

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 946**

51 Int. Cl.:

**A61P 35/04** (2006.01)

**A61K 31/426** (2006.01)

**A61K 31/427** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.01.2010 PCT/US2010/020822**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.01.2011 WO11005330**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2010 E 10797461 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 2451279**

54 Título: **Derivados de benzosulfonamida, composiciones de los mismos y su uso en la prevención de la metástasis de las células cancerosas**

30 Prioridad:

**06.07.2009 US 223260 P**

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

**10.10.2019**

73 Titular/es:

**AERPIO 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:

**INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E  
INVENCIONES, SLP**

ES 2 726 946 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de benzosulfonamida, composiciones de los mismos y su uso en la prevención de la metástasis de las células cancerosas

5

### PRIORIDAD

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos con n.º de serie 61/223.260 presentada el 6 de junio de 2009.

10

### Campo

Se desvelan compuestos que pueden prevenir la metástasis de los tumores cancerosos y/o reducir el crecimiento de los tumores. Además, se desvelan composiciones, en especial, composiciones farmacéuticas para prevenir la metástasis de tumores malignos y reducir el crecimiento tumoral. Dentro de las composiciones, se incluyen composiciones de terapia combinada para su uso en el tratamiento del cáncer. Aún más, se desvelan métodos de prevención de la metástasis de tumores cancerosos y otras células cancerosas. Como tales, los compuestos desvelados pueden usarse para ayudar en la prevención del crecimiento canceroso en un sujeto que tiene cáncer o está diagnosticado con cáncer.

15

20

### Antecedentes

Uno de los aspectos más aterradores del cáncer es su capacidad para propagarse o metastatizarse. Inicialmente, las células cancerosas se encuentran agrupadas, formando así uno o más tumores. Tras la formación del tumor primario, las células cancerosas pueden obtener la capacidad de separarse del tumor original y trasladarse a otras zonas del cuerpo. Las células del cáncer de pulmón que se acumulan en el hígado y forman tumores siguen siendo células del cáncer de pulmón. Por lo tanto, la propensión a metastatizarse de una determinada forma de cáncer depende de muchos factores, incluyendo el tipo de cáncer; sin embargo, el proceso general de cómo las células comienzan el proceso de metástasis todavía no se entiende por completo.

25

30

Si se descubre un solo tumor localizado antes de que haya tenido la oportunidad de metastatizarse, entonces el pronóstico de supervivencia del paciente es mayor. Esto se debe a que el tumor puede ser extirpado o destruido eficazmente por radioterapia o quimioterapia. Existe, por lo tanto, una diferencia entre el crecimiento tumoral y la metástasis de las células tumorales; el primero no siempre conduce a la segunda. Los cánceres que han formado metástasis, sin embargo, son difíciles de curar debido a que la extensión a la que se han diseminado por todo el cuerpo a veces no es discernible.

35

Para metastatizarse, una célula cancerosa debe separarse de su tumor e invadir el sistema circulatorio o el sistema linfático. Las células libres son llevadas a una nueva ubicación donde se establecen. Aunque el cuerpo tiene salvaguardas naturales que evitan que las células sobrevivan tras separarse de su ubicación natural, algunas células cancerosas tienen la capacidad de superar estas salvaguardas. Por lo tanto, si la metástasis se detiene o se reduce significativamente, se puede determinar y tratar posteriormente la extensión del cáncer. Como tal, un tratamiento de seguimiento para la terapia contra el cáncer en el que se haya extirpado un tumor o se haya usado radiación/quimioterapia, sería el tratamiento del paciente a un agente anti-metástasis. Hace tiempo que se siente la necesidad de métodos para prevenir la metástasis de las células cancerosas.

40

45

En el documento WO 2010/081172, se desvelan métodos para tratar el síndrome de fuga vascular y reducir la metástasis de las células malignas. El documento US2008/0004267 A1, desvela compuestos y composiciones que comprenden proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β) para su uso en métodos para regular la angiogénesis.

50

El crecimiento de los tumores primarios también presenta un desafío para el tratamiento. Si el crecimiento de un tumor primario no se controla, el tumor inicial puede crecer hasta un tamaño que afecte negativamente a la función del órgano en el sitio primario y en los tejidos cercanos. Las metástasis del tumor primario también son más probables si el crecimiento del tumor primario no está controlado. Existe la necesidad de métodos para retardar o prevenir el crecimiento de tumores.

55

### Sumario

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto para su uso en la prevención, remisión, reducción al mínimo, control y/o atenuación de la metástasis tumoral en un ser humano que tiene un glioma, compuesto que tiene la fórmula I como se define en las reivindicaciones.

60

En el presente documento, se desvelan compuestos, composiciones y métodos para la prevención de la metástasis de las células cancerosas. Además, se desvelan compuestos, composiciones y métodos que se pueden usar para el tratamiento del cáncer, incluyendo composiciones de terapia de combinación en las que los compuestos desvelados se combinan con uno o más fármacos para el tratamiento del cáncer u otros agentes quimioterapéuticos.

65

Ventajas adicionales se expondrán en parte en la siguiente descripción y, en parte, serán evidentes a partir de la descripción o pueden aprenderse por la práctica de los aspectos descritos más adelante. Las ventajas descritas más adelante se realizarán y alcanzarán mediante los elementos y las combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones anexas. Se debe entender que tanto la anterior descripción general como la siguiente descripción detallada son meramente ilustrativas y explicativas, y no restrictivas.

### Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** representa un gráfico que muestra el aumento del volumen del tumor con el tiempo de los tumores de carcinoma de células renales (Renca) en ratones; control de vehículo (□); 100.000 UI/dosis de IL-2 dos veces al día (◇); 40 mg/kg de D91 dos veces al día (Δ); 100.000 UI/dosis de IL-2 y 40 mg/kg de D91 dos veces al día (○).

La **Figura 2** es un histograma del volumen de tumores de carcinoma de células renales (Renca) en ratones en el día 25; Vehículo de control (A); 40 mg/kg de D91 dos veces al día (B); 100.000 UI/dosis de IL-2 dos veces al día (C); 100.000 UI/dosis de IL-2 y 40 mg/kg de D91 dos veces al día (D).

La **Figura 3** representa un gráfico que muestra el aumento del volumen del tumor con el tiempo de los tumores de melanoma B16 en ratones; control de vehículo (□); 300.000 UI/dosis de IL-2 dos veces al día (◇); 300.000 UI/dosis de IL-2 y 40 mg/kg de D91 dos veces al día (○).

La **Figura 4** representa un histograma del volumen de tumores de melanoma B16 en ratones en el día 22; Vehículo de control (A); 300.000 UI/dosis de IL-2 dos veces al día (B); 300.000 UI/dosis de IL-2 y 40 mg/kg de D91 dos veces al día (C).

La **Figura 5** muestra una gráfica del peso corporal de ratones con tumores de melanoma B16; control de vehículo (□); 100.000 UI/dosis de IL-2 dos veces al día (◇); 300.000 UI/dosis de IL-2 dos veces al día (Δ); 100.000 UI/dosis de IL-2 y 40 mg/kg de D91 dos veces al día (○); y 300.000 UI/dosis de IL-2 y 40 mg/kg de D91 dos veces al día (■).

La **Figura 6** representa un gráfico que muestra el aumento del volumen del tumor con el tiempo de los tumores de melanoma B16 en ratones; control de vehículo (□); 100.000 UI/dosis de IL-2 dos veces al día (◇); y 100.000 UI/dosis de IL-2 y 40 mg/kg de D91 dos veces al día (○).

La **Figura 7** es un histograma del volumen de tumores de melanoma B16 en ratones en el día 22; Vehículo de control (A); 100.000 UI/dosis de IL-2 dos veces al día (B); y 100.000 UI/dosis de IL-2 y 40 mg/kg de D91 dos veces al día (C).

La **Figura 8** representa un gráfico que muestra el aumento del volumen del tumor con el tiempo de los tumores de melanoma B16 en ratones; control de vehículo (□); y 40 mg/kg de D91 dos veces al día (○).

La **Figura 9** muestra el tamaño de los tumores pancreáticos implantados ortotópicamente en ratones NCr nu/nu: control de vehículo (◇); 100 mg/kg de gemcitabina, i.p. dos veces a la semana (X); 150 mg/kg de gemcitabina, i.p. dos veces a la semana (□); 20 mg/kg de D91 dos veces al día (○); 100 mg/kg de gemcitabina, i.p. dos veces a la semana y 20 mg/kg de D91 dos veces al día (\*); y 150 mg/kg de gemcitabina, i.p. dos veces a la semana y 20 mg/kg de D91 dos veces al día (Δ).

### Descripción detallada

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

Todos los porcentajes, las relaciones y las proporciones en el presente documento son en peso, a menos que se especifique lo contrario. 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 otra manera, es decir, el material se puede administrar a un individuo junto con el compuesto activo pertinente 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.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de la presente memoria descriptiva, el término "comprender" y otras formas del mismo, tales como "que comprende/n" y "comprende/n", significa que incluye, pero sin limitación, y no pretende excluir, por ejemplo, otros aditivos, componentes, elementos integrantes o etapas.

Como se usa en la descripción y en las reivindicaciones adjuntas, Las formas en singular "un", "una", y "el" o "la", incluyen los referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. 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" significan que el evento o la circunstancia descritos posteriormente se pueden producir o no, y que la descripción incluye casos en los que el evento o la circunstancia se produce y casos en los que no.

Los intervalos se pueden expresar como de "aproximadamente" un valor particular y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa dicho intervalo, otro aspecto incluye del valor particular y/o al otro valor particular. De forma análoga, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente

"aproximadamente", se entenderá que el valor particular constituye 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. Se entiende también que, en el presente documento, se desvela un número de valores y que cada valor se desvela también en el presente documento como "aproximadamente" este valor particular además del propio valor. Por ejemplo, si se desvela el valor "10", entonces también se desvela "aproximadamente 10". También se entiende que cuando se desvela un valor, entonces también se desvelan "inferior o igual a" ese valor, "superior o igual al valor" y los posibles intervalos entre los valores, como entiende apropiadamente un experto en la materia. Por ejemplo, si se desvela el valor "10", entonces también se desvela "inferior o igual a 10", así como "superior o igual a 10". También se entiende que, a lo largo de la solicitud, los datos se proporcionan en una serie de diferentes formatos, y que estos datos representan puntos finales y puntos iniciales e intervalos para cualquier combinación de los puntos de datos. Por ejemplo, si se desvelan un punto de dato particular "10" y un punto de dato particular "15", se entiende que superior a, superior o igual a, inferior a, inferior o igual a, e igual a 10 y 15 se consideran desvelados, así como entre 10 y 15. Se entiende que también se desvela cada unidad entre dos unidades particulares. Por ejemplo, si se desvelan 10 y 15, entonces, también se desvelan 11, 12, 13 y 14.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a los efectos beneficiosos que un sujeto obtiene de la administración de un agente profiláctico o terapéutico, que no da lugar a una cura de la enfermedad o enfermedades. En determinadas realizaciones, a un sujeto se le administra uno o más agentes profilácticos o terapéuticos para "tratar" una enfermedad a fin de prevenir la progresión o el empeoramiento de la enfermedad o enfermedades.

Como se usa en el presente documento, los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a los métodos para evitar una enfermedad o un trastorno, o retrasar la aparición o el inicio de uno o más síntomas de un trastorno en un sujeto como resultado de la administración de un agente profiláctico.

Como se usa en el presente documento, la expresión "en combinación" se refiere al uso de más de un agente profiláctico y/o terapéutico. El uso de la expresión "en combinación" no limita el orden en el que se administran los agentes profilácticos y/o terapéuticos a un sujeto con un trastorno, por ejemplo, trastorno de células hiperproliferativas, en especial, el cáncer. Un primer agente profiláctico o terapéutico puede administrarse antes de (por ejemplo, 1 minuto, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), de manera concomitante con o después de (por ejemplo, 1 minuto, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) de la administración de un segundo agente profiláctico o terapéutico a un sujeto que tenía, tiene o es susceptible a un trastorno. Los agentes profilácticos o terapéuticos se administran a un sujeto en un orden y dentro de un intervalo de tiempo tal que el agente de la presente divulgación pueda actuar junto con el otro agente, proporcionando un beneficio mayor que si se administraran de otro modo. Cualquier agente profiláctico o terapéutico adicional puede administrarse en cualquier orden con los otros agentes profilácticos o terapéuticos adicionales.

Como se usa en el presente documento, el término "administrar" cuando se usa para describir la dosis de un compuesto, significa una sola dosis o múltiples dosis del compuesto.

Como se usa en el presente documento, la expresión "tratamiento del cáncer" significa cualquier tratamiento para el cáncer conocido en la técnica que incluye, pero sin limitación, quimioterapia y radioterapia.

Como se usa en el presente documento, "células tumorales" significa tanto células derivadas de tumores, incluyendo tumores malignos, como células inmortalizadas *in vitro*. Las células "normales" se refieren a células con características de crecimiento normales que no muestran una proliferación anormal.

Como se usan en el presente documento, las expresiones "un individuo identificado como que tiene cáncer" y "paciente con cáncer" se usan indistintamente y pretenden referirse a un individuo que ha sido diagnosticado de cáncer. Existen numerosos medios bien conocidos para identificar a una persona que tiene cáncer. En algunas realizaciones, un diagnóstico de cáncer se realiza o se confirma usando imágenes de PET. Algunas realizaciones de la presente divulgación comprenden la etapa de identificar individuos que tienen cáncer.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un agente activo o de una combinación de agentes eficaz para mejorar o prevenir los síntomas, reducir el tamaño del tumor o prolongar la supervivencia del paciente que está siendo tratado. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está perfectamente dentro de las capacidades de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "inhibir" o "inhibición" se refiere a una reducción de la actividad estadísticamente significativa y mensurable, preferentemente, una reducción de al menos aproximadamente el 10 % frente al control, más preferentemente, una reducción del aproximadamente 50 % o superior, aún más preferentemente, una reducción del aproximadamente 80 % o superior.

Como se usa en el presente documento, el término "aumentar" o "potenciación" se refiere a un aumento de la actividad estadísticamente significativo y mensurable, preferentemente, un aumento de al menos aproximadamente el 10 % frente al control, más preferentemente, un aumento del aproximadamente 50 % o superior, aún más preferentemente, un aumento del aproximadamente 80 % o superior.

5 El término "prevenir" o "prevención", cuando se usa en relación con una afección, tal como una recurrencia local (por ejemplo, dolor), una enfermedad tal como cáncer, un síndrome complejo tal como insuficiencia cardíaca o cualquier otra afección médica, se conoce bien en la materia, e incluye la administración de una composición que reduce la frecuencia de, o retrasa la aparición de, síntomas de una afección médica en un sujeto en relación con un sujeto que  
10 no recibe la composición. Por lo tanto, la prevención del cáncer incluye, por ejemplo, reducir el número de crecimientos cancerosos detectables en un grupo de pacientes que reciben un tratamiento profiláctico en comparación con un grupo de control sin tratar, y/o retrasar la aparición de crecimientos cancerosos detectables en un grupo tratado frente a un grupo de control sin tratar, por ejemplo, en una cantidad estadística y/o clínicamente significativa. La prevención de una infección incluye, por ejemplo, reducir el número de diagnósticos de infección en una población tratada frente a  
15 una población de control no tratada, y/o retrasar la aparición de los síntomas de la infección en una población tratada frente a una población de control no tratada. La prevención del dolor incluye, por ejemplo, reducir la magnitud de, o como alternativa, retrasar, las sensaciones de dolor experimentadas por los sujetos en una población tratada frente a una población de control no tratada.

20 Los términos "tratamiento", "que trata" "tratar" y similares, se refieren a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en lo referente a prevenir completa o parcialmente una enfermedad o un síntoma de la misma y/o puede ser terapéutico en lo referente a una cura parcial o completa para una enfermedad y/o un efecto adverso atribuible a la enfermedad. "Tratamiento", como se usa en el presente documento, abarca cualquier  
25 tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que se produzca la enfermedad en un sujeto que pueda tener predisposición a la enfermedad, pero al que aún no se le haya diagnosticado; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y (c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad. El "tratamiento" también pretende abarcar la administración de un agente, para proporcionar un efecto farmacológico, incluso en ausencia de una  
30 enfermedad o afección. Por ejemplo, "tratamiento" abarca la administración de un modulador de receptor que puede proporcionar efectos mejorados o deseables en el sujeto (por ejemplo, reducción de la carga de patógenos, aumento beneficioso en un parámetro fisiológico del sujeto, reducción de los síntomas de la enfermedad, etc.).

A lo largo de la presente solicitud, se hace referencia a diversas publicaciones.

35 La siguiente jerarquía química se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir y permitir el alcance de la presente divulgación, y para señalar y reivindicar de manera particular las unidades que comprenden los compuestos de la presente divulgación, sin embargo, a menos que se defina específicamente lo contrario, los términos usados en el presente documento son los mismos que los del experto en la materia. El término "hidrocarbilo" significa cualquier  
40 unidad basada en un átomo de carbono (molécula orgánica), conteniendo dichas unidades opcionalmente uno o más grupos funcionales orgánicos, incluyendo un átomo inorgánico que comprende sales, entre otras, sales de carboxilato, sales de amonio cuaternario. Dentro del significado amplio del término "hidrocarbilo" están las clases "hidrocarbilo acíclico" e "hidrocarbilo cíclico", términos que se usan para dividir las unidades de hidrocarbilo en clases cíclicas y no cíclicas.

45 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 es de 3 átomos de carbono; ciclopropilo. Para los anillos "arilo", el número más bajo de átomos de carbono en un anillo es de 6 átomos de carbono; fenilo. Para los anillos "heterocíclicos", el número más bajo de  
50 átomos de carbono en un anillo es de 1 átomo de carbono; diazirinilo. El óxido de etileno comprende 2 átomos de carbono y es un heterociclo C<sub>2</sub>. Para los anillos "heteroarilo", el número más bajo de átomos de carbono en un anillo es de 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 usan en el presente documento.

55 A. Hidrocarbilo acíclico sustituido y no sustituido:

Para los fines de la presente divulgación, la expresión "hidrocarbilo acíclico sustituido y no sustituido" abarca 3 categorías de unidades:

60 1) alquilo lineal o ramificado, cuyos ejemplos no limitantes incluyen metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), *n*-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), *n*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>), *terc*-butilo (C<sub>4</sub>), y similares; alquilo lineal o ramificado sustituido, cuyos ejemplos no limitantes incluyen hidroximetilo (C<sub>1</sub>), clorometilo (C<sub>1</sub>), trifluorometilo (C<sub>1</sub>), aminometilo (C<sub>1</sub>), 1-cloroetilo (C<sub>2</sub>), 2-hidroxi etilo (C<sub>2</sub>), 1,2-difluoroetilo (C<sub>2</sub>), 3-carboxipropilo (C<sub>3</sub>), y similares.  
65 2) alqueno lineal o ramificado, cuyos ejemplos no limitantes incluyen etenilo (C<sub>2</sub>), 3-propenilo (C<sub>3</sub>), 1-propenilo (también 2-metiletlenilo) (C<sub>3</sub>), isopropenilo (unlso-2-metiletlen-2-il) (C<sub>3</sub>), buten-4-ilo (C<sub>4</sub>) y similares; Alqueno lineal o ramificado sustituido, cuyos ejemplos no limitantes incluyen 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo) (C<sub>2</sub>), 4-

hidroxibuten-1-ilo (C<sub>4</sub>), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C<sub>9</sub>), 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C<sub>9</sub>) y similares.

3) alquinilo lineal o ramificado, cuyos ejemplos no limitantes incluyen etinilo (C<sub>2</sub>), prop-2-inilo (unlso-propargilo) (C<sub>3</sub>), propin-1-ilo (C<sub>3</sub>) y 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C<sub>7</sub>); alquinilo lineal o ramificado sustituido, cuyos ejemplos no limitantes incluyen 5-hidroxi-5-metilhex-3-inilo (C<sub>7</sub>), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C<sub>8</sub>), 5-hidroxi-5-etilhept-3-inilo (C<sub>9</sub>) y similares.

#### B. Hidrocarbilo cíclico sustituido y no sustituido:

Para los fines de la presente divulgación, la expresión "hidrocarbilo cíclico sustituido y no sustituido" abarca 5 categorías de unidades:

1) El término "carbocíclico" se define en el presente documento como "que engloba anillos que comprenden de 3 a 20 átomos de carbono, en el que los átomos que comprenden dichos anillos se limitan a átomos de carbono, y además cada anillo puede estar independientemente sustituido con una o más fracciones capaces de reemplazar uno o más átomos de hidrógeno". Los siguientes son ejemplos no limitantes de "anillos carbocíclicos sustituidos y no sustituidos" que abarcan las siguientes categorías de unidades:

i) anillos carbocíclicos que tienen un único anillo de hidrocarburo sustituido o no sustituido, cuyos ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilo (C<sub>3</sub>), 2-metil-ciclopropilo (C<sub>3</sub>), ciclopropenilo (C<sub>3</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C<sub>4</sub>), ciclobutenilo (C<sub>4</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>), ciclopentenilo (C<sub>5</sub>), ciclopentadienilo (C<sub>5</sub>), ciclohexilo (C<sub>6</sub>), ciclohexenilo (C<sub>6</sub>), cicloheptilo (C<sub>7</sub>), ciclooctanilo (C<sub>8</sub>), 2,5-dimetilciclopentilo (C<sub>5</sub>), 3,5-diclorociclohexilo (C<sub>6</sub>), 4-hidroxiciclohexilo (C<sub>6</sub>) y 3,3,5-trimetilciclohex-1-ilo (C<sub>6</sub>).

ii) anillos carbocíclicos que tienen dos o más anillos de hidrocarburo condensados sustituidos o no sustituidos, cuyos ejemplos no limitantes incluyen octahidropentalenilo (C<sub>8</sub>), octahidro-1*H*-indenilo (C<sub>9</sub>), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3*H*-inden-4-ilo (C<sub>9</sub>), decahidroazulenilo (C<sub>10</sub>).

iii) anillos carbocíclicos que son anillos de hidrocarburo bicíclicos sustituidos o no sustituidos, cuyos ejemplos no limitantes 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 abarcan al menos un anillo de fenilo o naftilo y en las que no hay anillos heteroarilo o heterocíclicos condensados con el anillo de fenilo o naftilo y, además, cada anillo puede estar sustituido independientemente con una o más fracciones capaces de reemplazar uno o más átomos de hidrógeno". Los siguientes son ejemplos no limitantes de "anillos arilo sustituidos y no sustituidos" que abarcan las siguientes categorías de unidades:

i) anillos arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituidos o no sustituidos; anillos fenilo y naftilo, ya sean sustituidos o no, cuyos ejemplos no limitantes incluyen fenilo (C<sub>6</sub>), naftilen-1-ilo (C<sub>10</sub>), naftilen-2-ilo (C<sub>10</sub>), 4-fluorofenilo (C<sub>6</sub>), 2-hidroxifenilo (C<sub>6</sub>), 3-metilfenilo (C<sub>6</sub>), 2-amino-4-fluorofenilo (C<sub>6</sub>), 2-(*N,N*-dietilamino)fenilo (C<sub>6</sub>), 2-cianofenilo (C<sub>6</sub>), 2,6-di-*tert*-butilfenilo (C<sub>6</sub>), 3-metoxifenilo (C<sub>6</sub>), 8-hidroxi-naftilen-2-ilo (C<sub>10</sub>), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C<sub>10</sub>) y 6-ciano-naftilen-1-ilo (C<sub>10</sub>).

ii) anillos arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> condensados con 1 o 2 anillos saturados, para proporcionar sistemas de anillos C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>, cuyos ejemplos no limitantes incluyen biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo (C<sub>8</sub>) y indanilo (C<sub>9</sub>).

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 las que al menos un átomo de al menos un anillo es un heteroátomo escogido entre nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), o mezclas de N, O y S, y en las que, además, el anillo que contiene el heteroátomo tampoco es un anillo aromático". Los siguientes son ejemplos no limitantes de "anillos heterocíclicos sustituidos y no sustituidos" que abarcan las siguientes categorías de unidades:

i) unidades heterocíclicas que tienen un solo anillo que contiene uno o más heteroátomos, cuyos ejemplos no limitantes incluyen diazirinilo (C<sub>1</sub>), aziridinilo (C<sub>2</sub>), urazolilo (C<sub>2</sub>), azetidino (C<sub>3</sub>), pirazolidinilo (C<sub>3</sub>), imidazolidinilo (C<sub>3</sub>), oxazolidinilo (C<sub>3</sub>), isoxazolinilo (C<sub>3</sub>), tiazolidinilo (C<sub>3</sub>), isotiazolinilo (C<sub>3</sub>), oxatiazolidinonilo (C<sub>3</sub>), oxazolidinonilo (C<sub>3</sub>), hidantoinilo (C<sub>3</sub>), tetrahydrofuranoilo (C<sub>4</sub>), pirrolidinilo (C<sub>4</sub>), morfolinilo (C<sub>4</sub>), piperazinilo (C<sub>4</sub>), piperidinilo (C<sub>4</sub>), dihidropiranilo (C<sub>5</sub>), tetrahydropiranilo (C<sub>5</sub>), piperidin-2-onil(valerolactama) (C<sub>5</sub>), 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-azepinilo (C<sub>6</sub>), 2,3-dihidro-1*H*-indol (C<sub>8</sub>) y 1,2,3,4-tetrahydroquinolina (C<sub>9</sub>).

ii) unidades heterocíclicas que tienen 2 o más anillos, uno de los cuales es un anillo heterocíclico, cuyos ejemplos no limitantes incluyen hexahidro-1*H*-pirrolizino (C<sub>7</sub>), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazolilo (C<sub>7</sub>), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-indolilo (C<sub>8</sub>), 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo (C<sub>9</sub>) y decahidro-1*H*-cicloocta[*b*]pirrolilo (C<sub>10</sub>).

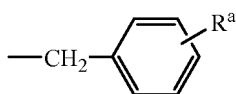
4) El término "heteroarilo" se define en el presente documento como "que abarca uno o más anillos que comprenden de 5 a 20 átomos en los que al menos un átomo de al menos un anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), o mezclas de N, O y S, y en los que, además, 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 no sustituidos" que abarcan las siguientes categorías de unidades:

i) anillos heteroarilo que contienen un solo anillo, cuyos ejemplos no limitantes incluyen 1,2,3,4-tetrazolilo (C<sub>1</sub>), [1,2,3]triazolilo (C<sub>2</sub>), [1,2,4]triazolilo (C<sub>2</sub>), triazinilo (C<sub>3</sub>), tiazolilo (C<sub>3</sub>), 1*H*-imidazolilo (C<sub>3</sub>), oxazolilo (C<sub>3</sub>), isoxazolilo (C<sub>3</sub>), isotiazolilo (C<sub>3</sub>), furanilo (C<sub>4</sub>), tiofenilo (C<sub>4</sub>), pirimidinilo (C<sub>4</sub>), 2-fenilpirimidinilo (C<sub>4</sub>), piridinilo (C<sub>5</sub>), 3-metilpiridinilo (C<sub>5</sub>) y 4-dimetilaminopiridinilo (C<sub>5</sub>)

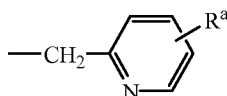
ii) anillos heteroarilo que contienen 2 o más anillos condensados, uno de los cuales es un anillo heteroarilo, cuyos ejemplos no limitantes incluyen: 7*H*-purinilo (C<sub>5</sub>), 9*H*-purinilo (C<sub>5</sub>), 6-amino-9*H*-purinilo (C<sub>5</sub>), 5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidinilo (C<sub>6</sub>),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

5) Unidades de hidrocarbilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cíclicas ancladas (ya sean unidades carbocíclicas, unidades de arilo, unidades heterocíclicas o unidades heteroarilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub>) que se conectaron a otra fracción, unidad o núcleo de la molécula mediante una unidad de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Los ejemplos no limitantes de unidades de hidrocarbilo cíclicas ancladas incluyen bencilo C<sub>1</sub>-(C<sub>6</sub>) que tiene la fórmula:



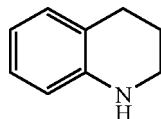
en la que R<sup>a</sup> es opcionalmente una o más sustituciones seleccionadas independientemente para el hidrógeno. Otros ejemplos incluyen otras unidades de arilo, entre otras, (2-hidroxifenil)hexilo C<sub>6</sub>-(C<sub>6</sub>); naftalen-2-ilmetilo C<sub>1</sub>-(C<sub>10</sub>), 4-fluorobencilo C<sub>1</sub>-(C<sub>6</sub>), 2-(3-hidroxifenil)etilo C<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>), así como unidades alquilenarbitricas C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituidas o no sustituidas, por ejemplo, ciclopropilmetilo C<sub>1</sub>-(C<sub>3</sub>), ciclopentiletilo C<sub>2</sub>-(C<sub>5</sub>), ciclohexilmetilo C<sub>1</sub>-(C<sub>6</sub>). Se incluyen dentro de esta categoría las unidades de alquileo-heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituidas y no sustituidas, por ejemplo, una unidad de 2-picolilo C<sub>1</sub>-(C<sub>6</sub>) que tiene la fórmula:



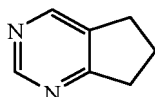
en la que R<sup>a</sup> es como se ha definido anteriormente. Además, las unidades de hidrocarbilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> cíclicas ancladas incluyen unidades alquilenheterocíclicas C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y unidades de alquilen-heteroarilo, cuyos ejemplos no limitantes incluyen aziridinilmetilo C<sub>1</sub>-(C<sub>2</sub>) y oxazol-2-ilmetilo C<sub>1</sub>-(C<sub>3</sub>).

Para los fines de la presente divulgación, los anillos carbocíclicos son de C<sub>3</sub> a C<sub>20</sub>; los anillos arilo son C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub>; los anillos heterocíclicos son de C<sub>1</sub> a C<sub>9</sub>; y los anillos de heteroarilo son de C<sub>1</sub> a C<sub>9</sub>.

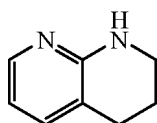
Para los fines de la presente divulgación, y, proporcionar coherencia en la definición de la presente divulgación, las unidades de anillo condensadas, así como los anillos espirocíclicos, anillos bicíclicos y similares, que comprenden un solo heteroátomo se caracterizarán y se designarán en el presente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



se considera, para los fines de la presente divulgación, una unidad heterocíclica. La 6,7-dihidro-5*H*-ciclopentapirimidina que tiene la fórmula:



se considera, para los fines de la presente divulgación, una unidad de heteroarilo. Cuando una unidad de anillo condensada 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 con el fin de describir el presente divulgación. Por ejemplo, la 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftpiridina que tiene la fórmula:



se considera, para los fines de la presente divulgación, una unidad de heteroarilo.

- 5 El término "sustituido/a" se usa a lo largo de la memoria descriptiva. El término "sustituido/a" se aplica a las unidades descritas en el presente documento como "la unidad o fracción sustituida es una unidad o una fracción de hidrocarbilo, ya sea acíclica o cíclica, que tiene uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por un sustituyente o varios sustituyentes como se define a continuación". Las unidades, cuando sustituyen a los átomos de hidrógeno, son capaces de reemplazar un átomo de hidrógeno, dos átomos de hidrógeno o tres átomos de hidrógeno de una fracción hidrocarbilo a la vez. Además, estos sustituyentes pueden reemplazar dos átomos de hidrógeno en dos átomos de carbono adyacentes para formar dicho sustituyente, nueva fracción o unidad. Por ejemplo, una unidad sustituida que requiere un reemplazo de un solo átomo de hidrógeno incluye halógeno, hidroxilo y similares. Un reemplazo de dos átomos de hidrógeno incluye carbonilo, oximino y similares. Un reemplazo de dos átomos de hidrógeno de los átomos de carbono adyacentes incluye epoxi y similares. Tres sustitutos de hidrógeno incluyen ciano y similares. El término sustituido/a se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva para indicar que una fracción hidrocarbilo, entre otros, un anillo aromático, una cadena de alquilo; puede tener uno o más de los átomos de hidrógeno reemplazados por un sustituyente. Cuando una fracción se describe como "sustituida", se puede reemplazar cualquier número de átomos de hidrógeno. Por ejemplo, el 4-hidroxifenilo es un "anillo carbocíclico aromático sustituido (anillo arilo)", (N,N-dimetil-5-amino)octanilo es una "unidad de alquilo C<sub>8</sub> lineal sustituida, 3-guanidinopropilo es una "unidad de alquilo C<sub>3</sub> lineal sustituida" y 2-carboxipiridinilo es una "unidad de heteroarilo sustituida".

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

- 25 i) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> lineal, ramificado o cíclico, alqueno y alquino; metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), etenilo (C<sub>2</sub>), etinilo (C<sub>2</sub>), *n*-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), ciclopropilo (C<sub>3</sub>), 3-propenilo (C<sub>3</sub>), 1-propenilo (también 2-metiletenilo) (C<sub>3</sub>), isopropenilo (unlso-2-metileten-2-ilo) (C<sub>3</sub>), prop-2-inilo (unlso-propargilo) (C<sub>3</sub>), propin-1-ilo (C<sub>3</sub>), *n*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>), *terc*-butilo (C<sub>4</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), buten-4-ilo (C<sub>4</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>), ciclohexilo (C<sub>6</sub>);  
 ii) arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido; por ejemplo, fenilo, naftilo (también denominado en el presente documento naftilen-1-ilo (C<sub>10</sub>) o naftilen-2-ilo (C<sub>10</sub>));  
 iii) alquilenarilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido; por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo, naftilen-2-ilmetilo;  
 iv) anillos heterocíclicos C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o no sustituidos; según lo descrito más adelante en el presente documento;  
 v) anillos heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o no sustituidos; según lo descrito más adelante en el presente documento;  
 35 vi) -(CR<sup>102a</sup>R<sup>102b</sup>)<sub>a</sub>OR<sup>101</sup>; por ejemplo, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 vii) -(CR<sup>102a</sup>R<sup>102b</sup>)<sub>a</sub>C(O)R<sup>101</sup>; por ejemplo, -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 viii) -(CR<sup>102a</sup>R<sup>102b</sup>)<sub>a</sub>C(O)OR<sup>101</sup>; por ejemplo, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 40 ix) -(CR<sup>102a</sup>R<sup>102b</sup>)<sub>a</sub>C(O)N(R<sup>101</sup>)<sub>2</sub>; por ejemplo, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
 x) -(CR<sup>102a</sup>R<sup>102b</sup>)<sub>a</sub>N(R<sup>101</sup>)<sub>2</sub>; por ejemplo, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
 45 xi) halógeno; -F, -Cl, -Br y -I;  
 xii) -(CR<sup>102a</sup>R<sup>102b</sup>)<sub>a</sub>CN;  
 xiii) -(CR<sup>102a</sup>R<sup>102b</sup>)<sub>a</sub>NO<sub>2</sub>;  
 xiv) -CH<sub>j</sub>X<sub>k</sub>; en la que X es halógeno, el índice j es un número entero de 0 a 2, j + k = 3; por ejemplo, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub> o -CBr<sub>3</sub>;  
 xv) -(CR<sup>102a</sup>R<sup>102b</sup>)<sub>a</sub>SR<sup>101</sup>, -SH, -CH<sub>2</sub>SH, -SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;  
 50 xvi) -(CR<sup>102a</sup>R<sup>102b</sup>)<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>101</sup>; por ejemplo, -SO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, y -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; y  
 xvii) -(CR<sup>102a</sup>R<sup>102b</sup>)<sub>a</sub>SO<sub>3</sub>R<sup>101</sup>; por ejemplo, -SO<sub>3</sub>H, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

en los que cada R<sup>101</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido, fenilo, bencilo, heterocíclico o heteroarilo; o dos unidades R<sup>101</sup> se pueden tomar juntas para formar un anillo que comprende 3-7 átomos; cada R<sup>102a</sup> y R<sup>102b</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; el índice "a" es de 0 a 4.

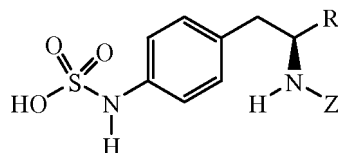
Para los fines de la presente divulgación, los términos "compuesto", y "análogo", y la expresión "composición de materia" son igualmente adecuados entre sí y se usan indistintamente en toda la memoria descriptiva. Los compuestos desvelados incluyen todas las formas enantioméricas, formas diastereoméricas, sales y similares.

Los compuestos desvelados en el presente documento incluyen todas las formas de sal, por ejemplo, tanto sales de



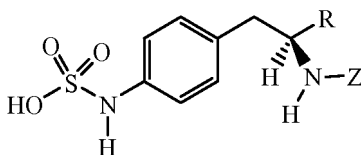
grupos básicos, entre otros, aminas, como sales de grupos ácidos, entre otros, ácidos carboxílicos. Los siguientes son ejemplos no limitantes de aniones que pueden formar sales con grupos básicos protonados: cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formiato, acetato, 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 desvelados tienen la Fórmula (I):



(I)

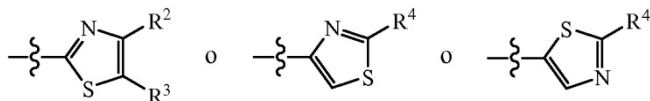
en la que el átomo de carbono que tiene la unidad amino tiene la estereoquímica (S) como se indica en la siguiente fórmula:



Las unidades que comprenden R y Z pueden comprender unidades que tengan cualquier configuración y, como tales, los compuestos desvelados pueden ser enantiómeros individuales, pares diastereoméricos o combinaciones de los mismos. Además, los compuestos se pueden aislar como sales o hidratos. En el caso de las sales, los compuestos pueden comprender más de un catión o anión. En el caso de los hidratos, puede estar presente cualquier número de moléculas de agua o parte fraccionada de las mismas (por ejemplo, menos de 1 molécula de agua presente por cada molécula de análogo).

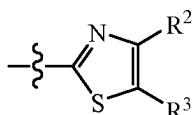
#### Unidades R

R es una unidad de tiazolilo sustituida o no sustituida que tiene la fórmula:



R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son grupos sustituyentes que pueden seleccionarse independientemente de una amplia variedad de unidades que no contienen átomos de carbono (por ejemplo, hidrógeno, hidroxilo, amino, halógeno, nitro y similares) o unidades de sustituyentes orgánicos, tales como unidades de hidrocarbilo acíclico y de hidrocarbilo cíclico sustituidas o no sustituidas 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) incluye compuestos en los que las unidades R son unidades de tiazol-2-ilo que tienen la fórmula:



en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada una independientemente de:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;
- iii) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;
- iv) alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado sustituido o no sustituido;
- v) arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido;

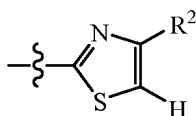
- vi) heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o no sustituido;
- iv) heterocíclico C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o no sustituido; o
- viii) R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden tomarse juntos para formar un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos; en la que de 1 a 3 átomos pueden ser opcionalmente heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre.

5 Los siguientes son ejemplos no limitantes de unidades que pueden sustituir a uno o más átomos de hidrógeno en las unidades R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>. Los siguientes sustituyentes, así como otros no descritos en el presente documento, se seleccionan cada uno independientemente:

- 10 i) alquilo, alqueno y alquino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> lineales, ramificados o cíclicos; metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), etenilo (C<sub>2</sub>), etinilo (C<sub>2</sub>), *n*-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), ciclopropilo (C<sub>3</sub>), 3-propenilo (C<sub>3</sub>), 1-propenilo (también 2-metiletlenilo) (C<sub>3</sub>), isopropenilo (unlso-2-metiletlen-2-ilo) (C<sub>3</sub>), prop-2-ino (unlso-propargilo) (C<sub>3</sub>), propin-1-ilo (C<sub>3</sub>), *n*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>), *terc*-butilo (C<sub>4</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), buten-4-ilo (C<sub>4</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>), ciclohexilo (C<sub>6</sub>);
- 15 ii) arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido; por ejemplo, fenilo, naftilo (también denominado en el presente documento naftilen-1-ilo (C<sub>10</sub>) o naftilen-2-ilo (C<sub>10</sub>));
- iii) alquilenarilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido; por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo, naftilen-2-ilmtilo;
- iv) anillos heterocíclicos C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o no sustituidos; como se describe en el presente documento;
- v) anillos heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o no sustituidos; como se describe en el presente documento;
- 20 vi) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>p</sub>OR<sup>20</sup>; por ejemplo, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- vii) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>p</sub>C(O)R<sup>20</sup>; por ejemplo, -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- viii) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>p</sub>C(O)OR<sup>20</sup>; por ejemplo, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- 25 x) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>p</sub>C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>; por ejemplo, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- x) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>p</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>; por ejemplo, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- xi) halógeno; -F, -Cl, -Br y -I;
- xii) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>p</sub>CN;
- 30 xiii) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>p</sub>NO<sub>2</sub>;
- xiv) -(CH<sub>j</sub>X<sub>k</sub>)<sub>h</sub>CH<sub>j</sub>X<sub>k</sub>; en la que 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, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub> o -CBr<sub>3</sub>;
- xv) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>p</sub>SR<sup>20</sup>; -SH, -CH<sub>2</sub>SH, -SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;
- 35 xvi) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>p</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>; por ejemplo, -SO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, y -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; y
- xvii) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>p</sub>SO<sub>3</sub>R<sup>20</sup>; por ejemplo, -SO<sub>3</sub>H, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

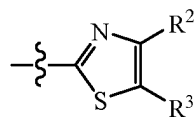
en los que cada R<sup>20</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido, fenilo, bencilo, heterocíclico o heteroarilo; o dos unidades de R<sup>20</sup> se pueden tomar juntas para formar un anillo que comprende 3-7 átomos; cada R<sup>21a</sup> y R<sup>21b</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; el índice p es de 0 a 4.

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



45 en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es una unidad seleccionada entre metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), *n*-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), *n*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>), *terc*-butilo (C<sub>4</sub>), *n*-pentilo (C<sub>5</sub>), 1-metilbutilo (C<sub>5</sub>), 2-metilbutilo (C<sub>5</sub>), 3-metilbutilo (C<sub>5</sub>), ciclopropilo (C<sub>3</sub>), *n*-hexilo (C<sub>6</sub>), 4-metilpentilo (C<sub>6</sub>) y ciclohexilo (C<sub>6</sub>).

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



55 en la que R<sup>2</sup> es una unidad seleccionada entre metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), *n*-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), *n*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>) y *terc*-butilo (C<sub>4</sub>); y R<sup>3</sup> es una unidad seleccionada entre metilo (C<sub>1</sub>) o etilo (C<sub>2</sub>). Los ejemplos 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.

Un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es una unidad de alquilo sustituida, estando dichas sustituciones seleccionadas entre:

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

10 en los que cada R<sup>11</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado. Los ejemplos no limitantes de unidades que pueden ser un sustituto de un átomo de hidrógeno de R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> en unidades R incluyen -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y -CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

15 Otros ejemplos no limitantes de unidades que pueden ser un sustituto de un átomo de hidrógeno de R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> en unidades R incluyen 2,2-difluorociclopropilo, 2-metoxiciclohexilo y 4-clorociclohexilo.

20 En un ejemplo adicional más de compuestos de Fórmula (I), las unidades R incluyen unidades en las que R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es fenilo o fenilo sustituido, en el que los ejemplos no limitantes de unidades R<sup>2</sup> 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 cuando se incorpora 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 y 3,4-diclorofeniltiazol-2-ilo.

25 Un ejemplo adicional más de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo e *iso*-propilo, y R<sup>3</sup> 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.

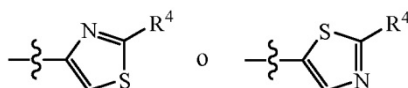
30 Otro ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es una unidad heteroarilo sustituida o no sustituida seleccionada entre 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-4-ilo, [1,2,3]triazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-5-ilo y [1,3,4]tiadiazol-2-ilo.

35 El ejemplo no limitante adicional de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R<sup>2</sup> es tiofen-2-ilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, tiofen-2-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo y 5-metiltiofen-2-ilo.

40 Un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R<sup>2</sup> es tiofen-3-ilo sustituido o no sustituido, 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 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> 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.

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



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

- 55 i) hidrógeno;  
 ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;  
 iii) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;  
 iv) alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado sustituido o no sustituido;  
 v) arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido;  
 vi) heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o no sustituido; o  
 60 vii) heterocíclico C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o no sustituido.

Los siguientes son ejemplos no limitantes de unidades que pueden sustituir a uno o más átomos de hidrógeno en las

unidades R<sup>4</sup>. Los siguientes sustituyentes, así como otros no descritos en el presente documento, se seleccionan cada uno independientemente:

- 5 i) alquilo, alqueno y alquino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> lineales, ramificados o cíclicos; metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), etenilo (C<sub>2</sub>), etinilo (C<sub>2</sub>), *n*-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), ciclopropilo (C<sub>3</sub>), 3-propenilo (C<sub>3</sub>), 1-propenilo (también 2-metiletenilo) (C<sub>3</sub>), isopropenilo (unlso-2-metileten-2-ilo) (C<sub>3</sub>), prop-2-inilo (unlso-propargilo) (C<sub>3</sub>), propin-1-ilo (C<sub>3</sub>), *n*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>), *terc*-butilo (C<sub>4</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), buten-4-ilo (C<sub>4</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>), ciclohexilo (C<sub>6</sub>);
- 10 ii) arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido; por ejemplo, fenilo, naftilo (también denominado en el presente documento naftilen-1-ilo (C<sub>10</sub>) o naftilen-2-ilo (C<sub>10</sub>));
- iii) alquilenarilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido; por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo, naftilen-2-ilmetilo;
- iv) anillos heterocíclicos C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o no sustituidos; según lo descrito más adelante en el presente documento;
- v) anillos heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o no sustituidos; según lo descrito más adelante en el presente documento;
- 15 vi) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>p</sub>OR<sup>20</sup>; por ejemplo, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- vii) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>p</sub>C(O)R<sup>20</sup>; por ejemplo, -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- viii) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>p</sub>C(O)OR<sup>20</sup>; por ejemplo, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- 20 xi) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>p</sub>C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>; por ejemplo, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- x) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>p</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>; por ejemplo, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- xi) halógeno; -F, -Cl, -Br y -I;
- xii) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>p</sub>CN;
- 25 xiii) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>p</sub>NO<sub>2</sub>;
- xiv) -(CH<sub>j</sub>X<sub>k</sub>)<sub>h</sub>CH<sub>j</sub>X<sub>k</sub>; en la que 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, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub> o -CBr<sub>3</sub>;
- xv) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>p</sub>SR<sup>20</sup>; -SH, -CH<sub>2</sub>SH, -SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;
- 30 xvi) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>p</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>; por ejemplo, -SO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, y -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; y
- xvii) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>p</sub>SO<sub>3</sub>R<sup>20</sup>; por ejemplo, -SO<sub>3</sub>H, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

en los que cada R<sup>20</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido, fenilo, bencilo, heterocíclico o heteroarilo; o dos unidades de R<sup>20</sup> se pueden tomar juntas para formar un anillo que comprende 3-7 átomos; cada R<sup>21a</sup> y R<sup>21b</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; el índice p es de 0 a 4.

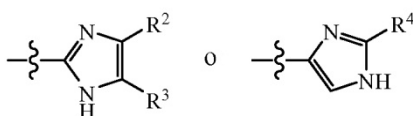
Un ejemplo de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R<sup>4</sup> es hidrógeno.

40 Un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R<sup>4</sup> es una unidad seleccionada entre metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), *n*-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), *n*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>) y *terc*-butilo (C<sub>4</sub>). Los ejemplos no limitantes de este aspecto de R incluyen 2-metiltiazol-4-ilo, 2-etiltiazol-4-ilo, 2-(*n*-propil)tiazol-4-ilo y 2-(*iso*-propil)tiazol-4-ilo.

45 Un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R<sup>4</sup> es fenilo sustituido o no sustituido, cuyos ejemplos no limitantes 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.

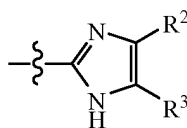
50 Un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R<sup>4</sup> es heteroarilo sustituido o no sustituido, cuyos ejemplos no limitantes incluyen tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 2,5-dimetiltiazol-4-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 4-etiltiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo y 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo.

55 Otro ejemplo de unidades R del anillo de 5 elementos incluye unidades de imidazolilo sustituidas o no sustituidas que tienen la fórmula:



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

60

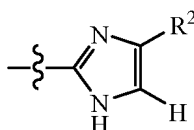


en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada una independientemente de:

- 5 i) hidrógeno;  
 ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;  
 iii) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;  
 iv) alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado sustituido o no sustituido;  
 v) arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido;
- 10 vi) heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o no sustituido;  
 iv) heterocíclico C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o no sustituido; o  
 viii) R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden tomarse juntos para formar un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos; en la que de 1 a 3 átomos pueden ser opcionalmente heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre.
- 15 Los siguientes son ejemplos no limitantes de unidades que pueden sustituir a uno o más átomos de hidrógeno en las unidades R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>. Los siguientes sustituyentes, así como otros no descritos en el presente documento, se seleccionan cada uno independientemente:
- 20 i) alquilo, alqueno y alquino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> lineales, ramificados o cíclicos; metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), etenilo (C<sub>2</sub>), etinilo (C<sub>2</sub>), *n*-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), ciclopropilo (C<sub>3</sub>), 3-propenilo (C<sub>3</sub>), 1-propenilo (también 2-metiletenilo) (C<sub>3</sub>), isopropenilo (unlso-2-metileten-2-ilo) (C<sub>3</sub>), prop-2-inilo (unlso-propargilo) (C<sub>3</sub>), propin-1-ilo (C<sub>3</sub>), *n*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>), *terc*-butilo (C<sub>4</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), buten-4-ilo (C<sub>4</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>), ciclohexilo (C<sub>6</sub>);  
 ii) arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido; por ejemplo, fenilo, naftilo (también denominado en el presente documento naftilen-1-ilo (C<sub>10</sub>) o naftilen-2-ilo (C<sub>10</sub>));
- 25 iii) alquilenarilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido; por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo, naftilen-2-ilmetilo;  
 iv) anillos heterocíclicos C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o no sustituidos; como se describe en el presente documento;  
 v) anillos heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o no sustituidos; como se describe en el presente documento;
- 30 vi) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>z</sub>OR<sup>20</sup>; por ejemplo, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 vii) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>z</sub>C(O)R<sup>20</sup>; por ejemplo, -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 viii) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>z</sub>C(O)OR<sup>20</sup>; por ejemplo, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 xii) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>z</sub>C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>; por ejemplo, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- 35 x) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>z</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>; por ejemplo, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
 xi) halógeno; -F, -Cl, -Br y -I;  
 xii) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>z</sub>CN;  
 xiii) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>z</sub>NO<sub>2</sub>;
- 40 xiv) -(CH<sub>7</sub>X<sub>k</sub>)<sub>h</sub>CH<sub>3</sub>X<sub>k</sub>; en la que 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, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub> o -CBr<sub>3</sub>;
- xv) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>z</sub>SR<sup>20</sup>; -SH, -CH<sub>2</sub>SH, -SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;
- xvi) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>z</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>; por ejemplo, -SO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, y -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; y
- 45 xvii) -(CR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>)<sub>z</sub>SO<sub>3</sub>R<sup>20</sup>; por ejemplo, -SO<sub>3</sub>H, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

en los que cada R<sup>20</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido, fenilo, bencilo, heterocíclico o heteroarilo; o dos unidades de R<sup>20</sup> se pueden tomar juntas para formar un anillo que comprende 3-7 átomos; cada R<sup>21a</sup> y R<sup>21b</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; el índice p es de 0 a 4.

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



- 55 en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es una unidad seleccionada entre metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), *n*-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), *n*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>) y *terc*-butilo (C<sub>4</sub>).

Otro ejemplo de unidades R incluye compuestos en los que R<sup>2</sup> es una unidad seleccionada entre metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>),

*n*-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), *n*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>) y *terc*-butilo (C<sub>4</sub>); y R<sup>3</sup> es una unidad seleccionada entre metilo (C<sub>1</sub>) o etilo (C<sub>2</sub>). Los ejemplos 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.

5 Un ejemplo de unidades R incluye compuestos en los que R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es una unidad de alquilo sustituida seleccionada, estando dichas sustituciones seleccionadas entre:

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

en los que cada R<sup>11</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado.

15 Los ejemplos no limitantes de unidades que comprenden esta realización de R incluyen: -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y -CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Un ejemplo adicional más de unidades R incluye unidades en las que R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es fenilo.

20 Un ejemplo adicional más de unidades R incluye unidades en las que R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es una unidad de heteroarilo seleccionada entre 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-4-ilo, [1,2,3]triazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-5-ilo y [1,3,4]tiadiazol-2-ilo.

25

### Unidades Z

Z es una unidad que tiene la fórmula:



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

- 35 i) hidrógeno;  
ii) hidroxilo;  
iii) amino;  
iv) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;  
v) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;  
vi) arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido;  
40 vii) anillos heterocíclicos C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o no sustituidos; o  
viii) anillos heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o no sustituidos.

45 Los siguientes son ejemplos no limitantes de unidades que pueden sustituir a uno o más átomos de hidrógeno en las unidades R<sup>1</sup>. Los siguientes sustituyentes, así como otros no descritos en el presente documento, se seleccionan cada uno independientemente:

- i) alquilo, alqueno y alquino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> lineales, ramificados o cíclicos; metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), etenilo (C<sub>2</sub>), etinilo (C<sub>2</sub>), *n*-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), ciclopropilo (C<sub>3</sub>), 3-propenilo (C<sub>3</sub>), 1-propenilo (también 2-metiletenilo) (C<sub>3</sub>), isopropenilo (unlso-2-metileten-2-ilo) (C<sub>3</sub>), prop-2-ino (unlso-propargilo) (C<sub>3</sub>), propin-1-ilo (C<sub>3</sub>), *n*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>), *terc*-butilo (C<sub>4</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), buten-4-ilo (C<sub>4</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>), ciclohexilo (C<sub>6</sub>);  
50 ii) arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido; por ejemplo, fenilo, naftilo (también denominado en el presente documento naftilen-1-ilo (C<sub>10</sub>) o naftilen-2-ilo (C<sub>10</sub>));  
iii) alquilenarilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido; por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo, naftilen-2-ilmtilo;  
iv) anillos heterocíclicos C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o no sustituidos; como se describe en el presente documento;  
55 v) anillos heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o no sustituidos; como se describe en el presente documento;  
vi) -(CR<sup>31a</sup>R<sup>31b</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>30</sup>; por ejemplo, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
vii) -(CR<sup>31a</sup>R<sup>31b</sup>)<sub>q</sub>C(O)R<sup>30</sup>; por ejemplo, -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
60 viii) -(CR<sup>31a</sup>R<sup>31b</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>30</sup>; por ejemplo, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
xiii) -(CR<sup>31a</sup>R<sup>31b</sup>)<sub>q</sub>C(O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>; por ejemplo, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
x) -(CR<sup>31a</sup>R<sup>31b</sup>)<sub>q</sub>N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>; por ejemplo, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
65 xi) halógeno: -F, -Cl, -Br y -I;

- xii)  $-(CR^{31a}R^{31b})_qCN$ ;
- xiii)  $-(CR^{31a}R^{31b})_qNO_2$ ;
- xiv)  $-(CH_jX_k)_hCH_jX_k$ ; en la que 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,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CHF_2CF_3$ ,  $-CCl_3$  o  $-CBr_3$ ;
- xv)  $-(CR^{31a}R^{31b})_qSR^{30}$ ;  $-SH$ ,  $-CH_2SH$ ,  $-SCH_3$ ,  $-CH_2SCH_3$ ,  $-SC_6H_5$  y  $-CH_2SC_6H_5$ ;
- xvi)  $-(CR^{31a}R^{31b})_qSO_2R^{30}$ ; por ejemplo,  $-SO_2H$ ,  $-CH_2SO_2H$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-CH_2SO_2CH_3$ ,  $-SO_2C_6H_5$ , y  $-CH_2SO_2C_6H_5$ ; y
- xvii)  $-(CR^{31a}R^{31b})_qSO_3R^{30}$ ; por ejemplo,  $-SO_3H$ ,  $-CH_2SO_3H$ ,  $-SO_3CH_3$ ,  $-CH_2SO_3CH_3$ ,  $-SO_3C_6H_5$  y  $-CH_2SO_3C_6H_5$ ;

10 en los que cada  $R^{30}$  es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido, fenilo, bencilo, heterocíclico o heteroarilo; o dos unidades de  $R^{30}$  se pueden tomar juntas para formar un anillo que comprende 3-7 átomos; cada  $R^{31a}$  y  $R^{31b}$  es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; el índice q es de 0 a 4.

15 Un ejemplo de unidades  $R^1$  incluye unidades de fenil(arilo C<sub>6</sub>) sustituidas o no sustituidas, en el que cada sustitución se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, ramificado o cíclico,  $-OR^{11}$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^{11})_2$ ,  $-CO_2R^{11}$ ,  $-C(O)N(R^{11})_2$ ,  $-NR^{11}C(O)R^{11}$ ,  $-NO_2$ , y  $-SO_2R^{11}$ ; cada  $R^{11}$  es independientemente hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido, alqueno o alquínilo; fenilo o bencilo sustituido o no sustituido; o dos unidades  $R^{11}$  se pueden tomar juntas para formar un anillo que comprende de 3 a 7 átomos.

20 Otro ejemplo de unidades  $R^1$  incluye unidades de arilo C<sub>6</sub> sustituidas seleccionadas entre fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo y 3,5-dimetoxifenilo.

25 Un ejemplo adicional de unidades  $R^1$  incluye unidades de arilo C<sub>6</sub> sustituidas o no sustituidas seleccionadas entre 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.

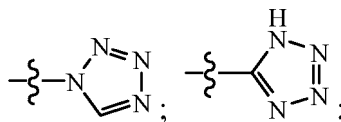
30 Un ejemplo adicional más de unidades  $R^1$  incluye unidades de arilo C<sub>6</sub> sustituidas seleccionadas entre 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,3,4-trimetilfenilo, 2,3,5-trimetilfenilo, 2,3,6-trimetilfenilo, 2,4,5-trimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2,3-dietilfenilo, 2,4-dietilfenilo, 2,5-dietilfenilo, 2,6-dietilfenilo, 3,4-dietilfenilo, 2,3,4-trietilfenilo, 2,3,5-trietilfenilo, 2,3,6-trietilfenilo, 2,4,5-trietilfenilo, 2,4,6-trietilfenilo, 2-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo y 4-isopropilfenilo.

35 Otro ejemplo adicional más de unidades  $R^1$  incluye unidades de arilo C<sub>6</sub> seleccionadas entre 2-aminofenilo, 2-(N-metilamino)fenilo, 2-(N,N-dimetilamino)fenilo, 2-(N-etilamino)fenilo, 2-(N,N-dietilamino)fenilo, 3-aminofenilo, 3-(N-metilamino)fenilo, 3-(N,N-dimetilamino)fenilo, 3-(N-etilamino)fenilo, 3-(N,N-dietilamino)fenilo, 4-aminofenilo, 4-(N-metilamino)fenilo, 4-(N,N-dimetilamino)fenilo, 4-(N-etilamino)fenilo y 4-(N,N-dietilamino)fenilo.

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

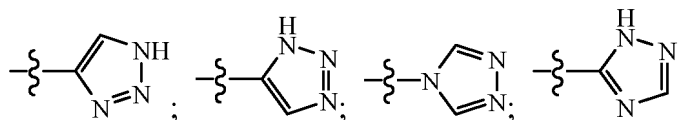
i)

45



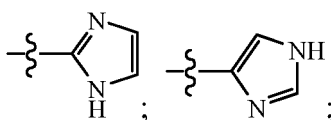
ii)

50

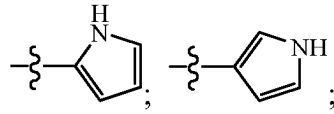


iii)

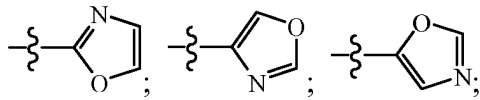
55



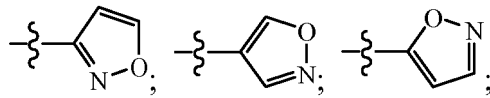
iv)



5 v)

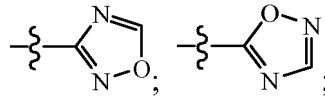


10 vi)



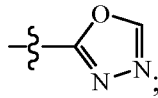
vii)

15

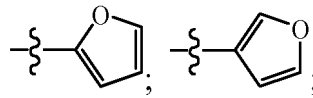


viii)

20

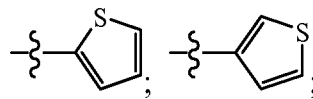


ix)



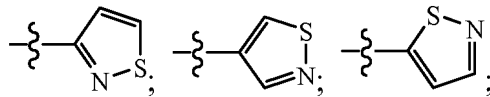
25

x)



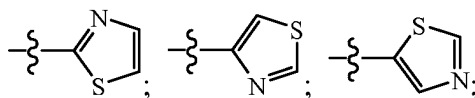
30

xi)



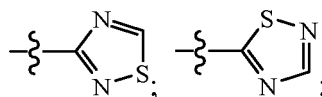
xii)

35



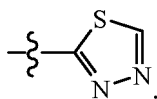
xiii)

40





y  
xiv)



5 Las unidades de heteroarilo R<sup>1</sup> pueden estar sustituidas o sin sustituir. Los ejemplos no limitantes de unidades que pueden sustituir al hidrógeno incluyen unidades seleccionadas entre:

- 10 i) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado y cíclico;  
ii) fenilo y bencilo sustituido o no sustituido;  
iii) heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o no sustituido;  
iv) -C(O)R<sup>9</sup>; y  
v) -NHC(O)R<sup>9</sup>;

15 en las que R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal y ramificado; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal y ramificado; o -NHCH<sub>2</sub>C(O)R<sup>10</sup>; R<sup>10</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo y *terc*-butilo.

Un ejemplo de R<sup>1</sup> se refiere a unidades sustituidas con una unidad de alquilo seleccionadas entre metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

20 Otro ejemplo de R<sup>1</sup> incluye unidades que están sustituidas con fenilo y bencilo sustituidos y no sustituidos, en las que las sustituciones de fenilo y bencilo se seleccionan entre uno o más de:

- 25 i) halógeno;  
ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
iii) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
iv) -CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>; y  
v) -NHCOR<sup>16</sup>;

30 en los que cada uno de R<sup>11</sup> y R<sup>16</sup> es independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

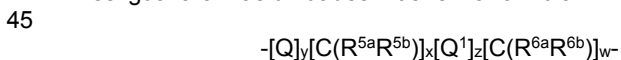
Otro ejemplo de R<sup>1</sup> se refiere a unidades de fenilo y bencilo sustituidas con una unidad de carboxi que tiene la fórmula -C(O)R<sup>9</sup>; R<sup>9</sup> se selecciona entre metilo, metoxi, etilo y etoxi.

35 Un ejemplo adicional de R<sup>1</sup> incluye unidades de fenilo y bencilo sustituidas con una unidad de amida que tiene la fórmula -NHC(O)R<sup>9</sup>; R<sup>9</sup> se selecciona entre metilo, metoxi, etilo, etoxi, *terc*-butilo y *terc*-butoxi.

Un ejemplo adicional más de R<sup>1</sup> incluye unidades de fenilo y bencilo sustituidas con una o más unidades de flúor o cloro.

#### 40 **Unidades L**

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



en la que cada Q y Q<sup>1</sup> es independientemente:

- 50 i) -C(O)-;  
ii) -NH-;  
iii) -C(O)NH-;  
iv) -NHC(O)-;  
v) -NHC(O)NH-;  
55 vi) -NHC(O)O-;  
vii) -C(O)O-;  
viii) -C(O)NHC(O)-;  
ix) -O-;  
x) -S-;  
60 xi) -SO<sub>2</sub>-;  
xii) -C(=NH)-;  
xiii) -C(=NH)NH-;  
xiv) -NHC(=NH)-; o

xv) -NHC(=NH)NH-.

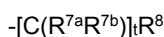
Cuando el índice y es igual a 1, Q está presente. Cuando el índice y es igual a 0, Q está ausente. Cuando el índice z es igual a 1, Q<sup>1</sup> está presente. Cuando el índice z es igual a 0, Q<sup>1</sup> está ausente.

5

Cada R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> es independientemente:

- i) hidrógeno;
- ii) hidroxilo;
- iii) halógeno;
- iv) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado sustituido o no sustituido; o
- v) una unidad que tiene la fórmula:

10



15

en la que cada R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> es independientemente:

- i) hidrógeno; o
- ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;

20

R<sup>8</sup> es:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;
- iii) arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido;
- iv) heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o no sustituido; o
- v) heterocíclico C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o no sustituido.

25

cada R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> es independientemente:

30

- i) hidrógeno; o
- ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado.

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

35

Los siguientes son ejemplos no limitantes de unidades que pueden sustituir a uno o más átomos de hidrógeno en las unidades R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup> y R<sup>8</sup>. Los siguientes sustituyentes, así como otros no descritos en el presente documento, se seleccionan cada uno independientemente:

40

- i) alquilo, alqueno y alquino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> lineales, ramificados o cíclicos; metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), etenilo (C<sub>2</sub>), etinilo (C<sub>2</sub>), *n*-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), ciclopropilo (C<sub>3</sub>), 3-propenilo (C<sub>3</sub>), 1-propenilo (también 2-metiletenilo) (C<sub>3</sub>), isopropenilo (unlso-2-metileten-2-ilo) (C<sub>3</sub>), prop-2-inilo (unlso-propargilo) (C<sub>3</sub>), propin-1-ilo (C<sub>3</sub>), *n*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>), *terc*-butilo (C<sub>4</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), buten-4-ilo (C<sub>4</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>), ciclohexilo (C<sub>6</sub>);

45

ii) arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido; por ejemplo, fenilo, naftilo (también denominado en el presente documento naftilen-1-ilo (C<sub>10</sub>) o naftilen-2-ilo (C<sub>10</sub>));

iii) alquilenarilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido; por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo, naftilen-2-ilmetilo;

iv) anillos heterocíclicos C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o no sustituidos; según lo descrito más adelante en el presente documento;

v) anillos heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o no sustituidos; según lo descrito más adelante en el presente documento;

50

vi) -(CR<sup>41a</sup>R<sup>41b</sup>)<sub>r</sub>OR<sup>40</sup>; por ejemplo, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

vii) -(CR<sup>41a</sup>R<sup>41b</sup>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>40</sup>; por ejemplo, -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

55

viii) -(CR<sup>41a</sup>R<sup>41b</sup>)<sub>r</sub>C(O)OR<sup>40</sup>; por ejemplo, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

xiv) -(CR<sup>41a</sup>R<sup>41b</sup>)<sub>r</sub>C(O)N(R<sup>40</sup>)<sub>2</sub>; por ejemplo, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

x) -(CR<sup>41a</sup>R<sup>41b</sup>)<sub>r</sub>N(R<sup>40</sup>)<sub>2</sub>; por ejemplo, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

60

xi) halógeno; -F, -Cl, -Br y -I;

xii) -(CR<sup>41a</sup>R<sup>41b</sup>)<sub>r</sub>CN;

xiii) -(CR<sup>41a</sup>R<sup>41b</sup>)<sub>r</sub>NO<sub>2</sub>;

xiv) -(CH<sub>j</sub>X<sub>k</sub>)<sub>h</sub>CH<sub>j</sub>X<sub>k</sub>; en la que 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, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub> o -CBr<sub>3</sub>;

65

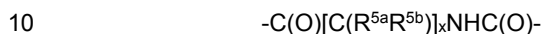
xv) -(CR<sup>41a</sup>R<sup>41b</sup>)<sub>r</sub>SR<sup>40</sup>; -SH, -CH<sub>2</sub>SH, -SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

xvi) -(CR<sup>41a</sup>R<sup>41b</sup>)<sub>r</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>40</sup>; por ejemplo, -SO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, y -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

xvii)  $-(CR^{41a}R^{41b})_rSO_3R^{40}$ ; por ejemplo,  $-SO_3H$ ,  $-CH_2SO_3H$ ,  $-SO_3CH_3$ ,  $-CH_2SO_3CH_3$ ,  $-SO_3C_6H_5$  y  $-CH_2SO_3C_6H_5$ ;

5 en los que cada  $R^{40}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$  lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido, fenilo, bencilo, heterocíclico o heteroarilo; o dos unidades de  $R^{40}$  se pueden tomar juntas para formar un anillo que comprende 3-7 átomos; cada  $R^{41a}$  y  $R^{41b}$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1$ - $C_4$  lineal o ramificado; el índice  $r$  es de 0 a 4.

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



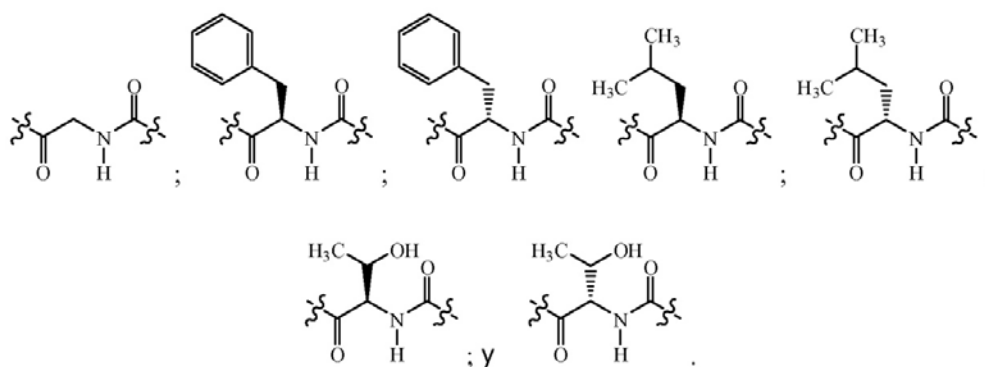
en la que  $R^{5a}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; y el índice  $x$  es 1 o 2. Una realización se refiere a unidades enlazadoras que tienen la fórmula:

- 15 i)  $-C(O)[C(R^{5a}H)]NHC(O)O-$ ;  
 ii)  $-C(O)[C(R^{5a}H)][CH_2]NHC(O)O-$ ;  
 iii)  $-C(O)[CH_2][C(R^{5a}H)]NHC(O)O-$ ;  
 iv)  $-C(O)[C(R^{5a}H)]NHC(O)-$ ;  
 20 v)  $-C(O)[C(R^{5a}H)][CH_2]NHC(O)-$ ; o  
 vi)  $-C(O)[CH_2][C(R^{5a}H)]NHC(O)-$ ;

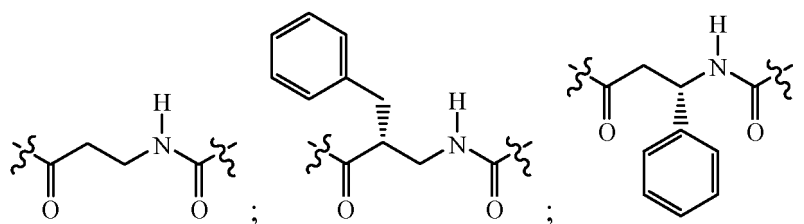
en las que  $R^{5a}$  es:

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

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

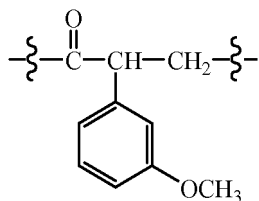


40 Cuando el índice  $x$  es igual a 2, la presente realización proporciona los siguientes ejemplos no limitantes de unidades L:



45 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  $R^{6a}$  seleccionada entre, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-

diclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo y 3,5-dimetoxifenilo; una segunda unidad R<sup>6a</sup> es hidrógeno y las unidades R<sup>6b</sup> son hidrógeno. Por ejemplo una unidad enlazadora que tiene la fórmula:

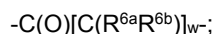


5

Un ejemplo adicional de dicha realización de L incluye una primera unidad R<sup>6a</sup> representada en el presente documento anteriormente que es una unidad de heteroarilo sustituida o no sustituida según lo descrito anteriormente en el presente documento.

10

Un ejemplo adicional más de dicha realización de L incluye unidades que tienen la fórmula:



15 en la que R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son hidrógeno y el índice w es igual a 1 o 2; estando dichas unidades seleccionadas entre:

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

20 Otra realización de unidades L incluyen unidades que tienen la fórmula:



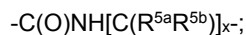
en la que R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son hidrógeno y el índice x es igual a 1 o 2; estando dichas unidades seleccionadas entre:

25

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

Una realización adicional más de unidades L incluye unidades que tienen la fórmula:

30



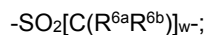
en la que R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son hidrógeno y el índice w es igual a 0, 1 o 2; estando dichas unidades seleccionadas entre:

35

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

Un ejemplo adicional más de unidades L incluye unidades que tienen la fórmula:

40



en la que R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son hidrógeno o metilo y el índice w es igual a 0, 1 o 2; estando dichas unidades seleccionadas entre:

45

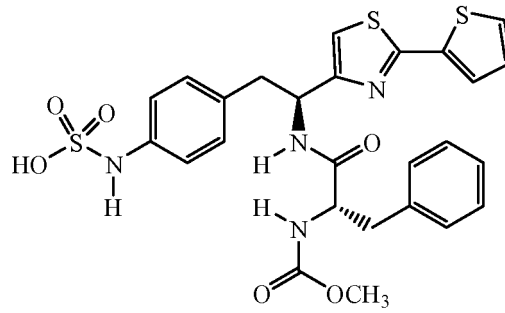
- i) -SO<sub>2</sub>-;
- ii) -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; y
- iii) -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

## 50 Control de la fuga vascular

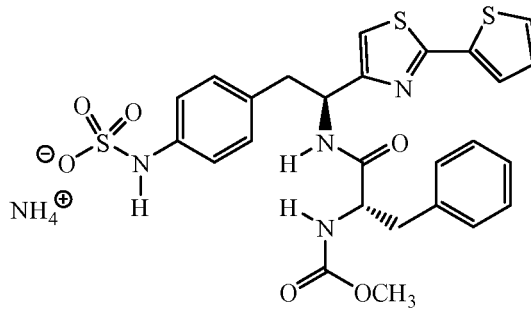
Los compuestos (análogos) desvelados se organizan en varias categorías para ayudar al formulador a aplicar una estrategia de síntesis racional para la preparación de análogos que no se examinan expresamente en el presente documento. La disposición en categorías no implica una mayor o menor eficacia para ninguna de las composiciones de materia descritas en el presente documento.

55

En el presente documento, anteriormente descrito, los compuestos desvelados incluyen todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables. Un compuesto que tiene la fórmula:

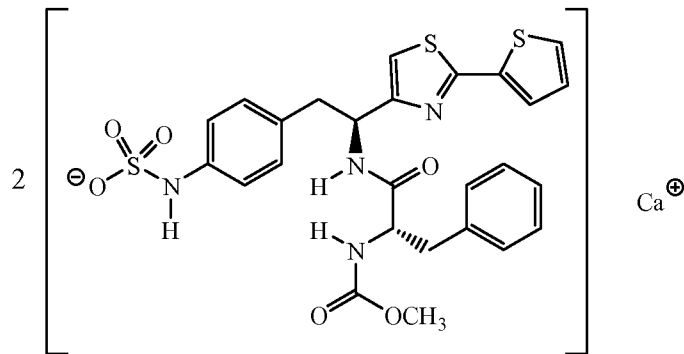


puede formar sales, por ejemplo, una sal del ácido sulfámico:



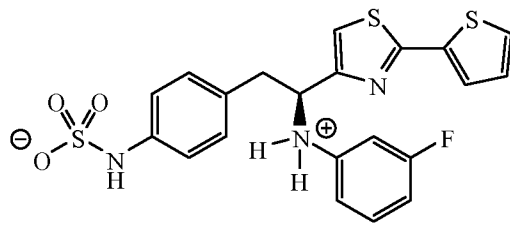
5

y



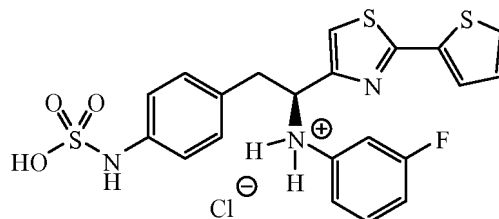
10

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



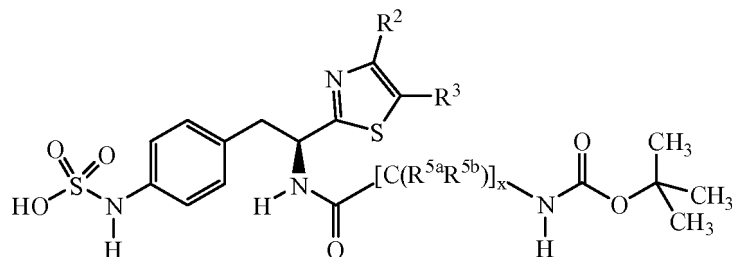
15

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

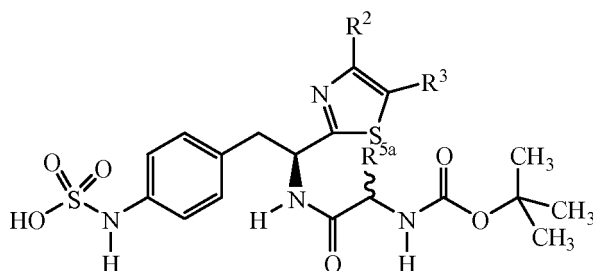


El primer aspecto de la Categoría I de la presente divulgación se refiere a compuestos en los que R es una unidad de

tiazol-2-ilo sustituida o no sustituida que tiene la fórmula:



5 una realización de los cuales se refiere a inhibidores que tienen la fórmula:



10 en la que las unidades R son unidades de tiazol-2-ilo, que cuando están sustituidas, están sustituidas con unidades R² y R³. Las unidades R y R⁵ᵃ se describen con más detalle en la Tabla I.

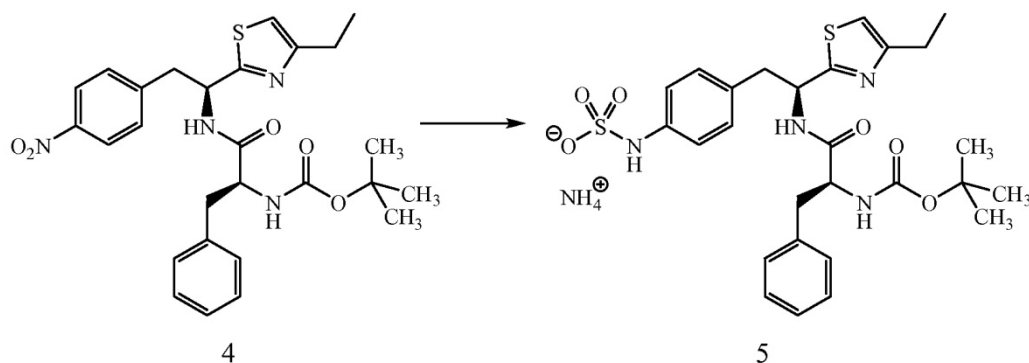
**TABLA I**

N.º	R	R <sup>5a</sup>
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	éster etílico de ácido 4-(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
A20	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A21	4-(tiofen-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A22	4-(tiofen-3-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A23	4-(5-clorotiofen-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A24	5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>d</i> ]tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
A25	4,5,6,7-tetrahidrobenzo[ <i>d</i> ]tiazol-2-ilo	(S)-bencilo

Los compuestos englobados en el primer aspecto de la Categoría I de la presente divulgación se pueden preparar



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



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

### Ejemplo 1

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

Preparación de éster *tert*-butílico de ácido [1-(S)-carbamoil-2-(4-nitrofenil)etil-carbámico (1): A una solución a 0 °C de ácido 2-(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-nitrofenil)-propiónico y *N*-metilmorfolina (1,1 ml, 9,65 mmol) en DMF (10 ml), se añade gota a gota cloroformiato de *iso*-butilo (1,25 ml, 9,65 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 20 minutos tras hacer pasar NH<sub>3</sub> (g) a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se disuelve en EtOAc, se lava sucesivamente con ácido cítrico al 5 %, agua, NaHCO<sub>3</sub> al 5 %, agua y salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra al vacío, obteniéndose un residuo que se tritura con una mezcla de EtOAc/éter de petróleo, proporcionando 2,2 g (74 %) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

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

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

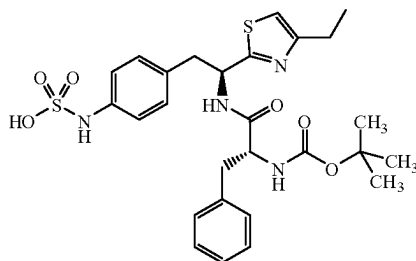
Preparación de éster *tert*-butílico de ácido {1-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilcarbamoil]-2-feniletil}carbámico (4): A una solución de bromhidrato de 1-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamina, 3, (0,393 g, 1,1 mmol), ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropiónico (0,220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

Preparación de sal de amonio de ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico (5): Se disuelve éster *tert*-butílico de ácido {1-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilcarbamoil]-2-feniletil}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 en una atmósfera de hidrógeno 2 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (0,314 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo que se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH (50 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa, proporcionando 0,222 g del producto deseado en forma de una sal de amonio. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 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).



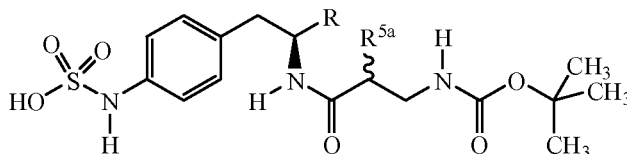
Los inhibidores desvelados también pueden aislarse como el ácido libre. Un ejemplo no limitante de este procedimiento se describe a continuación en el Ejemplo 4.

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



10 Ácido 4-((S)-2-[(R)-2-(*tert*-butoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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 la Categoría I se refiere a inhibidores que tienen la fórmula:



15

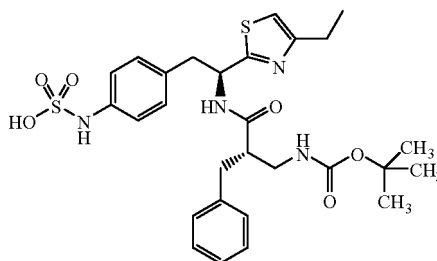
en la que las unidades R y  $\text{R}^{5a}$  se describen con más detalle en la Tabla II.

TABLA II

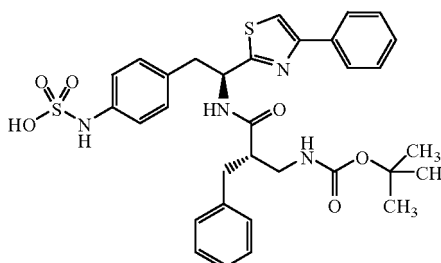
N.º	R	$\text{R}^{5a}$
B26	tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B27	4-metiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B28	4-etiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B29	4-propiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B30	4- <i>iso</i> -propiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B31	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B32	4-butiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
B33	4- <i>tert</i> -butiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
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	éster etílico de ácido 4-(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 la presente realización pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento resumido anteriormente en el Esquema I y descrito en el Ejemplo 1 mediante la sustitución con el Boc-β-aminoácido del ácido (S)-(2-*tert*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropiónico en la etapa (d).

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

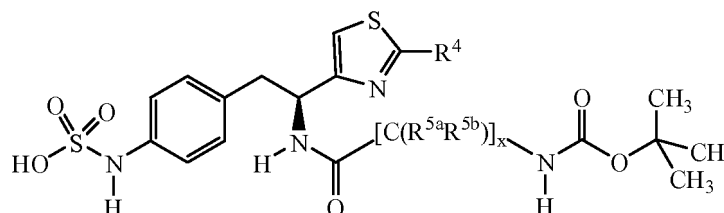


10 Éster *tert*-butílico de ácido {1-[1-(4-Etiltiazol-2-il)-(S)-2-(4-sulfoaminofenil)etilcarbamoi]-(S)-2-feniletil}metil carbámico: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04-7,22 (m, 9H), 5,45 (s, 1H), 3,01-3,26 (m, 2H), 2,60-2,88 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

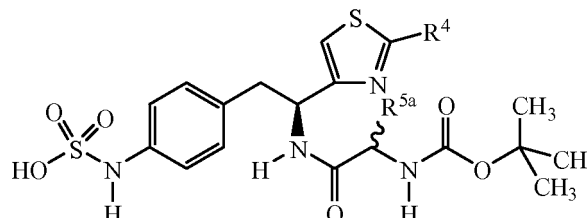


15 Éster *tert*-butílico de ácido {1-[1-(4-feniltiazol-2-il)-(S)-2-(4-sulfoaminofenil)etilcarbamoi]-(S)-2-feniletil}metil carbámico: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,00-7,23 (m, 7H), 6,89 (s, 1H), 5,28 (c, J = 7,5 Hz, 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).

20 El segundo aspecto de la Categoría I de la presente divulgación se refiere a compuestos en los que R es un tiazol-4-ilo sustituido o no sustituido que tiene la fórmula:



25 una realización de los cuales se refiere a inhibidores que tienen la fórmula:



en la que las unidades R y R<sup>5a</sup> se describen con más detalle en la Tabla III.

30

**TABLA III**

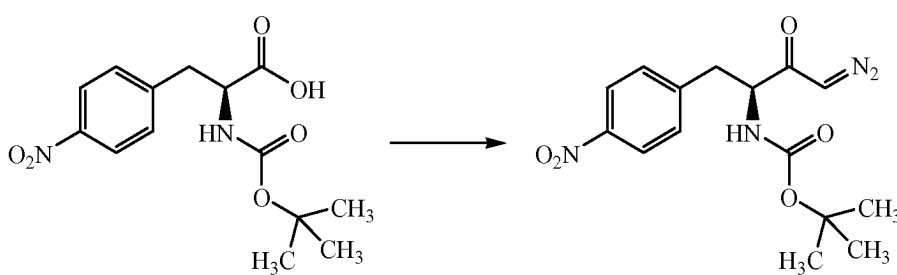
N.º	R	R <sup>5a</sup>
C51	tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
C52	2-metiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo

(continuación)

N.º	R	R <sup>5a</sup>
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
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

5 Los compuestos englobados en el segundo aspecto de la Categoría I de la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento resumido en el Esquema II y descrito en el Ejemplo 2 que se presenta a continuación en el presente documento.

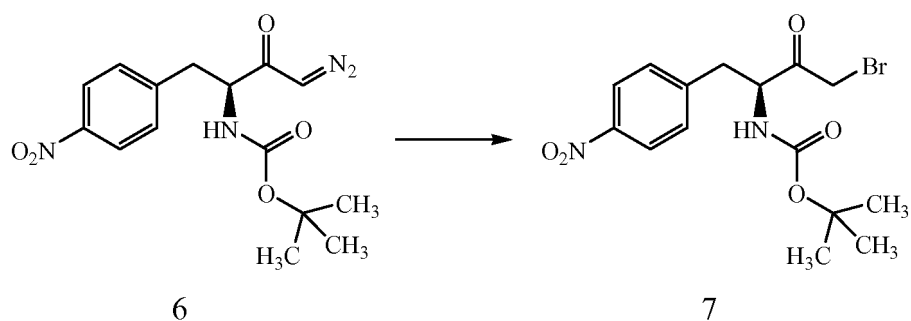
Esquema II



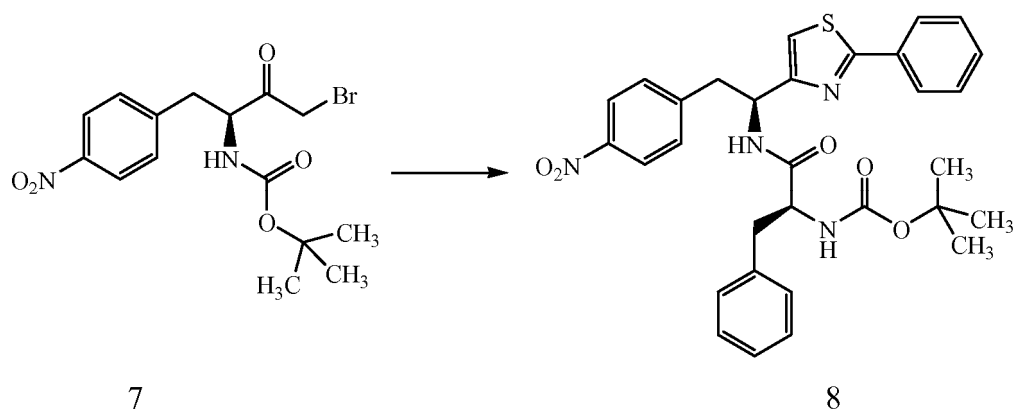
6

10

Reactivos y condiciones: (a)(i) (*iso*-butil)OCOCl, Et<sub>3</sub>N, THF; 0 °C, 20 min.  
(ii) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>; temp. ambiente durante 3 horas.

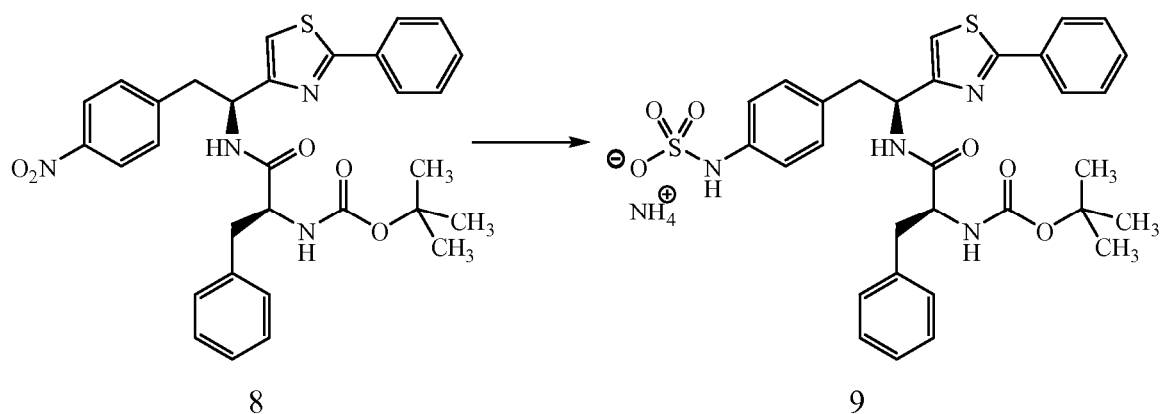


Reactivos y condiciones: (b) HBr al 48 %, THF; 0 °C, 1,5 h.



5

Reactivos y condiciones: (c)(i) tiobenzamida, CH<sub>3</sub>CN; reflujo, 2 h.  
(ii) Boc-Phe, HOBt, DIPEA, DMF; ta, 18 h.



10

Reactivos y condiciones: (d) (i) H<sub>2</sub>/Pd/C, MeOH; (ii) SO<sub>3</sub>-piridina, NH<sub>4</sub>OH; ta, 12 h.

## Ejemplo 2

15

### Ácido 4-((S)-2-(S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido-2-(2-feniltiazol-4-il))fenilsulfámico (9)

Preparación de éster *tert*-butílico de ácido (S)-[3-diazo-1-(4-nitrofenil)-2-oxo-propil]-carbámico (6): A una solución a 0 °C de ácido 2-(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-nitrofenil)-propiónico (1,20 g, 4,0 mmol) en THF (20 ml), se añade gota a gota trietilamina (0,61 ml, 4,4 mmol), seguida 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 luego se concentra al vacío. El residuo resultante se disuelve en EtOAc y se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),

20

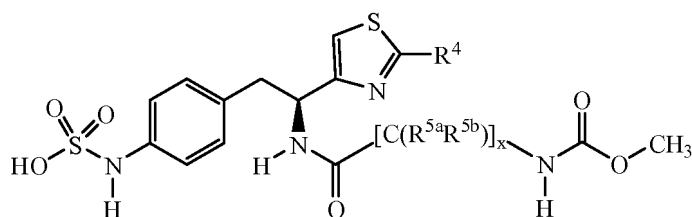
se filtra y se concentra. El residuo se purifica sobre sílice (hexano/EtOAc 2:1), proporcionando 1,1 g (82 % de rendimiento) del producto deseado en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,16 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,39 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,16 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,25 (dd,  $J = 13,8$  y 6,6, 1H), 3,06 (dd,  $J = 13,5$  y 6,9 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H).

5 Preparación de 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato (*S*)-*tert*-butílico (7): A una solución a 0 °C de éster *tert*-butílico de ácido (*S*)-[3-diazo-1-(4-nitrobenzil)-2-oxo-propil]-carbámico, 6, (0,350 g, 1,04 mmol) en THF (5 ml), se añade gota a gota solución ac. al 48 % de HBr (0,14 ml, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1,5 horas, y luego se inactiva la reacción 0 °C con solución sat. de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La mezcla se extrae con EtOAc (3x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se concentran, obteniéndose 0,400 g del producto que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,20 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,39 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 5,06 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,80 (c,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

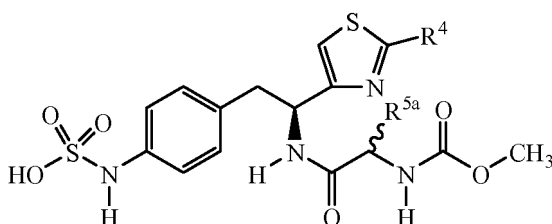
15 Preparación de (*S*)-1-(*S*)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-il-carbamato *tert*-butílico (8): Una mezcla de tiobenzamida (0,117 g, 0,85 mmol) y 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato (*S*)-*tert*-butílico, 7, (0,300 g, 0,77 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 ml) se calienta a reflujo 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade éter dietílico, haciendo precipitar el producto intermedio 2-(nitrofenil)-(*S*)-1-(4-feniltiazol-2-il)etilamina que se aísla por filtración en forma de la sal bromhidrato. 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*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropiónico (0,212 g, 0,80 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos luego 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 solución acuosa de HCl 1 N, solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se retira al vacío, proporcionando 0,395 g (90 % de rendimiento) 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)-3-fenilpropanoamido-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-il-carbamato *tert*-butílico, 8, (0,360 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p), y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno 12 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con  $\text{SO}_3$ -piridina (0,296 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo que se añade una solución al 7 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$  (10 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa, proporcionando 0,050 g del producto deseado en forma de una sal de amonio. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  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 de tiazol-4-ilo sustituida o no sustituida que tiene la fórmula:



una realización de los cuales se refiere a inhibidores que tienen la fórmula:



en la que las unidades R son unidades de tiazol-4-ilo, que cuando están sustituidas, están sustituidas con unidades  $\text{R}^4$ . Las unidades R y  $\text{R}^{5a}$  se describen con más detalle en la Tabla IV.

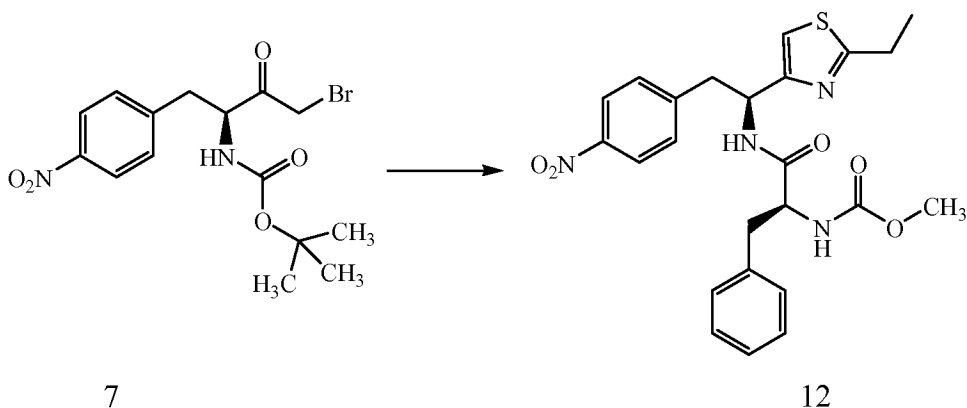
50 TABLA IV

N.º	R	$\text{R}^{5a}$
-----	---	-----------------

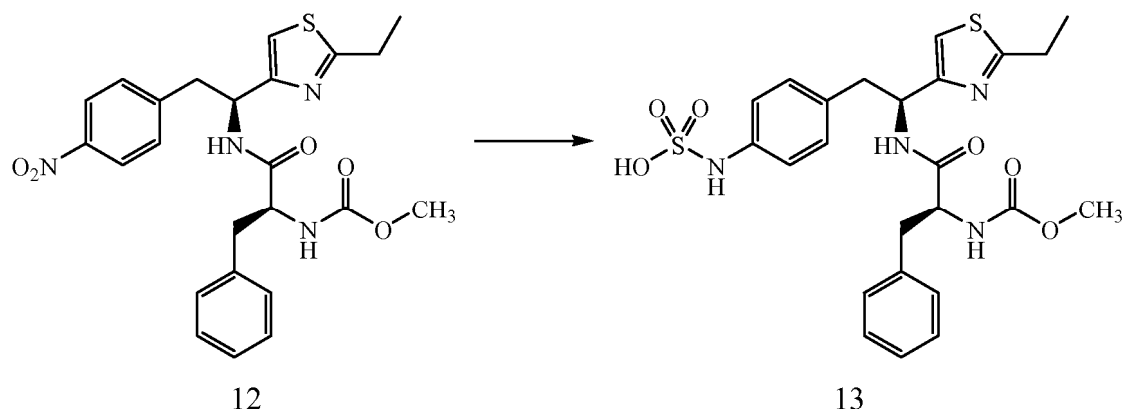
N.º	R	R <sup>5a</sup>
D76	tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
(continuación)		
D77	2-metiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D78	2-etiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D79	2-propiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D80	2- <i>iso</i> -propiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D81	2-ciclopropiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D82	2-butiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
D83	2- <i>terc</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
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

5 Los compuestos englobados en el segundo aspecto de la Categoría II de la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento resumido en el Esquema III y descrito en el Ejemplo 3 que se presenta a continuación en el presente documento.

Esquema III



Reactivos y condiciones: (a)(i) propanoioamida, CH<sub>3</sub>CN; reflujo, 2 h.  
(ii) Boc-Phe, HOBt, DIPEA, DMF; ta, 18 h.



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

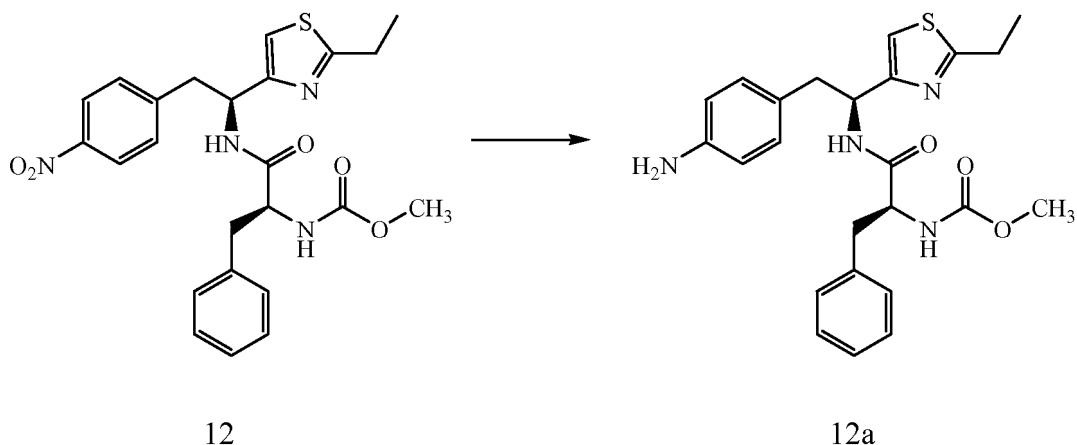
### 5 Ejemplo 3

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

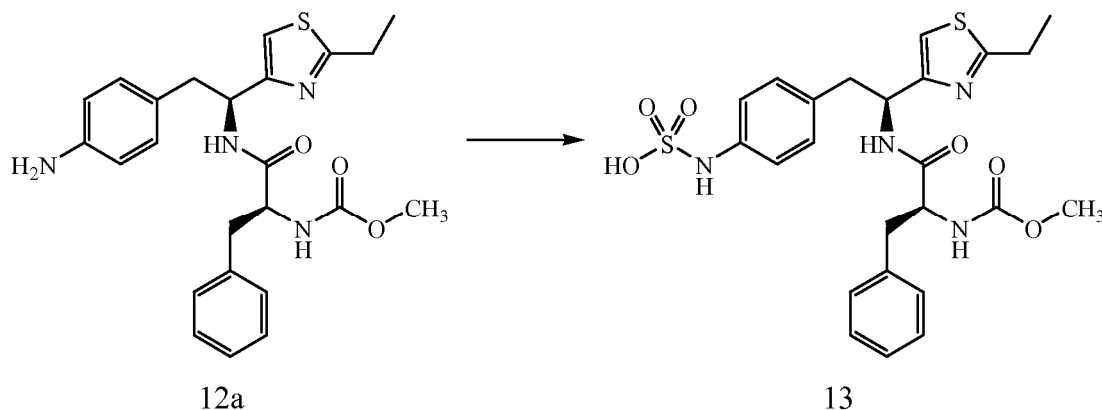
Preparación de (S)-1-[(S)-1-(2-etiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)-etil]amino-1-oxo-3-fenilpropano-2-il-carbamato metílico (12): Una mezcla de propanoioamida (69 mg, 0,78 mmol) y 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-il-carbamato (S)-*terc*-butílico, 7, (0,300 g, 0,77 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (4 ml) se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade éter dietílico para hacer precipitar el producto intermedio 2-(nitrofenil)-(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)etilamina que se aísla por filtración en forma de la sal bromhidrato. 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 luego 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 solución acuosa de HCl 1 N, solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se retira el disolvente al vacío, proporcionando 0,300 g (81 % de rendimiento) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. LC/MS ESI+MS 483 (M+1).

Preparación de sal amino de 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)etilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-il-carbamato *terc*-butílico, 12, (0,300 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p), y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (223 mg, 1,40 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo que se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH (12 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de fase inversa, proporcionando 25 mg del producto deseado en forma de la sal de amonio. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 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 otros análogos que comprenden la presente divulgación, se pueden aislar como el ácido libre adaptando el procedimiento descrito en el presente documento a continuación.



Reactivos y condiciones: (a) H<sub>2</sub>/Pd/C, MeOH; ta, 40 h.



5

Reactivos y condiciones: (b) SO<sub>3</sub>-piridina, CH<sub>3</sub>CN; calor, 45 min.

#### Ejemplo 4

10

#### Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido)-2-(2-etiltiazol-4-il) etil)fenilsulfámico [forma de ácido libre] (13)

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

Preparación de ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido)-2-(2-etiltiazol-4-il) etil)fenilsulfámico (13): Un RBF de 100 ml se carga con éster metílico del ácido {1-[2-(S)-(4-(S)-aminofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etil-carbamoil]-2-feniletíl}-carbámico (12a): Se carga un recipiente de hidrogenación Parr con (S)-1-(S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-il-carbamato *tert*-butílico, 12, (18,05 g, 37,4 mmol, 1,0 equiv.) y Pd/C (Pd al 10 % sobre C, humedad al 50 %, de tipo Degussa E101 NE/W, 2,68 g, 15 % en peso) en forma de sólidos. Se añade MeOH (270 ml, 15 ml/g), proporcionando una suspensión. Se dispone el recipiente en un aparato de hidrogenación Parr. Se somete el recipiente a un proceso de evacuación de llenado/vacío con N<sub>2</sub> (3 x 137,895 kPa [20 psi]) hasta volverlo inerte, seguido del mismo procedimiento con H<sub>2</sub> (3 x 275,79 kPa [40 psi]). Se llena el recipiente con H<sub>2</sub> y se agita el recipiente bajo H<sub>2</sub> a 275,79 kPa (40 psi) durante ~40 h. Se vacía el recipiente y la atmósfera se purga con N<sub>2</sub> (5 x 137,895 kPa [20 psi]). Se filtra una alícuota y se analiza mediante HPLC para garantizar la completa conversión. La suspensión se filtra a través de una capa de celite para retirar el catalizador, y la fracción filtrada amarilla homogénea se concentra por evaporación rotatoria, proporcionando 16,06 g (95 % de rendimiento) 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 RBF de 100 ml se carga con éster metílico del ácido {1-[2-(S)-(4-(S)-aminofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etil-carbamoil]-2-feniletíl}-carbámico, 12a, (10,36 g, 22,9 mmol, 1,0 equiv.) preparado en la etapa descrita anteriormente en el presente documento. Se añade acetonitrilo (50 ml, 5 ml/g) y la suspensión amarilla se agita a temperatura ambiente. Se carga un segundo RBF de 500 ml y 3 bocas con SO<sub>3</sub>-pir (5,13 g, 32,2 mmol, 1,4 equiv.) y acetonitrilo (50 ml 5 ml/g) y la suspensión blanca se agita a temperatura ambiente. Se calientan suavemente ambas suspensiones 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-feniletíl}-carbámico se vuelve de color rojo anaranjado (normalmente para este ejemplo aproximadamente a 44 °C). Se vierte una porción de esta solución que contiene el sustrato en la suspensión de agitación de SO<sub>3</sub> • pir a 35 °C. La mezcla opaca resultante (39 °C) se agita vigorosamente mientras se deja enfriar lentamente a temperatura ambiente.

30

31

32

33

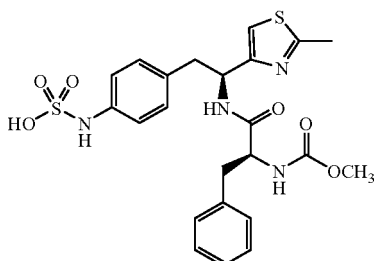
34

35

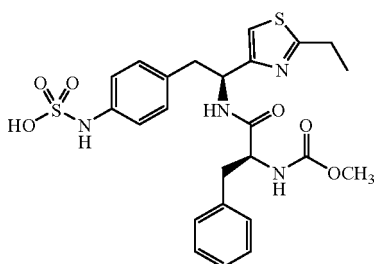


Después de agitar durante 45 min, se determina que la reacción se ha completado mediante HPLC. Se añade H<sub>2</sub>O (200 ml, 20 ml/g) a la suspensión naranja, proporcionando una solución homogénea amarilla anaranjada con un pH de aproximadamente 2,4. Se añade lentamente H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> concentrado durante 12 minutos para bajar el pH a aproximadamente 1,4. Durante este ajuste del pH, se forma un precipitado blanquecino, y la solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se filtra y la torta de filtro se lava con la fracción filtrada. La torta del filtro se seca al aire en el filtro durante la noche, proporcionando 10,89 g (rendimiento del 89 %) del producto deseado en forma de un sólido de color castaño.

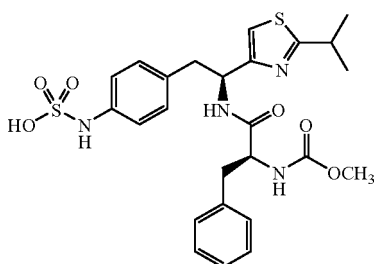
- 5  
10 Los siguientes son ejemplos no limitantes adicionales del segundo aspecto de la Categoría II de la presente divulgación.



- 15 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-(2-metiltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 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).

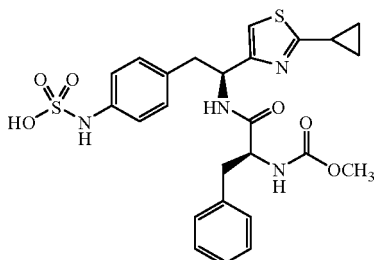


- 20 Ácido 4-((S)-2-(2-etiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,16-7,29 (m, 5H), 7,02-7,12 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 5,10-5,35 (m, 1H), 3,52-3,67 (m, 3H), 3,18-3,25 (m, 2H), 3,05 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).



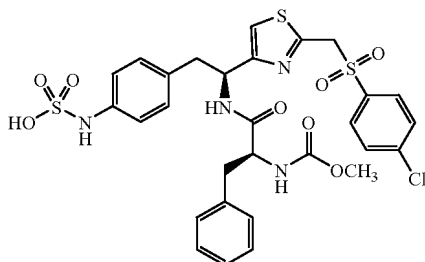
- 25 Ácido 4-((S)-2-(2-isopropiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,16 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,22-7,13 (m, 3H), 7,07 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,96 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 6,62 (s, 1H), 5,19 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 4,36 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 3,63 (s, 3H), 3,08 (1H, A de ABX, *J* = 3,6; 14,5 Hz), 2,99 (1H, B de ABX, *J* = 7,2; 13,8 Hz), 2,85-2,78 (m, 1H), 1,41 (d, 6H, *J* = 6,9 Hz).

- 30



Ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico: RMN de

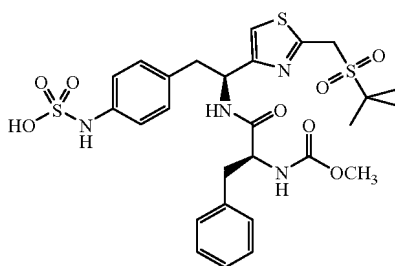
$^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,15-7,02 (m, 5H), 6,96-6,93 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 6,86-6,83 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz), 6,39 (s, 1H), 5,01 (t, 1H,  $J = 5,0$  Hz), 4,22 (t, 1H,  $J = 7,4$  Hz), 3,51 (s, 3H), 2,98-2,69 (m, 2H), 2,22-2,21 (m, 1H), 1,06-1,02 (m, 2H), 0,92-0,88 (m, 2H).



5

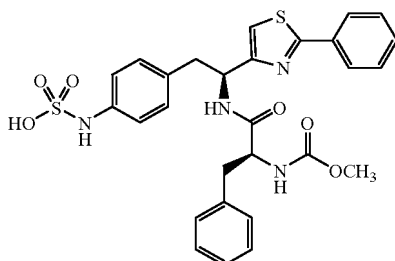
Ácido 4-((S)-2-((S)-2-((4-clorofenilsulfonil)metil)tiazol-4-il)-2-((S)-2-(metoxi-carbonilamin)-3-fenilpropanamido)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,96-7,93 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 7,83-7,80 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 7,44-7,34 (m, 5H), 7,29-7,27 (d, 2H,  $J = 8,4$  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).

10



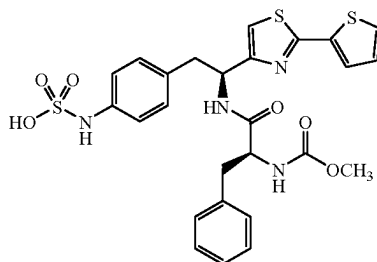
Ácido 4-((S)-2-((S)-2-((*tert*-butilsulfonilmetil)tiazol-4-il)-2-((S)-2-(metoxi-carbonilamin)-3-fenilpropanamido)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,40-7,30 (m, 5H), 7,21-7,10 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,37 (t, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 5,01-4,98 (m, 2H), 4,51 (t, 1H,  $J = 7,1$  Hz), 3,77 (s, 3H), 3,34-2,91 (m, 4H), 1,58 (s, 9H).

15



Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxi-carbonilamin)-3-fenilpropanamido)-2-((S)-2-((2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta = 7,96$  -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).

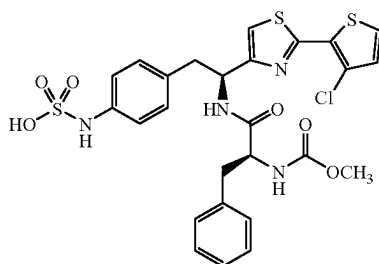
20



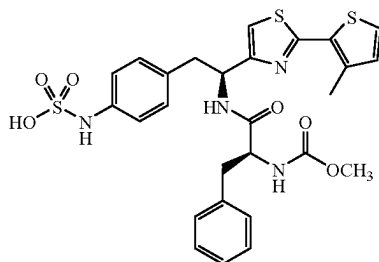
25

Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxi-carbonilamin)-3-fenilpropanamido)-2-((S)-2-((2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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).

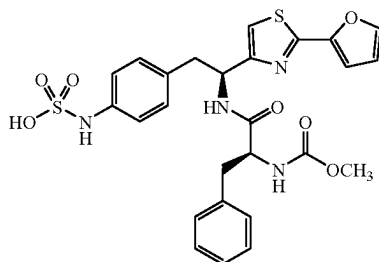
30



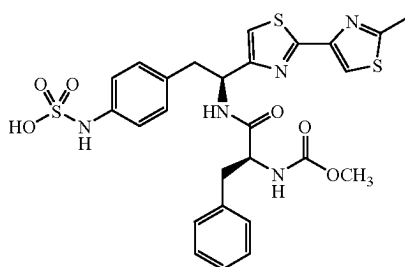
- 5 Ácido 4-((S)-2-[2-(3-clorotiofen-2-il)tiazol-4-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,78-7,76 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz), 7,36-7,14 (m, 10H), 7,03 (s, 1H), 5,39 (t, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 4,54 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 3,80 (s, 3H), 3,39-2,98 (m, 4H).



- 10 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(3-metiltiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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).

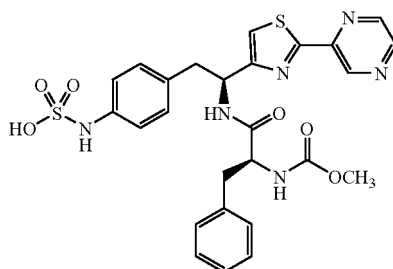


- 15 Ácido 4-[(S)-2-(2-(furan-2-il)tiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,54-7,46 (m, 1H), 7,02-6,79 (m, 10H), 6,55-6,51 (m, 1H), 6,44-6,41 (m, 1H), 5,02-5,00 (c, 1H,  $J = 6,4$  Hz), 4,16-4,14 (c, 1H,  $J = 7,1$  Hz), 3,43 (s, 3H), 2,96-2,58 (m, 4H).

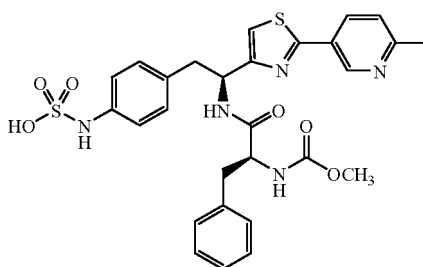


- 20 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(2-metiltiazol-4-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  8,27(d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,99-7,21 (m, 8H), 5,18-5,30 (m, 1H), 4,30-4,39 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 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).

25

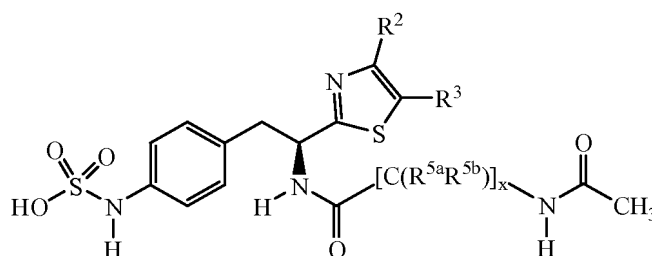


5 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-[(2-pirazin-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9,34 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00-5,16 (m, 9H), 5,30 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 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).

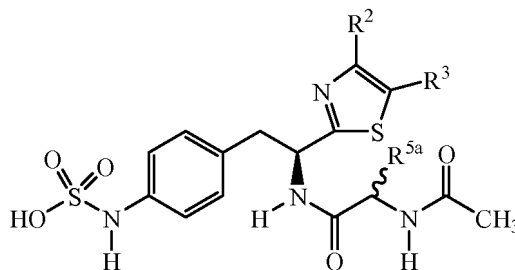


10 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,90 (s, 1H), 8,19-8,13 (m, 1H), 7,39-7,36 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,07-6,88 (m, 9H), 6,79 (s, 1H), 5,17 (t, 1H, J = 7,0 Hz), 4,29 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 3,54 (s, 3H), 3,10-2,73 (m, 4H), 2,53 (s, 3H).

15 La Categoría III de la presente divulgación se refiere a compuestos en los que R es una unidad de tiazol-2-ilo sustituida o no sustituida que tiene la fórmula:



20 una realización de los cuales se refiere a inhibidores que tienen la fórmula:



25 en la que las unidades R son unidades de tiazol-2-ilo, que cuando están sustituidas, están sustituidas con unidades R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>. Las unidades R y R<sup>5a</sup> se describen con más detalle en la Tabla V.

**TABLA V**

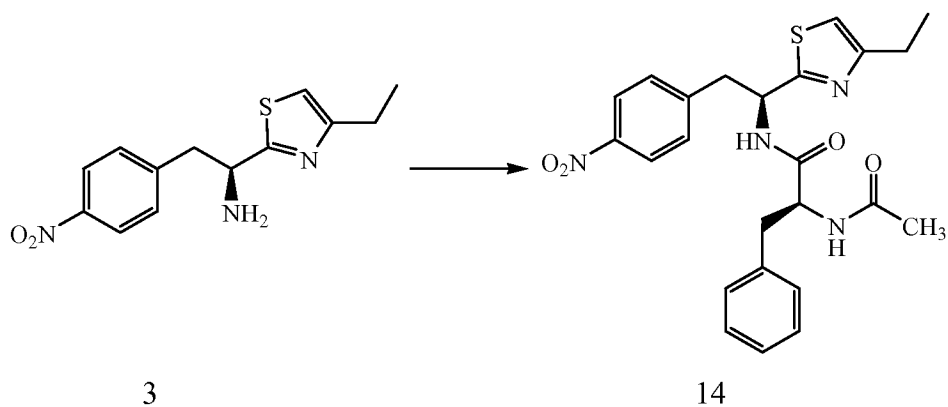
N.º	R	R <sup>5a</sup>
E101	tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E102	4-metiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E103	4-etiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo

(continuación)

N.º	R	R <sup>5a</sup>
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	éster etílico de ácido 4-(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
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-4 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>d</i> ]tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
E125	4,5,6,7-tetrahidrobenzo[ <i>d</i> ]tiazol-2-ilo	(S)-bencilo

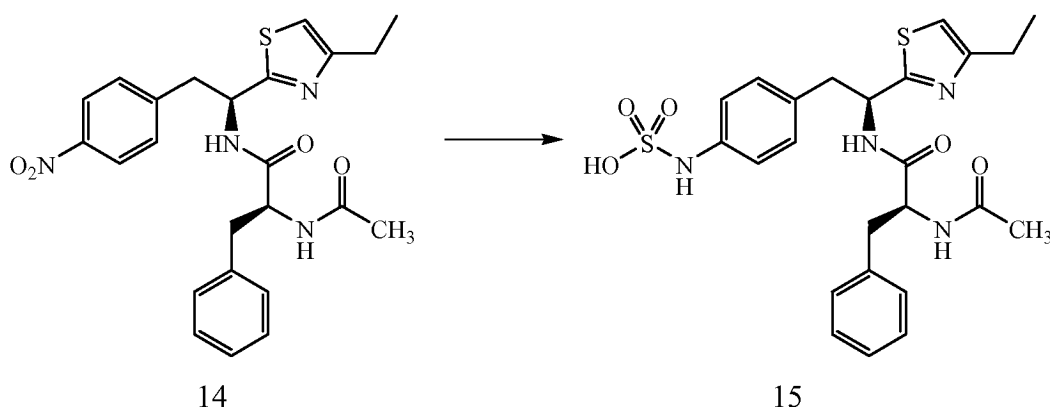
5 Los compuestos englobados en la Categoría III de la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento resumido en el Esquema IV y descrito en el Ejemplo 5 que se presenta a continuación en el presente documento.

Esquema IV



10

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



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

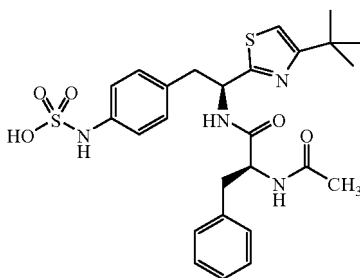
## 5 Ejemplo 5

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

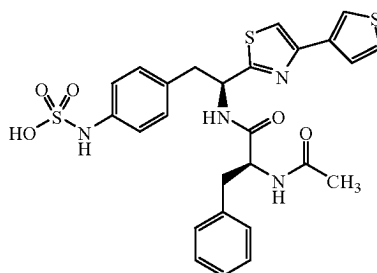
Preparación de (S)-2-acetamido-N-[(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-3-fenilpropanamida (14): A una solución de bromhidrato de 1-(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamina, 3, (0,343 g, 0,957 mmol), N-acetil-L-fenilalanina (0,218 g), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,161 g), diisopropil-etilamina (0,26 g) en DMF (10 ml) a 0 °C, se añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,201 g). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos luego 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 solución acuosa de HCl 1 N, solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se retira el disolvente al vacío, proporcionando 0,313 g (70 % de rendimiento) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. LC/MS ESI+ 467 (M+1).

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 en una atmósfera de hidrógeno 2 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (0,320 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo que se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH (30 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa, proporcionando 0,215 g del producto deseado en forma de una sal de amonio. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 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).

Los siguientes son ejemplos no limitantes adicionales de compuestos englobados en la Categoría III de la presente divulgación.

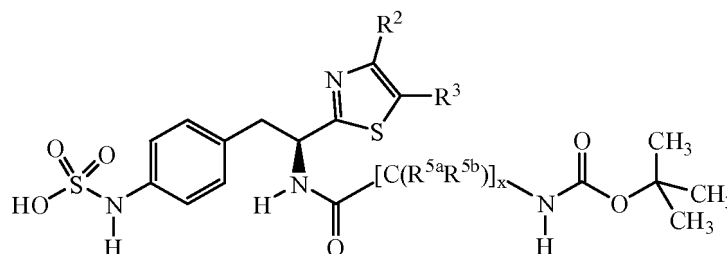


Ácido 4-[(S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-*tert*-butiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,22-7,17 (m, 5H), 7,06 (dd, J = 14,1; 8,4 Hz, 4H), 6,97 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 8,4; 6,0 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,33-3,26 (m, 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).



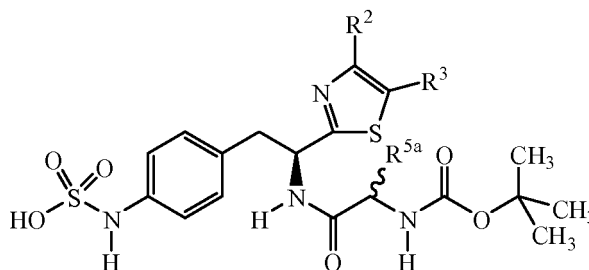
5 Ácido 4-((S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-[4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il]etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,58 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,83-7,82 (m, 1H), 7,57-7,46 (m, 3H), 7,28-6,93 (m, 11H), 5,54-5,43 (m, 1H), 4,69-4,55 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,14-3,06 (3H), 2,86-2,79 (m, 1H), 1,93 (s, 3H).

El primer aspecto de la Categoría IV de la presente divulgación se refiere a compuestos en los que R es una unidad de tiazol-2-ilo sustituida o no sustituida que tiene la fórmula:



10

una realización de los cuales se refiere a inhibidores que tienen la fórmula:



15

en la que las unidades R y  $\text{R}^{5a}$  se describen con más detalle en la Tabla VI.

TABLA VI

N.º	R	$\text{R}^{5a}$
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

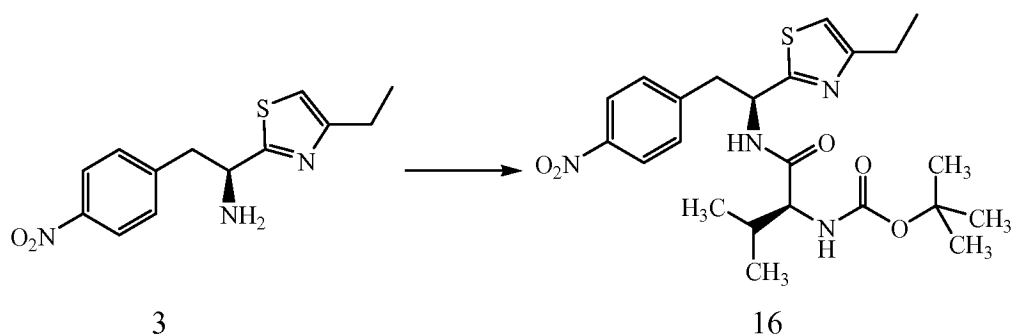
(continuación)

N.º	R	R <sup>5a</sup>
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

Los compuestos englobados en la Categoría IV de la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento resumido en el Esquema V y descrito en el Ejemplo 6 que se presenta a continuación en el presente documento.

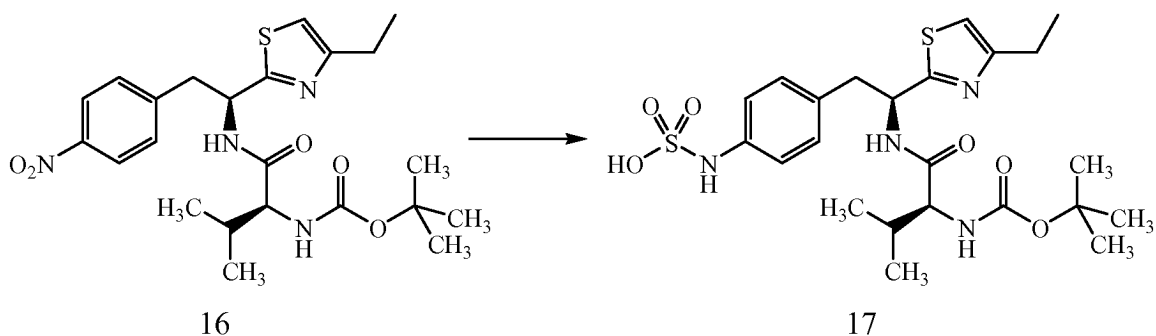
5

## Esquema V



10

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



15

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

## Ejemplo 6

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

20

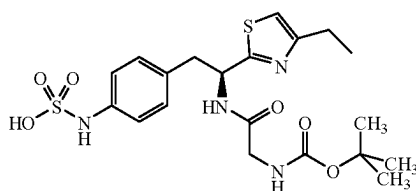
Preparación de (*S*)-1-[(*S*)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamino]-3-metil-1-oxobutan-2-il-carbamato *terc*-butílico (16): A una solución de bromhidrato de 1-(*S*)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamina, 3, (0,200 g, 0,558 mmol), ácido (*S*)-(2-*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutírico (0,133 g) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (0,094 g) en DMF (5 ml) a 0 °C, se añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,118 g) seguida de diisopropilamina (0,151 g). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos luego 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 solución acuosa de HCl 1 N, solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se retira el disolvente al vacío, proporcionando 0,219 g (82 % de rendimiento) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. LC/MS ESI+ 477 (M+1).

30

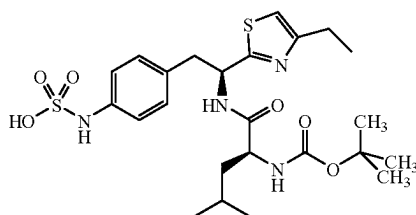


Preparación de ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico (17): Se disuelve (S)-1-[(S)-4-etiltiazol-2-il]-2-(4-nitrofenil)etilamino]-3-metil-1-oxobutan-2-il-carbamato *tert*-butilico, 16, (0,219 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p), y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno 2 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (5 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (0,146 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo que se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH (30 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa, proporcionando 0,148 g del producto deseado en forma de una sal de amonio. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 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).

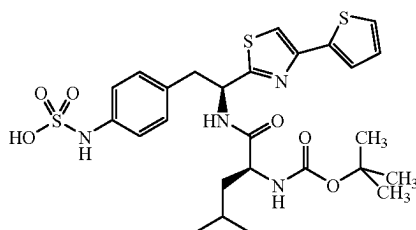
Los siguientes son ejemplos no limitantes adicionales del segundo aspecto de la Categoría IV de la presente divulgación.



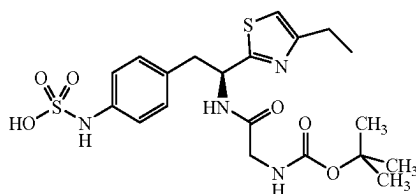
Ácido (S)-4-{2-[2-(*tert*-butoxicarbonil)acetamida]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}-fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,09-6,91 (m, 5H), 5,30 (t, 1H, *J* = 8,4 Hz), 3,60-2,64 (m, 6H), 1,34 (s, 9H), 1,16 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz).



Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamin)-4-metilpentanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) 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; 18 Hz), 3,12 (1H, B de ABX, *J* = 8,1; 13,8 Hz), 2,79 (c, 2H, *J* = 7,8; 14,7 Hz), 1,70-1,55 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,33 (t, 3H, *J* = 2,7 Hz), 0,92 (c, 6H, *J* = 6; 10,8 Hz).

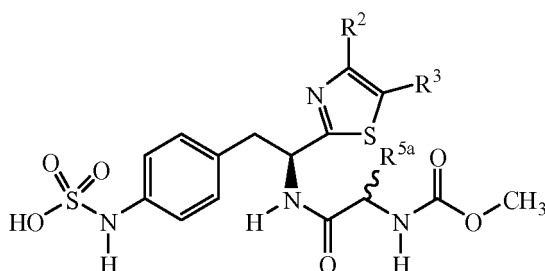


Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamin)-4-metilpentanamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,06 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,15 (t, 1H, *J* = 0,6 Hz), 7,09-6,98 (m, 6H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 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: RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 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).

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



en la que las unidades R y R<sup>5a</sup> se describen con más detalle en la Tabla VII.

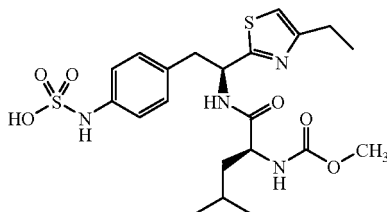
5

TABLA VII

N.º	R	R <sup>5a</sup>
G151	tiazol-2-ilo	hidrógeno
G152	4-metiltiazol-2-ilo	hidrógeno
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

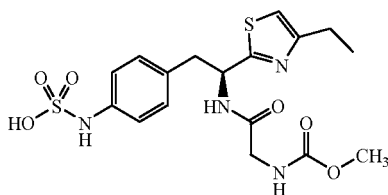
Los compuestos englobados en dicha realización de la Categoría IV pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento resumido en el Esquema V y descrito en el Ejemplo 6 sustituyendo el reactivo protegido con Boc con el correspondiente metilcarbamato. Los siguientes son ejemplos no limitantes de dicha realización.

10

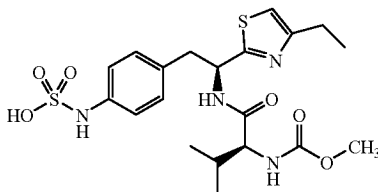


Ácido 4-[(*S*)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(*S*)-2-(metoxicarbonil)-4-metilpentan-amido]etil]fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,12-7,03 (m, 5H), 6,84 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 5,40 (t, 1H, *J* = 5,7 Hz), 4,16 (t, 1H, *J* = 6,3 Hz), 3,69 (s, 3H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,29-3,27 (m, 1H),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

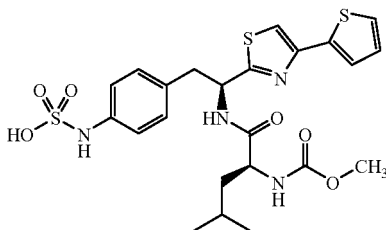
15



5 Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(metoxicarbonil)acetamido]etil}fenil-sulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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).

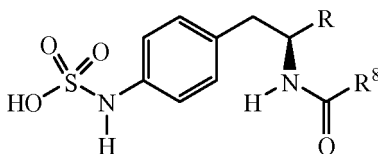


10 Ácido 4-[(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-metilbutanamido]etil]fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,56 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 7,09 (s, 4H), 7,03 (s, 1H), 5,26-5,20 (m, 1H), 3,90 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 3,70 (s, 3H), 3,30 (1H, A de ABX, oculto por el disolvente), 3,08 (1H, B de ABX,  $J = 9,9$ ; 9 Hz), 2,79 (c, 2H,  $J = 11,1$ ; 7,2 Hz), 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-[(S)-2-(metoxicarbonil)-4-metilpentanamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J = 6,9$ ; 13,5 Hz), 3,11 (1H, B de ABX,  $J = 7,8$ ; 13,6 Hz), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,50-1,45 (m, 2H), 0,95-0,88 (m, 6H).

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



25 en la que R es una unidad de tiofen-2-ilo o tiofen-4-ilo, y los ejemplos no limitantes de  $\text{R}^2$  se describen con mayor detalle en la Tabla VIII.

TABLA VIII

N.º	R	R <sub>8</sub>
H176	tiazol-2-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H177	4-metiltiazol-2-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H178	4-etiltiazol-2-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H179	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H180	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H181	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H182	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H183	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H184	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-2-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H185	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>

(continuación)

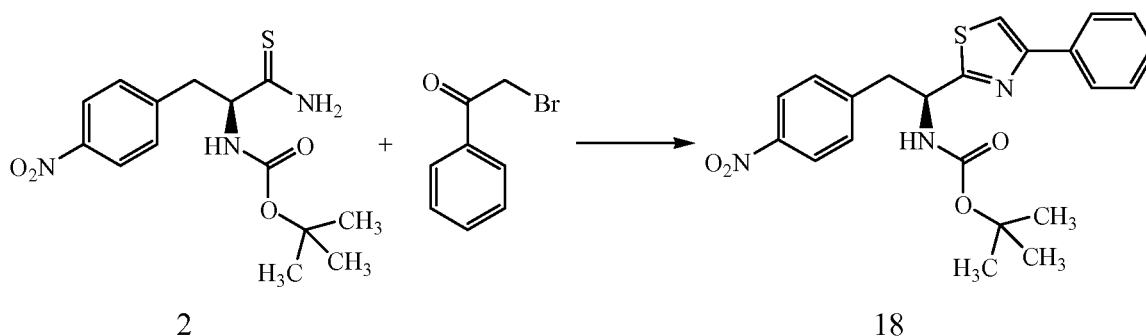
N.º	R	R <sub>8</sub>
H186	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H187	4-feniltiazol-2-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H188	4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H189	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H190	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H191	4-(tiofen-2-il)tiazol-2-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H192	tiazol-4-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H193	4-metiltiazol-4-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H194	4-etiltiazol-4-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H195	4-ciclopropiltiazol-4-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H196	4- <i>terc</i> -butiltiazol-4-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H197	4-ciclohexiltiazol-4-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H198	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H199	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-4-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H200	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-4-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H201	4,5-dimetiltiazol-4-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H202	4-metil-5-etiltiazol-4-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H203	4-feniltiazol-4-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H204	4-(4-clorofenil)tiazol-4-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H205	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-4-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H206	4-metil-5-feniltiazol-4-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H207	4-(tiofen-2-il)tiazol-4-ilo	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H208	tiazol-2-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H209	4-metiltiazol-2-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H210	4-etiltiazol-2-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H211	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H212	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H213	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H214	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H215	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H216	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-2-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H217	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H218	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H219	4-feniltiazol-2-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H220	4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H221	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H222	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H223	4-(tiofen-2-il)tiazol-2-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H224	tiazol-4-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H225	4-metiltiazol-4-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H226	4-etiltiazol-4-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H227	4-ciclopropiltiazol-4-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H228	4- <i>terc</i> -butiltiazol-4-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H229	4-ciclohexiltiazol-4-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H230	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H231	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-4-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H232	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-4-ilo	-OCH <sub>3</sub>

(continuación)

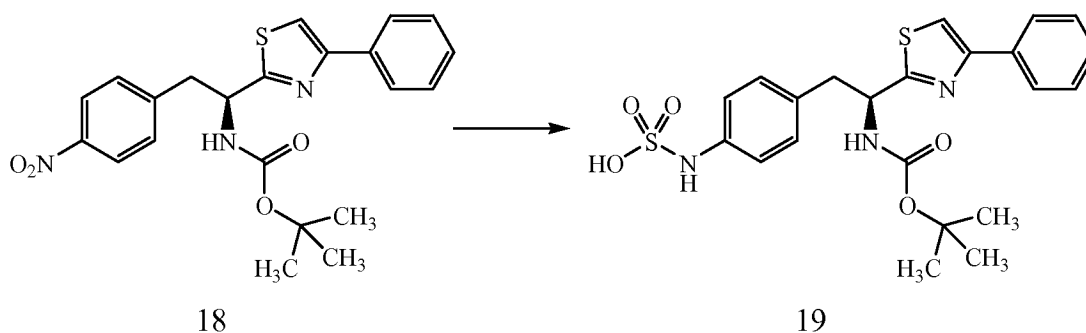
N.º	R	R <sub>8</sub>
H233	4,5-dimetiltiazol-4-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H234	4-metil-5-etiltiazol-4-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H235	4-feniltiazol-4-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H236	4-(4-clorofenil)tiazol-4-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H237	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-4-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H238	4-metil-5-feniltiazol-4-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H239	4-(tiofen-2-il)tiazol-4-ilo	-OCH <sub>3</sub>
H240	tiazol-2-ilo	-CH <sub>3</sub>
H241	4-metiltiazol-2-ilo	-CH <sub>3</sub>
H242	4-etiltiazol-2-ilo	-CH <sub>3</sub>
H243	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	-CH <sub>3</sub>
H244	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	-CH <sub>3</sub>
H245	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	-CH <sub>3</sub>
H246	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	-CH <sub>3</sub>
H247	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-ilo	-CH <sub>3</sub>
H248	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-2-ilo	-CH <sub>3</sub>
H249	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	-CH <sub>3</sub>
H250	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	-CH <sub>3</sub>
H251	4-feniltiazol-2-ilo	-CH <sub>3</sub>
H252	4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo	-CH <sub>3</sub>
H253	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo	-CH <sub>3</sub>
H254	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	-CH <sub>3</sub>
H255	4-(tiofen-2-il)tiazol-2-ilo	-CH <sub>3</sub>
H256	tiazol-4-ilo	-CH <sub>3</sub>
H257	4-metiltiazol-4-ilo	-CH <sub>3</sub>
H258	4-etiltiazol-4-ilo	-CH <sub>3</sub>
H259	4-ciclopropiltiazol-4-ilo	-CH <sub>3</sub>
H260	4- <i>terc</i> -butiltiazol-4-ilo	-CH <sub>3</sub>
H261	4-ciclohexiltiazol-4-ilo	-CH <sub>3</sub>
H262	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-ilo	-CH <sub>3</sub>
H263	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-4-ilo	-CH <sub>3</sub>
H264	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-4-ilo	-CH <sub>3</sub>
H265	4,5-dimetiltiazol-4-ilo	-CH <sub>3</sub>
H266	4-metil-5-etiltiazol-4-ilo	-CH <sub>3</sub>
H267	4-feniltiazol-4-ilo	-CH <sub>3</sub>
H268	4-(4-clorofenil)tiazol-4-ilo	-CH <sub>3</sub>
H269	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-4-ilo	-CH <sub>3</sub>
H270	4-metil-5-feniltiazol-4-ilo	-CH <sub>3</sub>
H271	4-(tiofen-2-il)tiazol-4-ilo	-CH <sub>3</sub>

Los compuestos englobados en la Categoría IV de la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento resumido en VI y descrito en el Ejemplo 7 que se presenta a continuación en el presente documento.

Esquema VI



5                                      Reactivos y condiciones: (a)(i) CH<sub>3</sub>CN; reflujo, 1,5 h.  
 (ii) Boc<sub>2</sub>O, piridina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; ta, 2 h.



10                                      Reactivos y condiciones: (b)(i) H<sub>2</sub>:Pd/C, MeOH; reflujo  
 (ii) SO<sub>3</sub>-piridina, NH<sub>4</sub>OH; ta, 12 h.

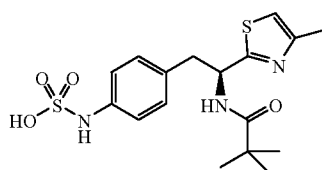
### Ejemplo 7

#### 15 Éster *tert*-butílico de ácido [1-(*S*)-(feniltiazol-2-il)-2-(4-sulfoaminofenil)etil]-carbámico (19)

Preparación de éster *tert*-butílico de ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(*S*)-(4-feniltiazol-2-il)etil]-carbámico (18): Una mezcla de éster *tert*-butílico de ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(*S*)-tiocarbamoiletil]-carbámico, 2, (0,343 g, 1,05 mmol), 2-bromoacetofenona (0,231 g, 1,15 mmol), en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) se calienta a reflujo durante 1,5 horas. Se retira el disolvente a presión reducida y el residuo se vuelve a disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y luego se añaden piridina (0,24 ml, 3,0 mmol) y BoC<sub>2</sub>O (0,24 ml, 1,1 mmol). La reacción se agita durante 2 horas y se añade éter dietílico a la solución, y se retira el precipitado que forma por filtración. Se seca la capa orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra, obteniéndose un residuo que se purifica sobre sílice, proporcionando 0,176 g (39 %) del producto deseado ESI+ MS 426 (M+1).

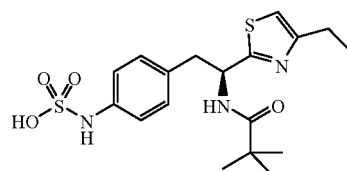
Preparación de éster *tert*-butílico de ácido [1-(*S*)-(feniltiazol-2-il)-2-(4-sulfoaminofenil)etil]-carbámico (19): Se disuelve éster *tert*-butílico de ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(*S*)-(4-feniltiazol-2-il)etil]-carbámico, 18, (0,176 g, 0,41 mmol) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p), y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno 12 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (0,195 g, 1,23 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo que se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH (10 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa, proporcionando 0,080 g del producto deseado en forma de una sal de amonio. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 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).

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



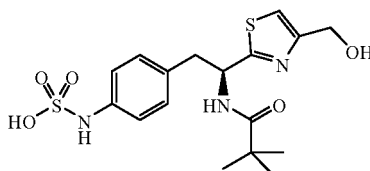
5

Ácido (S)-4-(2-(4-metiltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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).



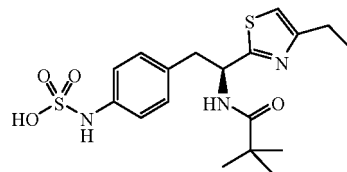
10

Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  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).



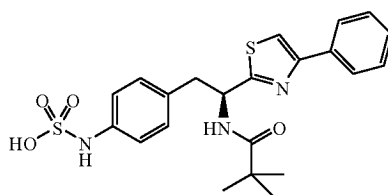
15

Ácido (S)-4-(2-(4-(hidroximetil)thiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  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).



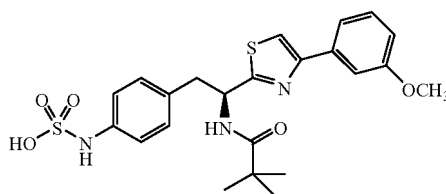
20

Ácido (S)-4-(2-(4-(etoxicarbonil)thiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  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).



25

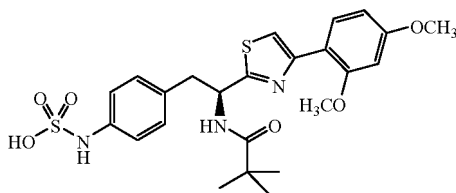
Ácido (S)-4-(2-(4-feniltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,94-8,01 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,32-7,47 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 3H), 5,48-5,55 (m, 1H), 3,50 (dd,  $J = 5,1$  y 14,1 Hz, 1H), 3,18 (dd,  $J = 10,2$  y 14,1 Hz, 1H), 1,17 (s, 9H).



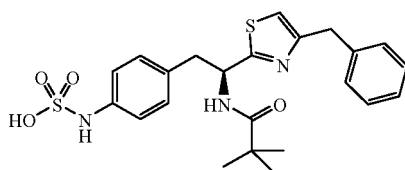
30

Ácido 4-((S)-2-(4-(3-metoxifenil)thiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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),

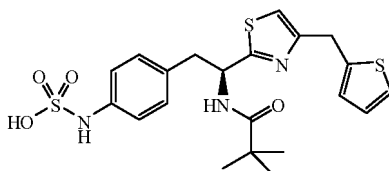
5,50 (t, 1H,  $J = 5,1$  Hz), 3,87 (s, 3H), 3,50-3,13 (m, 2H), 1,15 (s, 9H).



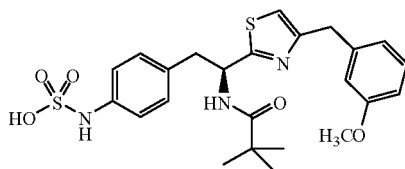
- 5 Ácido 4-((S)-2-(4-(2,4-dimetoxifenil)tiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,11-8,09 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 7,96-7,93 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,74 (s, 1H), 7,18-7,16 (m, 4H), 6,67-6,64 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz), 5,55-5,47 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,52-3,13 (m, 2H), 1,17 (s, 9H).



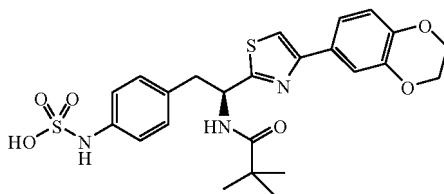
- 10 Ácido (S)-4-(2-(4-benciltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,85 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,38-7,20 (m, 4H), 7,11-7,02 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,42-5,37 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,13-3,08 (m, 2H), 1,13 (s, 9H).



- 15 Ácido (S)-4-(2-pivalamido-2-(4-(tiofen-2-ilmetil)tiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

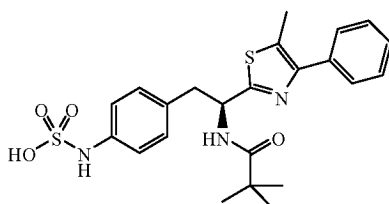


- 20 Ácido (S)-4-(2-(4-(3-metoxibencil)tiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,85 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 6,90-6,79 (m, 2H), 5,45-5,40 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,12-3,08 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).



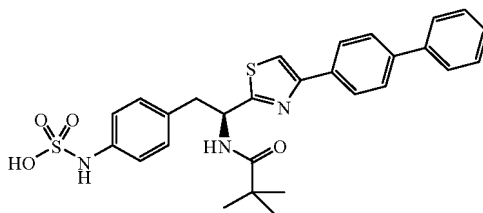
- 25 Ácido 4-((S)-2-(4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,53 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42-7,40 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,19-7,15 (m, 4H), 6,91-6,88 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 5,51-5,46 (m, 1H), 4,30 (s, 4H), 3,51-3,12 (m, 2H), 1,16 (s, 9H).

30

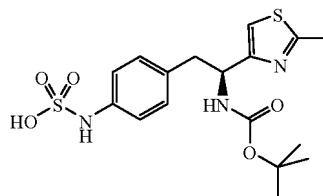




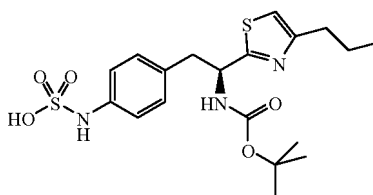
Ácido (S)-4-(2-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,63-7,60 (d, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 7,49-7,35 (m, 3H), 7,14 (s, 4H), 5,43-5,38 (m, 1H), 3,42-3,09 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,14 (s, 9H).



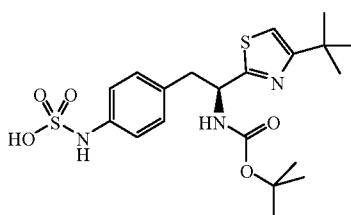
5  
Ácido (S)-4-(2-(4-(bifen-4-il)thiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,04-8,01 (m, 2H), 7,72-7,66 (m, 5H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,15 (s, 4H), 5,50 (t, 1H,  $J = 5,0$  Hz), 3,57-3,15 (d, 2H), 1,16 (s, 9H).



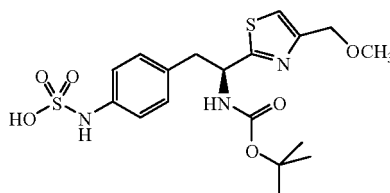
10  
Ácido (S)-4-(2-(*tert*-butoxicarbonil-2-(2-metiltiazol-4-il)-fenilsulfámico RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  6,99-7,002 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 2,26 (dd,  $J = 13,8$  y 7,2 Hz, 1H), 2,76 (dd,  $J = 13,8$  y 7,2 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,17 (s, 9H).



15  
Ácido (S)-4-(2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(4-propiltiazol-2-il)etil)-fenil-sulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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).

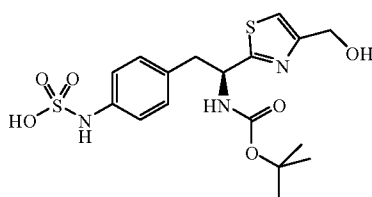


20  
Ácido (S)-4-(2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(4-*tert*-butiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,12 (s, 4H), 7,01 (s, 1H), 5,11-5,06 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 1,42 (s, 8H), 1,38 (s, 9H), 1,32 (s, 1H).

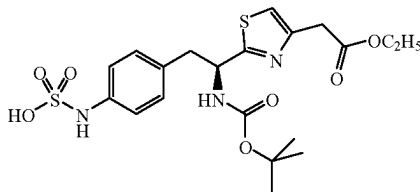


25  
Ácido (S)-4-(2-(*tert*-butoxicarbonilamin)-2-(4-(metoximetil)thiazol-2-il)etil)-fenilo-sulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,36 (s, 1H), 7,14-7,05 (m, 4H), 5,06 (dd,  $J = 9,0$ ; 5,1 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,97 (dd,  $J = 13,8$ ; 9,9 Hz, 1H), 1,47-1,31 (m, 9H).

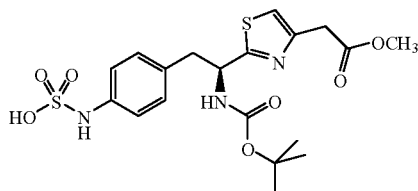
30



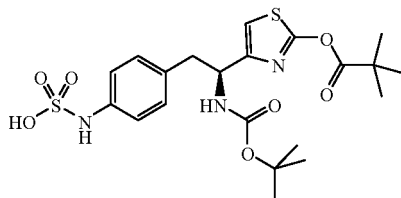
- 5 Ácido (S)-4-(2-*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(4-(2-hidroxi metil) tiazol-2 il)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,22-7,25 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 4H), 5,00-5,09 (m, 1H), 4,32-4,35 (m, 1H), 3,87 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 2,98 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).



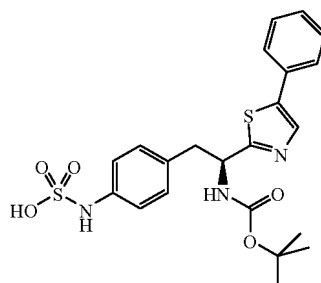
- 10 Ácido (S)-4-(2-*terc*-butoxicarbonilamin)-2-(4-(2-etoxi-2-oxoetil)-tiazol-2-il)-etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,29 (s, 1H), 7,09-7,16 (m, 4H), 5,04-5,09 (m, 1H), 4,20 (c,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,30 (dd,  $J = 4,8$  y 14,1 Hz, 1H), 2,97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



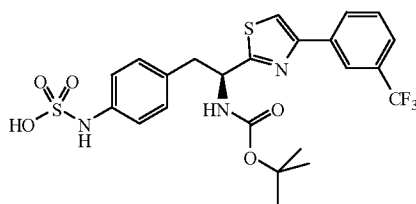
- 15 Ácido (S)-4-(2-*terc*-butoxicarbonilamin)-2-(4-(2-metoxi-2-oxoetil)-tiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,31 (s, 1H), 7,01-7,16 (m, 4H), 5,04-5,09 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,29 (dd,  $J = 5,1$  y 13,8 Hz, 1H), 2,99 (dd,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



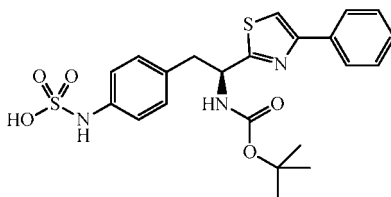
- 20 Ácido (S)-4-(2-*terc*-butoxicarbonilamin)-2-(2-(pivabiloxi)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  6,95 (s, 4H), 6,63 (s, 1H), 2,94 (dd,  $J = 13,5$  y 4,8 Hz, 1H), 2,75 (dd,  $J = 13,5$  y 4,8 Hz, 1H), 1,16 (s, 9H), 1,13 (s, 9H).



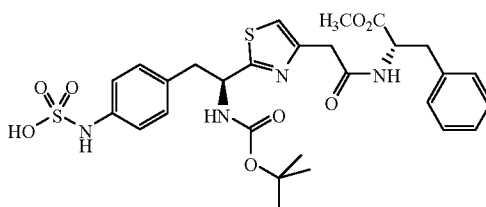
- 25 Ácido (S)-4-(2-*terc*-butoxicarbonilamin)-2-(5-feniltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,98 (s, 1H), 7,62 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,46-7,35 (m, 4H), 7,14 (s, 4H), 5,09 (s a, 1H), 3,07-2,99 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).



5 Ácido 4-((*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamin)-2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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).

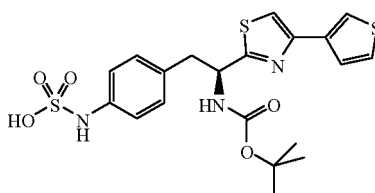


10 Ácido (*S*)-4-(2-(*terc*-butoxicarbonilamin)-2-(4-feniltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,98 (s, 1H), 7,94 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,46-7,35 (m, 4H), 7,14 (s, 4H), 5,09 (s a, 1H), 3,07-2,99 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

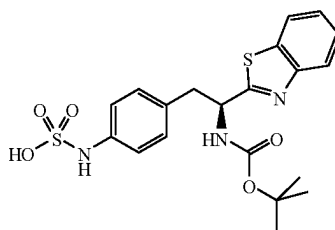


15 Éster metílico del ácido (*S,S*)-2-(2-[2-(*terc*-butoxicarbonilamin)-2-(4-sulfoaminofenil)etil]tiazol-4-il)acetilamido)-3-fenilpropiónico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  6,85-6,94 (m, 9H), 6,64 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,54-4,58 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 2,80-2,97 (m, 1H), 2,64-2,78 (m, 1H), 1,12 (s, 9H).

20 Éster *terc*-butílico de ácido (*S*)-[1-{1-oxo-4-[2-(1-fenil-1*H*-tetrazol-5-sulfonil)etil]-1*H*-1*λ*<sup>4</sup>-tiazol-2-il]-2-(4-sulfamino-fenil)-etil]-carbámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  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).



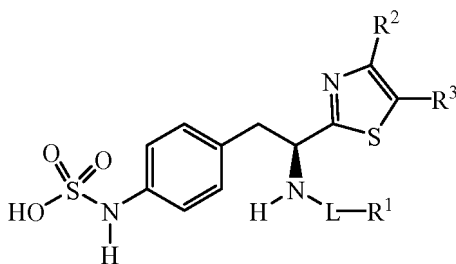
25 Ácido 4-((*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamin)-2-(4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,84 (dd,  $J = 3,0; 1,5$  Hz, 1H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,47 (dd,  $J = 4,8; 3,0$  Hz, 1H), 7,15 (s, 4H), 5,15-5,10 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,01 (dd,  $J = 14,1; 9,6$  Hz, 1H), 1,42 (s, 8H), 1,32 (s, 1H).



30 Ácido (*S*)-4-(2-(benzo[*d*]tiazol-2-ilamino)-2-(*terc*-butoxicarbonil)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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-(*terc*-butoxicarbonilamin)-2-(2-metiltiazol-4-il)-fenilsulfámico RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  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).

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



5

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y L se definen con mayor detalle en el presente documento en la siguiente Tabla IX.

TABLA IX

N.º	L	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
I272	-C(O)CH <sub>2</sub> -	fenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I273	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2-fluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I274	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I275	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-fluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I276	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,3-difluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I277	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,4-difluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I278	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,5-difluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I279	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2-clorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I280	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I281	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-clorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I282	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,3-diclorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I283	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,4-diclorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I284	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,5-diclorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I285	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2-hidroxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I286	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-hidroxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I287	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-hidroxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I288	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2-metoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I289	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I290	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-metoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I291	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,3-dimetoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I292	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,4-dimetoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I293	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,5-dimetoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I294	-C(O)CH <sub>2</sub> -	fenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I295	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2-fluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I296	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I297	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-fluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I298	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,3-difluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I299	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,4-difluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I300	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,5-difluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I301	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2-clorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I302	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I303	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-clorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I304	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,3-diclorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I305	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,4-diclorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I306	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,5-diclorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I307	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2-hidroxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H

(continuación)

N.º	L	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
I308	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-hidroxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I309	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-hidroxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I310	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2-metoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I311	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I312	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-metoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I313	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,3-dimetoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I314	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,4-dimetoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I315	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3,5-dimetoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I316	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I317	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2-fluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I318	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I319	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-fluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I320	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,3-difluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I321	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,4-difluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I322	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,5-difluorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I323	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2-clorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I324	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I325	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-clorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I326	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,3-diclorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I327	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,4-diclorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I328	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,5-diclorofenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I329	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2-hidroxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I330	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-hidroxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I331	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-hidroxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I332	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2-metoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I333	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I334	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-metoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I335	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,3-dimetoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I336	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,4-dimetoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I337	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,5-dimetoxifenilo	-CH <sub>3</sub>	-H
I338	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I339	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2-fluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I340	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I341	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-fluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I342	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,3-difluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I343	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,4-difluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I344	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,5-difluorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I345	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2-clorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I346	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I347	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-clorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I348	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,3-diclorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I349	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,4-diclorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I350	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,5-diclorofenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I351	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2-hidroxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I352	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-hidroxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I353	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-hidroxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I354	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2-metoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I355	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H

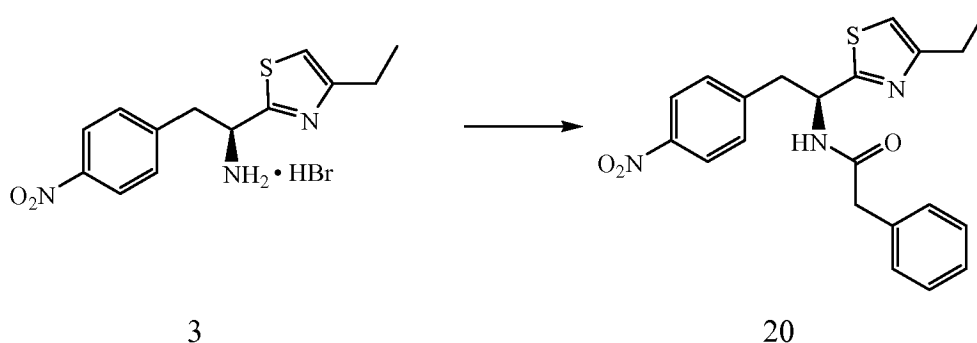
(continuación)

N.º	L	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
I356	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-metoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I357	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,3-dimetoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I358	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,4-dimetoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
I359	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3,5-dimetoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H

Los compuestos englobados en el primer aspecto de la Categoría V de la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento resumido en el Esquema VII y descrito en el Ejemplo 8 que se presenta a continuación en el presente documento.

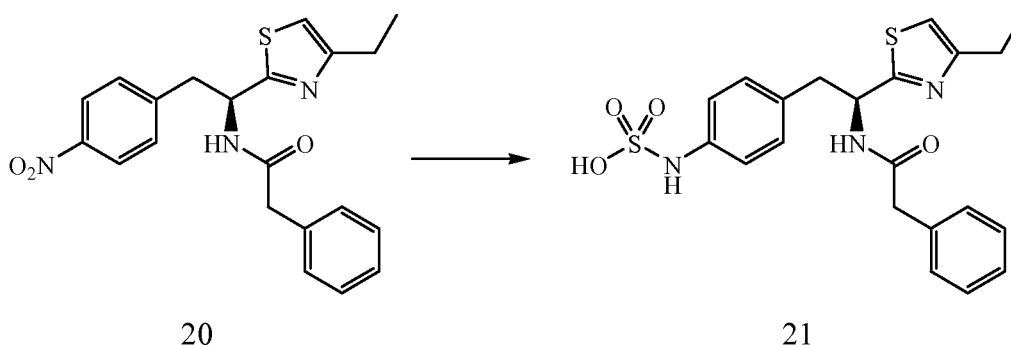
5

Esquema VII



10

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



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

15

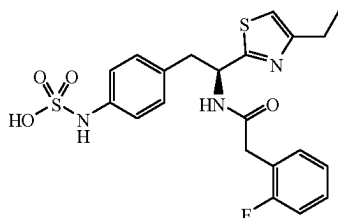
**Ejemplo 8****Ácido {4-[2-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-fenilacetilamido)etil]fenil}sulfámico (21)**

Preparación de *N*-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenil-acetamida (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 °C, se añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,268 g, 1,4 mmol), seguida de trietilamina (0,60 ml, 4,2 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos luego 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 solución acuosa de HCl 1 N, solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se retira el disolvente al vacío, proporcionando 0,260 g (60 % de rendimiento) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. ESI+ MS 396 (M+1).

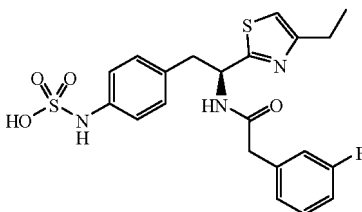
Preparación de Ácido {4-[2-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-fenilacetilamido)etil]fenil}sulfámico (21): Se disuelve *N*-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenil-acetamida, 20, (0,260 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p), y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (0,177 g, 1,23). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo que se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH (10 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa, proporcionando 0,136 g del producto deseado en forma de una sal de

amonio. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,60 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 7,33-7,23 (m, 3H), 7,16-7,00 (m, 6H), 5,44-5,41 (m, 1H), 3,28 (1H, A de ABX, oculto por el disolvente), 3,03 (1H, B de ABX,  $J = 14,1$ ; 9,6 Hz), 2,80 (c, 2H,  $J = 10,5$ ; 7,8 Hz) 1,31 (t, 3H,  $J = 4,6$  Hz).

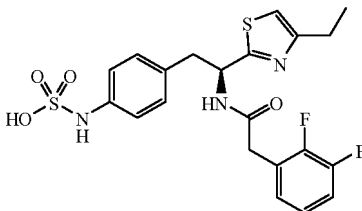
5 Los siguientes son ejemplos no limitantes del primer aspecto de la Categoría V de la presente divulgación.



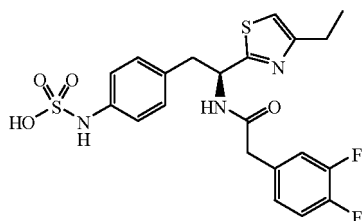
10 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(2-fluorofenil)acetamido)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,65 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,29-7,15 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 7H), 5,46-5,42 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 2H), 3,29 (1H), 3,04 (1H, B de ABX,  $J = 13,8$ ; 9,6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



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

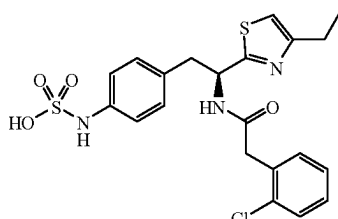


20 Ácido (S)-4-(2-(2-(2,3-difluorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,16-7,05 (m, 5H), 6,85-6,80 (m, 1H), 5,48-5,43 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,38 (1H, A de ABX, oculto por el disolvente), 3,03 (1H), 2,80 (c, H,  $J =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

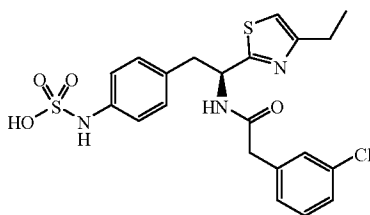


25 Ácido (S)-4-(2-(2-(3,4-difluorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,75 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 7,23-7,04 (m, 6H), 6,88-6,84 (m, 1H), 5,44-5,40 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,34 (1H), 3,02 (1H, B de ABX,  $J = 14,1$ ; 9,9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

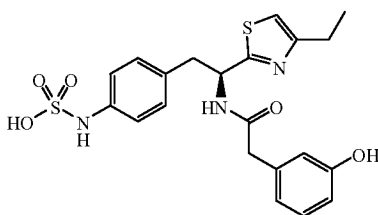
30 Ácido (S)-4-(2-(2-(2-clorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,39-7,36 (m,



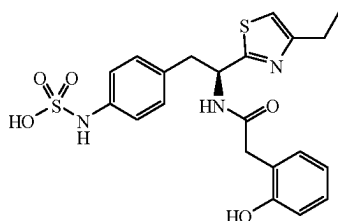
1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,15-6,98 (m, 5H), 5,49-5,44 (m, 1H), 3,69 (d, 2H,  $J = 11,7$  Hz), 3,32 (1H), 3,04 (1H, B de ABX,  $J = 9,3; 13,9$  Hz), 2,80 (c, 2H,  $J = 7,8; 15,3$  Hz), 1,31 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz).



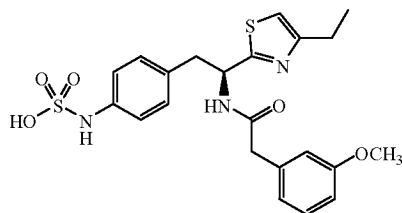
5  
 Ácido (S)-4-(2-(2-(3-clorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,33-7,23 (m, 3H), 7,13-7,03 (m, 5H), 5,43 (c, 1H,  $J = 5,1; 9,6$  Hz), 3,51 (s, 2H), 3,29 (1H), 3,03 (1H, B de ABX,  $J = 9,9; 14,1$  Hz), 2,80 (c, 2H,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



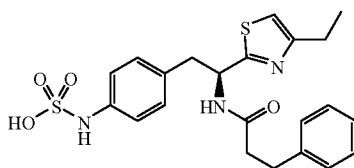
10  
 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-hidroxifenil)acetamido)etil)fenil-sulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,16-7,08 (m, 3H), 7,03-7,00 (m, 3H), 6,70-6,63 (m, 2H), 5,42-5,40 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,28 (1H, A de ABX, oculto por el disolvente), 3,04 (B de ABX,  $J = 14,1; 9,6$  Hz), 2,89 (c, 2H,  $J = 15; 7,5$  Hz), 1,31 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz).



15  
 20  
 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(2-metoxifenil)acetamido)etil)fenil-sulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,00 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 7,26 (t, 1H,  $J = 13,2$  Hz), 7,09-7,05 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 6,91-6,89 (m, 4H), 5,44-5,39 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,26 (1H, A de ABX,  $J = 14,1; 5,1$  Hz), 3,06 (1H B de ABX,  $J = 13,8; 8,4$  Hz), 2,80 (c, 2H,  $J = 8,1; 15,6$  Hz), 1,31 (t, 3H,  $J = 1,2$  Hz).

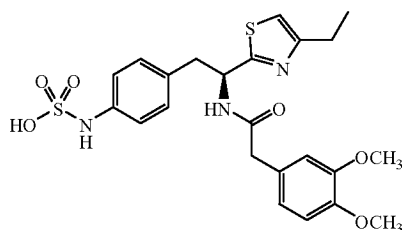


25  
 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-metoxifenil)acetamido]etil)-fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,58 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 7,21 (t, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 7,12-7,02 (m, 4H), 6,81 (s, 2H), 6,72 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 5,45-5,40 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,29 (1H, A de ABX, oculto por el disolvente), 3,08 (1H, B de ABX,  $J = 11,8; 5,1$  Hz), 2,80 (c, 2H,  $J = 15; 7,5$  Hz), 1,31 (t, 3H,  $J = 6,6$  Hz).

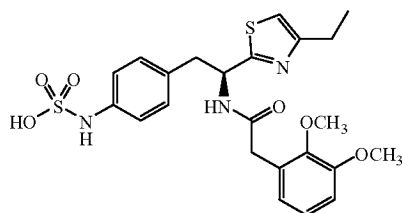


30  
 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-fenilpropanamido)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,56 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,25-6,98 (m, 9H), 5,43-5,38 (m, 1H), 3,26 (1H, A de ABX,  $J = 14,1; 9,6$  Hz), 2,97 (1H, B de ABX,  $J = 10,9; 3$  Hz), 2,58-2,76 (m, 3H), 2,98 (c, 2H,  $J = 13,8; 7,2$  Hz), 1,29 (t, 3H,  $J = 8,7$  Hz).



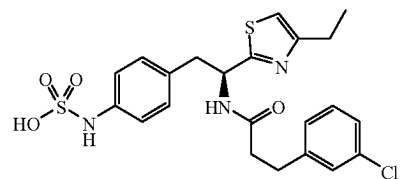


5 Ácido (S)-4-(2-(2-(3,4-dimetoxifenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,12-7,03 (m, 3H), 6,91 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 6,82 (s, 1H), 6,66 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz), 6,63 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz), 5,43 (m, 1H), 3,84 (s, 3H),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

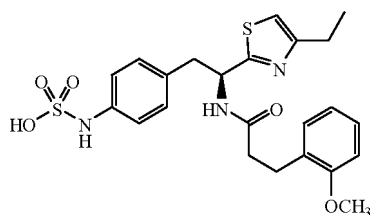


10 Ácido (S)-4-(2-(2-(2,3-dimetoxifenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,31 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 7,11-6,93 (m, 6H), 6,68 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 5,49-5,40 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,26 (1H,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

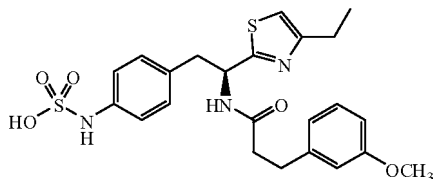
15



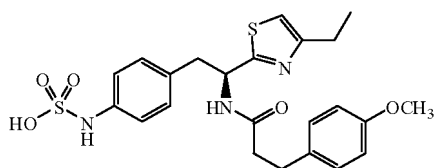
20 Ácido (S)-4-(2-(3-(3-clorofenil)propanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,27-7,18 (m, 3H), 7,13-7,08 (m, 5H), 7,01 (s, 1H), 5,39 (c, 1H,  $J = 5,1$ ; 9,4 Hz), 3,28 (1H, A de ABX,  $J = 5,1$ ; 14,1 Hz), 2,97 (1H, B de ABX, 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



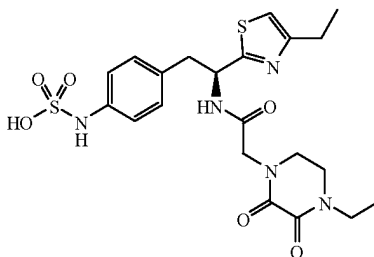
25 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-(2-metoxifenil)propanamido)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,18-7,08 (m, 6H), 6,92 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 6,82 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,25 (1H, A de ABX,  $J = 15$ ; 5,4 Hz), 3,00 (1H, B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



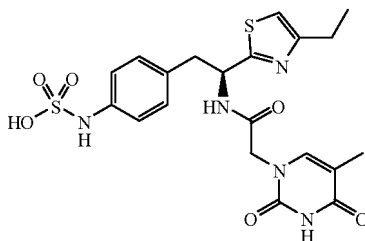
30 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-(3-metoxifenil)propanamido)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,19-7,00 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,42-5,37 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,25 (1H, A de ABX,  $J = 13,9$ ; 5,4 Hz), 2,98 (1H, B de ABX,  $J = 14,1$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



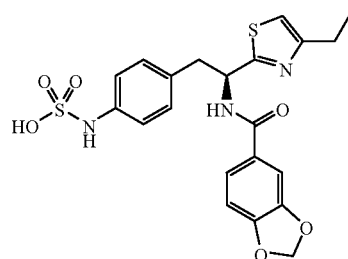
5 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-(4-metoxifenil)propanamido)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,13-6,99 (m, 7H), 6,82-6,78 (m, 2H), 5,42-5,37 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,23 (1H), 2,97 (1H, B de ABX,  $J = 13,3; 11,4$  Hz), 2,83-2,75 (m, 4H), 2,49 (c,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



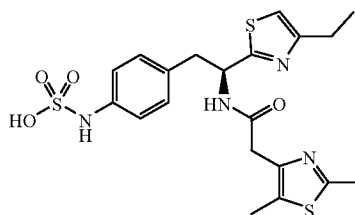
10 Ácido (S)-4-{2-[2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,14 (s, 4H), 7,08 (s, 1H), 5,56-5,51 (m, 1H), 4,34 (d, 2H,  $J = 16,2$  Hz), 3,88 (d, 2H,  $J = 17,6$  Hz), 3,59-3,40 (m, 3H), 3,26-3,14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



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

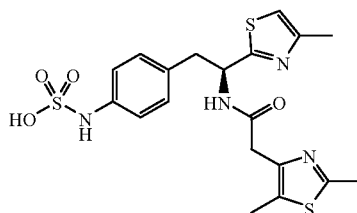


20 Ácido (S)-4-[2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,25 (d, 1H,  $J = 6,5$  Hz), 7,13 (s, 1H), 7,06 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 7,00 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 6,91 (s, 1H), 6,76 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz),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

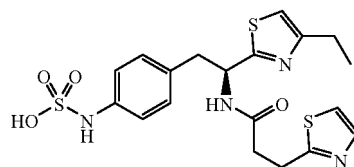


30 Ácido (S)-4-{2-[2-(2,5-dimetiltiazol-4-il)acetamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,10-7,01 (m, 5H), 5,41 (t, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 3,58 (s, 2H), 3,33-3,01 (m, 2H), 2,82-2,75 (c, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 2,59 (s, 3H), 2,23

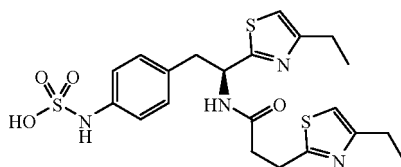
(s, 3H), 1,30 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz).



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

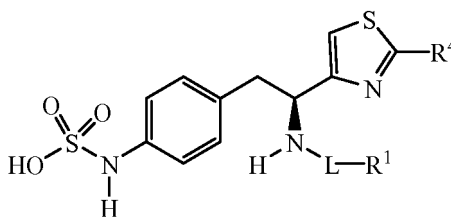


- 10 Ácido (S)-4-[2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[3-(tiazol-2-il)propanamido]etil]fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,67-7,65 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 5,46-5,41 (c, 1H,  $J = 5,1$  Hz), 3,58 (s, 2H), 3,30-3,25 (m, 3H), 3,02-2,67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



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

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



- 25 en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$  y L se definen con mayor detalle en el presente documento en la siguiente Tabla X.

**TABLA X**

N.º	L	$\text{R}^1$	$\text{R}^4$
J360	-C(O)CH <sub>2</sub> -	Fenilo	metilo
J361	-C(O)CH <sub>2</sub> -	Fenilo	etilo
J362	-C(O)CH <sub>2</sub> -	Fenilo	fenilo
J363	-C(O)CH <sub>2</sub> -	fenilo	tiofen-2-ilo
J364	-C(O)CH <sub>2</sub> -	fenilo	tiazol-2-ilo
J365	-C(O)CH <sub>2</sub> -	fenilo	oxazol-2-ilo
J366	-C(O)CH <sub>2</sub> -	fenilo	isoxazol-3-ilo
J367	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	metilo
J368	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	etilo
J369	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	fenilo
J370	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	tiofen-2-ilo

(continuación)

N.º	L	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
J371	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	tiazol-2-ilo
J372	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	oxazol-2-ilo
J373	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	isoxazol-3-ilo
J374	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	metilo
J375	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	etilo
J376	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	fenilo
J377	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	tiofen-2-ilo
J378	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	tiazol-2-ilo
J379	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	oxazol-2-ilo
J380	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	isoxazol-3-ilo
J381	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	metilo
J382	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	etilo
J383	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	fenilo
J384	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	tiofen-2-ilo
J385	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	tiazol-2-ilo
J386	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	oxazol-2-ilo
J387	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	isoxazol-3-ilo
J388	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	metilo
J389	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	etilo
J390	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	fenilo
J391	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	tiofen-2-ilo
J392	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	tiazol-2-ilo
J393	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	oxazol-2-ilo
J394	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	isoxazol-3-ilo
J395	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	metilo
J396	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	etilo
J397	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	fenilo
J398	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	tiofen-2-ilo
J399	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	tiazol-2-ilo
J400	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	oxazol-2-ilo
J401	-C(O)CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	isoxazol-3-ilo
J402	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	metilo
J403	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	etilo
J404	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	fenilo
J405	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	tiofen-2-ilo
J406	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	tiazol-2-ilo
J407	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	oxazol-2-ilo
J408	-C(O)CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	isoxazol-3-ilo
J409	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	metilo
J410	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	etilo
J411	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	fenilo
J412	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	tiofen-2-ilo
J413	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	tiazol-2-ilo
J414	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	oxazol-2-ilo
J415	-C(O)CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	isoxazol-3-ilo
J416	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo	metilo
J417	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo	etilo

(continuación)

N.º	L	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
J418	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo	fenilo
J419	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo	tiofen-2-ilo
J420	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo	tiazol-2-ilo
J421	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo	oxazol-2-ilo
J422	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo	isoxazol-3-ilo
J423	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	metilo
J424	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	etilo
J425	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	fenilo
J426	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	tiofen-2-ilo
J427	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	tiazol-2-ilo
J428	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	oxazol-2-ilo
J429	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-clorofenilo	isoxazol-3-ilo
J430	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	metilo
J431	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	etilo
J432	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	fenilo
J433	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	tiofen-2-ilo
J434	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	tiazol-2-ilo
J435	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	oxazol-2-ilo
J436	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metoxifenilo	isoxazol-3-ilo
J437	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	metilo
J438	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	etilo
J439	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	fenilo
J440	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	tiofen-2-ilo
J441	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	tiazol-2-ilo
J442	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	oxazol-2-ilo
J443	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-fluorofenilo	isoxazol-3-ilo
J444	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	metilo
J445	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	etilo
J446	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	fenilo
J447	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	tiofen-2-ilo
J448	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	tiazol-2-ilo
J449	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	oxazol-2-ilo
J450	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,5-dimetiltiazol-4-ilo	isoxazol-3-ilo
J451	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	metilo
J452	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	etilo
J453	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	fenilo
J454	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	tiofen-2-ilo
J455	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	tiazol-2-ilo
J456	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	oxazol-2-ilo
J457	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	isoxazol-3-ilo
J458	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	metilo
J459	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	etilo
J460	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	fenilo
J461	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	tiofen-2-ilo
J462	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	tiazol-2-ilo
J463	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	oxazol-2-ilo
J464	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-etiltiazol-2-ilo	isoxazol-3-ilo
J465	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	metilo

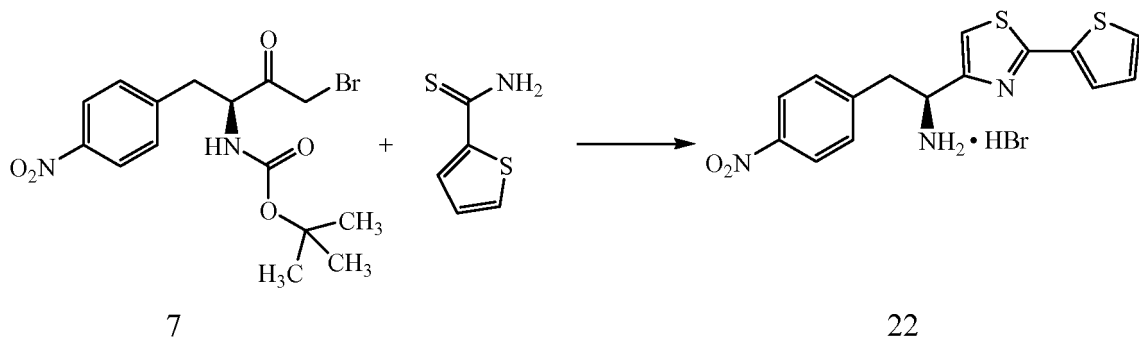
(continuación)

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

Los compuestos englobados en el segundo aspecto de la Categoría I de la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento resumido en el Esquema II y descrito en el Ejemplo 9 que se presenta a continuación en el presente documento.

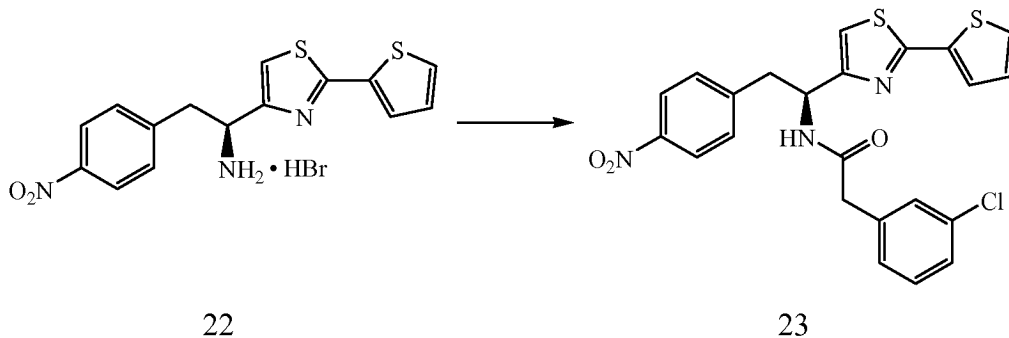
5

Esquema VIII



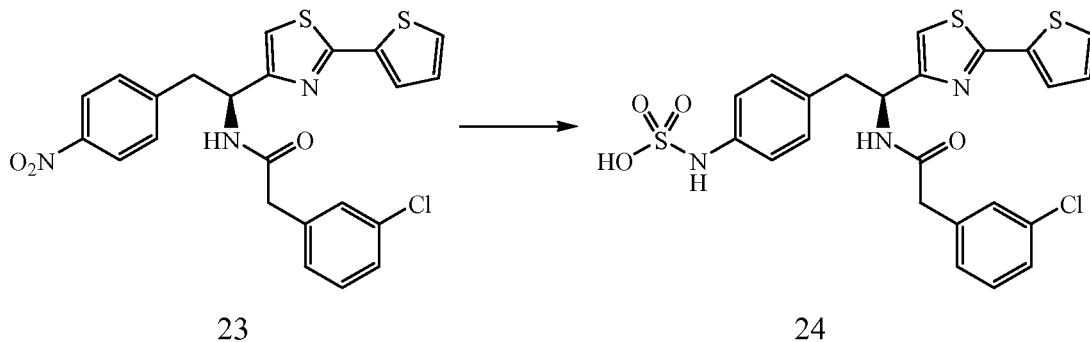
10

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



15

Reactivos y condiciones: (b) (3-Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H, EDCI, HOBt, DIPEA, DMF; ta, 18 h.



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

## Ejemplo 9

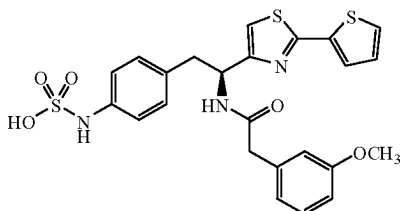
**Ácido 4-((S)-2-(2-(3-clorofenil)acetamido)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico (23)**

5 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 (*S*)-*terc*-butílico, 7, (7,74 g, 20 mmol) y amida de ácido tiofen-2-carbotioico (3,14 g, 22 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (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, proporcionando 7,14 g (87 % de rendimiento) del producto deseado. ESI+ MS 332 (M+1).

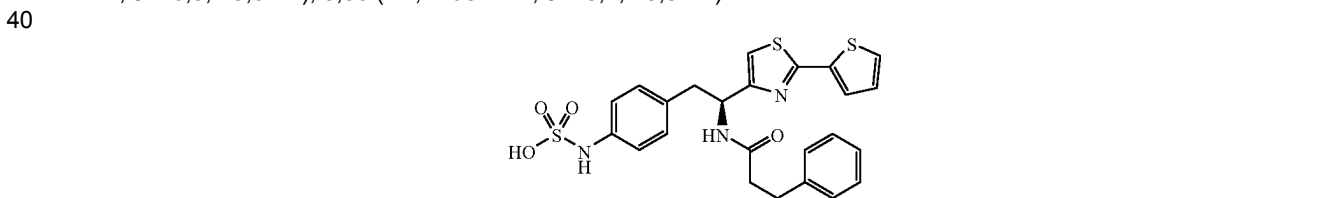
10 Preparación de 2-(3-clorofenil)-*N*-{(S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}acetamida (23): A una solución de 2-(4-nitrofenil)-1-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etilamina, 22, (0,41 g, 1 mmol), ácido 3-clorofenilacético (0,170 g, 1 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,070 g, 0,50 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C, se añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,190 g, 1 mmol), seguida de trietilamina (0,42 ml, 3 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos luego 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 solución acuosa de HCl 1 N, solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se retira el disolvente al vacío, proporcionando 0,290 g (60 % de rendimiento) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. ESI-MS 482 (M-1).

20 Preparación de ácido {4-[2-(3-clorofenil)acetilamino]-2-(2-tiofen-2-iltiazol-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 en una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (0,157 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo que se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa, proporcionando 0,078 g del producto deseado en forma de una sal de amonio. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,61 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,58 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,18-6,98 (m, 6H), 5,33 (t, 1H, *J* = 6,6 Hz), 3,70 (d, 2H, *J* = 3,9 Hz), 3,23 (1H, A de ABX, *J* = 6,6; 13,8 Hz), 3,07 (1H, B de ABX, *J* = 8,1; 13,5 Hz).

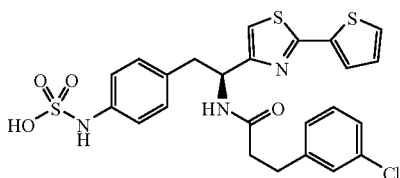
30 Los siguientes son ejemplos no limitantes de compuestos englobados en el segundo aspecto de la Categoría V de la presente divulgación.



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

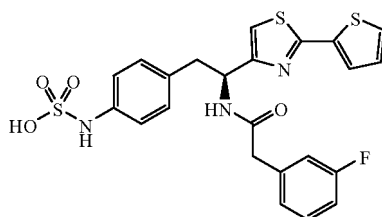


45 Ácido 4-((S)-2-(3-fenilpropanamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,30 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,26-7,14 (m, 7H), 7,12 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 7,09 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 6,89 (s, 1H), 5,28-5,26 (m, 1H), 3,18 (1H, A de ABX,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

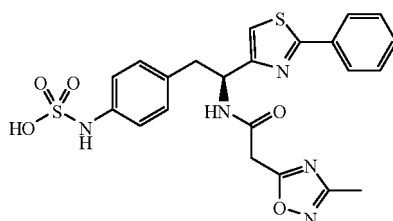


Ácido 4-((S)-2-(3-(3-clorofenil)propanamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,61-

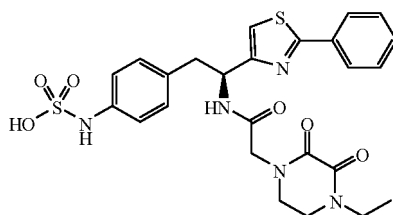
7,56 (m, 3H), 7,22-7,14 (m, 6H), 7,08 (d, 1H), 7,00 (d, 1H,  $J = 77,5$  Hz), 6,870 (s, 1H), 5,25 (t, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 3,18 (1H, A de ABX,  $J = 6,6$ ; 13,8 Hz), 2,97 (1H, B de ABX,  $J = 7,8$ ; 13,8 Hz), 2,87 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 2,51 (t, 2H,  $J = 7,2$  Hz).



5  
 Ácido 4-((S)-2-[2-(3-fluorofenil)acetamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,61-7,57 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 2H), 7,08 (t, 1H,  $J = 4,5$  Hz), 7,02-6,95 (m, 6H), 5,29 (t, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 3,53 (s, 2H), 3,22 (1H, A de ABX,  $J = 6,6$ ; 13,9 Hz), 3,06 (1H, B de ABX,  $J = 8,4$ ; 13,6 Hz).

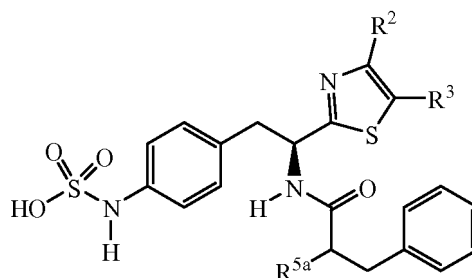


10  
 Ácido (S)-4-{2-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetamido]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,98-7,95 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,09-7,05 (m, 4H), 5,33 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 3,33-3,06 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

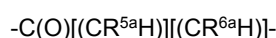


15  
 20  
 Ácido 4-((S)-2-[2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,62 (d, 1H,  $J = 3$  Hz), 7,58 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz), 7,27 (s, 1H), 7,16 (t, 1H,  $J = 1,5$  Hz), 5,42-5,32 (m, 1H), 4,31 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz), 3,91 (d, 1H,  $J = 15,9$  Hz), 3,60-3,50 (m, 4H), 3,30-3,23 (m, 2H), 2,98 (1H, B de ABX,  $J = 9,9$ ; 13,8 Hz), 1,21 (t, 3H,  $J = 6,9$  Hz).

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



25  
 en la que la unidad enlazadora L comprende una unidad de fenilo, teniendo dicho grupo enlazador la fórmula:



$\text{R}^1$  es hidrógeno,  $\text{R}^{6a}$  es fenilo,  $\text{R}^{5a}$  es fenilo o fenilo sustituido, y los ejemplos no limitantes de las unidades  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^{5a}$  se ilustran con mayor detalle en el presente documento en la siguiente Tabla XI.

TABLA XI

N.º	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	$\text{R}^{5a}$
K472	metilo	hidrógeno	fenilo



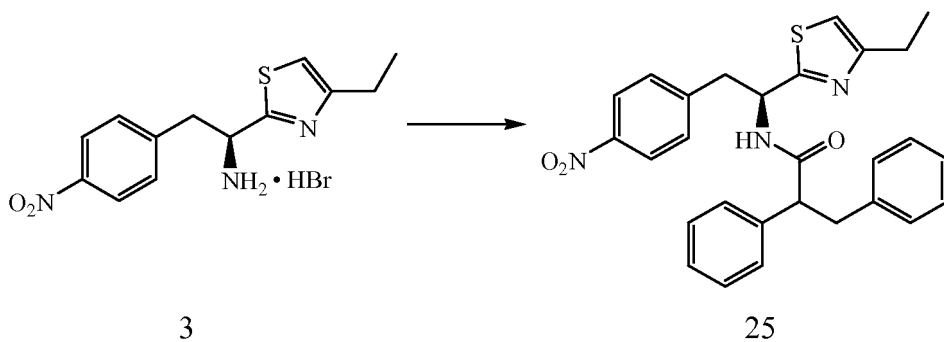
(continuación)

N.º	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5a</sup>
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
K495	etilo	hidrógeno	4-metoxifenilo

Los compuestos englobados en el tercer aspecto de la Categoría V de la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento resumido en el Esquema IX y descrito en el Ejemplo 10 que se presenta a continuación en el presente documento.

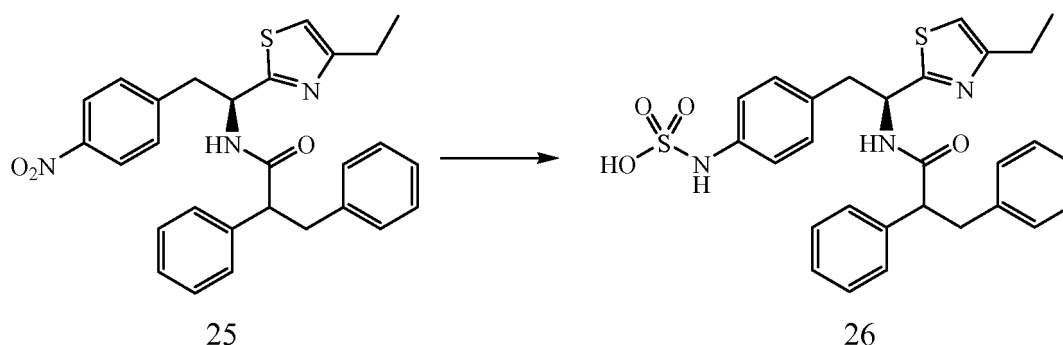
5

Esquema IX



10

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



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

## 5 Ejemplo 10

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

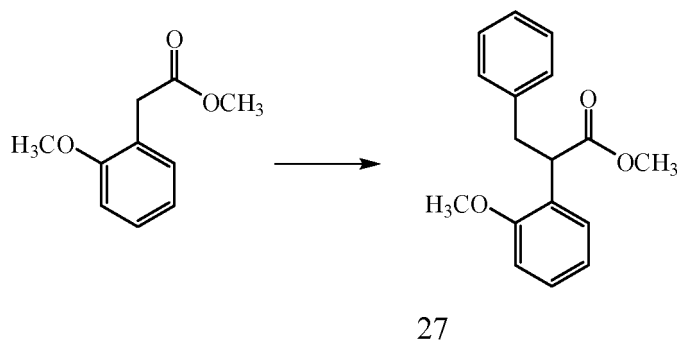
Preparación de (S)-N-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2,3-difenil-propanamida (25): A una solución de bromhidrato de 1-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamina, 3, (0,95 g, 2,65 mmol), ácido difenilpropiónico (0,60 g, 2,65 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (0,180 g, 1,33 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C, se añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,502 g, 2,62 mmol), seguida de trietilamina (1,1 ml, 7,95 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos luego 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 solución acuosa de HCl 1 N, solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se retira el disolvente al vacío, proporcionando 0,903 g (70 % de rendimiento) 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) Se disuelve (S)-N-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2,3-difenil-propanamida, 25, (0,903 g) en MeOH (10 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p), y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (30 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (0,621 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo que se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa, proporcionando 0,415 g del producto deseado en forma de una sal de amonio. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,59-8,52 (m, 1H), 7,37-7,04 (m, 9H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,89-6,85 (m, 2H), 5,36-5,32 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,29 (1H, A de ABX, oculto por el disolvente), 3,15 (1H, B de ABX, J = 5,4; 33,8 Hz), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 3H).

Los precursores de muchas de las unidades Z que comprenden el tercer aspecto de la Categoría V no se obtienen fácilmente. El siguiente procedimiento ilustra un ejemplo del procedimiento que se puede usar para proporcionar diferentes unidades R<sup>5a</sup> de acuerdo con la presente divulgación. Usando el procedimiento resumido en el Esquema X y descrito en el Ejemplo 11, el experto puede realizar modificaciones sin experimentación indebida para lograr las unidades R<sup>5a</sup> englobadas por la presente divulgación.

35

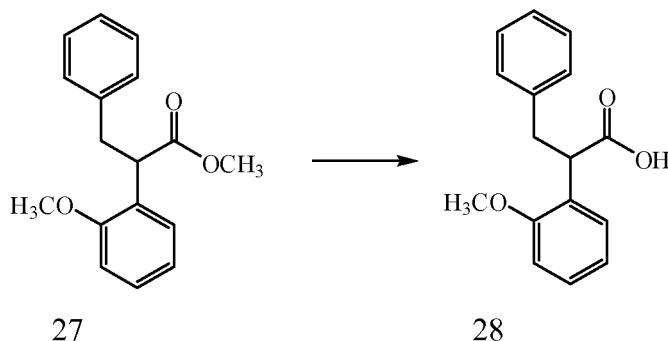
### Esquema X



27

Reactivos y condiciones: (a) bromuro de bencilo, LDA, THF; 0 °C a ta 18 h.

40



Reactivos y condiciones: (b) NaOH, THF/MeOH; ta, 18 h.

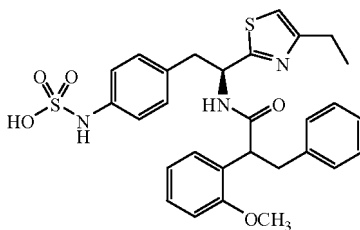
## 5 Ejemplo 11

### Ácido 2-(2-metoxifenil)-3-fenilpropanoico (28)

Preparación de 2-(2-metoxifenil)-3-fenilpropanoato metílico (27): se carga un matraz de fondo redondo de 500 ml con 2-(2-metoxifenil)acetato metílico (8,496 g, 47 mmol, 1 eq) y THF (200 ml). La mezcla homogénea se enfría hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añade diisopropilamida de litio (23,5 ml de una solución 2,0 M en heptano/THF), manteniendo una temperatura inferior a 3 °C. La reacción se agita 45 minutos a esta temperatura reducida. Se añade bromuro de bencilo (5,6 ml, 47 mmol, 1 equiv.) gota a gota. La reacción se deja calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agita durante 18 horas. La reacción se interrumpe con HCl 1 N y se extrae 3 veces con las mismas porciones de EtOAc. Se lavan los extractos combinados con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El residuo se purifica sobre sílice, proporcionando 4,433 g (35 %) del compuesto deseado. ESI+ MS 293 (M+Na).

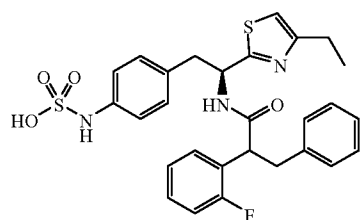
Preparación de ácido 2-(2-metoxifenil)-3-fenilpropanoico (28): Se disuelve 2-(2-metoxifenil)-3-fenilpropanoato metílico (4,433 g, 16 mmol, 1 equiv.) en 100 ml de una mezcla a 1:1 (v:v) de THF y metanol. Se añade hidróxido de sodio (3,28 g, 82 mmol, 5 equiv.) y la mezcla de reacción se agita 18 horas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

El compuesto intermedio 28 se puede obtener de acuerdo con el procedimiento resumido en el Esquema IX y descrito en el Ejemplo 10 para producir el siguiente compuesto de acuerdo con el tercer aspecto de la Categoría V.

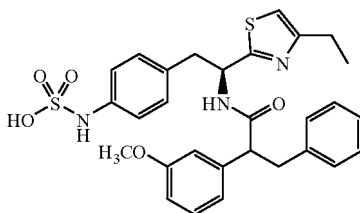


Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(2-metoxifenil)-3-fenilpropanamido]-etil}fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,32-7,12 (m, 7H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,99-6,83 (m, 4H), 6,80-6,75 (m, 2H), 5,35-5,31 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,20-2,90 (m, 4H), 2,79-2,74 (m, 2H),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

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



Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-fluorofenil)-3-fenilpropanamido]-etil}fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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). RMN de  $^{19}\text{F}$   $\delta$  47,59.

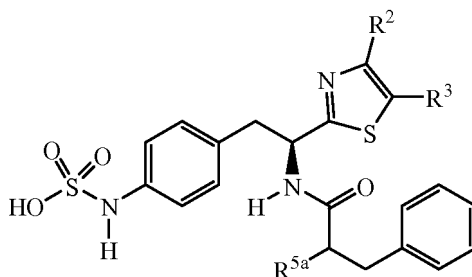


5

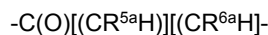
Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-metoxifenil)-3-fenilpropanamido]-etil}fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,85 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 6,90-6,79 (m, 2H), 5,45-5,40 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,12-3,08 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).

10

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



15 en la que la unidad enlazadora L comprende una unidad de fenilo, teniendo dicho grupo enlazador la fórmula:



20  $\text{R}^1$  es hidrógeno,  $\text{R}^{6a}$  es fenilo,  $\text{R}^{5a}$  es heteroarilo sustituido o no sustituido y las unidades  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^{5a}$  se ilustran con mayor detalle en el presente documento en la siguiente Tabla XII.

Tabla XII

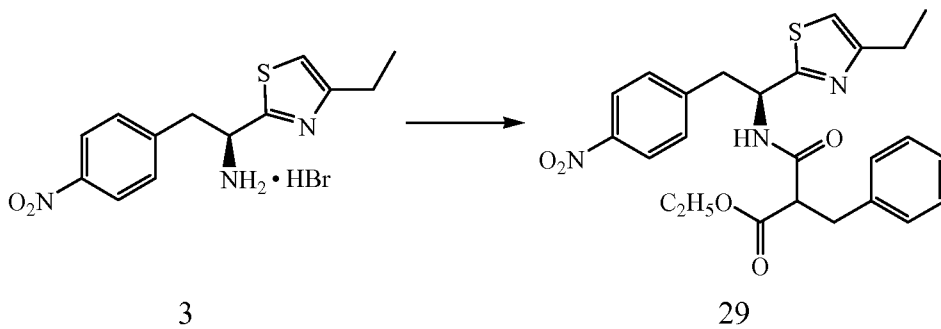
N.º	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	$\text{R}^{5a}$
L496	metilo	hidrógeno	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo
L497	metilo	hidrógeno	tiofen-2-ilo
L498	metilo	hidrógeno	tiazol-2-ilo
L499	metilo	hidrógeno	oxazol-2-ilo
L500	metilo	hidrógeno	isoxazol-3-ilo
L501	etilo	hidrógeno	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo
L502	etilo	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

(continuación)

N.º	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5a</sup>
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

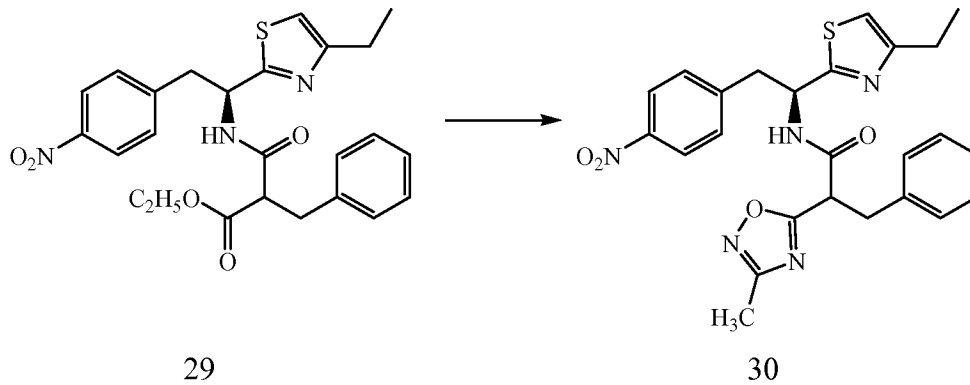
5 Los compuestos englobados en el cuarto aspecto de la Categoría V de la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento resumido en el Esquema V y descrito en el Ejemplo 5 que se presenta a continuación en el presente documento.

Esquema XI



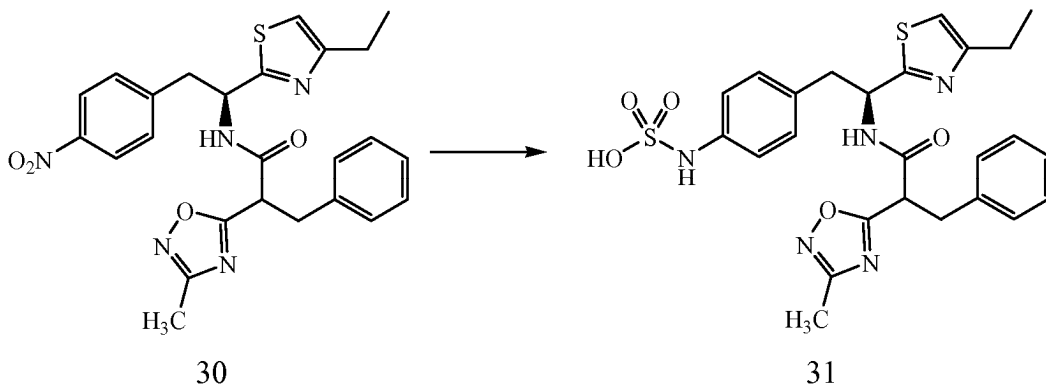
10

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



15

Reactivos y condiciones: (b) CH<sub>3</sub>C(=NOH)NH<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tolueno; reflujo, 18 h



Reactivos y condiciones: (c) (i) cloruro de estaño (II), EtOH; (ii) SO<sub>3</sub>-piridina, NH<sub>4</sub>OH; ta, 18 h.

### Ejemplo 12

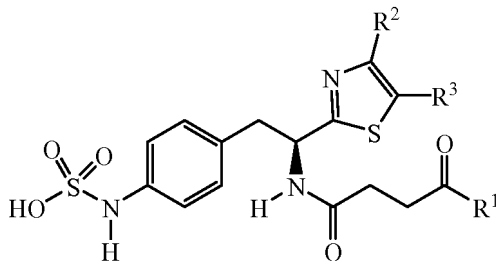
#### 5 Ácido 4-[(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfámico (31)

Preparación de etil-2-bencil-3-[(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)-etilamino]-3-oxopropanoato (29): A una solución de bromhidrato de 1-(S)-(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 °C, se añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,240 g, 1,25 mmol), seguida de diisopropiletilamina (DIPEA) (0,306 g). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos luego 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 solución acuosa de HCl 1 N, solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se retira el disolvente al vacío, proporcionando 0,169 g (31 % de rendimiento) del producto deseado que se usa sin purificación adicional.

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 etílico en tolueno (5 ml) y se calienta a reflujo. Se añaden carbonato potásico (80 mg) y oxima de acetamida (43 mg), y se tratan con 80 mg de carbonato potásico y 43 mg de oxima de acetamida a reflujo. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía sobre sílice, proporcionando 0,221 g (94 %) del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo.

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): 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) se disuelven en EtOH (25 ml) y se lleva la solución a reflujo durante 4 horas. Se retira el disolvente al vacío y el residuo resultante se disuelve en EtOAc. Se añade una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y la solución se agita durante 1 hora. Se separa la capa orgánica y se extrae la capa acuosa dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran, obteniéndose un residuo que se disuelve en piridina (0,143 g) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (0,143 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo que se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa, proporcionando 0,071 g del producto deseado en forma de una sal de amonio. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,29-6,87 (m, 10H), 5,38-5,30 (m, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 3,42-2,74 (m, 6H), 2,38-2,33 (m, 3H), 1,34-1,28 (m, 3H).

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



40 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y L se definen con mayor detalle en el presente documento en la siguiente Tabla XIII.

35 TABLA XIII

N.º	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>
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

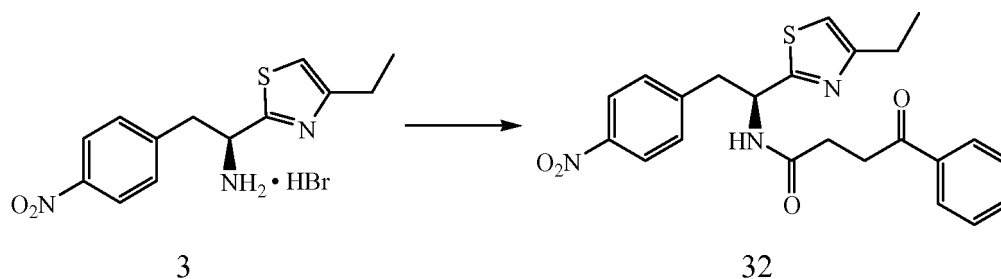
(continuación)

N.º	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>
M532	etilo	metilo	etilo
M533	etilo	metilo	propilo
M534	etilo	metilo	<i>iso</i> -propilo
M535	etilo	metilo	butilo
M536	etilo	metilo	fenilo
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 englobados en la Categoría VI de la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento resumido en el Esquema XII y descrito en el Ejemplo 13 que se presenta a continuación en el presente documento.

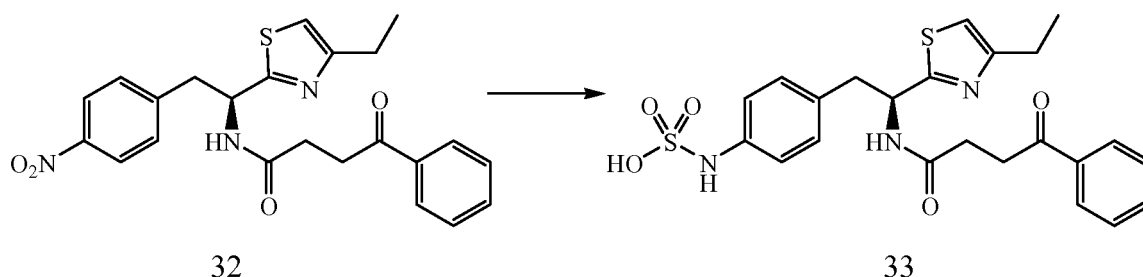
5

Esquema VI



10

Reactivos y condiciones: (a) ácido 3-benzoilpropiónico, SOCl<sub>2</sub>, N-metil-imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; ta, 18 h.



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

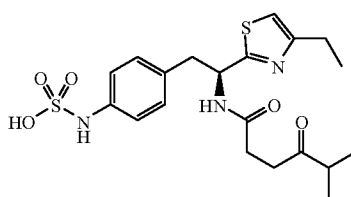
## 5 Ejemplo 13

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

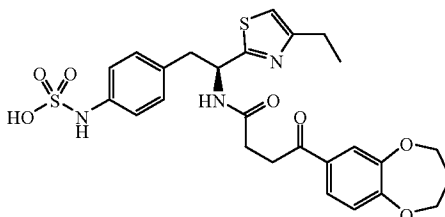
Preparación de (S)-N-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-4-oxo-4-fenilbutanamida (32): Se disuelve ácido 3-benzoilpropiónico (0,250 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), se añade N-metil-imidazol (0,333 ml) y la solución resultante se enfría a 0 °C tras la adición de una solución de cloruro de tionilo (0,320 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) gota a gota. 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra, y el material en bruto se purifica sobre sílice, proporcionando 0,415 g del producto deseado.

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 en una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (5 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (0,153 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo que se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa, proporcionando 0,090 g del producto deseado en forma de una sal de amonio. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,68 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,00 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,80-7,50 (m, 3H), 7,12 (s, 4H), 7,03 (s, 1H), 5,46-5,38 (m, 1H), 3,29-3,14 (m, 2H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,83 (c, 2H, J = 7,5 Hz), 2,69-2,54 (m, 2H), 1,33 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

Los siguientes son ejemplos no limitantes de compuestos englobados en la Categoría II de la presente divulgación. Los compuestos nitro intermedios de figuran a continuación pueden prepararse acoplado el ácido 4-oxo-carboxílico apropiado con el producto intermedio 3 en las condiciones descritas anteriormente en el presente documento para la formación del producto intermedio 4 del Esquema I.

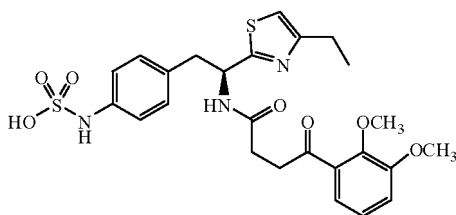


Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(5-metil-4-oxohexanamido)etil)fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,59 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,14 (s, 4H), 7,08 (t, 1H, J = 13,0 Hz), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 2H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,83-2,61 (m, 4H), 2,54-2,36 (m, 3H), 1,33 (t, 2H, J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

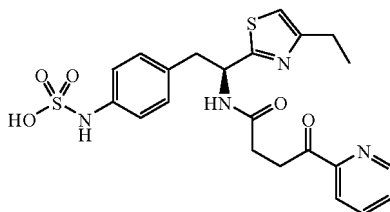


Ácido (S)-4-{2-[4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-4-oxobutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenil-sulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 10,6 Hz), 7,11 (s, 3H), 7,04 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 5,42-5,40 (m, 1H), 4,30-4,22 (m, 4H), 3,20-2,98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

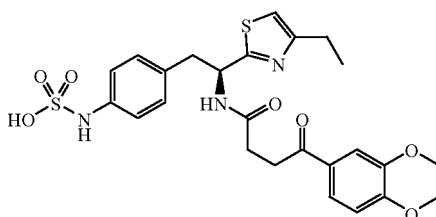




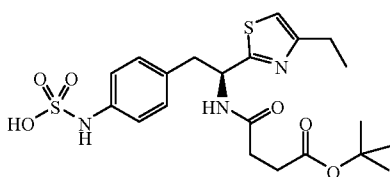
- 5 Ácido (S)-4-{2-[4-(2,3-dimetoxifenil)-4-oxobutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  8,64 (?d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 7,21-7,11 (m, 7H), 7,02 (s, 1H), 5,42 (c, 1H,  $J = 5,9$  Hz), 3,90 (d, 3H,  $J = 3,3$  Hz), 3,88 (d, 3H,  $J = 2,9$  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).



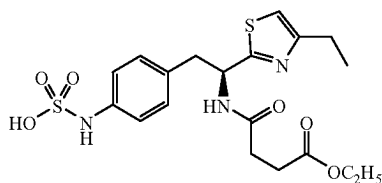
- 10 Ácido (S)-4-{2-[4-(4-etiltiazol-2-il)-2-[4-oxo-4-(piridin-2-il)butanamido]etil}fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,60 (d, 1H,  $J = 12,8$  Hz), 7,91-7,81 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,22-7,21 (m, 1H), 6,99 (s, 3H), 6,91 (s, 1H), 5,30 (c, 1H,  $J = 5,4$ 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



- 15  
20 Ácido (S)-4-{2-[4-(2,3-dihidrobencodioxin-6-il)-4-oxobutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,52-7,47 (m, 2H), 7,11 (s, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 5,41 (c, 1H,  $J = 3,7$  Hz), 4,31 (d, 4H,  $J = 5,5$  Hz), 3,24-3,12 (m, 2H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,83 (c, 2H,  $J = 7,3$  Hz), 2,62-2,53 (m, 2H), 1,33 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz).

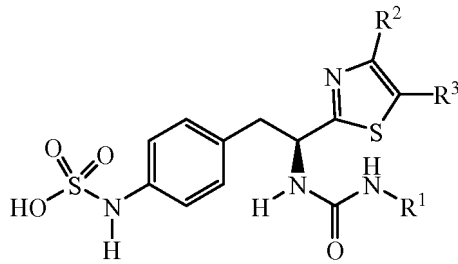


- 25 Ácido (S)-4-{2-[4-(4-terc-butoxi-4-oxobutanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  7,10 (s, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,41 (c, 1H,  $J = 3,7$  Hz), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,83 (c, 2H,  $J = 7,3$  Hz), 2,52-2,40 (m, 4H),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



- 30 Ácido (S)-4-{2-[4-(4-etoxi-4-oxobutanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,62 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,10 (s, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,40 (c, 1H,  $J = 3,7$  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).

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



en la que los ejemplos no limitantes de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se describen con mayor detalle en el presente documento en la siguiente Tabla XIV.

5

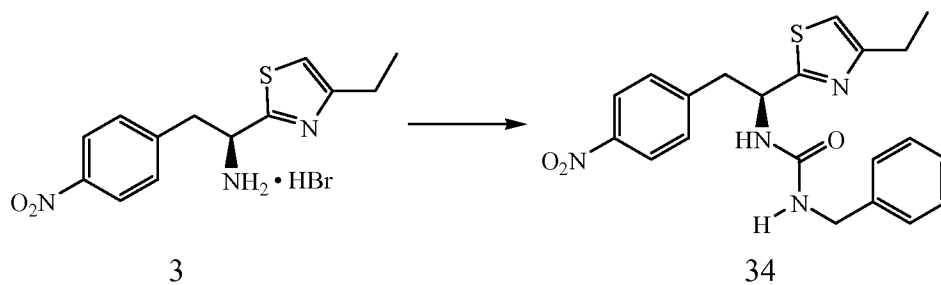
**TABLA XIV**

N.º	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>
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	tiene-2-ilo	hidrógeno	fenilo
N578	tiene-2-ilo	hidrógeno	bencilo
N579	tiene-2-ilo	hidrógeno	2-fluorofenilo
N580	tiene-2-ilo	hidrógeno	3-fluorofenilo
N581	tiene-2-ilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
N582	tiene-2-ilo	hidrógeno	2-clorofenilo
N583	tiene-2-ilo	hidrógeno	3-clorofenilo
N584	tiene-2-ilo	hidrógeno	4-clorofenilo

Los compuestos englobados en la Categoría VII de la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento resumido en el Esquema XIII y descrito en el Ejemplo 14 que se presenta a continuación en el presente documento.

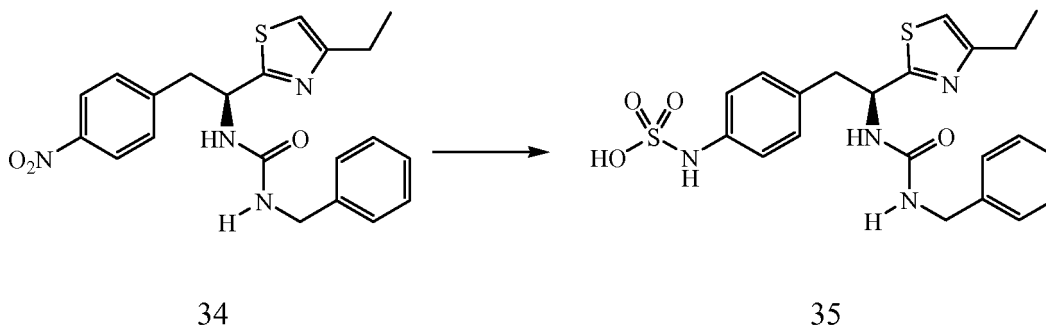
10

**Esquema XIII**



15

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



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

#### Ejemplo 14

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

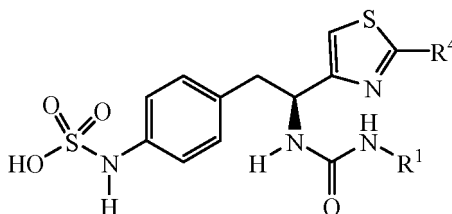
10 Preparación de (S)-1-bencil-3-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]urea (34): A una solución de bromhidrato de 1-(S)-  
 15 (4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamina, 3, (0,360 g, 1 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,42 ml, 3 mmol) en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añade  
 isocianato de bencilo (0,12 ml, 1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El producto se  
 aísla por filtración, proporcionando 0,425 g (96 % de rendimiento) del producto deseado que se usa sin purificación  
 adicional.

20 Preparación de ácido (S)-4-(2-(3-bencilureido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico (35): Se disuelve (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 en una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho  
 de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata  
 con SO<sub>3</sub>-piridina (0,220 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo que se añade una  
 solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de  
 fase inversa, proporcionando 0,143 g del producto deseado en forma de una sal de amonio. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ  
 25 7,32-7,30 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 3H), 7,12-7,00 (m, 4H), 6,84 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,35-5,30 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,27-  
 3,22 (m, 3H), 3,11-3,04 (m, 3H), 2,81 (c, 2H, J = 10,2; 13,0 Hz), 1,31 (t, 3H, J = 4,5 Hz).

El siguiente es un ejemplo no limitante de compuestos englobados en el primer aspecto de la Categoría VII de la presente divulgación.

30 Ácido 4-[[[(S)-2-(2-etiltiazol-4-il)-2-(3-(R)-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)ureido]etil]fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H  
 (CD<sub>3</sub>OD) 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).

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



40 en la que los ejemplos no limitantes de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> se describen con mayor detalle en el presente documento en la siguiente  
 Tabla XV.

TABLA XV

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
O585	Metilo	metilo
O586	Etilo	metilo
O587	<i>n</i> -propilo	metilo

(continuación)

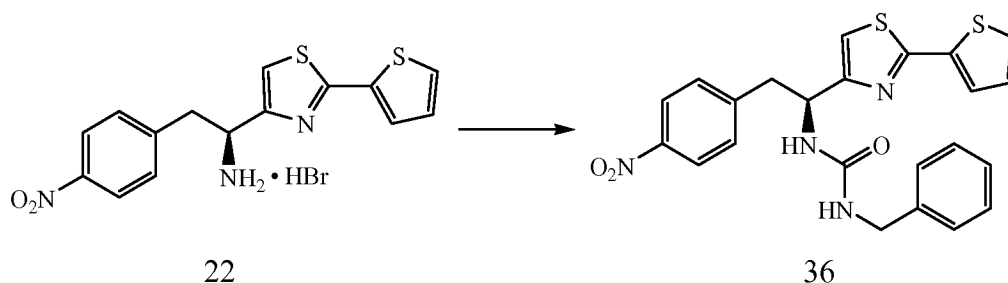
N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
O588	<i>iso</i> -propilo	metilo
O589	Fenilo	metilo
O590	Bencilo	metilo
O591	2-fluorofenilo	metilo
O592	2-clorofenilo	metilo
O593	tiofen-2-ilo	metilo
O594	tiazol-2-ilo	metilo
O595	oxazol-2-ilo	metilo
O596	isoxazol-3-ilo	metilo
O597	metilo	etilo
O598	etilo	etilo
O599	<i>n</i> -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	<i>n</i> -propilo	tiofen-2-ilo
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	<i>n</i> -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	<i>n</i> -propilo	oxazol-2-ilo

O636	iso-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 englobados en el segundo aspecto de la Categoría VII de la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento resumido en el Esquema XIV y descrito en el Ejemplo 14 que se presenta a continuación en el presente documento.

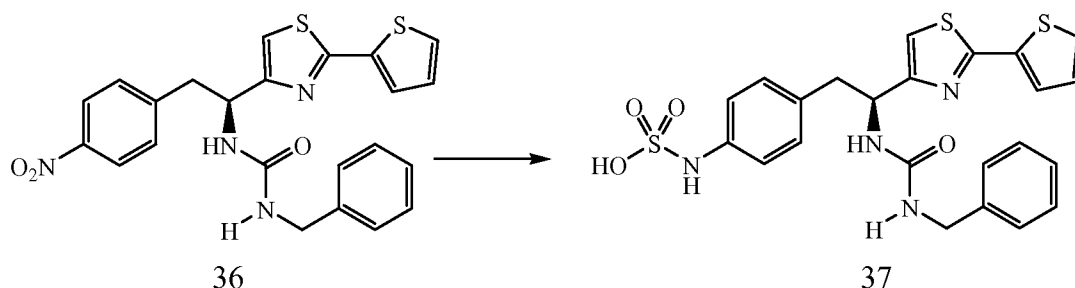
5

Esquema XIV



10

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



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

15

### Ejemplo 15

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

Preparación de 1-bencil-3-[(S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)thiazol-4-il]etil]urea (36): A una solución de sal bromhidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-[(2-tiofen-2-il)thiazol-4-il]etanamina, 8, y Et<sub>3</sub>N (0,42 ml, 3 mmol) en 10 ml de DCM, se 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, proporcionando 0,445 g (96 % de rendimiento) del producto deseado que se usa sin purificación adicional.

25

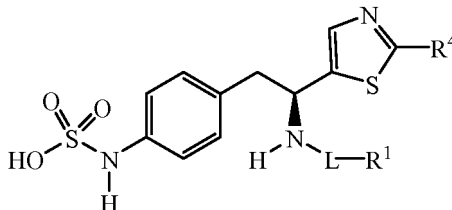
Preparación de ácido 4-[(S)-2-(3-bencilureido)-2-[2-(tiofen-2-il)thiazol-4-il]etil]fenilsulfámico (37): Se disuelve 1-bencil-3-[(S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)thiazol-4-il]etil]urea, 36, (0,445 g) en MeOH (10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p), y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (0,110 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo que se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa, proporcionando 0,080 g del producto deseado en forma de una sal de amonio.

30

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,61 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz), 7,58 (d, 1H,  $J = 6$  Hz), 7,33-7,22 (m, 4H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,09-6,94 (m, 6H), 5,16 (t, 1H,  $J = 6,6$  Hz), 4,13 (s, 2H), 3,14-3,11 (m, 2H).

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

5



en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{L}$  se definen con mayor detalle en el presente documento en la siguiente Tabla XVI.

10

TABLA XVI

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

(continuación)

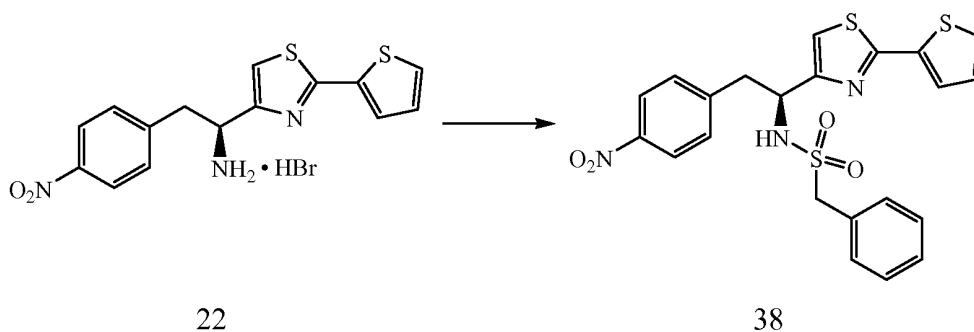
N.º	$\text{R}^4$	L	$\text{R}^1$
-----	--------------	---	--------------

P680	fenilo	-SO <sub>2</sub> -	4-acetamidofenilo
P681	tiofen-2-ilo	-SO <sub>2</sub> -	4-acetamidofenilo
P682	metilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo
P683	etilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo
P684	fenilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo
P685	tiofen-2-ilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo
P686	metilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(4-metilcarboxifenil)metilo
P687	etilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(4-metilcarboxifenil)metilo
P688	fenilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(4-metilcarboxifenil)metilo
P689	tiofen-2-ilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(4-metilcarboxifenil)metilo
P690	metilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(2-metiltiazol-4-il)metilo
P691	etilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(2-metiltiazol-4-il)metilo
P692	fenilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(2-metiltiazol-4-il)metilo
P693	tiofen-2-ilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(2-metiltiazol-4-il)metilo
P694	metilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo
P695	etilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo
P696	fenilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo
P697	tiofen-2-ilo	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	fenilo

Los compuestos englobados en la Categoría VIII de la presente divulgación se pueden preparar mediante el procedimiento resumido en el Esquema XV y descrito en el Ejemplo 16 que se presenta a continuación en el presente documento.

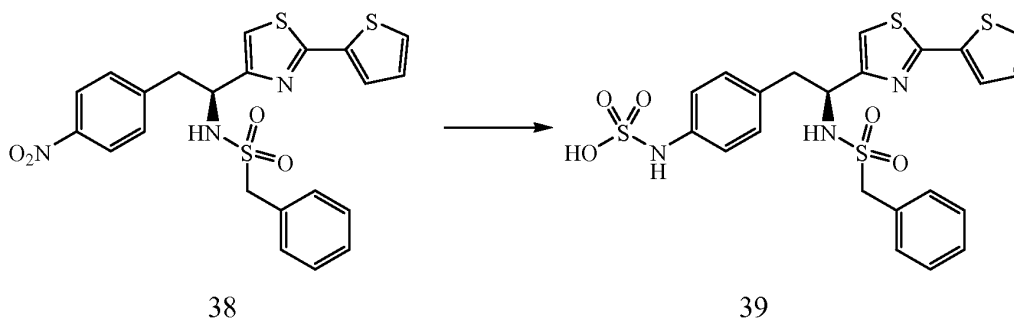
5

Esquema XV



10

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



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

**Ejemplo 16**

15

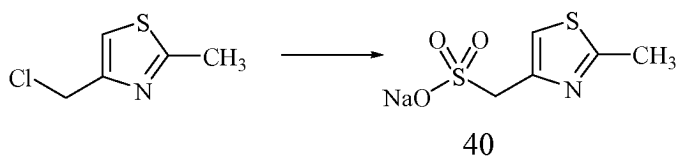
**Ácido {4-(S)-[2-fenilmetanosulfonilamin-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]fenil}sulfámico (39)**

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-iltiazol-4-il)etilamina, 8, (330 mg, 0,80 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) a 0 °C, se añade diisopropiletilamina (0,30 ml, 1,6 mmol), seguida 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> seguida de salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica sobre sílice, proporcionando 210 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

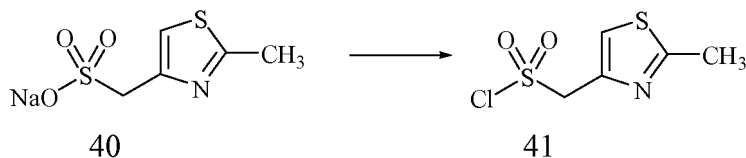
Preparación de ácido {4-(S)-[2-fenilmetanosulfonilamin-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]fenil}sulfámico (39): Se disuelve (S)-N-[2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]-1-fenilmetanosulfonamida, 38, (210 mg, 0,41 mmol) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p), y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (197 mg, 1,23 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo que se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de fase inversa, proporcionando 0,060 g del producto deseado en forma de una sal de amonio. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 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

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

#### Esquema XVI



Reactivos y condiciones: (a) Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O; microondas a 200 °C, 20 min.



Reactivos y condiciones: (b) PCl<sub>5</sub>, POCl<sub>3</sub>; 50 °C, 3 h.

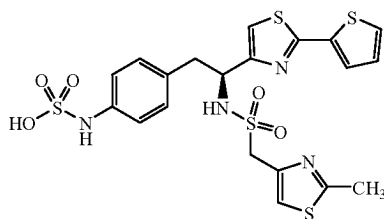
#### Ejemplo 17

##### Cloruro de (2-Metiltiazol-4-il)metanosulfonilo (41)

Preparación de (2-metiltiazol-4-il)metanosulfonato de sodio (40): Se disuelve 4-clorometil-2-metiltiazol (250 mg, 1,69 mmol) en H<sub>2</sub>O (2 ml) y se trata con sulfito de sodio (224 mg, 1,78 mmol). La mezcla de reacción se somete a irradiación de microondas durante 20 minutos a 200 °C. La mezcla de reacción se diluye con H<sub>2</sub>O (30 ml) y se lava con EtOAc (2 x 25 ml). La capa acuosa se concentra, proporcionando 0,368 g del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS ESI+ 194 (M+1, ácido libre).

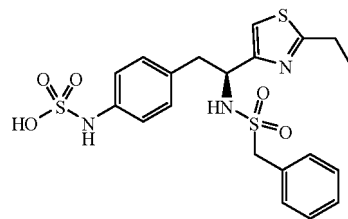
Preparación de cloruro de (2-metiltiazol-4-il)metanosulfonilo (41): Se disuelve (2-metiltiazol-4-il)metanosulfonato de sodio, 40, (357 mg, 1,66 mmol) en oxiclورو de fósforo (6 ml), y se trata con pentaclورو de fósforo (345 mg, 1,66 mmol). La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 3 horas, después se deja enfriar a temperatura ambiente. Se retira el disolvente a presión reducida, y se vuelve a disolver el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) y se lava con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se retira al vacío, proporcionando 0,095 g del producto deseado en forma de un aceite de color pardo. LC/MS ESI+ 211 (M+1). Los productos intermedios se obtienen con una pureza suficiente para ser elaborados de acuerdo con el Esquema IX sin la necesidad de una purificación adicional.



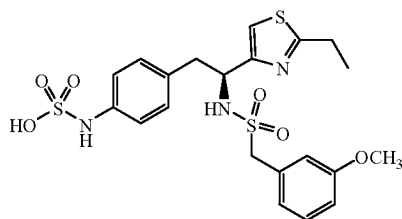


5 Ácido 4-((*S*)-2-((2-metiltiazol-4-il)metilsulfonamido)-2-[[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,71-7,66 (m, 2H), 7,27-7,10 (m, 7H), 4,87 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 4,30-4,16 (c, 2H,  $J = 13,2$  Hz), 3,34-3,13 (m, 2H), 2,70 (s, 3H).

Los siguientes son ejemplos no limitantes de compuestos englobados en la Categoría VIII de la presente divulgación.

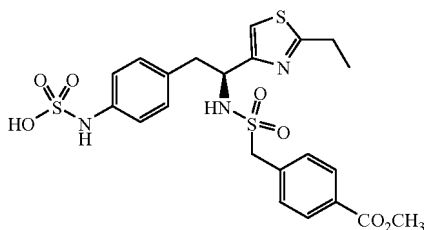


10 Ácido {4-(*S*)-[2-fenilmetanosulfonilamin-2-(2-etiltiazol-4-il)etil]fenil}-sulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,27-7,32 (m, 3H), 7,16-7,20 (m, 3H), 7,05-7,6 (m, 2H), 6,96 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 4,70 (t,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 3,91-4,02 (m, 2H), 2,95-3,18 (m, 4H), 1,41 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

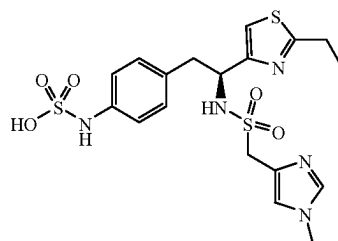


15 Ácido {4-(*S*)-[2-(3-metoxifenil)metanosulfonilamin-2-(2-etiltiazol-4-il)etil]fenil}sulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,20 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,94-7,08 (m, 4H), 6,88-6,94 (m, 3H), 6,75-6,80 (m, 1H), 4,67 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 3,90-4,0 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,95-3,16 (m, 4H), 1,40 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

20



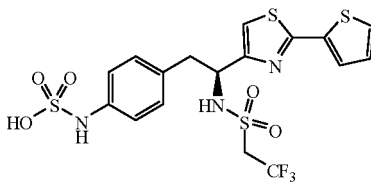
25 Éster metílico del ácido (*S*)-4-[[1-(2-etiltiazol-4-il)-2-(4-sulfoaminofenil)etilsulfamoil]metil]-benzoico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,90-7,94 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 3H), 6,97-7,00 (m, 2H), 4,71 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 3,95-4,08 (4, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,80-3,50 (m, 4H), 1,38-1,44 (m, 3H).



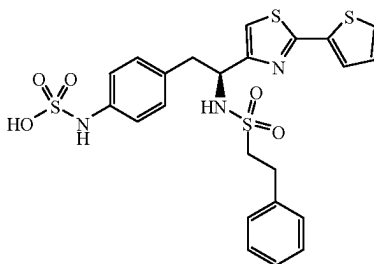
30 Ácido (*S*)-4-[[2-(2-etiltiazol-4-il)-2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamido)etil]fenil]sulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,54 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,92-7,00 (m, 4H), 4,62 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,98-3,14 (m, 3H),

ES 2 726 946 T3

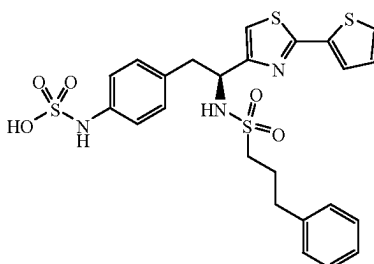
2,79 (dd,  $J = 9,3$  y  $15,0$  Hz, 1H), 1,39 (c,  $J = 7,5$  Hz, 3H).



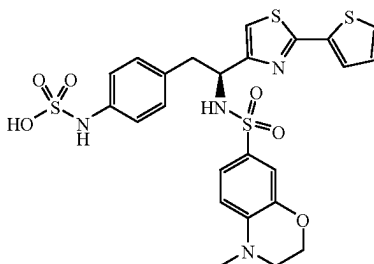
- 5 Ácido 4-((S)-2-[2-(2-tiofen-2-il)tiazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil) sulfonamido)-etil]fenil sulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,62-7,56 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,16-7,06 (m, 5H), 4,84 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,32-3,03 (m, 2H).



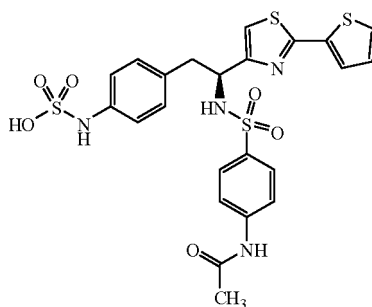
- 10 Ácido {4-(S)-[2-(feniletanosulfonilamin)-2-(2tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]-fenil} sulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,56-7,62 (m, 2H), 7,04-7,19 (m, 9H), 6,94-6,97 (m, 2H), 4,78 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,11 (dd,  $J = 13,5$  y  $7,8$  Hz, 1H), 2,78-2,87 (m, 4H).



- 15 Ácido {4-(S)-[3-(fenilpropanosulfonilamin)-2-(2tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]-fenil} sulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,56-7,62 (m, 2H), 6,99-7,17 (m, 10H), 4,72 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,21 (dd,  $J = 13,5$  y  $7,2$  Hz, 1H), 3,02 (dd,  $J = 13,5$  y  $7,2$  Hz, 1H), 2,39-2,64 (m, 4H), 1,65-1,86 (m, 2H).

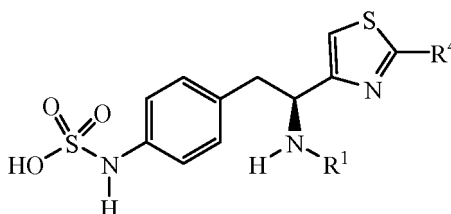


- 20  
25 Ácido (S)-{4-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-sulfonilamino)-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]fenil} sulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,53 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H) 7,48 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,93-6,88 (m, 3H), 6,75 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,61 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,20-4,08 (m, 2H), 3,14-3,00 (m, 4H), 2,69 (s, 3H).



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

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



10 en la que  $\text{R}^1$  es un heteroarilo sustituido o no sustituido y  $\text{R}^4$  es  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo lineal, ramificado o cíclico como se describe con mayor detalle en el presente documento, más adelante, en la Tabla XVII.

TABLA XVII

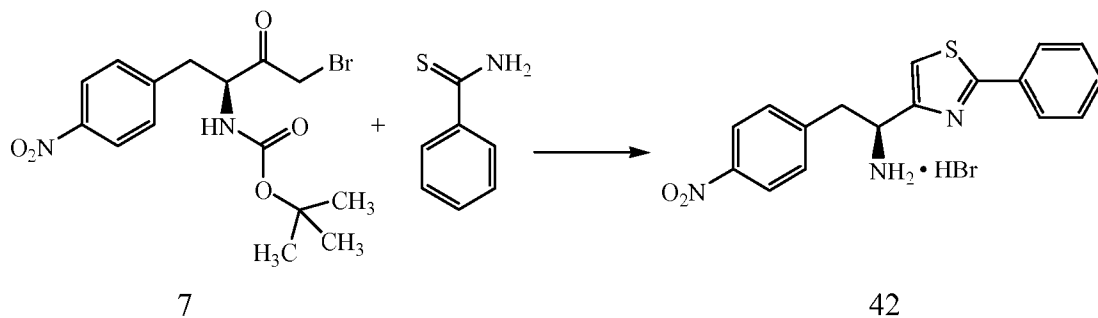
N.º	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>
Q698	-CH <sub>3</sub>	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
Q699	-CH <sub>3</sub>	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo
Q700	-CH <sub>3</sub>	5-[1-N-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-H-indol-3-il]oxazol-2-ilo
Q701	-CH <sub>3</sub>	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
Q702	-CH <sub>3</sub>	5-[(S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-feniletíl]oxazol-2-ilo
Q703	-CH <sub>3</sub>	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo
Q704	-CH <sub>3</sub>	5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo
Q705	-CH <sub>3</sub>	5-(4-fenil)oxazol-2-ilo
Q706	-CH <sub>3</sub>	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo
Q707	-CH <sub>3</sub>	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
Q708	-CH <sub>3</sub>	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
Q709	-CH <sub>3</sub>	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo
Q710	-CH <sub>3</sub>	5-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilo
Q711	-CH <sub>3</sub>	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
Q712	-CH <sub>3</sub>	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
Q713	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
Q714	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo
Q715	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-[1-N-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-H-indol-3-il]oxazol-2-ilo
Q716	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
Q717	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-[(S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-feniletíl]oxazol-2-ilo
Q718	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo
Q719	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilo
Q720	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-(4-fenil)oxazol-2-ilo
Q721	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilo
Q722	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo

(continuación)

N.º	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>
Q723	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo
Q724	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilo
Q725	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilo
Q726	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilo
Q727	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	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-N-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-H-indol-3-il]oxazol-2-ilo
Q731	ciclopropilo	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
Q732	ciclopropilo	5-[(S)-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
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

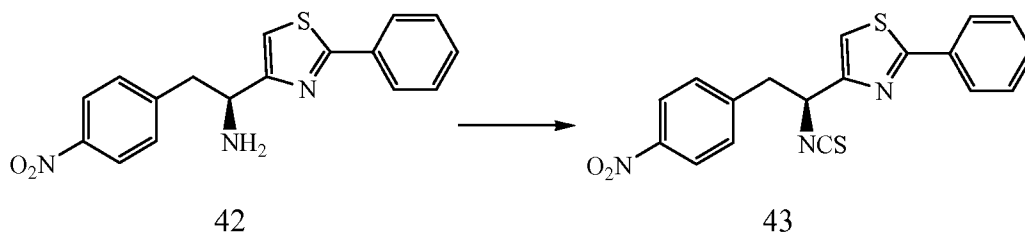
Los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la Categoría IX que comprenden una unidad de tiazol-4-ilo sustituida o no sustituida para R<sup>1</sup> se pueden preparar mediante el procedimiento resumido en el Esquema XVII y descrito en el presente documento a continuación en el Ejemplo 18.

Esquema XVII



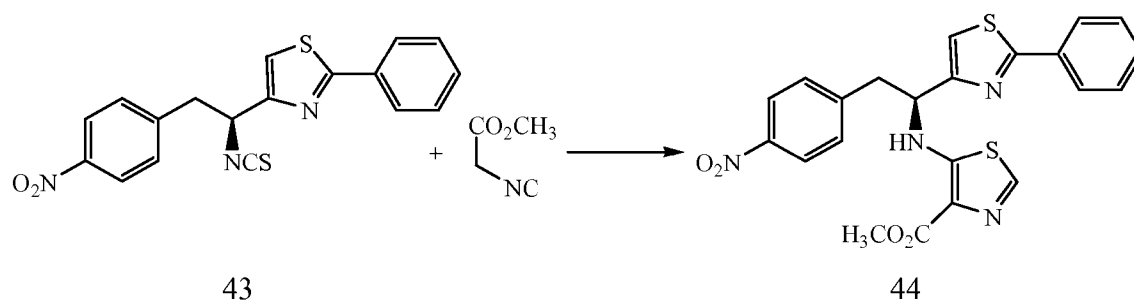
10

Reactivos y condiciones: (a) CH<sub>3</sub>CN, reflujo; 24 h.

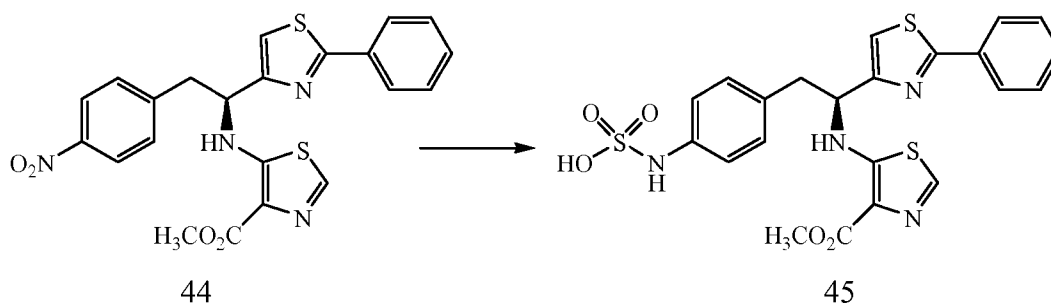


15

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



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



Reactivos y condiciones: (d) (i) SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, EtOH; reflujo, 4 horas (ii) SO<sub>3</sub>-piridina, NH<sub>4</sub>OH.

Reactivos y condiciones: (d) (i) SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, EtOH; reflujo, 4 horas (ii) SO<sub>3</sub>-piridina, NH<sub>4</sub>OH.

### Ejemplo 18

#### Ácido (S)-4-(2-(2-feniltiazol-4-il)2-(4-(metoxycarbonil)thiazol-5-ilamino)etil)fenilsulfámico (45)

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 (*S*-*tert*-butílico, 7, (1,62 g, 4,17 mmol) y tiobenzamida (0,63 g, 4,60 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade éter dietílico (50 ml) a la solución. El precipitado que se forma se recoge por filtración. El sólido se seca al vacío, proporcionando 1,2 g (67 % de rendimiento) del producto deseado. LC/MS ESI+ 326 (M+1).

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<sub>3</sub> (716 mg, 7,16 mmol) en H<sub>2</sub>O (2 ml), se añade CCl<sub>4</sub> (3 ml), seguido de tiofosgeno (0,28 ml, 3,58 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas después se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran al vacío, proporcionando un residuo que se purifica sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando 480 mg (73 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,97-7,99 (m, 2H), 7,43-7,50 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,40-5,95 (m, 1H), 3,60 (dd, J = 13,8 y 6,0 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 13,8 y 6,0 Hz).

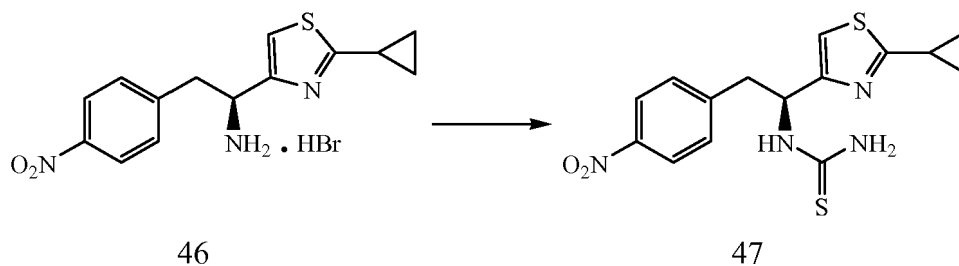
Preparación de 5-[1-(2-feniltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)-etilamino]tiazol-4-carboxilato (*S*)-metílico (44): A una suspensión de *tert*-butoxido de potasio (89 mg, 0,75 mmol) en THF (3 ml), se añade isocianoacetato de metilo (65 μl, 0,68 mmol) seguido de (S)-2-fenil-4-(1-isotiocianato-2-(4-nitrofenil)etil)tiazol, 43, (250 mg, 0,68 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas luego se vierte en solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, y se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran al vacío. El residuo en bruto se purifica sobre sílice, proporcionando 323 mg (~ 100 % de rendimiento) del producto deseado en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09-8,13 (m, 2H), 7,95-7,98 (m, 3H), 7,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 3H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,96 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 4,71-4,78 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,60 (dd, J = 13,8 y 6,0 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 13,8 y 6,0 Hz, 1H).

Preparación de ácido (S)-4-(2-(2-feniltiazol-4-il)2-(4-(metoxycarbonil)thiazol-5-ilamino)etil)fenilsulfámico (45): Se disuelven (S)-metil 5-[1-(2-feniltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)-etilamino]tiazol-4-carboxilato, 44, (323 mg, 0,68 mmol) y cloruro de estaño (II) (612 mg, 2,72 mmol) en EtOH, y se lleva la solución a reflujo. Se retira el disolvente al vacío y el residuo resultante se disuelve en EtOAc. Se añade una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la solución se agita durante 1 hora. Se separa la capa orgánica y se extrae la capa acuosa dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas

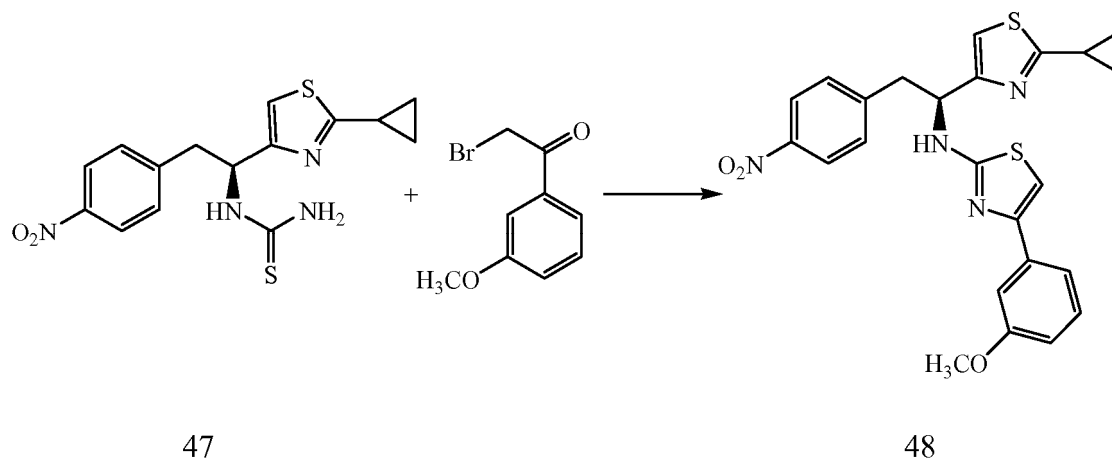
se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se concentran, obteniéndose un residuo que se disuelve en piridina (10 ml) y se trata con  $\text{SO}_3$ -piridina (130 mg, 0,82 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo que se añade una solución al 7 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de fase inversa, proporcionando 0,071 g del producto deseado en forma de la sal de amonio. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,97-8,00 (m, 3H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,03-7,13 (m, 4H), 4,74 (t,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,28-3,42 (m, 2H).

Los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la Categoría IX que comprenden una unidad de tiazol-2-ilo sustituida o no sustituida para  $\text{R}^1$  se pueden preparar mediante el procedimiento resumido en el Esquema XVIII y descrito en el presente documento a continuación en el Ejemplo 19. El producto intermedio 46 puede prepararse de acuerdo con el Esquema II y Ejemplo 2 mediante la sustitución de la amida de ácido tifen-2-carbotioico con amida de ácido ciclopropano-carbotioico.

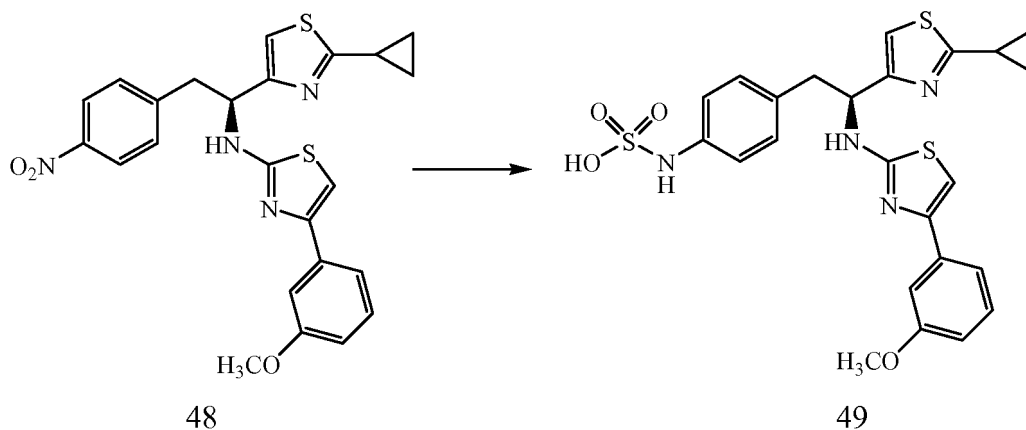
## Esquema XVIII



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



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



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

## Ejemplo 19

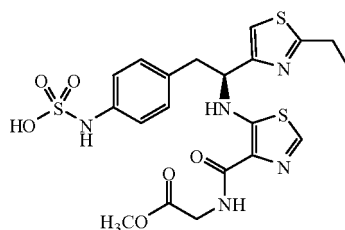
**Ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-[4-(3-metoxifenil)tiazol-2-ilamino]etil}fenilsulfámico (50)**

- 5 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)etan-amina, 32, (4,04 g, 10,9 mmol) y CaCO<sub>3</sub> (2,18 g, 21,8 mmol) en CCl<sub>4</sub>/agua (25 ml/20 ml), se añade tiofosgeno (1,5 g, 13,1 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas después se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran al vacío, obteniéndose un residuo que posteriormente se trata con amoníaco (0,5 M en 1,4-dioxano, 120 ml) que se purifica sobre sílice, proporcionando 2,90 g del producto deseado en forma de un sólido marrón rojizo. LC/MS ESI-347 (M-1).

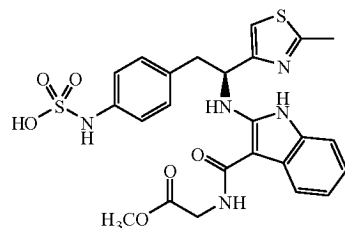
- 15 Preparación de (S)-4-(3-metoxibencil)-N-((1-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil)tiazol-2-amina (48): Se combinan (S)-1-(1-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil)-tiourea, 47, (350 mg, 1,00 mmol) y 2-bromo-3'-metoxiacetofenona (253 mg, 1,10 mmol) en 3 ml de CH<sub>3</sub>CN y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

- 20 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 en una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en 5 ml de piridina y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (114 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, tras lo que se añaden 10 ml de una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de fase inversa, proporcionando 0,033 g del producto deseado en forma de una sal de amonio. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 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).

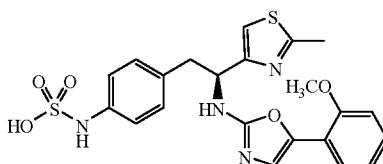
- 30 Los siguientes son ejemplos no limitantes de compuestos englobados en el primer aspecto de la Categoría IX.



- 35 Ácido (S)-4-(2-(4-((2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil)tiazol-5-ilamino)2-(2-etiltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 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).

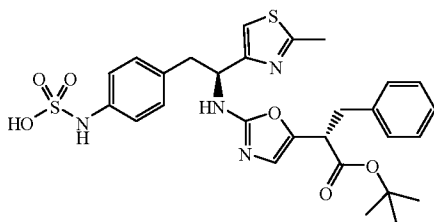


- 40 Ácido (S)-4-(2-(5-[1-N-(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]-1-H-indol-3-il]oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18-7,29 (m, 4H), 7,02-7,16 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 5,04-5,09 (m, 1H), 4,85 (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).



45

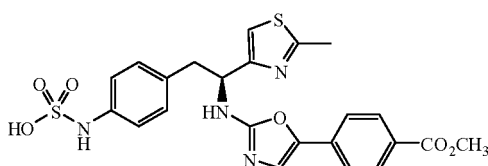
Ácido 4-((S)-2-(5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,52 (dd,  $J = 7,5$  y  $1,2$  Hz, 1H), 6,95-7,24 (m, 10H), 5,04-5,09 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,26 (dd,  $J = 13,8$  y  $8,4$  Hz, 1H), 3,10 (dd,  $J = 13,8$  y  $8,4$  Hz, 1H), 2,72 (s, 3H).



5

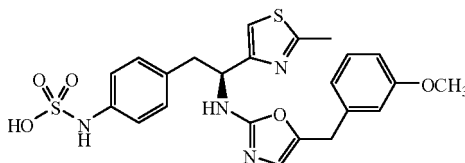
Ácido 4-((S)-2-(5-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-feniletil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,03-7,27 (m, 10 H), 6,50 (s, 1H), 4,95-5,00 (m, 1H), 4,76 (t,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 3,22 (dd,  $J = 14,1$  y  $6,9$  Hz, 1H),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

10



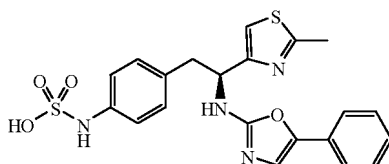
Ácido (S)-{4-[2-[5-(4-metoxicarbonil)fenil]oxazol-2-ilamino]-2-(2-metiltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,99 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,56-7,59 (m, 2H), 7,23-7,24 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 4H), 6,83 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 5,08 (t,  $J = 6,0$  Hz,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

15



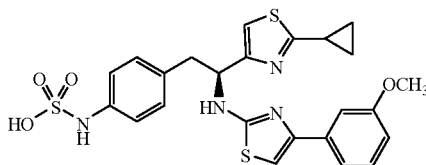
Ácido (S)-4-[2-(5-(3-metoxibencil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,03-7,28 (m, 8H), 6,79-6,83 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,99-5,06 (m, 2H), 4,41 (d,  $J = 2,1$  Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,27-3,37 (m, 1H), 3,03-3,15 (m, 1H),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

20



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

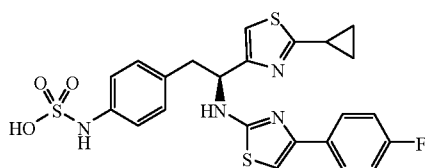
25



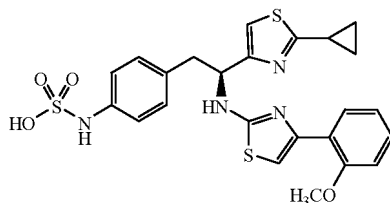
30

Ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-(3-metoxifenil)thiazol-2-ilamino)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,33-7,22 (m, 3H), 7,10-6,97 (m, 5H), 6,84-6,80 (m, 2H), 5,02 (t, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 3,82 (s, 1H), 3,18 (c, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 2,36 (c, 1H,  $J = 4,6$  Hz), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,04-0,99 (m, 2H).

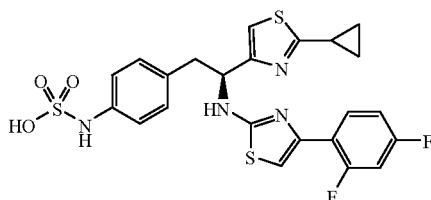




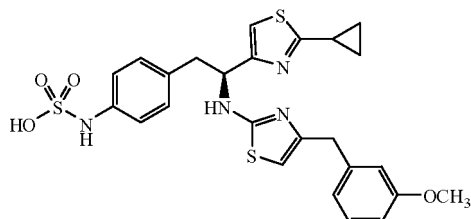
- 5 Ácido (S)-4-(2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,79-7,74 (m, 2H), 7,14-7,03 (m, 7H), 7,21 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,08 (t, 1H,  $J = 6,6$  Hz), 3,29-3,12 (m, 2H), 2,40 (c, 2,40,  $J = 5,1$  Hz), 1,23-1,18 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 2H).



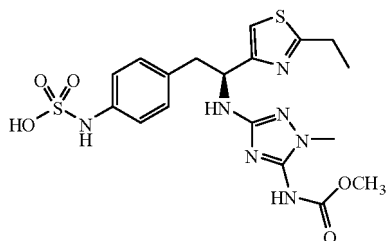
- 10 Ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilamino)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,89-7,87 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,28 (t, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 7,10-6,96 (m, 8H), 5,03 (t, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 3,90 (s, 1H), 3,19 (c,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



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

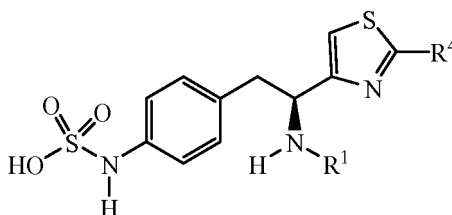


- 20 Ácido (S)-4-(2-(4-(3-metoxibencil)tiazol-2-ilamino)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,22-7,17 (m, 3H), 7,09-6,97 (m, 5H), 6,78-6,66 (m, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,20-3,07 (m, 2H), 2,35 (c, 1H,  $J = 4,8$  Hz),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



- 25 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: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  6,97-7,08 (m, 5H), 3,71 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,15 (dd,  $J = 13,5$  y 6,3 Hz, 1H), 3,02-3,07 (m, 3H), 1,40 (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H).

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



en la que R<sup>1</sup> es un heteroarilo sustituido o no sustituido y R<sup>4</sup> es fenilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido según lo descrito con mayor detalle a continuación en el presente documento en la Tabla XVIII.

5

TABLE XVIII

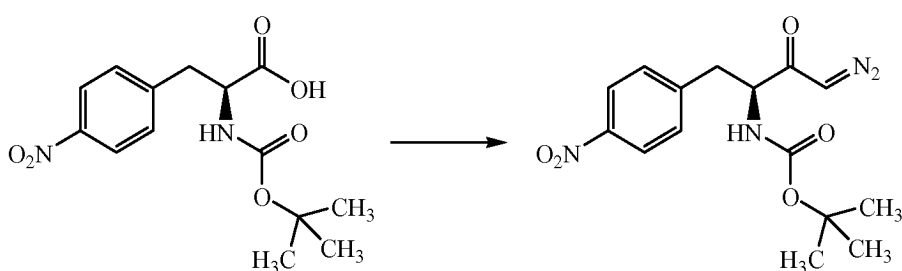
N.º	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>
R743	fenilo	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
R744	fenilo	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo
R745	fenilo	5-[1-N-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-H-indol-3-il]oxazol-2-ilo
R746	fenilo	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
R747	fenilo	5-[(S)-1-( <i>tert</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-ilo
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>tert</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
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-N-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-H-indol-3-il]oxazol-2-ilo
R776	ciclopropilo	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
R777	ciclopropilo	5-[(S)-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

(continuación)

N.º	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>
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 una unidad de tiazol-4-ilo sustituida o no sustituida para R<sup>1</sup> se pueden preparar mediante el procedimiento resumido en los Esquemas XIX, XX y XXI, y descrito en el presente documento a continuación en Ejemplos 20, 21 y 22.

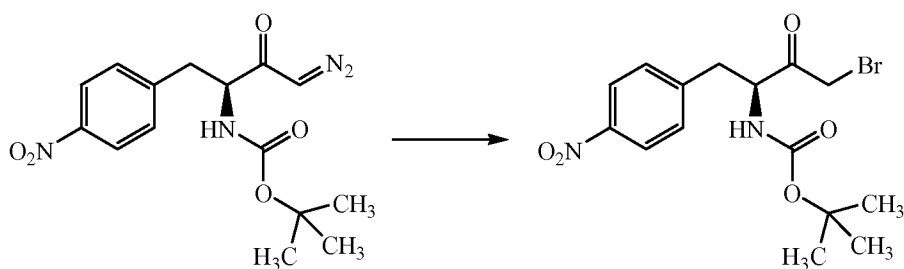
## Esquema XIX



50

10

Reactivos y condiciones: (a)(i) (*iso*-butil)OCOCl, Et<sub>3</sub>N, THF; 0 °C, 20 min.  
(ii) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>; 0 °C hasta la temp. ambiente durante 3 horas.

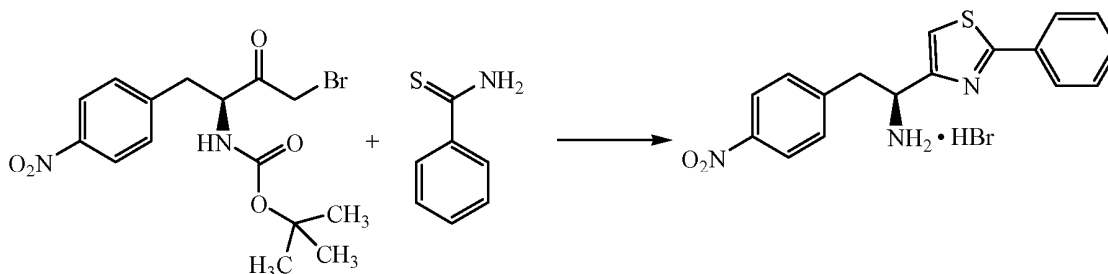


50

51

15

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

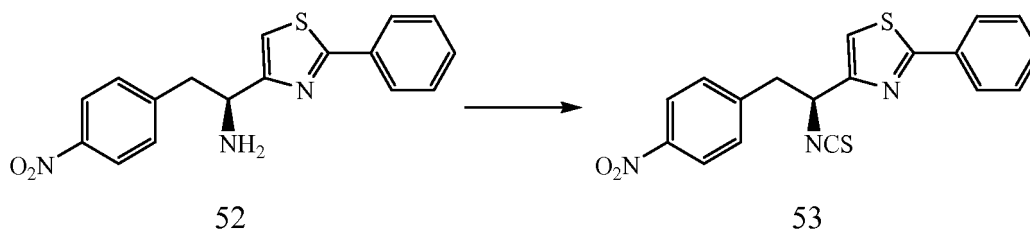


52

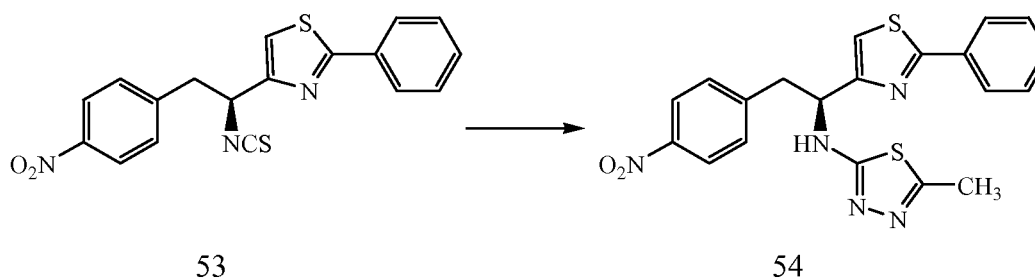
51

20

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

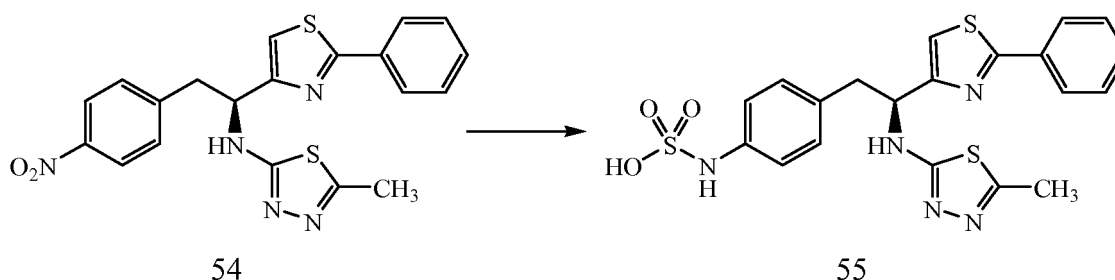


Reactivos y condiciones: (d) tiofosgeno, CaCO<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O; ta, 18 h.



5

Reactivos y condiciones: (e)(i) CH<sub>3</sub>C(O)NHNH<sub>2</sub>, EtOH; reflujo, 2 h. (ii) POCl<sub>3</sub>, ta 18 h; 50 °C 2 h.



10

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

### Ejemplo 20

#### 15 **Ácido (S)-4-(2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico (55)**

Preparación de éster *terc*-butilico de 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 añade gota a gota trietilamina (0,61 ml, 4,4 mmol), seguida de cloroformiato de *iso*-butilo (0,57 ml, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 20 minutos luego 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica sobre sílice (hexano/EtOAc 2:1), proporcionando 1,1 g (82 % de rendimiento) del producto deseado en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,25 (dd, *J* = 13,8 y 6,6, 1H), 3,06 (dd, *J* = 13,5 y 6,9 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H).

Preparación de éster *terc*-butilico de ácido [3-bromo-1-(4-nitro-bencil)-2-oxo-propil]-carbámico (51): A una solución a 0 °C de éster *terc*-butilico de ácido [3-diazo-1-(4-nitro-bencil)-2-oxo-propil]-carbámico, 50, (0,350 g, 1,04 mmol) en THF (5 ml), se añade gota a gota solución ac. al 48 % de HBr (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 solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran al vacío, proporcionando 0,400 g del producto deseado que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,80 (c, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

Preparación de sal bromhidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etanamina (52): Una mezcla de éster *terc*-

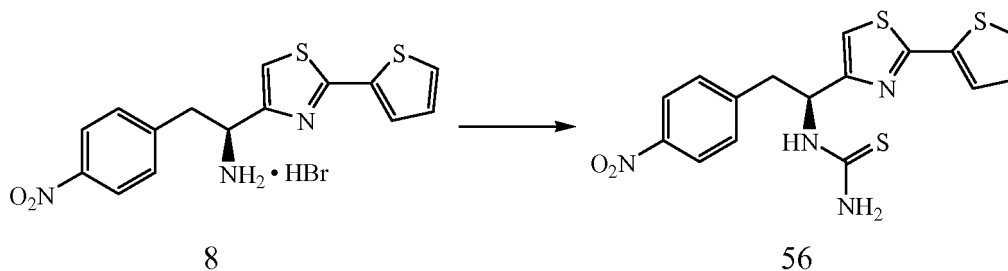
butílico de ácido [3-bromo-1-(4-nitro-bencil)-2-oxo-propil]-carbámico, 51, (1,62 g, 4,17 mmol) y benzotioamida (0,630 g, 4,59 mmol), en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade éter dietílico (50 ml) a la solución, y se recoge el precipitado que se forma por filtración. El sólido se seca al vacío, proporcionando 1,059 g (63 %) del producto deseado. ESI+MS 326 (M+1).

5 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 CaCO<sub>3</sub> (1 g, 10 mmol) en CCl<sub>4</sub>/agua (10:7,5 ml), se añade tiofosgeno (0,46 ml, 6 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas después se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran al vacío, proporcionando un residuo que se purifica sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando 1,71 g (93 % de rendimiento) del producto deseado. ESI+MS 368 (M+1).

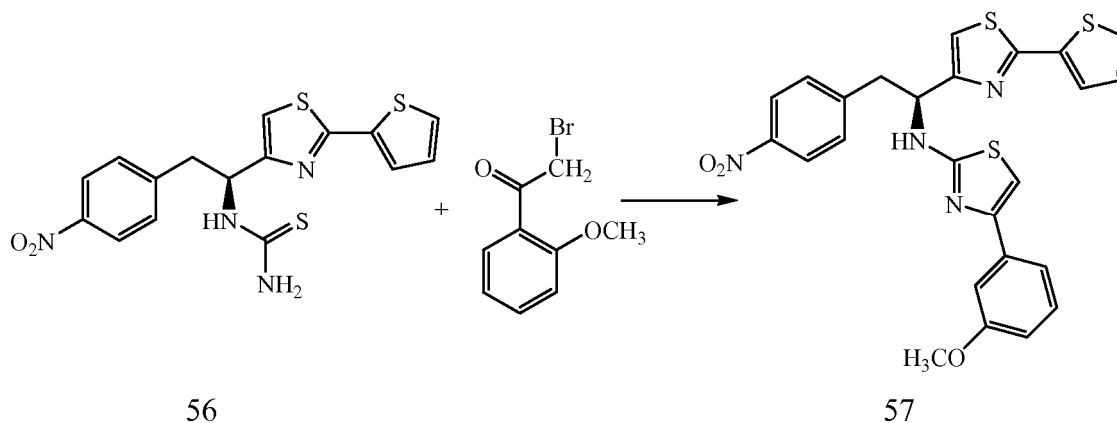
15 Preparación de (S)-5-metil-N-[2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina (54): Una solución de (S)-4-[1-isotiocianato-2-(4-nitrofenil)-etil]-2-feniltiazol, 53, (332 mg, 0,876 mmol) y acético hidrazida (65 mg, 0,876 mmol) en EtOH (5 ml) se calienta a reflujo durante 2 horas. El disolvente se retira a presión reducida, el residuo se disuelve en POCl<sub>3</sub> (3 ml) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, tras lo que la solución se calienta hasta 50 °C durante 2 horas. El disolvente se retira al vacío, y el residuo se disuelve en EtOAc (40 ml) y la solución resultante se trata con NaOH 1 N hasta que el pH permanece a aproximadamente 8. La solución se extrae con EtOAc. Las capas acuosas combinadas se lavan con EtOAc, las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran al vacío, proporcionando 0,345 g (93 % de rendimiento) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,91 (m, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 5,23 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,49 (s, 3H). ESI+MS 424 (M+1).

25 Preparación de ácido (S)-4-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico (55): Se añade (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), Pd/C (50 mg, 10% p/p), y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno hasta que se considera que la reacción se ha completado. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (4 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (0,304 g, 1,91 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo que se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH (50 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativa, proporcionando 0,052 g (11 % de rendimiento) del producto deseado en forma de la sal de amonio. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,00-7,97 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,11-7,04 (c, 4H, J = 9,0 Hz), 5,18 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 3,34-3,22 (m, 2H), 2,50 (s, 3H). ESI-MS 472 (M-1).

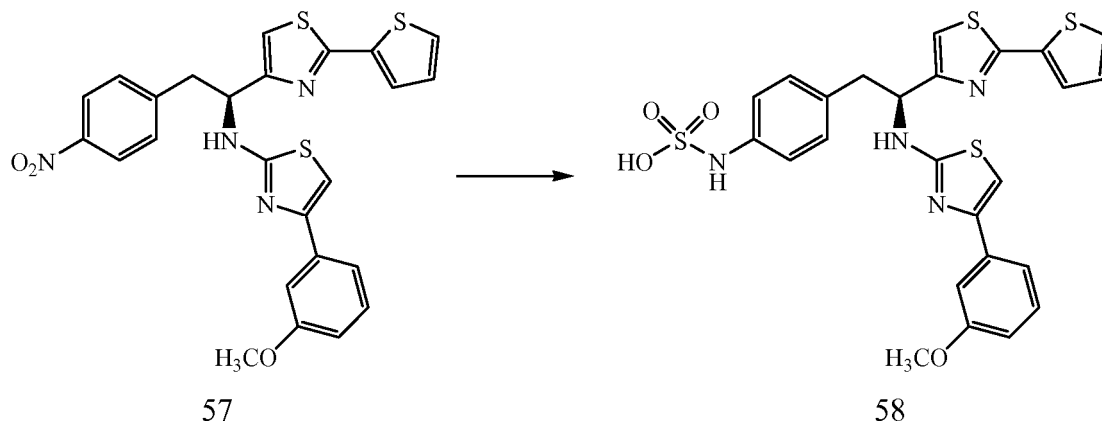
35 **Esquema XX**



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



Reactivos y condiciones: (b) CH<sub>3</sub>CN, reflujo, 5 horas



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

### Ejemplo 21

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

10

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<sub>3</sub> (0,597 g, 5,96 mmol) en CCl<sub>4</sub>/agua (10 ml/5 ml), se añade tiosfogeno (0,412 g, 3,58 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas después se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran al vacío, obteniéndose 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, proporcionando 0,490 g del producto deseado en forma de un sólido marrón rojizo. ESI+ MS 399 (M+1).

15

20

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), proporcionando 0,221 g del producto en forma de un sólido de color amarillo. ESI+ MS 521 (M+1).

25

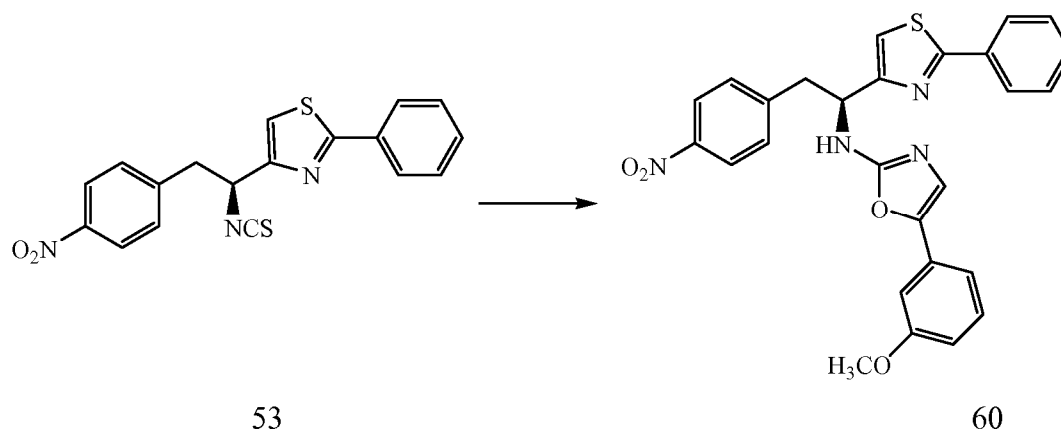
30

Preparación del 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 en una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en 6 ml de piridina y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (140 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, tras lo que se añaden 10 ml de una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de fase inversa, proporcionando 0,033 g del producto deseado en forma de una sal de amonio. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,96-7,93 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,18-6,95 (m, 9H), 5,15 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 3,90 (s, 3H), 3,35-3,24 (m, 2H).

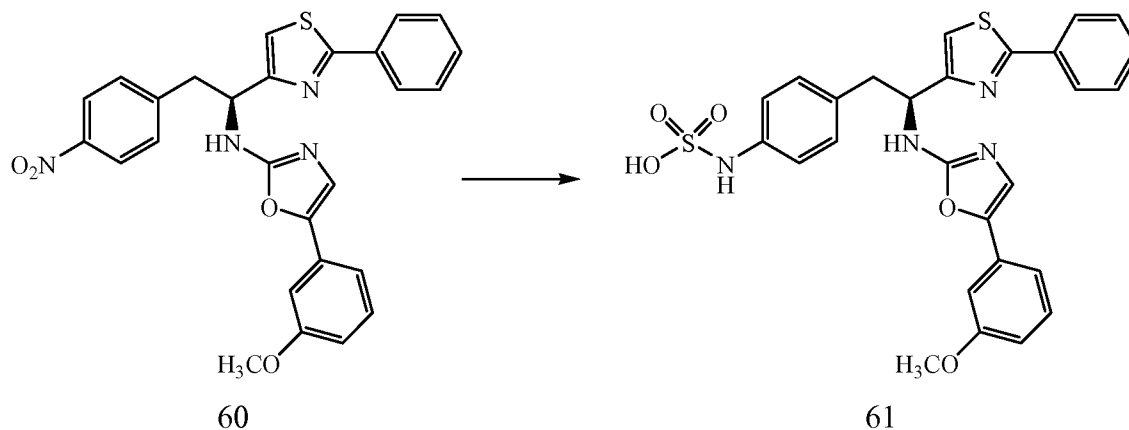
35

Los compuestos de acuerdo con el segundo aspecto de la Categoría IX que comprenden una unidad de oxazol-2-ilo sustituida o no sustituida para R<sup>1</sup> se pueden preparar mediante el procedimiento resumido en el Esquema XXI y descrito en el presente documento a continuación en el Ejemplo 22. El producto intermedio 39 puede prepararse de acuerdo con el Esquema XVII y el Ejemplo 18.

Esquema XXI



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



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

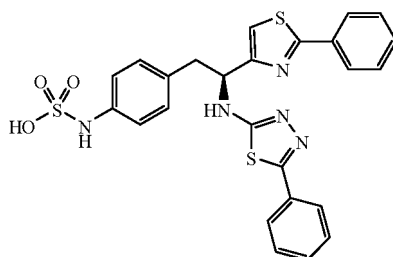
## Ejemplo 22

### Ácido 4-1((S)-2-[5-(3-metoxifenil)oxazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico (61)

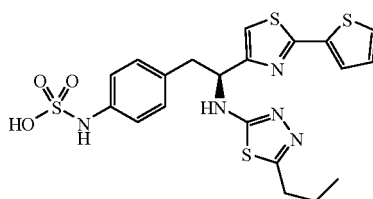
15 Preparación de [5-(3-metoxifenil)oxazol-2-il]-[2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il) etil]amina (60): Una mezcla de (S)-4-(isotiocianato-2-(4-nitrofenil)etil)-2-feniltiazol, 53, (300 mg, 0,81 mmol), 1-azido-1-(3-metoxifenil)etanona (382 mg, 2,0 mmol) y PPh<sub>3</sub> (0,8 g, unido al polímero, ~3 mmol/g) en dioxano (6 ml) se calienta a 90 °C durante 20 minutos. Se enfría la solución de reacción a temperatura ambiente y el disolvente se retira al vacío, y el residuo resultante se purifica sobre sílice, proporcionando 300 mg (74 % de rendimiento) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,92-7,99 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 3H), 7,22-7,27 (m, 3H), 6,69-7,03 (m, 4H), 6,75-6,78 (m, 1H), 5,26 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 4H), 3,42-3,45 (m, 2H).

25 Preparación de ácido 4-1((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 en una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (10 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (190 mg, 1,2 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo que se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de fase inversa, proporcionando 30 0,042 g del producto deseado en forma de una sal de amonio. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,46-7,50 (m, 3H), 7,23-7,29 (m, 3H), 7,04-7,12 (m, 6H), 6,78 (dd, J = 8,4 y 2,4 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,29-3,39 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 13,8 y 8,1 Hz, 1H).

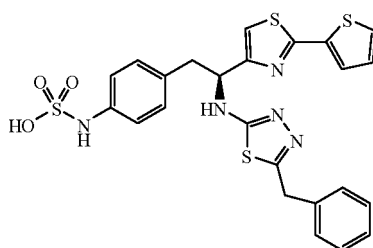
35 Los siguientes son ejemplos no limitantes del segundo aspecto de la Categoría IX de la presente divulgación.



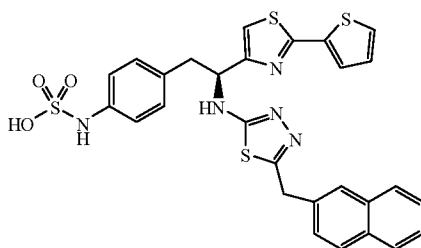
- 5 Ácido (S)-4-(2-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)-fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,97-7,94 (m, 2H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 6H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 4H), 5,29 (t, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 3,35-3,26 (m, 2H).



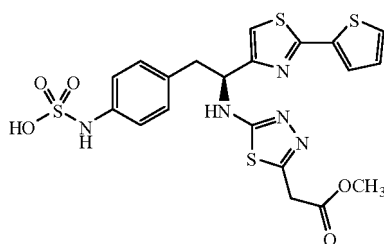
- 10 Ácido 4-((S)-2-(5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,59-7,54 (m, 2H), 7,17-7,03 (m, 6H), 5,13 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 3,32-3,13 (m, 2H), 2,81 (t, 2H,  $J = 7,4$  Hz), 1,76-1,63 (h, 6H,  $J = 7,4$  Hz), 0,97 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz).



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



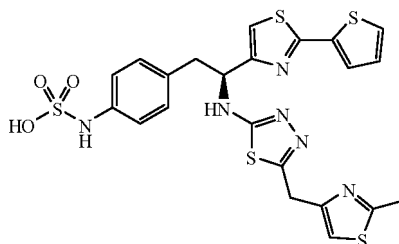
- 20 Ácido 4-((S)-2-(5-(naftalen-1-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,08-8,05 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,55-7,43 (m, 6H), 7,11-7,00 (m, 6H), 5,08 (t, 1H,  $J = 7,1$  Hz), 4,63 (s, 2H),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



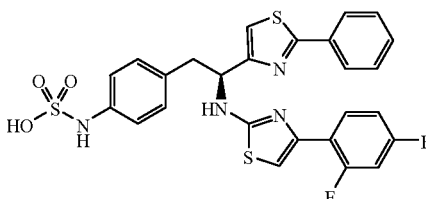
- 25 Ácido 4-((S)-2-(5-((metoxicarbonil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,48-7,44 (m, 2H), 7,03-6,92 (m, 6H), 5,02 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 4,30 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,22-3,02



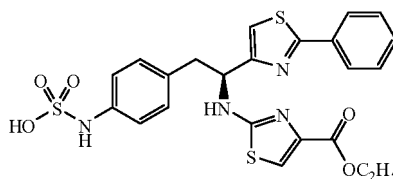
(m, 2H).



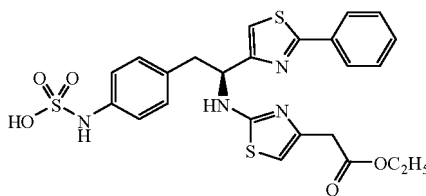
- 5 Ácido 4-((*S*)-2-(5-((2-metilthiazol-4-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)thiazol-4-il)etil)fenilsulfámico:  $^1\text{H}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  7,60-7,56 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,15-7,12 (m, 2H), 7,09-7,03 (c, 4H,  $J = 8,7$  Hz), 5,14 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 4,28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



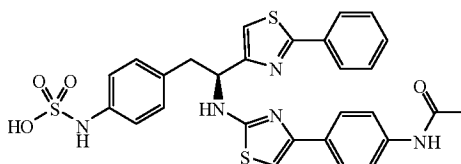
- 10 Ácido 4-((*S*)-2-[4-(2,4-difluorofenil)thiazol-2-ilamino]-2-[2-(tiofen-2-il)thiazol-4-il]etil)fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,06-8,02 (c, 1H,  $J = 6,8$  Hz), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 6H), 7,01-6,88 (m, 4H), 5,20 (t, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 3,36-3,17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



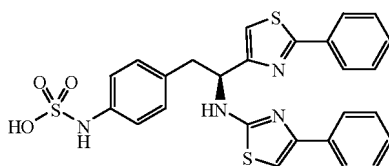
- 15 Ácido (*S*)-4-{2-[4-(etoxicarbonil)thiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,02-7,99 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (s, 4H), 5,26 (t, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 4,35-4,28 (c, 2H,  $J = 6,9$  Hz), 3,38-3,18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



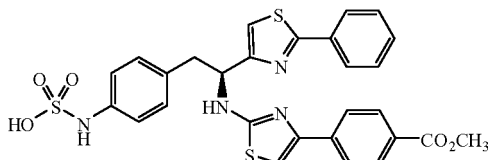
- 25 Ácido (*S*)-4-{2-[4-(2-etoxi-2-oxoetil)thiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,96 (m, 2H), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,10-7,04 (m, 4H), 6,37 (s, 1H), 5,09 (t, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 4,17-4,10 (c, 2H,  $J =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



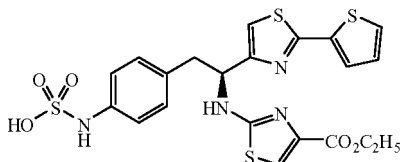
- 30 Ácido (*S*)-4-{2-[4-(4-acetamidofenil)thiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,11 (m, 2H), 7,82-7,80 (m, 2H), 7,71-7,61 (m, 6H), 7,40 (s, 1H), 7,23 (s, 4H), 5,32 (t, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 3,51-3,35 (m, 2H), 2,28 (s,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



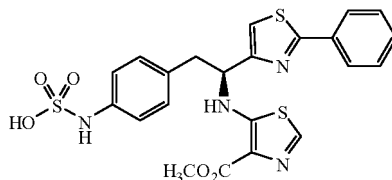
5 Ácido (S)-4-[2-(4-feniltiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,03-7,99 (m, 2H), 7,75-7,72 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,53-7,48 (m, 3H), 7,42 (m, 4H), 7,12 (s, 4H), 6,86 (s, 1H), 5,23 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 3,40-3,27 (m, 2H).



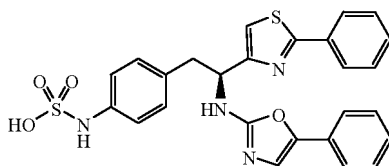
10 Ácido (S)-4-[2-[4-(4-(metoxicarbonil)fenil)tiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,04-8,00 (m, 4H), 7,92-7,89 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz), 7,53-7,49 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (s, 4H), 7,05 (s, 1H), 5,28 (t, 1H,  $J =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



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

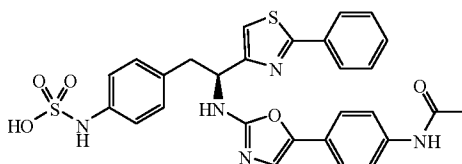


20 Ácido (S)-4-[2-(4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,97-8,00 (m, 3H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,03-7,13 (m, 4H), 4,74 (t,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,28-3,42 (m, 2H).

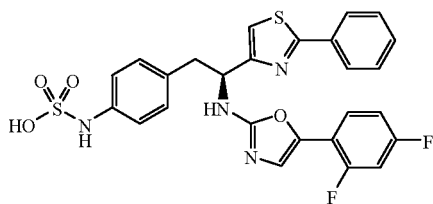


25 Ácido (S)-4-[2-(5-feniloxazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,94-7,96 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 5H), 7,32 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,19 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,12 (s, 4H), 7,05 (s, 1H), 5,15 (t,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 3,34 (dd,  $J = 14,1$  y 8,4 Hz, 1H), 3,18 (dd,  $J = 14,1$  y 8,4 Hz, 1H).

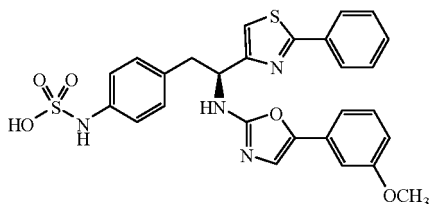
30 Ácido (S)-4-[2-[5-(4-acetamidofenil)oxazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,92-7,94 (m, 2H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,39-7,50 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 7,12 (s, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,14 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,13-3,38 (m, 2H), 2,11 (s, 3H).



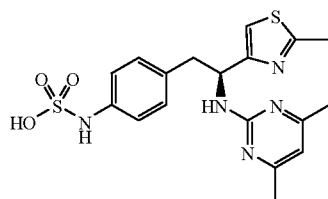
35 Ácido (S)-4-[2-[5-(4-acetamidofenil)oxazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,92-7,94 (m, 2H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,39-7,50 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 7,12 (s, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,14 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,13-3,38 (m, 2H), 2,11 (s, 3H).



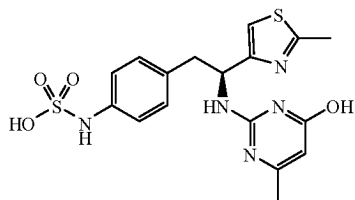
- 5 Ácido 4-((S)-2-(5-(2,4-difluorofenil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,97-7,99 (m, 2H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (s, 4H), 6,97-7,06 (m, 3H), 5,15-5,20 (m, 1H), 3,28-3,40 (m, 1H), 3,20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



- 10 Ácido 4-((S)-2-[5-(3-metoxifenil)oxazol-2-ilamino]-2-[(2-tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 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).

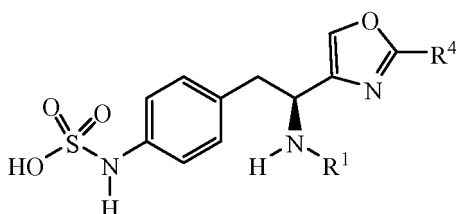


- 15 Ácido (S)-4-[2-(4,6-dimetilpirimidin-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,00-7,10 (m, 5H), 6,44 (s, 1H), 5,50 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,04-3,22 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).



- 20 Ácido (S)-4-[2-(4-hidroxi-6-metilpirimidina-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 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).

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



en la que R<sup>1</sup> es heteroarilo y R<sup>4</sup> se describe con mayor detalle en el presente documento en la siguiente Tabla XIX.

30

TABLE XIX

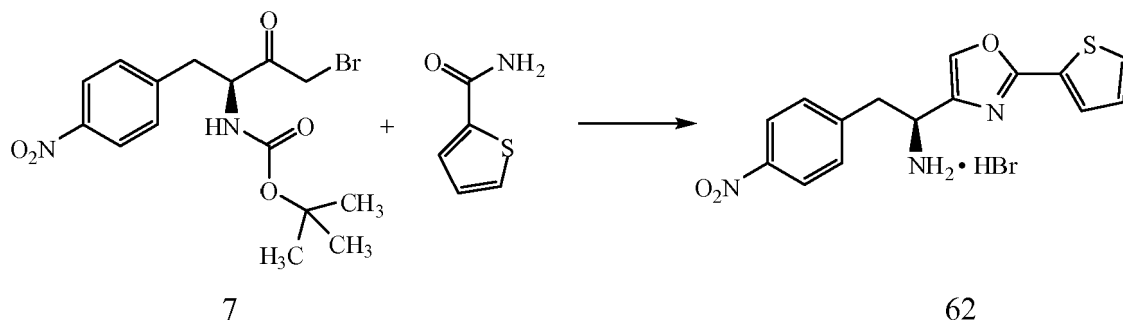
N.º	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>
S788	fenilo	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilo
S789	fenilo	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-ilo

(continuación)

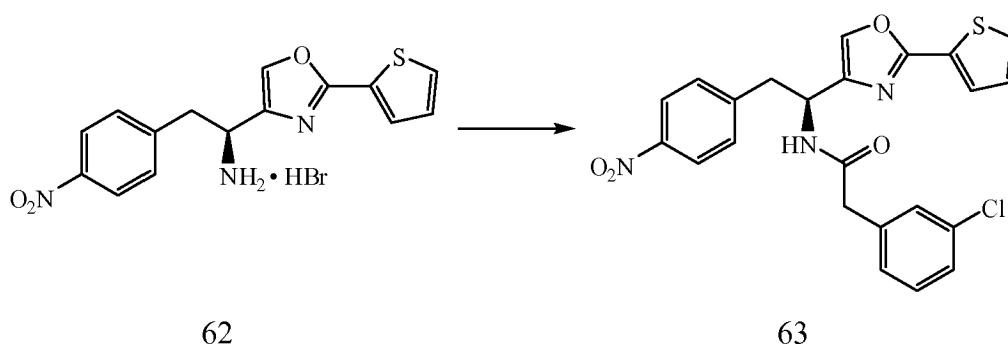
N.º	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>
S790	fenilo	5-[1- <i>N</i> -(2-metoxi-2-oxoetil)-1- <i>H</i> -indol-3-il]oxazol-2-ilo
S791	fenilo	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-ilo
S792	fenilo	5-[( <i>S</i> )-1-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-ilo
S793	fenilo	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-ilo
S794	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
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
S8007	tiofen-2-ilo	5-[( <i>S</i> )-11-( <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 se pueden preparar mediante el procedimiento resumido en el Esquema XXII y descrito en el presente documento a continuación en el Ejemplo 23.

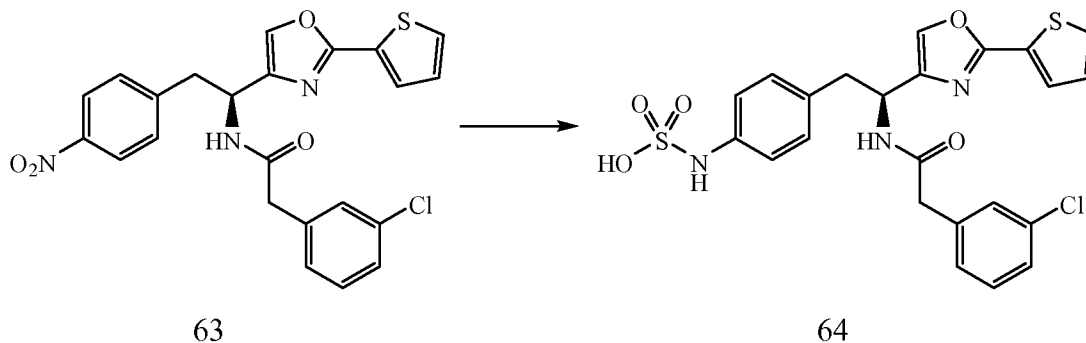
## Esquema XXII



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



10 Reactivos y condiciones: (b) (3-Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H, EDCI, HOBt, DIPEA, DMF; ta, 18 h.



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

### 15 Ejemplo 23

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

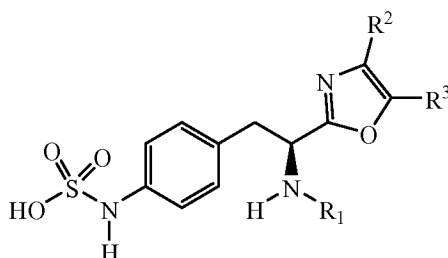
Preparación de sal bromhidrato de (S)-2-(-(tiofen-2-il)oxazol-4-il)etanamina (62): Una mezcla de 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato (*S*-*terc*-butílico, 7, (38,7 g, 100 mmol) y tiofen-2-carboxamida (14 g, 110 mmol) (comercializada por Alfa Aesar) en CH<sub>3</sub>CN (500 ml) se calienta 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, proporcionando el producto deseado que se puede usar en 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 HBr de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)oxazol-4-il]etanamina, 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 añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (1,90 g, 10 mmol), seguida de trietilamina (4,2 ml, 30 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos luego 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 solución acuosa de HCl 1 N, solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>

al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se retira al vacío, proporcionando el producto deseado que se usa sin purificación adicional.

- 5 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 en una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (0,157 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo que se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH. Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se puede purificar mediante cromatografía de fase inversa, proporcionando el producto deseado en forma de la sal de amonio.
- 10

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



15

en la que R<sup>1</sup> es arilo, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se describen con mayor detalle en el presente documento en la siguiente Tabla XX.

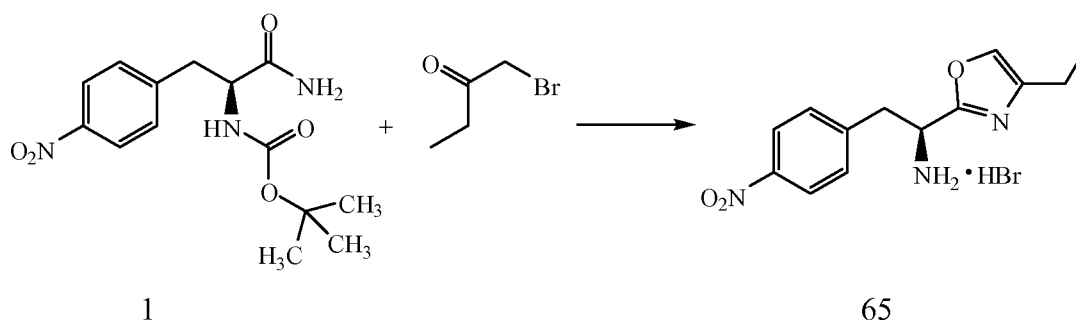
TABLE XX

N.º	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>
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
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	tiene-2-ilo	hidrógeno	4-clorofenilo

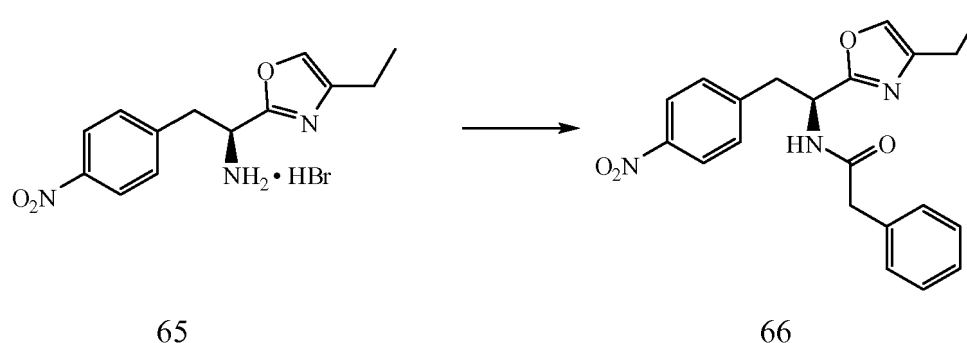
20

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

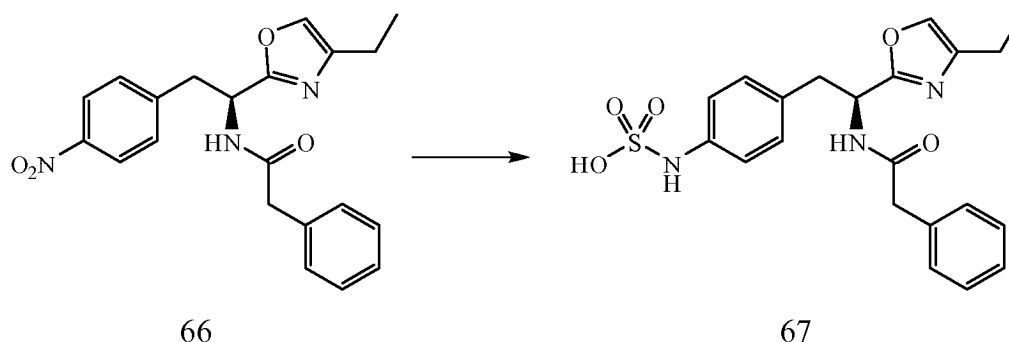
## Esquema XXIII



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



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



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

### 15 Ejemplo 24

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

20 Preparación de (S)-1-(4-etiloxazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etanamina (65): Una mezcla de éster *tert*-butilico de ácido [1-(S)-carbamoil-2-(4-nitrofenil)etil-carbámico, 1, (10 g, 32,3 mmol) y 1-bromo-2-butanona (90 %, 4,1 ml, 36 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (500 ml) se calienta a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y se añade éter dietílico a la solución, y se retira el precipitado que se forma por filtración y se usa sin purificación adicional.

25 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 añade 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (2,68 g, 14 mmol) seguida de trietilamina (6,0 ml, 42 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos luego 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 solución acuosa de HCl 1 N, solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se retira al vacío, proporcionando el producto deseado que se usa sin purificación adicional.

- 5 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-fenil-acetamida, 66, (0,260 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p), y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO<sub>3</sub>-piridina (0,177 g, 1,23). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo que se añade una solución al 7 % de NH<sub>4</sub>OH (10 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de fase inversa, proporcionando el producto deseado en forma de una sal de amonio.

## MÉTODOS

- 15 Los compuestos desvelados se pueden usar para prevenir, remitir, reducir al mínimo, controlar y/o atenuar la metástasis tumoral en seres humanos y animales. Los compuestos desvelados también se pueden usar para disminuir la velocidad de crecimiento del tumor primario. Los compuestos desvelados cuando se administran a un sujeto que necesita tratamiento pueden usarse para detener la propagación de las células cancerosas. Como tales, los compuestos desvelados en el presente documento pueden administrarse como parte de una terapia de combinación con uno o más fármacos u otros agentes farmacéuticos. Cuando se usan como parte de la terapia de combinación, la disminución de la metástasis y la reducción del crecimiento del tumor primario producidas por los compuestos desvelados permite un uso más eficaz y eficiente de cualquier terapia farmacéutica o farmacológica que se usa para tratar al paciente. Además, el control de la metástasis por el compuesto desvelado brinda al sujeto una mayor capacidad para concentrar la enfermedad en un solo lugar.

- 25 En el presente documento, se desvelan métodos para prevenir la metástasis de tumores malignos u otras células cancerosas, así como para reducir la velocidad de crecimiento del tumor. Los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos desvelados a un sujeto diagnosticado con un tumor maligno o células cancerosas o a un sujeto que tiene un tumor o células cancerosas.

- 30 Se desvela además en el presente documento el uso de los compuestos desvelados para fabricar un medicamento para prevenir la metástasis de tumores malignos u otras células cancerosas y para retardar el crecimiento del tumor.

- 35 Los siguientes son ejemplos no limitantes de cánceres que pueden tratarse mediante los métodos y las composiciones desvelados: Linfoblástica aguda; Leucemia mieloide aguda; Carcinoma adrenocortical; Carcinoma adrenocortical, Infantil; Cáncer del apéndice; Carcinoma de células basales; Cáncer del conducto biliar, Extrahepático; Cáncer de vejiga; Cáncer óseo; Osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno; Glioma del tronco encefálico, Infantil; Tumor cerebral, En adultos; Tumor cerebral, Glioma del tronco encefálico, Infantil; Tumor cerebral, Tumor teratoideo/rabdoideo atípico del sistema nervioso central, Infantil; Tumores embrionarios del sistema nervioso central; Astrocitoma cerebeloso; Astrocitoma cerebral/glioma maligno; Craneofaringioma; Ependimoblastoma; Ependimoma; Meduloblastoma; Meduloepitelioma; Tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia; Tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales y pineoblastoma; Glioma de la vía óptica e hipotalámico; Tumores del cerebro y la médula espinal; Cáncer de mama; Tumores bronquiales; Linfoma de Burkitt; Tumor carcinoide; Tumor carcinoide, gastrointestinal; Tumor teratoideo/rabdoideo atípico del sistema nervioso central; Tumores embrionarios del sistema nervioso central; Linfoma del sistema nervioso central; Astrocitoma cerebeloso; Astrocitoma cerebral/Glioma maligno, Infantil; Cáncer de cuello uterino; Cordoma, Infantil; Leucemia linfocítica crónica; Leucemia mielógena crónica; Trastornos crónicos mieloproliferativos; Cáncer de colon; Cáncer colorrectal; Craneofaringioma; Linfoma cutáneo de linfocitos T; Cáncer de esófago; Familia de tumores de Ewing; Tumor de células germinales extragonadales; Cáncer del conducto biliar extrahepático; Cáncer ocular, Melanoma intraocular; Cáncer ocular, Retinoblastoma; Cáncer de vesícula biliar; Cáncer gástrico (estómago); Tumor carcinoide gastrointestinal; Tumor del estroma gastrointestinal (GIST); Tumor de células germinales, Extracraneal; Tumor de células germinales, Extragonadal; Tumor de células germinales, Ovárico; Tumor trofoblástico gestacional; Glioma; Glioma, Tallo cerebral infantil; Glioma, Astrocitoma cerebral de la infancia; Glioma, Vía óptica infantil e hipotalámica; Leucemia de células pilosas; Cáncer de cabeza y cuello; Cáncer hepatocelular (hígado); Histiocitosis, Célula de Langerhan; Linfoma de Hodgkin; <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/hodgkinslymphoma>; Cáncer hipofaríngeo; Glioma hipotalámico y de la vía óptica; Melanoma intraocular; Tumores de células de los islotes; Cáncer de riñón (células renales); Histiocitosis de células de Langerhans; Cáncer de laringe; Leucemia. Linfoblástica aguda; Leucemia, Mieloide aguda; Leucemia, Linfocítica crónica; Leucemia, Mielógena crónica; Leucemia, de células pilosas; Cáncer de labio y de la cavidad oral; Cáncer de hígado; Cáncer de pulmón, No microcítico; Cáncer de pulmón, Microcítico; Linfoma, Relacionado con SIDA; Linfoma, Burkitt; Linfoma, Cutáneo de linfocitos T; Linfoma, Hodgkin; Linfoma, No de Hodgkin; Linfoma, Sistema nervioso central primario; Macroglobulinemia, Waldenström; Histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma; Meduloblastoma; Melanoma; Melanoma, Intraocular (ojo); Carcinoma de células de Merkel; Mesotelioma; Cáncer de cuello escamoso metastásico con primario oculto; Cáncer de boca; Síndrome de neoplasia endocrina múltiple, (Infantil); Mieloma múltiple/Neoplasia de células plasmáticas; Micosis fungoides; Síndromes mielodisplásicos; Enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas; Leucemia mielógena, Crónica; Leucemia mieloide, Aguda de adulto; Leucemia mieloide, Aguda infantil; Mieloma, múltiple; Trastornos mieloproliferativos,



Crónica; Cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal; Cáncer nasofaríngeo; Neuroblastoma; Cáncer broncopulmonar no microcítico; Cáncer oral; Cáncer de la cavidad oral; Cáncer orofaríngeo; Osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno de hueso; Cáncer de ovario; Cáncer epitelial de ovario; Tumor de células germinales ováricas; Tumor ovárico de bajo potencial maligno; Cáncer pancreático; Cáncer de páncreas, Tumores de células de los islotes; Papilomatosis; Cáncer paratiroideo; Cáncer de pene; Cáncer de faringe; Feocromocitoma; Tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia; Pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales; Tumor de la pituitaria; Neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple; Blastoma pleuropulmonar; Linfoma del sistema nervioso central primario; Cáncer de próstata; Cáncer de recto; Cáncer de células renales (riñón); De pelvis renal y uréter, Cáncer de células transicionales; Carcinoma de las vías respiratorias en el que participa el gen NUT en el cromosoma 15; Retinoblastoma; Rhabdomiosarcoma; Cáncer de las glándulas salivales; Sarcoma, Familia de tumores de Ewing; Sarcoma, Kaposi; Sarcoma, Tejidos blandos; Sarcoma, Uterino; Síndrome de Sézary; Cáncer de piel (no melanoma); Cáncer de piel (melanoma); Carcinoma de piel, de células de Merkel; Cáncer broncopulmonar microcítico; Cáncer del intestino delgado; Sarcoma de tejidos blandos; Carcinoma de células escamosas, Cáncer escamoso de cuello con primario oculto, Metastásico; Cáncer de estómago (gástrico); Tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales; Linfoma de linfocitos T, Cutáneo; Cáncer de testículos; Cáncer de garganta; Timoma y carcinoma tímico; Cáncer de tiroides; Cáncer de células transicionales de la pelvis renal y el uréter; Tumor trofoblástico, Gestacional; Cáncer de la uretra; Cáncer de útero, Endometrial; Sarcoma uterino; Cáncer de vagina; Cáncer de vulva; Macroglobulinemia de Waldenström; y Tumor de Wilms.

20 Estudio *in vivo* de la metástasis Se seleccionó un total de 50 ratones macho NCr nu/nu de 5-6 semanas para el siguiente ensayo *in vivo*. Se cultivaron células tumorales humanas H460-GFP por vía subcutánea en ratones macho NCr nu/nu, tras lo que se recogieron los tumores resultantes. Tras la recogida, los ratones NCr nu/nu receptores de este estudio recibieron fragmentos de tumores trasplantados mediante implante ortotópico quirúrgico (SOI). Se anestesió cada animal con isofurano y se esterilizó el área quirúrgica con yodo y alcohol. Se realizó una incisión transversal de aproximadamente 1,5 cm de largo en la pared torácica izquierda de los ratones con un par de tijeras quirúrgicas. Se realizó una incisión intercostal entre la tercera y la cuarta costa, y se dejó al descubierto el pulmón izquierdo. Se trasplantaron dos trozos de fragmentos de tumor H460-GFP a la superficie del pulmón con una sutura de nailon quirúrgica 8-0. Se cerró la pared torácica con una sutura de seda 6-0. El pulmón se volvió a inflar mediante la punción intratorácica con una jeringa de 3 cm<sup>3</sup> con una aguja 25 G 1 ½ para extraer el aire restante de la cavidad torácica. Se cerró la pared torácica con suturas quirúrgicas de seda 6-0. Todos los procedimientos de la operación descrita anteriormente se realizaron con un microscopio de 7 aumentos (Olympus) bajo campanas de flujo laminar con filtro HEPA.

35 Los ratones tratados se dividieron en cinco grupos que contenían diez ratones cada uno. El grupo I (Control) recibió 100 µl del vehículo farmacológico dos veces al día durante 15 días. El grupo II recibió 15 mg/kg de taxol por vía intravenosa en los días 6, 9, 12 y 15. El grupo III recibió 15 mg/kg de taxol por vía intravenosa en los días 6, 9, 12 y 15, y 15 mg/kg de ácido 4-{{(S)-2-[(6)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenil-propanamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}}fenilsulfámico, D91, (Compuesto de ensayo) dos veces al día desde el día 3 hasta el día 15. El grupo IV recibió 10 mg/kg de taxol por vía intravenosa los días 6, 9, 12 y 15, y 15 mg/kg del compuesto de ensayo dos veces al día desde el día 3 hasta el día 15. El grupo V recibió 15 mg/kg del compuesto de ensayo dos veces al día desde el día 3 hasta el día 15. Todos los animales se sacrificaron el día 28.

45 Cada animal se examinó dos veces a la semana para detectar el tumor primario y la metástasis a través de imágenes abiertas de GFP de los ganglios linfáticos mediastínicos. No se encontró metástasis en ningún otro órgano. Seis ratones del grupo de control murieron antes de finalizar el estudio, pero se evaluaron para detectar tumores y/o metástasis celulares. La siguiente Tabla XXI resume los resultados de este estudio de metástasis *in vivo*.

**TABLA XXI**

Ratón n.º	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	Grupo V
<b>Evidencias de metástasis</b>					
1	Sí	No	No	No	No
2	Sí	No	No	Sí	Sí
3	No	Sí	No	No	No
4	Sí	No	No	No	No
5	Sí	No	No	No	No
6	Sí	No	No	No	Sí
7	Sí	No	No	No	No
8	No	No	No	No	No
9	Sí	No	No	Sí	No
10	Sí	No	No	No	No
<b>N.º de ratones con metástasis</b>	8	1	0	2	2

**Estudios del cáncer *in vivo*****Melanoma B16**

5 Se estudió la eficacia de los compuestos desvelados como tratamiento para el melanoma. Se inocularon ratones C57BL/6 (6-8 semanas de vida, hembras, Taconic Farm) con células de melanoma B16 ( $5 \times 10^4$  células/sitio, s.c.). En el día 4 posterior a la inoculación, los ratones (5/grupo) se trataron (5 días/semana, M-H) con control de vehículo (dos veces al día, i.p.), dosis baja de IL-2 (100.000 UI/ratón, dos veces al día, i.p.), dosis altas de IL-2 (300.000 UI/ratón, dos veces al día, i.p.), o sus combinaciones con D91 (40 mg/kg, dos veces al día, s.c., administrados 30 minutos antes de IL-2). Se registraron los volúmenes tumorales. En un experimento independiente, se trataron ratones inoculados de manera similar con células de melanoma B16 (5 días/semana, M-H) con control de vehículo (dos veces al día, i.p.), IL-2 (300.000 UI/ratón, dos veces al día, i.p.), dosis alta de D91 (40 mg/kg, dos veces al día, s.c.), dosis baja de D91 (10 mg/kg, dos veces al día, s.c.) o la combinación de IL-2 (300.000 UI/ratón, dos veces al día, i.p.) con dosis baja de D91 (10 mg/kg, dos veces al día, s.c., administrados 30 minutos antes de IL-2). Se registraron los volúmenes tumorales.

Como se muestra en la **Figura 3**, aunque la dosis alta de IL-2 ( $\diamond$ ) redujo el volumen del tumor como se esperaba en comparación con el control ( $\square$ ), el tratamiento con una dosis alta de IL-2 en combinación con una dosis alta de D91 ( $\circ$ ) redujo significativamente el volumen del tumor en comparación con la dosis alta de IL-2 ( $\diamond$ ) sola. La **Figura 4** es un histograma que representa el volumen tumoral de animales que reciben control (A), dosis alta de IL-2 (B) y dosis alta de IL-2/dosis alta de D91 (C). Los datos representados en la **Figura 5** indican que el aumento de los pesos corporales de los animales durante el estudio fue uniforme en cada grupo y no mostró ningún efecto debido a la elección del tratamiento. Como se muestra en la **Figura 6**, el tratamiento con una dosis baja de IL-2 en combinación con una dosis alta de D91 ( $\circ$ ) redujo significativamente el volumen del tumor frente al control ( $\square$ ), mientras que la dosis baja de IL-2 ( $\diamond$ ) sola no mostró reducción medible del volumen del tumor al finalizar el estudio el día 22. La **Figura 7** es un histograma que representa el volumen tumoral de animales que reciben control (A), dosis baja de IL-2 (B) y dosis baja de IL-2/dosis alta de D91 (C). La **Figura 8** muestra la eficacia de los tratamientos con 40 mg/kg, dos veces al día, D91 ( $\circ$ ) frente al control del vehículo ( $\square$ ) en el volumen del tumor de melanoma B16.

**Carcinoma de células renales**

Se estudió la eficacia de los compuestos desvelados como tratamiento contra el carcinoma de células renales. Se inocularon ratones Balb/c (6-8 semanas de vida, hembras, Taconic Farm) con células de cáncer renal Renca ( $5 \times 10^5$  células/sitio). En el día 4 posterior a la inoculación, los ratones se dividieron aleatoriamente en 4 grupos (4 ratones/grupo) y se trataron (5 días/semana, M-H) con control de vehículo (dos veces al día, i.p.), IL-2 (100.000 UI/ratón, dos veces al día, i.p.), D91 (40 mg/kg, dos veces al día, s.c., administrado 30 minutos antes de IL-2) o la combinación. Se registraron los volúmenes tumorales.

Como se representa en la **Figura 1** y **Figura 2**, el ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenil-propanamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico, D91, redujo significativamente el crecimiento del tumor renal y fue tan eficaz como la IL-2 para reducir el volumen del tumor. Además, la combinación de D91 e IL-2 redujo aún más el volumen del tumor.

**Cáncer pancreático**

El cáncer pancreático es una neoplasia maligna del páncreas. Cada año, en Estados Unidos, aproximadamente 42.000 personas son diagnosticadas de esta afección y 35.000 fallecen a causa de la enfermedad ("Pancreatic Cancer - National Cancer Institute, U.S. National Institutes of Health" (2009)). El pronóstico es relativamente malo, pero ha mejorado; la tasa de supervivencia de tres años es ahora del aproximadamente treinta por ciento, pero menos del 5 por ciento de los diagnosticados siguen vivos cinco años después del diagnóstico. La remisión completa todavía es bastante rara (Ghaneh P *et al.*, (agosto de 2007). "Biology and management of pancreatic cancer". *Gut* 56 (8): 1134-52).

Se investigó la eficacia de los compuestos desvelados como tratamiento para el cáncer de páncreas. Se trasplantaron 60 machos NCr nu/nu, de 5 a 6 semanas de vida, mediante implante ortotópico quirúrgico (SOI) usando fragmentos de tumor MiaPaCa-2-RFP extraídos de animales de reserva. Los animales se anestesiaron con isoflurano, y el área quirúrgica se esterilizó con yodo y alcohol. Se realizó una incisión de aproximadamente 1,5 cm de largo en el abdomen superior izquierdo del ratón atómico con un par de tijeras quirúrgicas. Se dejó el páncreas al descubierto, y luego se trasplantaron dos trozos de los fragmentos de tumor MiaPaCa-2-RFP de  $2 \text{ mm}^3$  al páncreas de ratón con suturas quirúrgicas 8-0 (nylon), una vez extraída la cápsula del sitio de trasplante. Se cerró el abdomen con suturas quirúrgicas 6-0 (seda). Todos los procedimientos de la operación descrita anteriormente se realizaron con un microscopio de 7 aumentos (Olympus) bajo campanas de flujo laminar con filtro HEPA.

La dosificación de los animales comenzó tres días después de la implantación del tumor. La dosis alta de gemcitabina fue de 150 mg/kg. La dosis baja de gemcitabina fue de 100 mg/kg. D91 se administró a 20 mg/kg. La gemcitabina se administró i.p., mientras que D91 se administró s.c.

Los animales se dividieron en los siguientes grupos de diez animales, cada uno como se muestra en la Tabla XXII. Como se ha indicado en la Tabla XXII, D91 se administró dos veces al día, mientras que la gemcitabina se administró dos veces a la semana.

5

TABLA XXII

Grupo	Agente	Dosis	Programa
1	vehículo	100 µl	dos veces al día
2	gemcitabina	150 mg/kg	Dos veces a la semana
3	gemcitabina + D91	150 mg/kg + 20 mg/kg	dos veces a la semana + dos veces al día
4	gemcitabina	100 mg/kg	Dos veces a la semana
5	gemcitabina + D91	100 mg/kg + 20 mg/kg	dos veces a la semana + dos veces al día
6	D91	20 mg/kg	dos veces al día

Como se muestra en la **Figura 9**, D91, administrado a 20 mg/kg, mostró una reducción significativa del volumen del tumor pancreático en el día 28 (○). Además, la combinación de gemcitabina a dosis baja y 20 mg/kg de D91 (\*) mostró una mayor reducción en el volumen del tumor que la gemcitabina a dosis baja (X) o D91 solo (○).

10

En el presente documento, se desvela un método para tratar el carcinoma en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que tiene un carcinoma una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos desvelados.

15

También se desvela en el presente documento un método para tratar a un sujeto diagnosticado con cáncer, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos desvelados.

Además, en el presente documento, se desvela un método para tratar el carcinoma en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que tiene un carcinoma una composición que comprende:

20

- a) una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos desvelados; y
- b) una cantidad eficaz de un fármaco contra el cáncer.

Aún más, se desvela en el presente documento un método para tratar el carcinoma en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que tiene un carcinoma una composición que comprende:

25

- a) una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos desvelados; y
- b) una cantidad eficaz de un compuesto que inhibe el crecimiento tumoral.

Aún más, en el presente documento, se desvela un método para tratar a un sujeto diagnosticado con cáncer, que comprende administrar al sujeto diagnosticado con cáncer una composición que comprende:

30

- a) una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos desvelados; y
- b) una cantidad eficaz de un fármaco contra el cáncer.

35

Además, se desvela en el presente documento un método para tratar a un sujeto diagnosticado con cáncer, que comprende administrar al sujeto diagnosticado con cáncer una composición que comprende:

- a) una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos desvelados; y
- b) una cantidad eficaz de un compuesto que inhibe el crecimiento tumoral.

40

## COMPOSICIONES

En el presente documento, se desvelan composiciones que pueden usarse para prevenir la metástasis de células cancerosas en un sujeto, comprendiendo las composiciones una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos desvelados en el presente documento. Además, en el presente documento, se desvelan composiciones que pueden usarse para tratar tumores en un ser humano u otro mamífero.

45

Un aspecto se refiere a una composición que comprende:

50

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

Otro aspecto se refiere a una composición que comprende:

55

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

en el que los compuestos desvelados y los agentes quimioterapéuticos pueden administrarse juntos o en cualquier orden.

Una realización se refiere a una composición que comprende:

- 5
- a) una cantidad eficaz de uno o más compuestos desvelados en el presente documento; y
  - b) una cantidad eficaz de taxol;

en el que los compuestos desvelados y el taxol se pueden administrar juntos o en cualquier orden.

10 Otra realización se refiere a una composición que comprende:

- 15
- a) una cantidad eficaz de uno o más compuestos desvelados en el presente documento; y
  - b) una cantidad eficaz de gemcitabina;

en el que los compuestos desvelados y la gemcitabina se pueden administrar juntos o en cualquier orden.

Una realización adicional se refiere a una composición que comprende:

- 20
- a) una cantidad eficaz de uno o más compuestos desvelados en el presente documento; y
  - b) una cantidad eficaz de erlotinib;

en el que los compuestos desvelados y el erlotinib se pueden administrar juntos o en cualquier orden.

25 Una realización adicional más se refiere a una composición que comprende:

- a) una cantidad eficaz de uno o más compuestos desvelados en el presente documento; y
- b) una cantidad eficaz de doxil;

30 en el que Otra realización adicional más se refiere a una composición que comprende: los compuestos desvelados y el doxil se pueden administrar juntos o en cualquier orden.

- 35
- a) una cantidad eficaz de uno o más compuestos desvelados en el presente documento; y
  - b) una cantidad eficaz de irinotecán;

en el que los compuestos desvelados y el irinotecán se pueden administrar juntos o en cualquier orden.

Otra realización adicional más se refiere a una composición que comprende:

- 40
- a) una cantidad eficaz de uno o más compuestos desvelados en el presente documento; y
  - b) una cantidad eficaz de bevacizumab;

en el que los compuestos desvelados y el bevacizumab se pueden administrar juntos o en cualquier orden.

45 Un "agente quimioterapéutico" o "compuesto quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los agentes quimioterapéuticos contra el cáncer que se pueden usar en combinación con los desvelados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, inhibidores mitóticos (alcaloides de la vinca). Estos incluyen vincristina, vinblastina, vindesina y Navelbine™ (vinorelbina-5'-noranhidroblastina). En otras realizaciones más, los

50 agentes quimioterapéuticos contra el cáncer incluyen inhibidores de topoisomerasa I, tales como compuestos de camptotecina. Como se usa en el presente documento, los "compuestos de camptotecina" incluyen Camptosar™ (HCl de irinotecán), Hycamtin™ (HCl de topotecán) y otros compuestos derivados de la camptotecina y sus análogos. Otra categoría de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer que pueden usarse en los métodos y las composiciones de la presente divulgación son los derivados de podofilotoxina, tales como etopósido, tenipósido y mitopodozida. La

55 presente divulgación engloba además otros agentes quimioterapéuticos contra el cáncer conocidos como agentes alquilantes, que alquilan el material genético de las células tumorales. Estos incluyen, sin limitación, cisplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, tiofosforamida de trimetileno, carmustina, busulfán, clorambucilo, belustina, mostaza de uracilo, clomafazina y dacarbazina. La presente divulgación abarca antimetabolitos como agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos de estos tipos de agentes incluyen arabinósido de citosina, fluorouracilo, metotrexato, mercaptopurina, azatioprima y procarbazona. Una categoría adicional de agentes quimioterapéuticos

60 contra el cáncer que se pueden usar en los métodos y las composiciones de la presente divulgación incluyen antibióticos. Los ejemplos incluyen, sin limitación, doxorubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, mitramicina, mitomicina, mitomicina C y daunomicina. Existen numerosas formulaciones liposomales disponibles en el mercado para estos compuestos. La presente divulgación engloba además otros agentes quimioterapéuticos contra

65 el cáncer que incluyen, sin limitación, anticuerpos antitumorales, dacarbazina, azacitidina, amsacrina, melfalán, ifosfamida y mitoxantrona.

Los compuestos desvelados en el presente documento pueden administrarse solos o en combinación con otros agentes antitumorales, que incluyen agentes citotóxicos/antineoplásicos y agentes antiangiogénicos. Los agentes citotóxicos/antineoplásicos se definen como agentes que atacan y destruyen las células cancerosas. Algunos agentes citotóxicos/antineoplásicos son agentes alquilantes, que alquilan el material genético de las células tumorales, por ejemplo, cisplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, tiofosforamida de trimetileno, carmustina, busulfán, clorambucilo, belustina, mostaza de uracilo, clomafazina y dacabazina. Otros agentes citotóxicos/antineoplásicos son antimetabolitos para las células tumorales, por ejemplo, arabinósido de citosina, fluorouracilo, metotrexato, mercaptopurina, azatioprima y procarbazona. Otros agentes citotóxicos/antineoplásicos son los antibióticos, por ejemplo, doxorubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, mitramicina, mitomicina, mitomicina C y daunomicina. Existen numerosas formulaciones liposomales disponibles en el mercado para estos compuestos. Otros agentes citotóxicos/antineoplásicos son inhibidores mitóticos (alcaloides de la vinca). Estos incluyen vincristina, vinblastina y etopósido. Otros agentes citotóxicos/antineoplásicos incluyen taxol y sus derivados, L-asparaginasa, anticuerpos antitumorales, dacarbazona, azacitidina, amsacrina, melfalán, VM-26, ifosfamida, mitoxantrona y vindesina.

Los agentes antiangiogénicos son bien conocidos por los expertos en la materia. Los agentes antiangiogénicos adecuados para su uso en los métodos y las composiciones de la presente divulgación incluyen anticuerpos anti-VEGF, que incluyen anticuerpos humanizados y quiméricos, aptámeros anti-VEGF y oligonucleótidos antisentido. Otros inhibidores conocidos de la angiogénesis incluyen angiostatina, endostatina, interferones, interleucina 1 (incluyendo  $\alpha$  y  $\beta$ ) interleucina 12, ácido retinoico e inhibidores tisulares de la metaloproteína-1 y -2. (TIMP-1 y -2). También se pueden usar moléculas pequeñas, incluyendo las topoisomerasas tales como el razoxano, un inhibidor de la topoisomerasa II con actividad anti-angiogénica, o similares.

Otros agentes contra el cáncer que se pueden usar en combinación con los compuestos desvelados incluyen, pero sin limitación: acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazona; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; Clorhidrato de eflornitina; elsamitruccina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracil; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluyendo la interleucina II recombinante o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1b; iroplatin; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolido; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogillina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisuran; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; rogetimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorubicina. Otros fármacos antineoplásicos incluyen, pero sin limitación: 20-epi-1,25-dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética anti-dorsalizante 1; antiandrógeno, carcinoma de próstata; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzolestaurosporina; derivados de beta-lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidores de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; sulfoximina de butionina; calcipotriol; calfofostina C; derivados de camptotecina; IL-2 de la viruela aviar; capecitabina; carboxamida-amino- triazol; carboximidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanospermina;

- cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinolaxina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de  
 clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina;  
 crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas;  
 5 cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemina  
 B; deslorelinea; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diazicuona; didemina B; didox;  
 dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil-espiromustina; docetaxel; docosanol;  
 dolasetrón; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselena; ecomustina; edelfosina; edrecolomab;  
 eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas  
 10 de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida;  
 flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano;  
 fostriecina; fotemustina; texapirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa;  
 gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; herregulina; hexametileno-bisacetamida; hipericina; ácido  
 ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos  
 15 inmunostimulantes; inhibidor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina; agonistas del interferón; interferones;  
 interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B;  
 itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de  
 lentinano; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa leucocítico; leuprolida + estrógeno +  
 progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipófilo; compuestos  
 20 de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina;  
 loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat;  
 masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteína de matriz; menogaril; merbarona;  
 meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifeprestona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario  
 defectuoso; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina de factor de crecimiento de  
 25 fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica  
 humana; monofosforil lípido A + sk de pared celular de miobacteria; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a  
 múltiples fármacos; terapia basada en el supresor 1 de tumores múltiples; agente contra el cáncer de mostaza;  
 micaperóxido B; extracto de la pared celular de micobacteria; miriaporona; *N*-acetildinalina; benzamidas *N*-sustituidas;  
 nafarelinea; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido  
 30 neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno;  
 nitrulina; 06-benzilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracina;  
 inductor de citocina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel;  
 derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina;  
 pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosano sódico; pentostatina; pentrozol; perflubrón;  
 perfosfamida; alcohol perilítico; fenazinomina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de  
 35 pilocarpina; pirarrubina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor activador del plasminógeno; complejo de platino;  
 compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil-bis-acridona;  
 prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; modulador inmunitario basado en la proteína A; inhibidor de la proteína  
 quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores  
 40 de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxi-etileno-hemoglobina piridoxilada;  
 antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de farnesil proteína transferasa ras; inhibidores de ras;  
 inhibidores de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII;  
 rogletimida; rohukina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcositol A;  
 sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos sentido;  
 45 inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión al antígeno  
 de cadena sencilla; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a la  
 somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiestatina 1;  
 escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiámidas; inhibidores de  
 estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramin; swainsonina;  
 glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico;  
 50 tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido;  
 tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor  
 de timopoyetina; timotrinán; hormona estimulante tiroidea; etiopurpurina de etilo y de estaño; tirapazamina; bicloruro  
 de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre pluripotenciales; inhibidores de la transducción;  
 tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa;  
 55 tirfostinas; Inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas  
 del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; sistema de vector, terapia génica eritrocítica; velaresol; veramina;  
 verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinixaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimálámero de  
 zinostatina. En una realización, el fármaco contra el cáncer es 5-fluorouracilo, taxol o leucovorina.
- 60 La expresión "cantidad eficaz", como se usa en el presente documento, significa "una cantidad de uno o más ácidos  
 fenilsulfámicos, eficaz a las dosis y durante los 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 el estado  
 de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del ser humano o animal que se está tratando. Aunque, en los ejemplos  
 del presente documento, se pueden describir determinadas pautas posológicas, un experto en la materia apreciará  
 65 que la pauta posológica puede modificarse para proporcionar una respuesta terapéutica óptima. Por lo tanto, no es  
 posible especificar una "cantidad eficaz" exacta. Por ejemplo, pueden administrarse varias dosis divididas a diario o

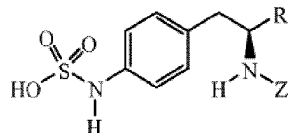
puede reducirse la dosis proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Además, las composiciones de la presente divulgación se pueden administrar tan frecuentemente como sea necesario para alcanzar una cantidad terapéutica.

- 5 Si bien se han ilustrado y descrito realizaciones particulares de la presente divulgación, sería evidente para los expertos en la materia que se pueden realizar otros diversos cambios y modificaciones sin apartarse del alcance de la divulgación. Por lo tanto, se pretende cubrir en las reivindicaciones adjuntas todos los cambios y modificaciones que se encuentren dentro del alcance de la presente divulgación.

REIVINDICACIONES

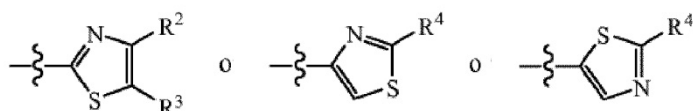
1. Un compuesto para su uso en la prevención, remisión, reducción al mínimo, control y/o atenuación de la metástasis tumoral en un ser humano que tiene un glioma, compuesto que tiene la fórmula I:

5



en la que R es una unidad de tiazolilo sustituida o no sustituida que tiene la fórmula:

10



R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente:

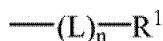
15

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;
- iii) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;
- iv) alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado sustituido o no sustituido;
- v) arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido;
- vi) heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o no sustituido;
- iv) heterocíclico C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o no sustituido; o
- viii) R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman juntos un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos; en la que de 1 a 3 átomos pueden ser opcionalmente heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

20

Z es una unidad que tiene la fórmula:

25



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

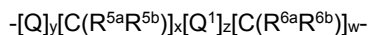
30

- i) hidrógeno;
- ii) hidroxilo;
- iii) amino;
- iv) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;
- v) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;
- vi) arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido;
- iv) heterocíclico C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o no sustituido; o
- viii) heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o no sustituido;

35

L es una unidad enlazadora que tiene la fórmula:

40



cada Q y Q<sup>1</sup> es independientemente:

45

- 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) -SO<sub>2</sub>-;
- xii) -C(=NH)-;
- xiii) -C(=NH)NH-;

50

55



- xiv) -NHC(=NH)-; o  
 xv) -NHC(=NH)NH-;

5 cada R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> es independientemente:

- i) hidrógeno;  
 ii) hidroxilo;  
 iii) halógeno;  
 10 iv) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado sustituido o no sustituido; o  
 v) una unidad que tiene la fórmula:



15 cada R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> es independientemente:

- i) hidrógeno; o  
 ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;

20 R<sup>8</sup> es:

- i) hidrógeno;  
 ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;  
 iii) arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido;  
 25 iv) heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o no sustituido; o  
 v) heterocíclico C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o no sustituido;

30 cada R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> es independientemente:

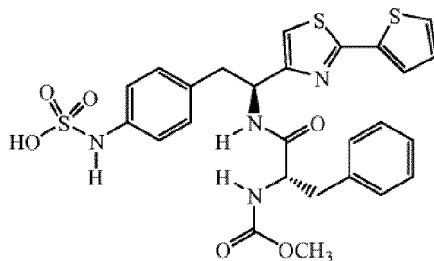
- i) hidrógeno; o  
 ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado;

35 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.

2. Un compuesto como se expone en la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el uso es en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente quimioterapéutico contra el cáncer o un agente citotóxico/antineoplásico.

40 3. Un compuesto como se expone en la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el agente quimioterapéutico contra el cáncer o el agente citotóxico/antineoplásico se selecciona entre taxol, IL-2, gemcitabina, erlotinib, doxilo, irinotecán y bevacizumab.

45 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto tiene la fórmula:



50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto se selecciona entre:

- 55 Ácido (S)-4-[2-benzamido-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico;  
 Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(2-fluorofenil)acetamido]etil}fenil-sulfámico;  
 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-fluorofenil)acetamido)etil)fenilsulfámico;  
 Ácido (S)-4-(2-(2-(2,3-difluorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;

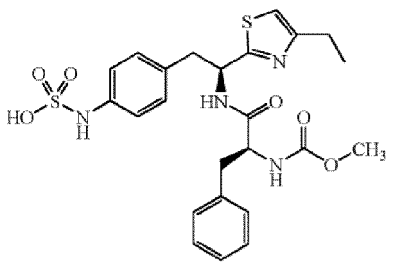
- Ácido (S)-4-(2-(2-(3,4-difluorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(2-(2-clorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(2-(3-clorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;
- 5 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-hidroxifenil)acetamido)etil)fenilsulfámico;
- 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;
- Ácido (S)-4-(2-(2-(4-dimetoxifenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico;
- 10 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;
- Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(3-(4-metoxifenil)propanamido)etil)fenilsulfámico;
- 15 Ácido (S)-4-{2-[2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-[2-(2,5-dimetiltiazol-4-il)acetamida]-2-[2-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-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;
- Ácido 4-(S)-2-(2-(3-metoxifenil)acetamido)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)-fenilsulfámico;
- 20 Ácido 4-((S)-2-(3-fenilpropanamido)-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;
- Ácido 4-((S)-2-(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;
- Ácido (S)-4-{2-[2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)acetamida]-2-(4-metiltiazol-2-iletal)-fenilsulfámico;
- 25 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;
- 30 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 4-((S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-[2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanamido)-etil]fenilsulfámico;
- 35 Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(5-metil-4-oxohexanamido)etil)fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-[4-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-4-oxobutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-[4-(2,3-dimetoxifenil)-4-oxobutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[4-oxo-4-(piridin-2-il)butanamido]etil}fenilsulfámico;
- 40 Ácido (S)-4-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[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;
- Ácido (S)-4-(2-(3-bencilureido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;
- 45 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-fenilmetanosulfonilamin-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;
- 50 Ácido {4-(S)-[2-fenilmetanosulfonilamin-2-(2-etiltiazol-4-il)etil]fenil}-sulfámico;
- Ácido {4-(S)-[2-(3-metoxifenil)metanosulfonilamin-2-(2-etiltiazol-4-il)etil]fenil}-sulfámico;
- Ácido (S)-4-[[1-(2-etiltiazol-4-il)-2-(4-sulfoaminofenil)etilsulfamoil]metil]-benzoico;
- Ácido (S)-4-[2-(2-etiltiazol-4-il)-2(1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamido)etil]-fenilsulfámico;
- Ácido 4-((S)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)-etil)fenilsulfámico;
- 60 Ácido {4-(S)-[2-(feniletanosulfonilamin)-2-(2tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]-fenil}-sulfámico;
- Ácido {4-(S)-[3-(fenilpropanosulfonilamin)-2-(2tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]-fenil}-sulfámico;
- Ácido (S)-{4-[2-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazina-7-sulfonilamino)-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]fenil}-sulfámico;
- 55 Ácido 4-((S)-2-(4-acetamidofenilsulfonamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico;
- Ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-[4-(3-metoxifenil)-tiazol-2-ilamino]etil)fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(4-((2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil)tiazol-5-ilamino)-2-(2-etiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;
- 60 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-feniletal)oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(5-(4-metoxicarbonil)fenil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;
- Ácido (S)-4-(2-(5-(3-metoxicarbonil)fenil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil)-fenilsulfámico;
- 65 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;  
 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;  
 5 Ácido 4-((S)-2-[4-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilamino]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-[5-(3-metoxifenil)oxazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-[4-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-ilamino]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico;  
 Ácido (S)-4-{2-[4-(etoxicarbonil)tiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}-fenilsulfámico;  
 10 Ácido (S)-4-{2-[4-(2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;  
 Ácido (S)-4-{2-[4-(4-acetamidofenil)tiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;  
 Ácido (S)-4-[2-(4-feniltiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico;  
 Ácido (S)-4-{2-[4-(4-(metoxicarbonil)fenil)tiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;  
 15 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;  
 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;  
 20 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;  
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-[(R)-2-(*terc*-butoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;  
 25 Éster *terc*-butílico de ácido {1-[1-(5-etiltiazol-2-il)-(S)-2-(4-sulfoaminofenil)etilcarbamoil]-(S)-2-feniletil}metil carbámico;  
 Éster *terc*-butílico de ácido {(S)-2-fenil-1-[1-(4-feniltiazol-2-il)-(S)-2-(4-sulfoaminofenil)etilcarbamoil]etil}carbámico;  
 Ácido 4-((S)-2-(S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanoamido-2-(2-feniltiazol-4-il))fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico;  
 30 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-(tiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-(4-metiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-(4-propiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-(4-*terc*-butiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico;  
 35 Ácido 4-((S)-2-(4-ciclohexiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico;  
 Éster *terc*-butílico de 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-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico;  
 40 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-il]etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-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-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico;  
 45 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-244-(metoximetil)tiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-(4-(etoxicarbonilamin)tiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-(5-feniltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-(4-*terc*-butiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico;  
 50 Ácido 4-((S)-2-[4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-[4-(4-clorofenil)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-(4-feniltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;  
 55 Ácido 4-((S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropion-amido]etil)fenilsulfámico;  
 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-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;  
 60 Ácido 4-((S)-2-[4-(5-clorotiofen-2-il)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(etoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-(2-etiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-(2-metil-tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-(2-etiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropan-amido]etil)fenilsulfámico;  
 65 Ácido 4-((S)-2-(2-isopropiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropan-amido]etil)fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico;

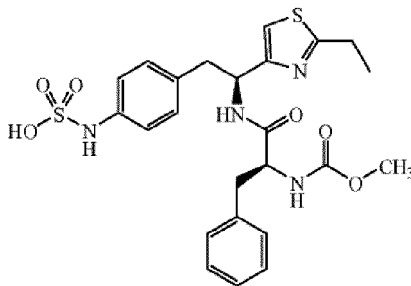
- Ácido 4-((S)-2-{2-[(4-clorofenilsulfonyl)metil]tiazol-4-il}-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-{2-(*terc*-butilsulfonylmetil)tiazol-4-il}-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;  
 5 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropionamido]-2-(2-fenil-tiazol-4-il)etil}fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-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-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(3-metiltiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;  
 10 Ácido 4-(((S)-2-(2-(furan-2-il)tiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenil-propanamido]etil}fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(2-metiltiazol-4-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-2-(2-pirazina-2-il)tiazol-4-il}fenilsulfámico;  
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamin)-3-fenilpropanamido]-24-{2-(6-metil-piridin-3-il)tiazol-4-il}etil}fenilsulfámico;  
 15 Ácido 4-[(S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]-fenilsulfámico;  
 Ácido 4-[(S)-24(S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-*terc*-butiltiazol-2-il)etil]-fenilsulfámico;  
 Ácido 4-[(S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-[4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il]etil}fenilsulfámico;  
 Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilbutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;  
 Ácido (S)-4-{2-[2-(*terc*-butoxicarbonil)acetamida]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico;  
 20 Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(metoxicarbonil)acetamido]etil}fenilsulfámico;  
 Ácido 4-[(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-metilbutanamido]-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-metilpentan-amido]etil}fenilsulfámico;  
 Ácido 4-[(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-[2-(metoxicarbonil)acetamida]-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico;  
 25 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.

6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto se selecciona entre:

- 30 i)



- 35 y  
ii)



40 7. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 o 5, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el compuesto está en forma de una sal con un catión seleccionado entre amonio, sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, bismuto y lisina.

45 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 5 o 6 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el uso genera una reducción de la metástasis de al menos un 10 % frente al control.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 5 o 6 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el uso genera una reducción de la metástasis de al menos aproximadamente el 50 % frente al control.
- 5 10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 5 o 6 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el uso genera una reducción de la metástasis de al menos aproximadamente el 80 % frente al control.

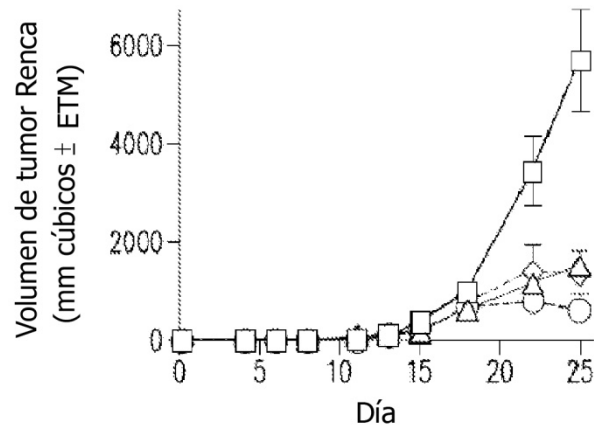


FIG.1

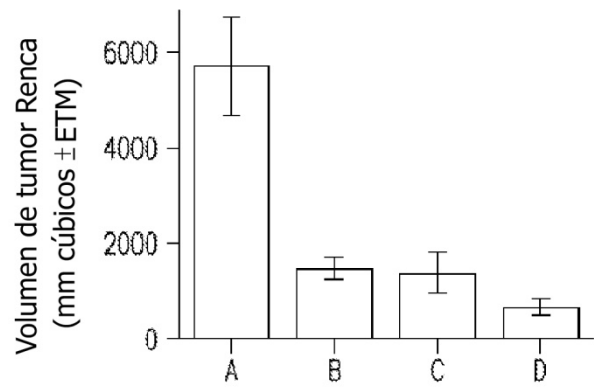


FIG.2

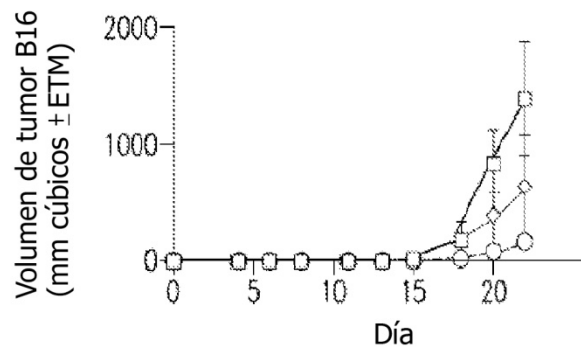


FIG.3

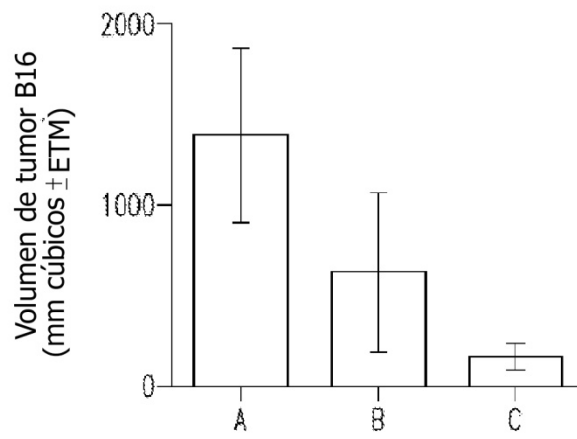


FIG.4

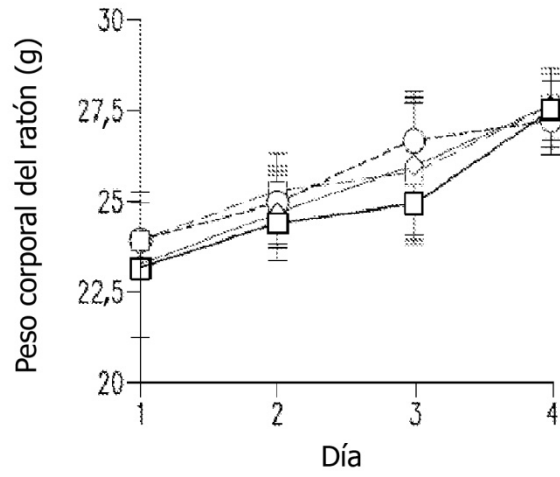


FIG.5

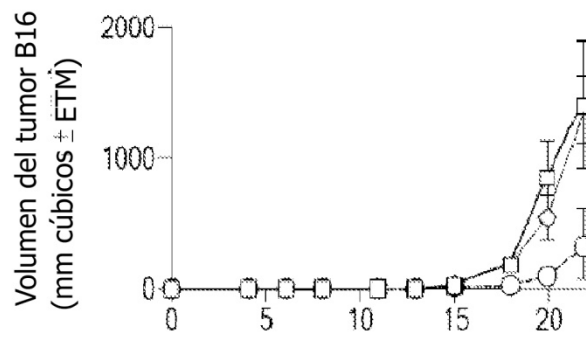


FIG.6



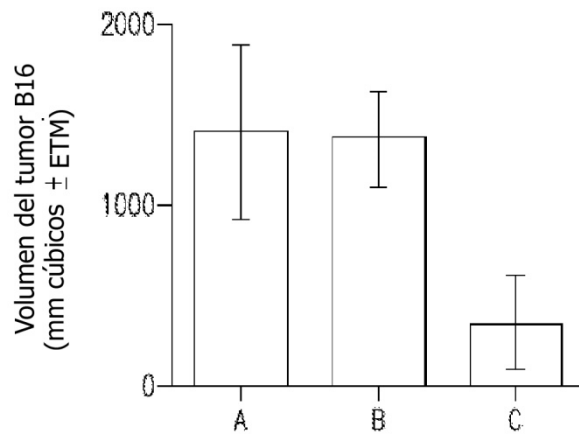


FIG.7

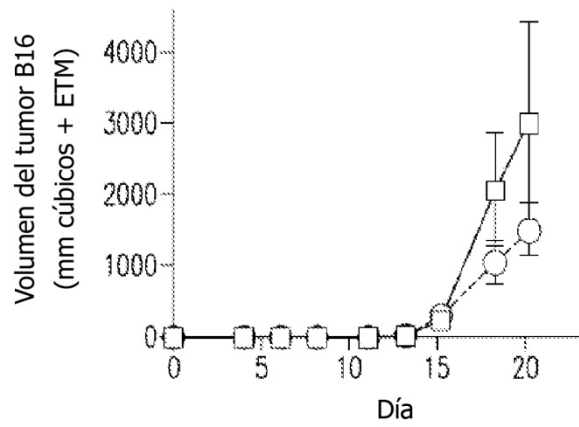


FIG.8

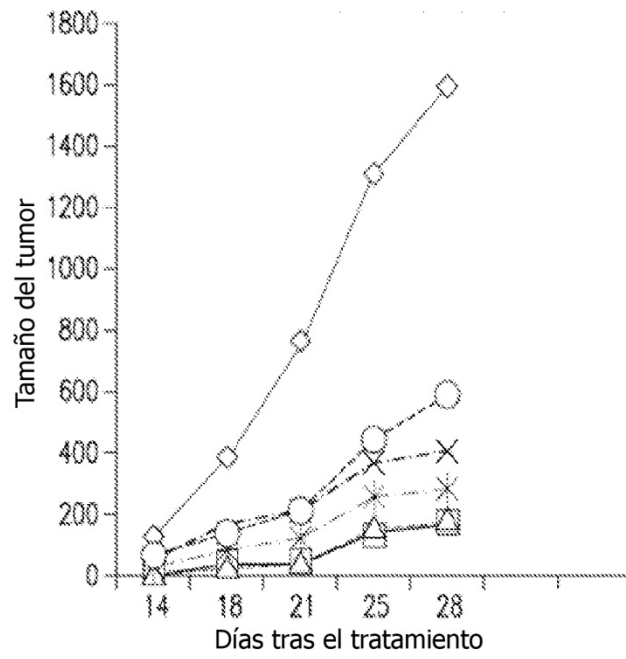


FIG.9