2-(metoxicarbonil)acetamida]-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;
 ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpentanamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;
 ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(Metoxicarbonil)-4-metilpentanamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico; y
 ácido (S)-4-{2-[2-(terc-butoxicarbonil)acetamida]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico.
- 40 10. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto tiene la fórmula:



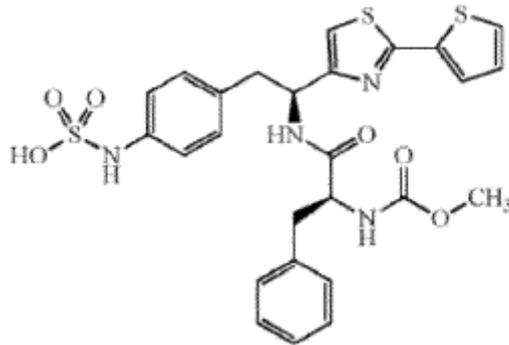
11. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto se elige de un compuesto que tiene la fórmula:

45 i)



; y

ii)



- 5 12. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el compuesto está en forma de una sal de un catión elegido de amonio, sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, bismuto, y lisina.
13. Una composición para su uso para proporcionar estabilización vascular en un sujeto, que comprende:
- A) una cantidad eficaz de uno o más compuestos que tienen la fórmula I como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y
 - B) uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 14. El compuesto que tiene la fórmula I como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del síndrome de fuga vascular, en el que la enfermedad inflamatoria es sepsis.
15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la sepsis está causada por un patógeno.

15

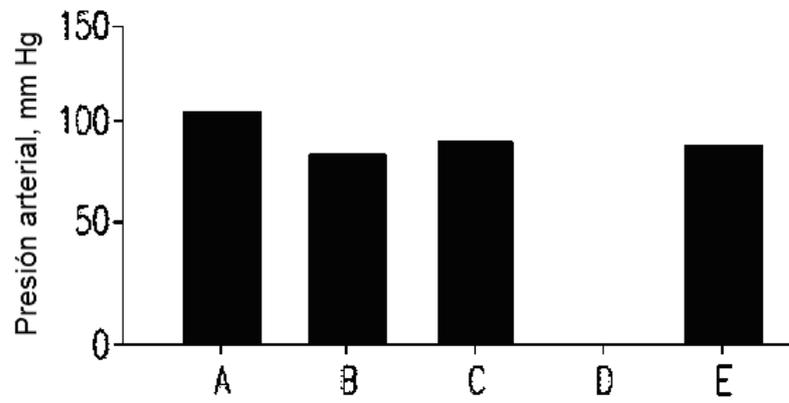


FIG.1

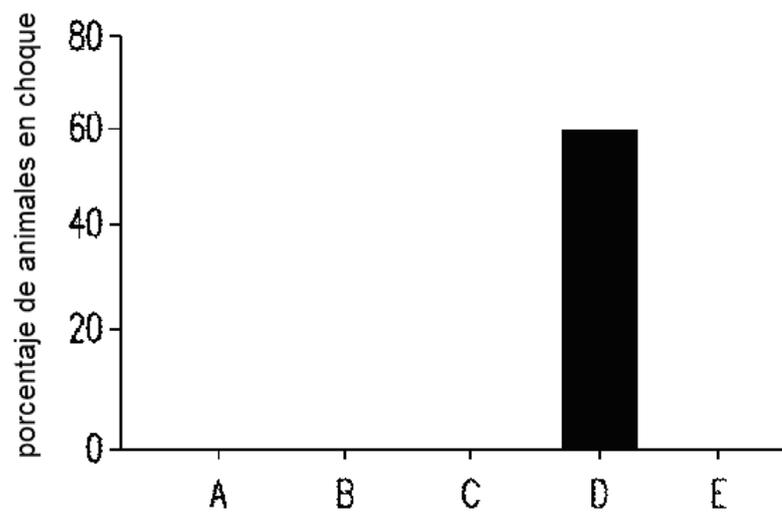


FIG.2

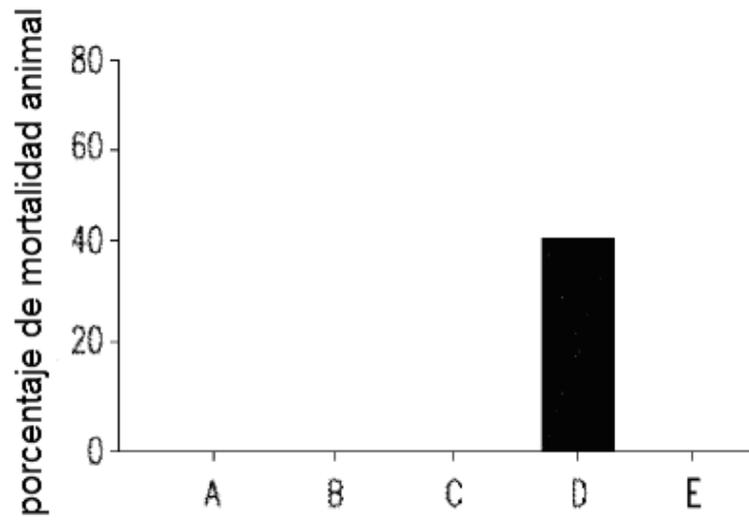


FIG.3

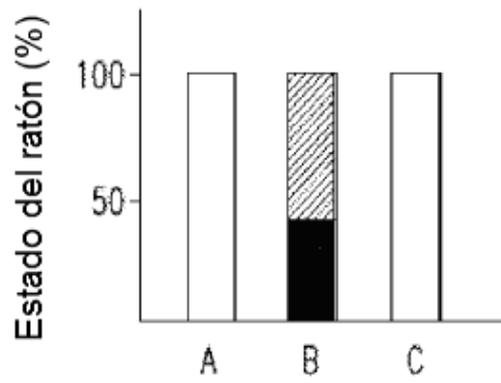


FIG.4

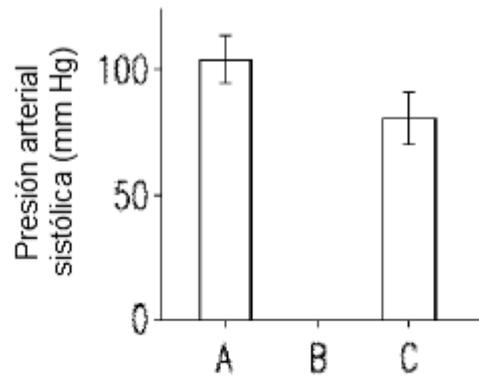


FIG.5

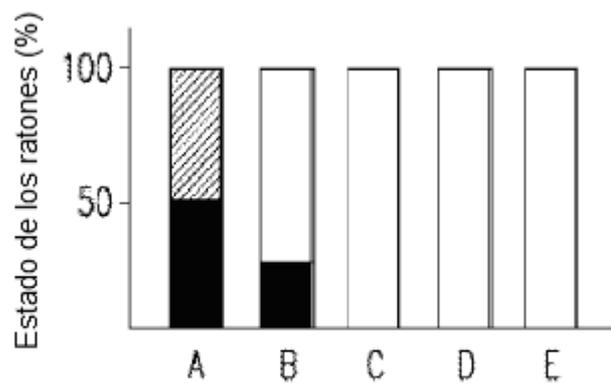


FIG.6

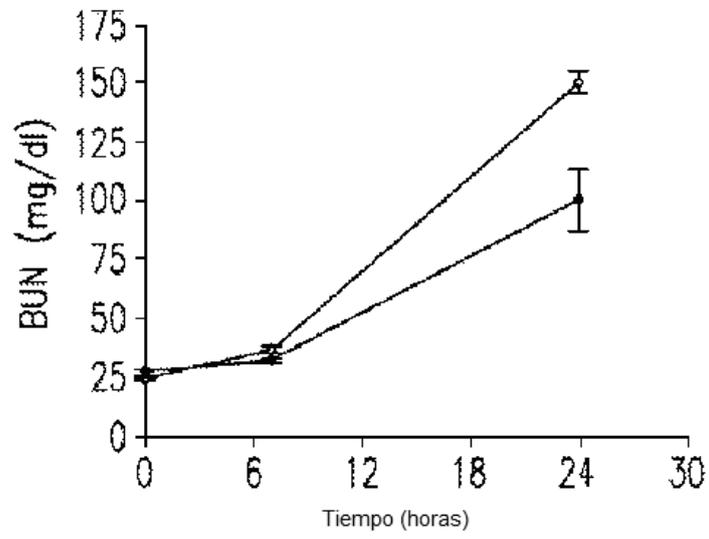


FIG.7

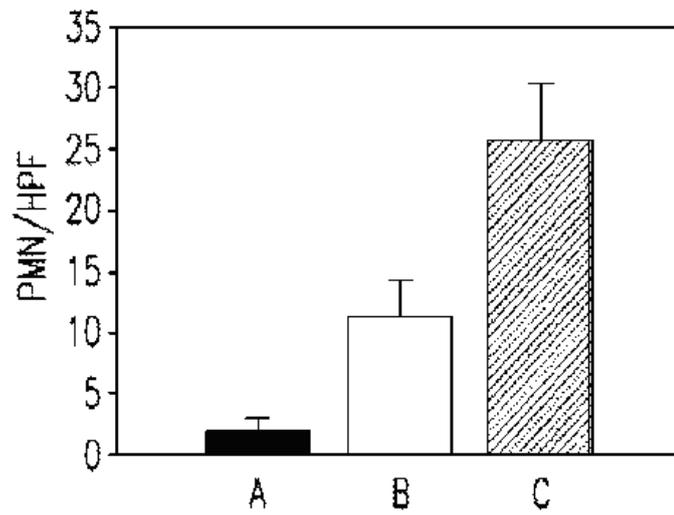


FIG.8

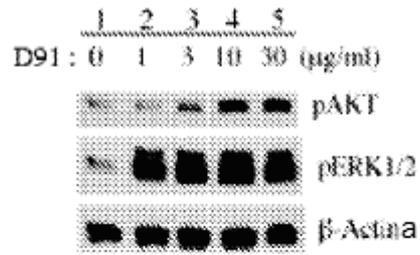


FIG. 9a

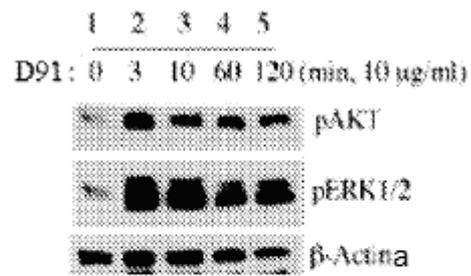


FIG. 9b

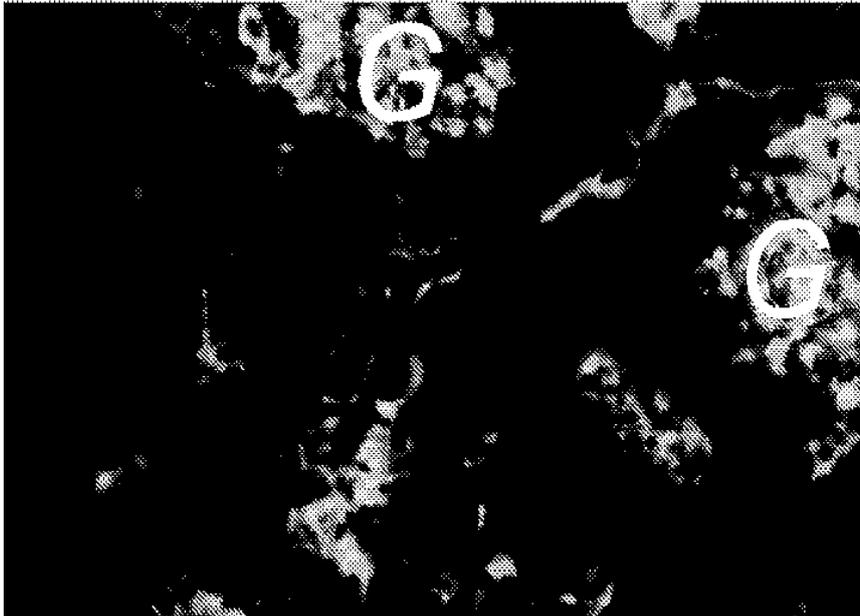


FIG. 10a

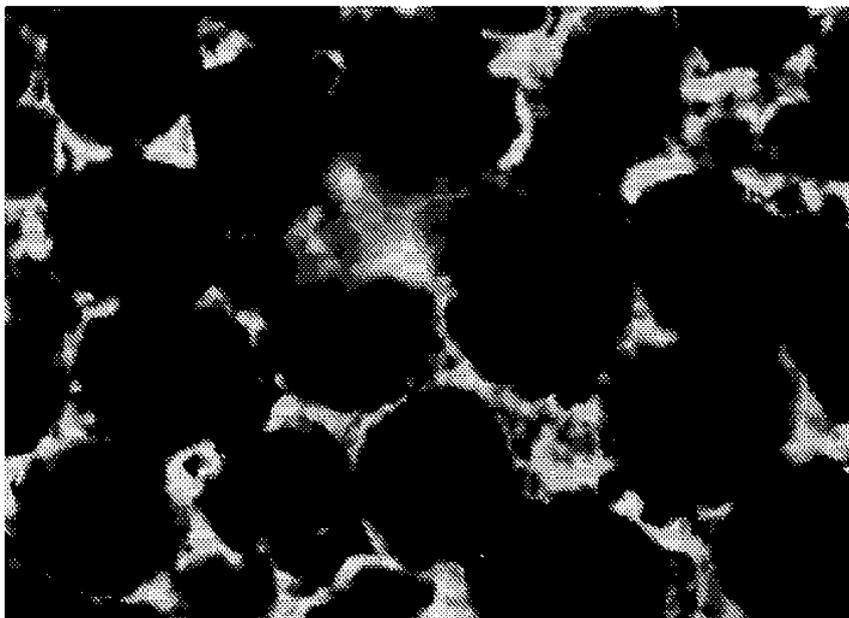


FIG. 10b



FIG. 10c