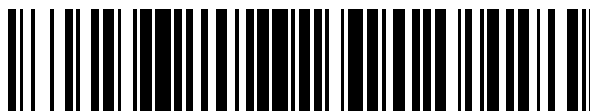


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 571**

51 Int. Cl.:

C07D 277/28 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 7/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2007** E 14166121 (5)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017** EP 2803663

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

30 Prioridad:

27.06.2006 US 816825 P

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

23.03.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 660 571 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa humana y su uso farmacéutico

Campo

5 La presente divulgación versa sobre compuestos eficaces como inhibidores de la proteína humana tirosina fosfatasa beta (HPTP- β) que, por lo tanto, regulan la angiogénesis. La presente divulgación versa, además, sobre composiciones que comprenden uno o más inhibidores de la proteína humana tirosina fosfatasa beta (HPTP- β), y sobre métodos para regular la angiogénesis. En particular, la presente divulgación versa sobre compuestos para ser usados en el tratamiento del síndrome de fuga vascular.

Antecedentes

10 La angiogénesis, el surgimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasculatura preexistente, desempeña un papel crucial en una amplia gama de procesos fisiológicos y patológicos (Nguyen, L.L. *et al.*, *Int. Rev. Cytol.*, 204, 1-48, (2001)). La angiogénesis es un proceso complejo, arbitrado por la comunicación entre las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos y su entorno circundante. En las primeras etapas de la angiogénesis, las células tisulares o tumorales producen y segregan factores proangiogénicos de crecimiento en respuesta a estímulos
15 ambientales tales como la hipoxia. Estos factores se difunden a células endoteliales cercanas y estimulan los receptores que conducen a la producción y la secreción de proteasas que degradan la matriz extracelular circundante. Las células endoteliales activadas comienzan a migrar y a proliferar al tejido circundante hacia la fuente de estos factores de crecimiento (Bussolino, F., *Trends Biochem. Sci.*, 22, 251-256, (1997)). Las células endoteliales dejan entonces de proliferar y se diferencian formando estructuras tubulares, lo cual es la primera etapa de la
20 formación de vasos sanguíneos estables y maduros. Subsiguientemente, se reclutan en el vaso recién formado, en una etapa adicional hacia la maduración del vaso, células periendoeliales, tales como pericitos y células de músculo liso.

25 La angiogénesis es regulada por un equilibrio de factores pro y anti angiogénicos que se dan de forma natural. El factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento de fibroblastos y la angiopoyetina representan algunos de los muchos factores potenciales de crecimiento pro angiogénicos. Estos ligandos se unen a sus respectivos receptores tirosina quinasa en la superficie de las células endoteliales y transducen señales que promueven la migración y la proliferación celulares. Aunque han sido identificados muchos factores reguladores, los mecanismos moleculares de este proceso siguen sin ser completamente comprendidos.

30 Hay muchas patologías impulsadas por una angiogénesis persistente no regulada o indebidamente regulada. En tales patologías, la angiogénesis no regulada o indebidamente regulada puede causar bien una enfermedad particular o bien exacerbar una afección patológica existente. Por ejemplo, la neovascularización ocular ha sido implicada como la causa más común de ceguera y subyace a la patología de aproximadamente 20 enfermedades de los ojos. En ciertas afecciones previamente existentes, tales como la artritis, vasos sanguíneos capilares recién formados invaden las articulaciones y destruyen el cartílago. En la diabetes, nuevos capilares formados en la retina invaden el humor vítreo, causando sangrado y ceguera. También dependen de la angiogénesis tanto el desarrollo como la metástasis de tumores sólidos (Folkman *et al.*, "Tumor Angiogenesis", capítulo 10, 206-32, en *The Molecular Basis of Cancer*, Mendelsohn *et al.*, eds., W. B. Saunders, (1995)). Se ha demostrado que los tumores que aumentan hasta un diámetro superior a 2 mm deben obtener su propio suministro de sangre, y que lo hacen induciendo el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos capilares. Una vez que estos nuevos vasos sanguíneos
35 quedan embebidos en el tumor, aportan nutrientes y factores del crecimiento esenciales para el desarrollo del tumor, así como un medio para que las células tumorales entren en circulación y se metastaticen a diferentes emplazamientos, tales como el hígado, los pulmones o los huesos (Weidner, *New Eng. J. Med.*, 324, 1, 1-8 (1991)). Cuando son usados como fármacos en animales portadores de tumores, los inhibidores naturales de la angiogénesis pueden prevenir el desarrollo de tumores pequeños (O'Reilly *et al.*, *Cell*, 79, 315-28 (1994)). En algunos protocolos, la aplicación de tales inhibidores conduce a la regresión y al letargo del tumor incluso después del cese del tratamiento (O'Reilly *et al.*, *Cell*, 88, 277-85 (1997)). Además, el suministro de inhibidores de la angiogénesis a ciertos tumores puede potenciar la respuesta de estos a otros regímenes terapéuticos (Teischer *et al.*, *Int. J. Cancer*, 57, 920-25 (1994)).

40 Aunque muchas patologías son impulsadas por una angiogénesis persistente no regulada o indebidamente regulada, algunas patologías podrían ser tratadas mediante una angiogénesis aumentada. El desarrollo y la reparación de tejidos son eventos biológicos en los que se producen la proliferación celular y la angiogénesis. Así, un aspecto importante de la reparación de heridas es la revascularización, por angiogénesis, del tejido dañado.

45 Las heridas crónicas que no cicatrizan son una causa importante de morbilidad prolongada en la población humana de edad. Esto se produce en especial en pacientes postrados en cama o diabéticos que desarrollan úlceras cutáneas graves que no cicatrizan. En muchos de estos casos, la demora en la cicatrización es consecuencia de un suministro sanguíneo inadecuado ya sea como resultado de una presión continua o de una obstrucción vascular. La circulación capilar deficiente debida a aterosclerosis de las arterias pequeñas o a estasis venosa contribuye a la no reparación del tejido dañado. A menudo, tales tejidos son infectados con microorganismos que proliferan sin la

oposición de los sistemas defensivos innatos del cuerpo, que requieren tejido bien vascularizado para eliminar con eficacia organismos patógenos. En consecuencia, la mayor parte de la intervención terapéutica se centra en restaurar el riego sanguíneo a los tejidos isquémicos, permitiendo con ellos que los nutrientes y los factores inmunológicos accedan al emplazamiento de la herida.

- 5 Las lesiones ateroscleróticas en vasos grandes pueden causar isquemia tisular que podría mejorar modulando el desarrollo de vasos sanguíneos en el tejido afectado. Por ejemplo, las lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias pueden causar angina e infarto de miocardio, que podrían prevenirse si se pudiera restaurar el riego sanguíneo estimulando el desarrollo de arterias colaterales. De manera similar, las lesiones ateroscleróticas en las grandes arterias que alimentan las piernas pueden causar isquemia en los músculos esqueléticos que limite la movilidad y, en algunos casos, requiere amputación, lo que también puede ser prevenido mejorando el riego sanguíneo con terapia angiogénica.

10 Otras enfermedades como la diabetes (US 2004/0167183) y la hipertensión se caracterizan por una disminución en el número y la densidad de los vasos sanguíneos pequeños, tales como las arteriolas y los capilares. Estos vasos sanguíneos pequeños son importantes para la distribución de oxígeno y nutrientes. Una disminución en el número y la densidad de estos vasos contribuye a las consecuencias adversas de la hipertensión y la diabetes, que incluyen la claudicación, úlceras isquémicas, hipertensión acelerada y deficiencia renal. Estos trastornos comunes y muchas otras dolencias menos comunes, tales como la enfermedad de Buerger, podrían mejorar aumentando el número y la densidad de los vasos sanguíneos pequeños usando terapia angiogénica.

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

Compendio de la divulgación

Los compuestos de la presente divulgación son una nueva clase de compuestos que regulan la angiogénesis en seres humanos.

- 25 La presente divulgación versa, además, sobre composiciones farmacéuticas y sus sales farmacéuticamente aceptables, y/o sobre composiciones farmacéuticas de las mismas que comprenden
- a) una cantidad eficaz de uno o más compuestos según la presente divulgación; y
 - b) un excipiente.

30 Las presentes divulgaciones también verán sobre métodos para controlar la angiogénesis, y proporcionar con ello un tratamiento para enfermedades afectadas por la angiogénesis, comprendiendo dichos métodos la administración, a un ser humano, de una cantidad eficaz de un compuesto según la presente divulgación. Estos y otros objetos, características y ventajas resultarán evidentes a las personas con un dominio normal de la técnica a partir de la lectura de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones adjuntas. Todos los porcentajes, ratios y proporciones de la presente memoria son en peso, a no ser que se especifique algo distinto. Todas las temperaturas son en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$), a no ser que se especifique algo distinto. Todos los documentos citados son, en parte, relevantes, incorporados a la presente memoria por referencia; no debe interpretarse que la cita de cualquier documento sea una admisión de que constituya técnica anterior con respecto a la presente divulgación.

Descripción detallada de la divulgación

40 En esta memoria y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a varios términos, que serán definidos para que tengan los siguientes significados:

Con "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir un material que no es poco deseable biológicamente o de otra manera; es decir, que el material puede ser administrado a un individuo junto con el principio activo relevante sin causar efectos biológicos clínicamente inaceptables o sin interactuar de forma perjudicial con ninguno de los demás componentes de la composición farmacéutica en la que está contenido.

45 En toda la descripción y en las reivindicaciones de esta memoria, la palabra "comprender" y otras formas de la palabra, tales como "comprendiendo" y "comprende", significa que incluye, y no se tiene el propósito de que excluya, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros o etapas.

50 Tal como se usan en la descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales, a no ser que el contexto dicte claramente algo distinto. Así, por ejemplo, una referencia a "una composición" incluye mezclas de dos o más composiciones de ese tipo.

"Opcional" u "opcionalmente" quiere decir que el evento o circunstancia subsiguientemente descrito puede producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia se produce y casos en los que no.

Los intervalos pueden ser expresados en la presente memoria a partir de “aproximadamente” un valor particular, y/o hasta “aproximadamente” otro valor particular. Cuando se expresa tal intervalo, otro aspecto incluye desde el primer valor particular y/o hasta el segundo valor particular. De manera similar, cuando los valores son expresados como aproximaciones, mediante el uso del antecedente “aproximadamente”, se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Se entenderá, además, que los extremos de cada uno de los intervalos son significativos, tanto en relación con el otro extremo como independientemente del otro extremo. También se entiende que en la presente memoria se dan a conocer varios valores, y que en la presente memoria también se divulga cada valor que esté “en torno a” ese valor particular, además del propio valor. Por ejemplo, si se divulga el valor “10”, entonces también se divulga “en torno a 10”. También se entiende que, cuando se divulga un valor, también se divulgan “menor o igual que el valor”, “mayor o igual que el valor” y los intervalos posibles entre los valores, como entiende debidamente la persona experta. Por ejemplo, si se divulga el valor “10”, entonces también se divulga “menor o igual que 10”, así como “mayor o igual que 10”. También se entiende que, en toda la memoria, se proporcionan datos en varios formatos diferentes y que estos datos representan puntos de llegada y puntos de partida e intervalos para cualquier combinación de los puntos de datos. Por ejemplo, si se divulgan un punto particular de datos “10” y un punto particular de datos “15”, se entiende que también se consideran divulgados mayor o igual que, menor que, menor o igual que e igual que 10 y 15, así como entre 10 y 15. También se entiende que también se considera divulgada cada unidad entre dos unidades particulares. Por ejemplo, si se divulgan 10 y 15, entonces también están divulgados 11, 12, 13 y 14.

La expresión “unidad orgánica” descrita en la presente memoria se refiere a grupos o restos que comprenden uno o más átomos de carbono y que forman una porción de uno de los compuestos o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, muchas de las unidades sustituyentes a las que se hace referencia en otros lugares en la presente memoria son unidades orgánicas. Para que funcionen eficazmente en el contexto de su presencia en los compuestos y/o en las sales dadas a conocer en la presente memoria, las unidades orgánicas deberían tener, a menudo, intervalos variables de tamaño y/o peso molecular restringidos, para proporcionar características de unión deseada con las enzimas diana, solubilidad y bioabsorción. Por ejemplo, una unidad orgánica puede tener, por ejemplo, 1-26 átomos de carbono, 1-18 átomos de carbono, 1-12 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono o 1-4 átomos de carbono. A menudo, las unidades orgánicas tienen hidrógeno ligado a al menos algunos de los átomos de carbono de las unidades orgánicas, y puede contener, opcionalmente, los heteroátomos comunes encontrados en compuestos orgánicos sustituidos, tales como oxígeno, nitrógeno, azufre, o átomos inorgánicos tales como halógenos o fósforo. Un ejemplo de un radical orgánico que no comprende ningún átomo inorgánico es un radical 5, 6, 7, 8-tetrahidro-2-naftilo. En algunas realizaciones, un radical orgánico puede contener 1-10 heteroátomos inorgánicos ligados al mismo o en el mismo, incluyendo halógenos, oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo. Ejemplos de radicales orgánicos incluyen alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino monosustituido, amino disustituido, aciloxi, ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamido, alquilcarboxamido sustituido, dialquilcarboxamido, dialquilcarboxamido sustituido, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, radicales heterocíclicos o heterocíclicos sustituidos, definiéndose los términos en otro lugar de la presente memoria. Algunos ejemplos de radicales orgánicos que incluyen heteroátomos incluyen radicales alcoxi, radicales trifluorometoxi, radicales acetoxi, y radicales dimetilamino.

Unidades alquílicas lineales, ramificadas o cíclicas sustituidas y no sustituidas incluyen los ejemplos siguientes: metilo (C_1), etilo (C_2), n-propilo (C_3), *iso*-propilo (C_3), ciclopropilo (C_3), n-butilo (C_4), *sec*-butilo (C_4), *iso*-butilo (C_4), *terc*-butilo (C_4), ciclobutilo (C_4), ciclopentilo (C_5), ciclohexilo (C_6); alquilo lineal, ramificado o cíclico sustituido, ejemplos del cual incluyen: hidroximetilo (C_1), clorometilo (C_1), trifluorometilo (C_1), aminometilo (C_1), 1-cloroetilo (C_2), 2-hidroxietilo (C_2), 1,2-difluoroetilo (C_2), 2,2,2-trifluoroetilo (C_3), 3-carboxipropilo (C_3), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C_4).

Los alquénilos lineales, ramificados o cíclicos sustituidos y no sustituidos incluyen: etenilo (C_2), 3-propenilo (C_3), 1-propenilo (*también* 2-metiletlenilo) (C_3), isopropenilo (*también* 2-metiletlen-2-ilo) (C_3), buten-4-ilo (C_4) y similares; alquénilo lineal o ramificado sustituido, ejemplos del cual incluyen: 2-cloroetenilo (*también* 2-clorovinilo) (C_2), 4-hidroxibuten-1-ilo (C_4), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C_9), 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C_9).

Los alquínilos lineales o ramificados sustituidos y no sustituidos incluyen: etinilo (C_2), prop-2-inilo (*también* propargilo) (C_3), propin-1-ilo (C_3) y 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C_7); alquínilo lineal o ramificado sustituido, ejemplos del cual incluyen: 5-hidroxi-5-metilhex-3-inilo (C_7), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C_8), 5-hidroxi-5-etilhept-3-inilo (C_9).

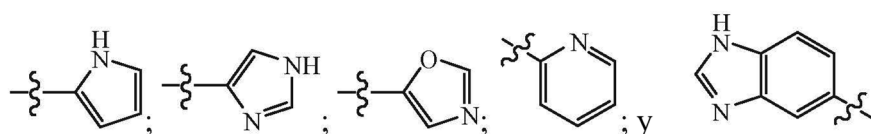
Según se usa en la presente memoria, “alcoxi” sustituido y no sustituido denota una unidad que tiene la fórmula general $-OR^{100}$, siendo R^{100} una unidad de alquilo, alquilenilo o alquínilo según se ha definido anteriormente en la presente memoria; por ejemplo, metoxi o metoximetilo.

Según se usa en la presente memoria, “haloalquilo” sustituido y no sustituido denota una unidad de alquilo que tiene un átomo de hidrógeno sustituidos por uno o más átomos de halógenos; por ejemplo, trifluorometilo, 1,2-dicloroetilo y 3,3,3-trifluoropropilo.

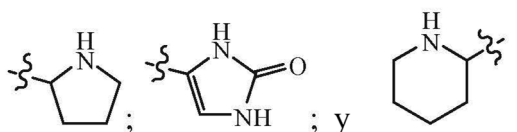
Según se usa en la presente memoria, el término “arilo” denota unidades orgánicas cíclicas que comprenden al menos un anillo bencénico que tiene un anillo conjugado y aromático de seis miembros, ejemplos de las cuales incluyen: fenilo (C₆), naftilen-1-ilo (C₁₀) y naftilen-2-ilo (C₁₀). Los anillos de arilo pueden tener uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por otro radical orgánico o inorgánico. Ejemplos de anillos arílicos sustituidos incluyen: 4-fluorofenilo (C₆), 2-hidroxifenilo (C₆), 3-metilfenilo (C₆), 2-amino-4-fluorofenilo (C₆), 2-(N,N dietilamino)fenilo (C₆), 2-cianofenilo (C₆), 2,6-di-*terc*-butilfenilo (C₆), 3-metoxifenilo (C₆), 8-hidroxi-naftilen-2-ilo (C₁₀), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C₁₀) y 6-cianonaftilen-1-ilo (C₁₀).

El término “heteroarilo” denota una unidad orgánica que comprende un anillo conjugado y aromático de cinco o seis miembros en el que al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los anillos de heteroarilo pueden comprender un único anillo; por ejemplo, un anillo que tenga 5 o 6 átomos en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, tal como un anillo de piridina, un anillo de furano, o un anillo de tiorfano. Un “heteroarilo” también puede ser un sistema de anillos multicíclicos y heteroaromáticos fusionados en el que al menos uno de los anillos sea un anillo aromático y al menos un átomo del anillo aromático sea un heteroátomo que incluya nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los siguientes son ejemplos de anillos de heteroarilo según la presente divulgación:

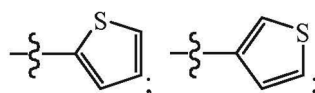


El término “heterocíclico” denota un sistema en anillo que tiene de 3 a 10 átomos en el que al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los anillos pueden ser anillos únicos, anillos fusionados o anillos bicíclicos. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen:



Todos los anillos heteroarílicos o heterocíclicos anteriormente mencionados pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustitutos del hidrógeno, según se describe ulteriormente en la presente memoria.

En toda la descripción de la presente divulgación, se usan términos que tienen la designación “tiofeno-2-ilo y tiofeno-3-ilo” para describir las unidades de heteroarilo que tienen las respectivas fórmulas:



mientras que, en la denominación de los compuestos de la presente divulgación, la nomenclatura química para estos restos se escribe normalmente “tiofeno-2-ilo y tiofeno-3-ilo”, respectivamente. Únicamente para hacer inequívoco a la persona con un dominio normal de la técnica a qué anillos se hace referencia aquí, en la presente memoria se usan los términos “tiofeno-2-ilo y tiofeno-3-ilo” cuando se describe a estos anillos como unidades o restos que componen los compuestos de la presente divulgación.

Los siguientes son ejemplos de unidades que pueden sustituir a átomos de hidrógeno:

- i) alquilo, alqueno y alquino C₁-C₁₂ lineales, ramificados o cíclicos; por ejemplo, metilo (C₁), etilo (C₂), etenilo (C₂), etinilo (C₂), n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), ciclopropilo (C₃), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (*también* 2-metiletlenilo) (C₃), isopropenilo (*también* 2-metiletlen-2-ilo) (C₃), prop-2-ino (*también* propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), ciclobutilo (C₄), buten-4-ilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclohexilo (C₆);
- ii) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido; por ejemplo, fenilo, naftilo (*también* denominado en la presente memoria naftilen-1-ilo (C₁₀) o naftilen-2-ilo (C₁₀));
- iii) anillos heterocíclicos C₁-C₉ sustituidos o no sustituidos; según se describe posteriormente en la presente memoria;
- iv) anillos heteroarílicos C₁-C₉ sustituidos o no sustituidos; según se describe posteriormente en la presente memoria;

- v) $-(CR^{12a}R^{12b})_zOR^{11}$; por ejemplo, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃ y -CH₂OCH₂CH₂CH₃;
- vi) $-(CR^{12a}R^{12b})_zC(O)R^{11}$; por ejemplo, -COCH₃, -CH₂COCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃ y -CH₂COCH₂CH₂CH₃;
- 5 vii) $-(CR^{12a}R^{12b})_zC(O)OR^{11}$; por ejemplo, -CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃ y -CH₂CO₂CH₂CH₂CH₃;
- viii) $-(CR^{12a}R^{12b})_zC(O)N(R^{11})_2$; por ejemplo, -CONH₂, -CH₂CONH₂, -CONHCH₃, -CH₂CONHCH₃, -CON(CH₃)₂ y -CH₂CON(CH₃)₂;
- 10 ix) $-(CR^{12a}R^{12b})_zN(R^{11})_2$; por ejemplo, -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂ y -CH₂NH(CH₂CH₃);
- x) halógeno; -F, -Cl, -Br e -I;
- xi) $-(CR^{12a}R^{12b})_zCN$;
- xii) $-(CR^{12a}R^{12b})_zNO_2$;
- 15 xiii) -CH_jX_k; siendo X un halógeno, estando j entre 0 y 2, siendo j + k = 3; por ejemplo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃ o -CBr₃;
- xiv) $-(CR^{12a}R^{12b})_zSR^{11}$; -SH, -CH₂SH, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -SC₆H₅, y -CH₂SC₆H₅;
- xv) $-(CR^{12a}R^{12b})_zSO_2R^{11}$; -SO₂H, -CH₂SO₂H, -SO₂CH₃, -CH₂SO₂CH₃, -SO₂C₆H₅ y -CH₂SO₂C₆H₅; y
- xvi) $-(CR^{12a}R^{12b})_zSO_3R^{11}$; por ejemplo, -SO₃H, -CH₂SO₃H, -SO₃CH₃, -CH₂SO₃CH₃, -SO₃C₆H₅ y -CH₂SO₃C₆H₅;

20 siendo cada R¹³, independientemente, hidrógeno, alquilo, fenilo o bencilo C₁-C₄ lineales, ramificados o cíclicos sustituidos o no sustituidos; o pueden tomarse juntas dos unidades R¹³ para formar un anillo que comprenda 3-7 átomos; R^{14a} y R^{14b} son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; estando el índice p entre 0 y 4.

25 Para los fines de la presente divulgación, los términos “compuesto”, “análogo” y “composición química” son igualmente válidos para los ácidos fenilsulfámicos descritos en la presente memoria, incluyendo todas las formas enantioméricas, las formas diastereoméricas y las sales, y en toda la presente memoria los términos “compuesto”, “análogo” y “composición química” son usados de manera intercambiable.

30 La presente divulgación aborda una importante necesidad médica no cubierta *inter alia*: proporcionar composiciones de inhibidores eficaces de la proteína humana tirosina fosfatasa beta (HPTP-β); y proporcionar, con ello, un medio para regular la angiogénesis y el remodelado de vasos sanguíneos en trastornos en los que disminuye la angiogénesis o en los que el riego sanguíneo en los tejidos es insuficiente o en los que sería beneficioso un mayor riego sanguíneo.

35 Esta y otras necesidades médicas no cubiertas son resueltas por los inhibidores de la proteína humana tirosina fosfatasa beta (HPTP-β) de la presente divulgación, que son capaces de regular la angiogénesis y el remodelado de vasos sanguíneos y, por ello, sirven como medio para el tratamiento de enfermedades que son causadas por una regulación insuficiente de la proteína humana tirosina fosfatasa beta (HPTP-β).

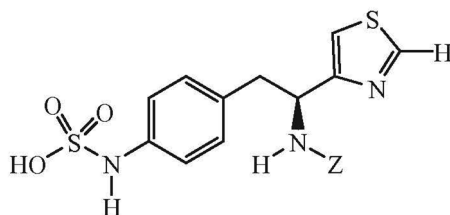
40 Los compuestos dados a conocer en la presente memoria incluyen todas las formas de sales farmacéuticamente aceptables; por ejemplo, sales tanto de grupos básicos —*inter alia*, aminas—, así como sales de grupos ácidos —*inter alia*, ácidos sulfámicos y ácidos carboxílicos. Los siguientes son ejemplos de aniones que pueden formar sales con grupos básicos: cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato y citrato. Los siguientes son ejemplos de cationes que forman sales de grupos ácidos: sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y bismuto.

Unidades R

R es una unidad escogida entre:

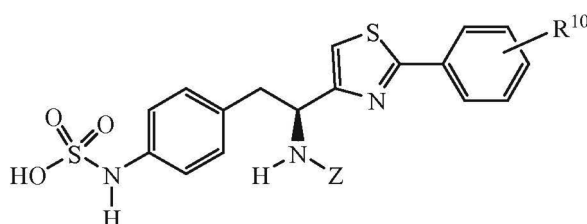
- 45 i) hidrógeno;
- ii) fenilo sustituido o no sustituido; y
- iii) un anillo heteroarílico sustituido o no sustituido.

Un ejemplo de R está relacionado con compuestos en los que R es hidrógeno, teniendo dichos compuestos la fórmula general:



en la que Z es definido ulteriormente más abajo en la presente memoria.

5 Otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I) incluye compuestos en los que R es fenilo o fenilo sustituido, teniendo dichos compuestos la fórmula general:

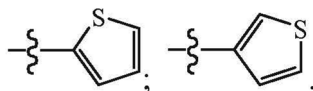


en la que R¹⁰ representa una o más sustituciones opcionales del hidrógeno, definidas en la reivindicación 1.

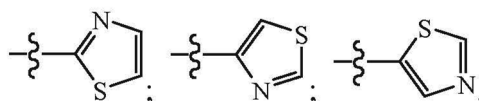
10 Otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I) incluye compuestos en los que R es un anillo heteroarílico sustituido o no sustituido. Para los fines de la presente divulgación, los siguientes son ejemplos de anillos de heteroarilo adecuados como unidades R para los compuestos de la presente divulgación: 1,2,3,4-tetrazolilo; [1,2,3]triazolilo; imidazolilo; pirrolilo; oxazolilo; isoxazolilo; [1,2,4]oxadiazolilo; [1,3,4]oxadiazolilo; furanilo; tiofenilo; isotazolilo; tiazolilo; [1,2,4]tiadiazolilo; y [1,3,4]tiadiazolilo.

15 Las unidades de heteroarilo que comprenden unidades R pueden ser sustituidas por una o más unidades escogidas entre metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, ciclopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, *iso*-propoxi, ciclopropoxi, n-butoxi, *sec*-butoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi, ciclopropoxi, fluoro, cloro, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

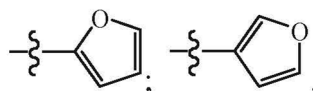
Un ejemplo de los compuestos de Fórmula (I) incluye compuestos en los que las unidades R incluyen unidades que tienen las fórmulas:



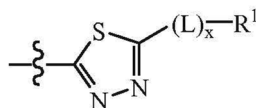
Otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I) incluye compuestos en los que las unidades R incluyen unidades que tienen las fórmulas:



20 Un ejemplo adicional de los compuestos de Fórmula (I) incluye compuestos en los que las unidades R incluyen unidades que tienen las fórmulas:



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

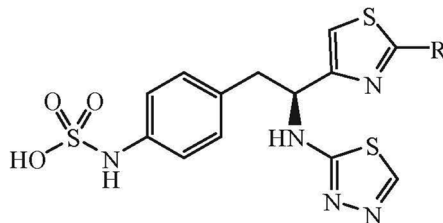


y R^1 es un grupo sustituyente que puede ser escogido independientemente entre una amplia variedad de unidades sustituyentes inorgánicas (hidrógeno, hidroxilo, amino, halógeno o similares) u orgánicas, tales como alquilo, cicloalquilo, compuestos heterocíclicos y heteroarilos, pudiendo tales unidades sustituyentes tener, opcionalmente, de 1 a 12 átomos de carbono, o de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a seis átomos de carbono. En muchos aspectos de la invención, R^1 es escogido entre:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido, según se define en la reivindicación 1;
- iii) arilo C_6 o C_{10} sustituido o no sustituido, según se define en la reivindicación 1;
- iv) $-OR^4$;
- v) $-C(O)OR^5$;
- vi) $-COR^6$; y
- vii) $-NR^7C(O)OR^8$;

siendo R^4 hidrógeno o alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido; siendo R^5 alquilo o bencilo C_1-C_6 lineal o ramificado; siendo R^6 alquilo o fenilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico; siendo R^7 hidrógeno o metilo; siendo R^8 alquilo o bencilo C_1-C_6 lineal o ramificado.

Un ejemplo de compuestos según la Fórmula (I) incluye una unidad R^1 que es hidrógeno, proporcionando con ello compuestos que tienen la fórmula general:



en la que R está definido anteriormente en la presente memoria.

Otro ejemplo de compuestos según la Fórmula (I) incluye compuestos en los que R^1 es alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido, ejemplos del cual incluyen unidades R^1 escogidas entre metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, ciclopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo y ciclopropilmetilo.

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

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

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

L es una unidad de enlace que tiene la fórmula:



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

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



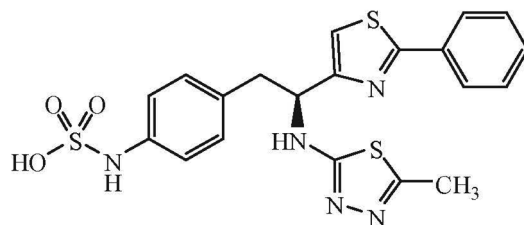
que también son denominadas en la presente memoria unidades de enlace de metileno.

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

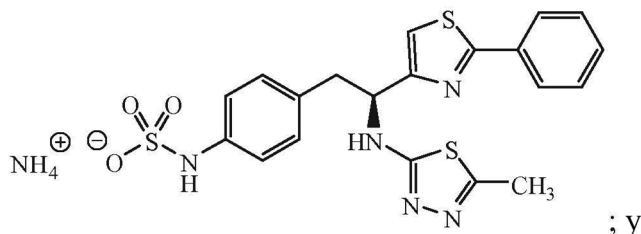


y también es denominada en la presente memoria unidad de enlace de etileno.

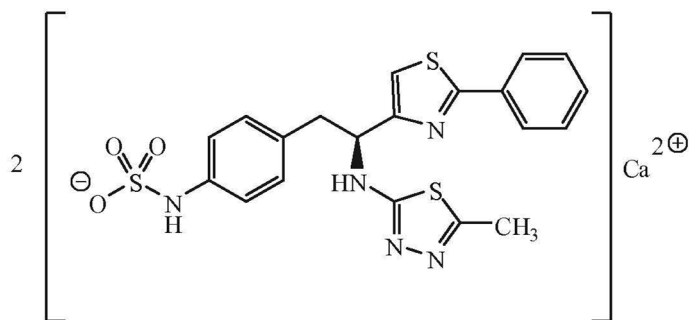
Según se ha descrito anteriormente en la presente memoria, los compuestos de la presente invención incluyen todas las formas de sales farmacéuticamente aceptables. Un compuesto que tiene la fórmula:



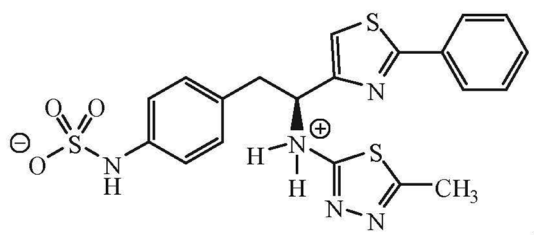
puede formar sales; por ejemplo, una sal del ácido sulfónico:



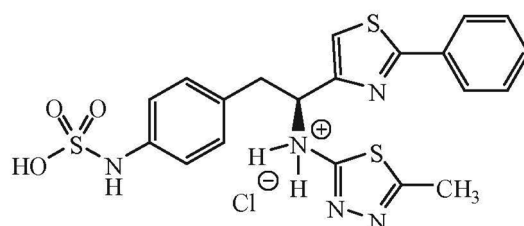
; y



15 Los compuestos también pueden existir en forma zwitteriónica; por ejemplo:



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

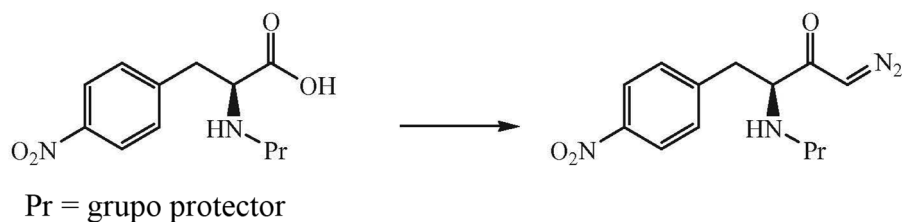


Los análogos (compuestos) de la presente divulgación están dispuestos en varias categorías para ayudar al formulador en la aplicación de una estrategia sintética racional para la preparación de análogos que no estén expresamente ejemplificados en la presente memoria. La disposición en categorías no implica mayor o menor eficacia para ninguna de las composiciones químicas descritas en la presente memoria.

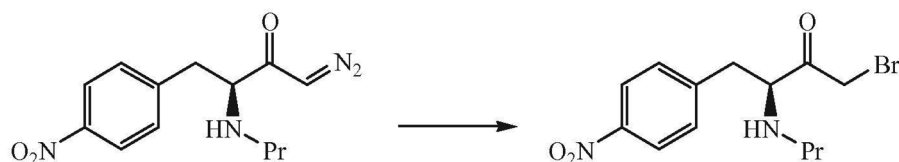
5

Los compuestos de la presente divulgación pueden ser preparados usando el procedimiento esbozado a continuación en las etapas (a) - (f) o realizando modificaciones del mismo que son conocidas para los expertos en la técnica y que pueden lograrse sin la necesidad de experimentación indebida.

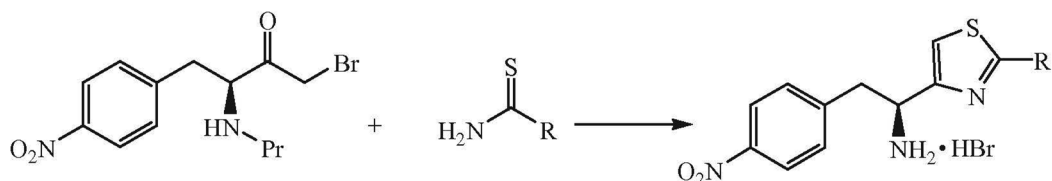
Etapa (a)

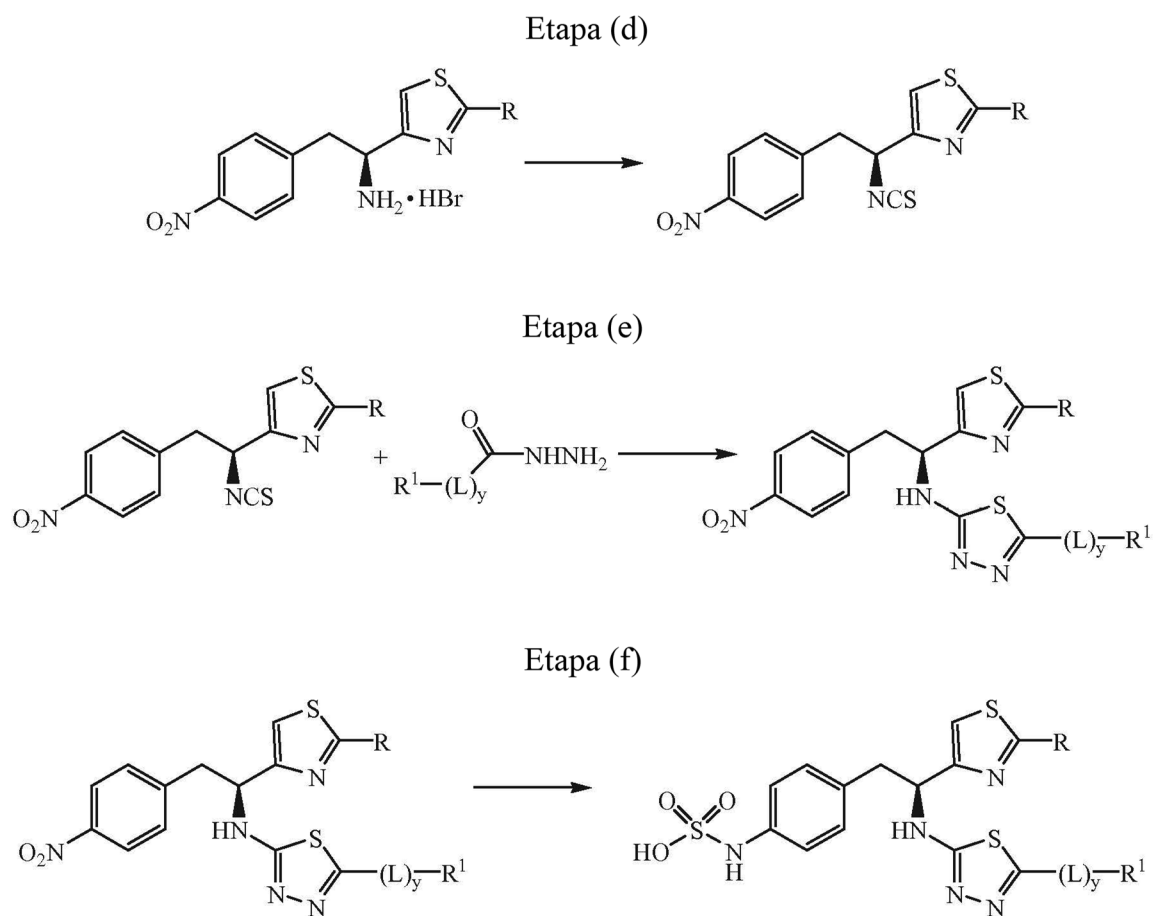


Etapa (b)

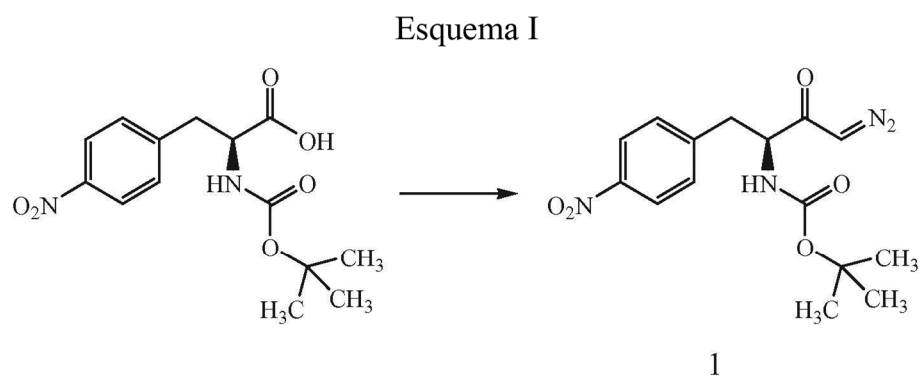


Etapa (c)



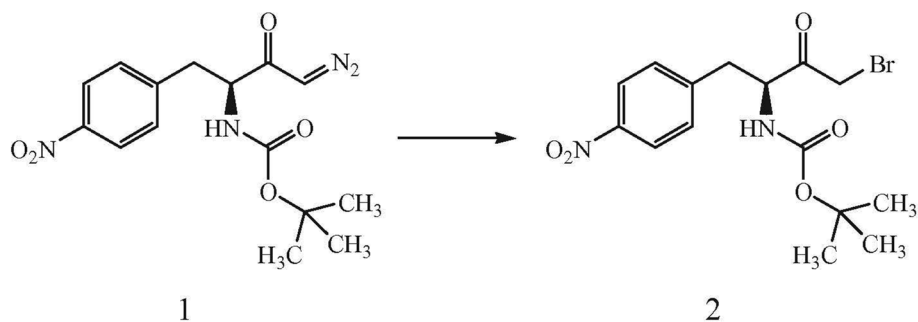


El Esquema I que sigue esboza el procedimiento para preparar el análogo de la presente divulgación que se describe con detalle en el Ejemplo 1.

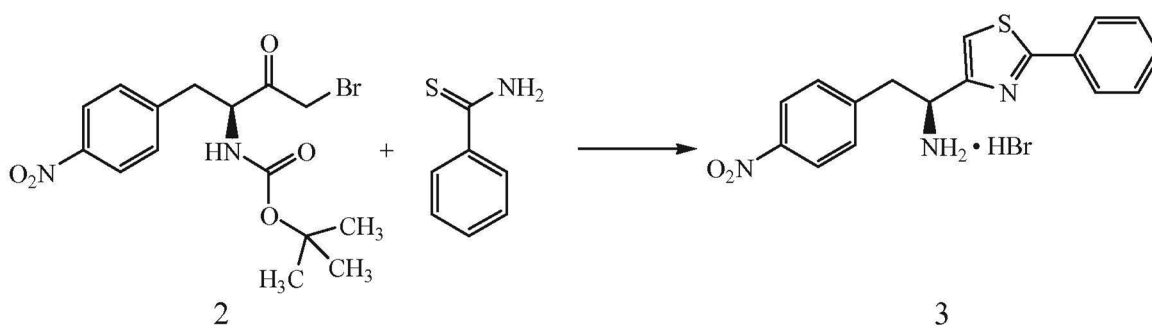


Reactivos y condiciones: (a) (i) (*iso*-butil)OCOC_l, Et₃N, THF; 0°C, 20 min.

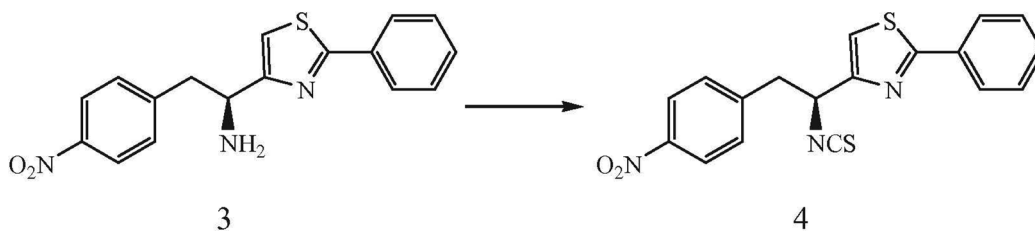
(ii) CH₂N₂; de 0°C a temperatura ambiente durante 3 horas.



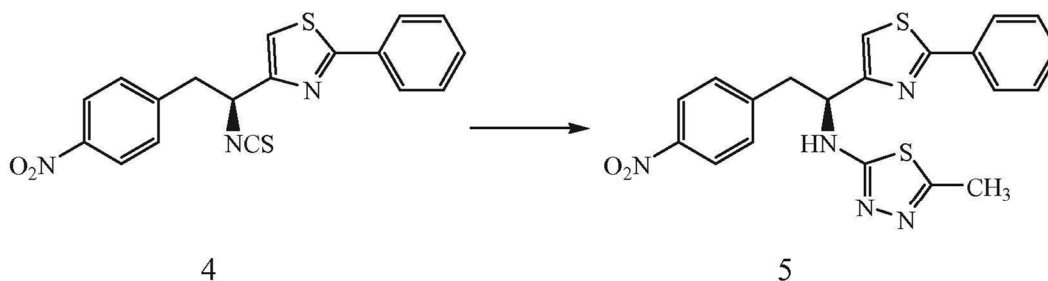
Reactivos y condiciones: (b) 48% HBr, THF; 0°C, 1,5 horas.



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

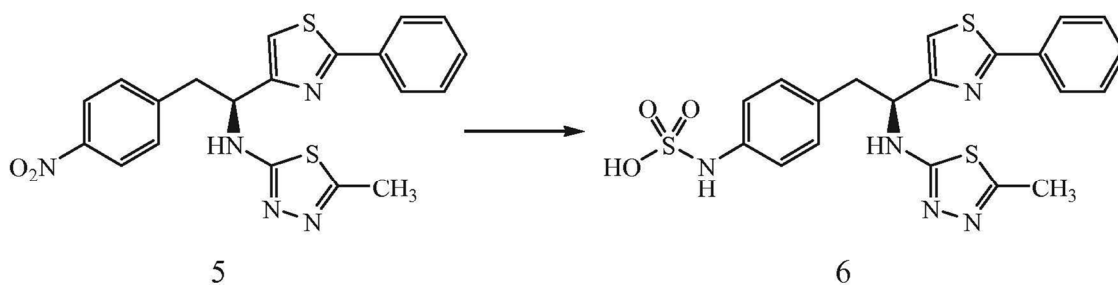


Reactivos y condiciones: (d) tiosfosgeno, CaCO₃, CCl₄, H₂O; ta, 18 horas.



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

(ii) POCl₃, 18 horas a reflujo; 50°C 2 horas.



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

Ejemplo 1

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

Preparación de éster *tert*-butilico de ácido [3-diazo-1-(4-nitro-bencil)-2-oxo-propil]-carbámico (1): 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 trietilamina (0,61 mL, 4,4 mmol) gota a gota seguido por clorofornato *iso*-butilico (0,57 mL, 4,4 mmol). La mezcla de reacción es agitada a 0°C durante 20 min y filtrada. El filtrado es tratado con una solución en éter de diazometano (~16 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 3 horas y concentrada. El residuo es disuelto en EtOAc y lavado sucesivamente con agua y salmuera, secado (Na_2SO_4), filtrado y concentrado al vacío. El residuo resultante es purificado sobre sílice (hexano/EtOAc 2:1), dando 1,1 g (rendimiento del 82%) del producto deseado como un sólido ligeramente amarillo. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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 *tert*-butilico de ácido [3-bromo-1-(4-nitro-bencil)-2-oxo-propil]-carbámico (2): A una solución a 0°C de éster *tert*-butilico de ácido [3-diazo-1-(4-nitro-bencil)-2-oxo-propil]-carbámico, 1, (0,350 g, 1,04 mmol) en THF (5 mL) se añade gota a gota HBr acuoso al 48% (0,14 mL, 1,25 mmol). La mezcla de reacción es agitada a 0°C durante 1,5 horas y apagada a 0°C con Na_2CO_3 saturado. La mezcla es extraída con EtOAc (3x 25 mL) y los extractos orgánicos combinados son lavados con salmuera, secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados al vacío, dando 0,400 g del producto deseado, que es usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

Preparación de sal hidrobromuro de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etanamina (3): Se somete a reflujo durante 24 horas a una mezcla de éster *tert*-butilico de ácido [3-bromo-1-(4-nitro-bencil)-2-oxo-propil]-carbámico, 2, (1,62 g, 4,17 mmol) y benzotioamida (0,630 g, 4,59 mmol) en CH_3CN (5 mL). La mezcla de reacción es enfriada a temperatura ambiente y se añade éter dietílico (50 mL) a la solución y el precipitado que se forma es recogido por filtración. El sólido es secado al vacío, dando 1,059 g (63%) del producto deseado. ESI+MS 326 (M+1).

Preparación de (S)-4-(1-isotiocianato-2-(4-nitrofenil)etil)-2-feniltiazol (4): A una solución de sal hidrobromuro de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etanamina, 3, (2,03g, 5 mmol) y $CaCO_3$ (1 g, 10 mmol) en CCl_4 /agua (10:7,5 mL) se añade tiofosgeno (0,46 mL, 6 mmol). La reacción es agitada a temperatura ambiente durante 18 horas, luego diluida con CH_2Cl_2 y agua. Las capas son separadas y la capa acuosa extraída con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas (Na_2SO_4) y concentradas al vacío hasta formar un residuo que es purificado sobre sílice (CH_2Cl_2), dando 1,71g (93%) del producto deseado. ESI+ MS 368 (M+1).

Preparación de (S)-5-metil-N-(2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (5): Se somete a reflujo durante 2 horas a una solución de (S)-4-(1-isotiocianato-2-(4-nitrofenil)etil)-2-feniltiazol, 4, (332 mg, 0,876 mmol) e hidrazida acética (65 mg, 0,876 mmol) en EtOH (5 mL). El disolvente es eliminado a presión reducida, el residuo es disuelto en $POCl_3$ (3 mL) y la solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual la solución es calentada a 50°C durante 2 horas. El disolvente es eliminado al vacío y el residuo es disuelto en EtOAc (40 mL), y la solución resultante es tratada con NaOH 1N hasta que el pH quede en aproximadamente 8. La solución es extraída con EtOAc. Las capas acuosas combinadas son lavadas con EtOAc, las capas orgánicas son combinadas, lavadas con salmuera, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas y concentradas al vacío, dando 0,345 g (93%) del producto deseado como un sólido amarillo. 1H NMR ($CDCl_3$) 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).

Preparación de ácido (S)-4-(2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico (6): Se disuelve (S)-5-metil-N-(2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina, 5, (0,404 g, 0,954 mmol) en MeOH (5 mL). Se añade Pd/C (50 mg, 10% w/w) y la mezcla es agitada en una atmósfera de hidrógeno hasta que se estime que la reacción se ha completado. La mezcla de reacción es filtrada a través de un lecho de CELITE™ y el

disolvente eliminado a presión reducida. El producto en bruto es disuelto en piridina (4 mL) y tratado con SO₃-piridina (0,304 g, 1,91 mmol). La reacción es agitada a temperatura ambiente durante 5 minutos, después de lo cual se añade una solución de NH₄OH (50 mL) al 7%. A continuación, la mezcla es concentrada y el residuo resultante es purificado mediante HPLC preparativa de fase inversa, dando 0,052 g (rendimiento del 11%) del producto deseado como sal de amonio. ¹H (CD₃OD): δ 8,00-7,97 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,11-7,04 (q, 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).

El siguiente es un procedimiento general para aislar el compuesto final como un ácido libre.

Reducción del grupo nitroarílico para liberar una amina:

En un recipiente Parr de hidrogenación se cargan el compuesto nitrogenado [por ejemplo, el intermedio 5] (1,0 eq) y Pd/C (10% de Pd en C, 50% de humedad, tipo Degussa E101 NE/W, 2,68 g, 15% en peso) como sólidos. Se añade MeOH (15 mL/g) para proporcionar una suspensión. El recipiente es puesto en un aparato Parr de hidrogenación. El recipiente es sometido a un procedimiento de llenado con N₂ (3 × 137,9 kPa) y evacuación por vacío para hacerlo inerte, seguido por el mismo procedimiento con H₂ (3 × 275,79 kPa). El recipiente es llenado con H₂ y el recipiente es agitado en H₂ a 275,79 kPa durante □40 horas. El recipiente es vaciado y la atmósfera es purgada con N₂ (5 × 137,9 kPa). Una parte alícuota es filtrada y analizada por HPLC para garantizar la conversión completa. La suspensión es filtrada a través de un tampón de celita para eliminar el catalizador, y el filtrado homogéneo amarillo es concentrado por evaporación rotatoria, dando el producto deseado, que es usado sin purificación ulterior.

Preparación de ácido sulfámico libre: Se carga un matraz de fondo redondo de 100 mL con la amina libre (1,0 eq) preparada en la etapa descrita anteriormente en la presente memoria. Se añade acetonitrilo (5 mL/g), y la suspensión amarilla, que normalmente tiene color entre amarillo y anaranjado, es agitada a temperatura ambiente. Se carga un segundo matraz de fondo redondo de 500 mL de tres bocas con SO₃-piridina (1,4 eq) y acetonitrilo (5 mL/g), y la suspensión es agitada a temperatura ambiente. Ambas suspensiones son calentadas ligeramente hasta que la solución de reacción que contiene la amina adquiere un color entre anaranjado y rojo-anaranjado (normalmente a aproximadamente 40-45°C). Esta solución contenedora de sustrato es vertida como una porción en la suspensión en agitación de SO₃-piridina a 35°C. La mezcla opaca resultante es agitada vigorosamente mientras se deja que enfríe lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de agitar 45 minutos, o una vez que se determina, mediante HPLC, que la reacción se ha completado, se añade agua (20 mL/g) a la suspensión coloreada para proporcionar una solución homogénea que tiene un pH de aproximadamente 2,4. Se añade lentamente H₃PO₄ concentrado para disminuir el pH hasta aproximadamente 1,4. Durante este ajuste del pH, normalmente se forma un precipitado blancuzco y la solución es agitada a temperatura ambiente durante una hora adicional. La suspensión es filtrada y la torta de filtro es lavada con el filtrado. La torta de filtro se seca al aire durante la noche, dando el producto deseado como ácido libre.

Los siguientes son ejemplos de compuestos según la presente divulgación:

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

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

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

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

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

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

Ácido 4-((S)-2-(5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ¹H(CD₃OD): δ 7,60-7,56 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,15-7,12 (m, 2H), 7,09-7,03 (q, 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).

La inhibición de la HPTP- β proporciona un medio para potenciar la actividad de los receptores tirosina quinasa endoteliales, incluyendo al receptor tirosina quinasa angiopoyetina, Tie-2, y al receptor tirosina quinasa VEGF, VEGFR2, y tratar con ello patologías en las que el riego sanguíneo de un tejido es insuficiente. Los compuestos de la presente divulgación sirven de medio para proporcionar la regulación de la angiogénesis y de otras actividades de los receptores tirosina quinasa endoteliales. Como tal, la presente divulgación aborda una importante necesidad médica no cubierta *inter alia*:

Proporcionar composiciones de inhibidores eficaces de la proteína humana tirosina fosfatasa beta (HPTP- β); y proporcionar, con ello, un medio para regular la angiogénesis, el remodelado de vasos sanguíneos y otras actividades de los receptores tirosina quinasa endoteliales en trastornos en los que el riego sanguíneo de los tejidos es insuficiente o en los que sería beneficioso un mayor riego sanguíneo. Se ha demostrado que el efecto de los inhibidores de la proteína humana tirosina fosfatasa afecta a varios trastornos o patologías humanos. Estos trastornos incluyen los síndromes de fuga vascular: Ardelt, A.A. et al., *Stroke*, 36, 337-341 (2005).

Formulaciones

La presente divulgación también versa sobre composiciones o formulaciones que comprende los inhibidores de HPTP- β según la presente divulgación. En general, las composiciones de la presente divulgación comprenden:

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

Para los fines de la presente divulgación, los términos “excipiente” y “vehículo” son usados de manera intercambiable en toda la descripción de la presente divulgación, y dichos términos son definidos en la presente memoria como “ingredientes que se usan en la práctica de formular una composición farmacéutica segura y eficaz”.

El formulador entenderá que los excipientes se usan fundamentalmente para que sirvan en la administración de un compuesto farmacéutico seguro, estable y funcional, que sirven no solo como parte del vehículo general de administración, sino también como un medio para lograr una absorción eficaz por el receptor del ingrediente activo. Un excipiente puede desempeñar un papel tan simple y directo como ser un material inerte de carga, o un excipiente, como se usa aquí, puede ser parte de un sistema o revestimiento de estabilización del pH para garantizar la administración de los ingredientes de forma segura al estómago. El formulador también puede aprovecharse del hecho de que los compuestos de la presente divulgación tienen una potencia celular mejorada, propiedades farmacocinéticas, así como una biodisponibilidad oral mejorada.

Ejemplos of composiciones según la presente divulgación incluyen:

- a) desde aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 1000 mg de uno o más ácidos fenilsulfámicos según la presente divulgación; y
- b) uno o más excipientes.

Otra realización según la presente divulgación está relacionada con las siguientes composiciones:

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

Una realización adicional según la presente divulgación está relacionada con las siguientes composiciones:

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

La expresión “cantidad eficaz” usada en la presente memoria significa “una cantidad de uno o más ácidos fenilsulfámicos, eficaz en dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios para lograr el resultado deseado o terapéutico”. La cantidad eficaz puede variar según factores conocidos en la técnica, tales como la patología, la edad, el sexo y el peso del ser humano o del animal que está siendo tratado. Aunque en los ejemplos de la presente memoria se pueden describir posologías particulares, una persona experta en la técnica sabrá que la posología puede ser alterada para proporcionar una respuesta terapéutica óptima. Así, no es posible especificar una “cantidad eficaz” exacta. Por ejemplo, diariamente se pueden administrar varias dosis divididas, o la dosis puede ser reducida de forma proporcional según dicten las exigencias de la situación terapéutica. Además, las composiciones de la presente divulgación pueden ser administradas con tanta frecuencia como sea necesario para lograr una cantidad terapéutica.

Método de uso

La presente divulgación versa sobre compuestos dados a conocer en la reivindicación 1 para ser usados en el tratamiento del síndrome de fuga vascular.

Procedimientos5 Ensayos exploratorios usando modelos de angiogénesis *in vitro* e *in vivo*

Los compuestos de la divulgación pueden ser estudiados en ensayos de angiogénesis que son conocidos en la técnica. Tales ensayos incluyen ensayos *in vitro* —que miden subrogantes del desarrollo de vasos sanguíneos en células cultivadas o la formación de estructuras vasculares procedentes de explantes tisulares—, y ensayos *in vivo* —que miden directa o indirectamente el desarrollo de vasos sanguíneos— (Auerbach, R., et al. (2003). *Clin Chem* 49, 32-40, Vailhe, B., et al. (2001). *Lab Invest* 81, 439-452).

1. Modelos de angiogénesis *in vitro*

Los modelos *in vitro* que son adecuados para ser usados en la presente divulgación emplean células endoteliales cultivadas o explantes tisulares y miden el efecto de los agentes en las respuestas de las células “angiogénicas” o en la formación de estructuras de tipo capilar sanguíneo. Ejemplos de ensayos de angiogénesis *in vitro* incluyen la migración y la proliferación de células endoteliales, la formación de tubos capilares, el brote endotelial, el ensayo de explante de anillo aórtico y el ensayo de arco aórtico en pollitos.

2. Modelos de angiogénesis *in vivo*

Los agentes o anticuerpos *in vivo* que son adecuados para ser usados en la presente divulgación son administrados local o sistémicamente en presencia de factores de crecimiento (es decir, VEGF o angiopoyetina 1) y el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos se mide por observación directa o midiendo un marcador subrogado, tal como el contenido de hemoglobina o un indicador fluorescente. Ejemplos de ensayos de angiogénesis *in vitro* incluyen el ensayo en la membrana corioalantoidea en pollitos, el ensayo de angiogénesis corneal y el ensayo subcutáneo MATRIGEL™.

3. Procedimientos para determinar la vascularización del tejido isquémico

Hay disponibles técnicas rutinarias estándar para determinar si un tejido corre el riesgo de sufrir una lesión isquémica por una oclusión vascular no deseable. Por ejemplo, en la enfermedad del miocardio estos métodos incluyen diversas técnicas de formación de imágenes (por ejemplo, metodologías de radiotrazadores, rayos X e IRM) y pruebas fisiológicas. Por lo tanto, puede determinarse fácilmente la inducción de la angiogénesis como medio eficaz de evitar o atenuar la isquemia en tejidos afectados o en riesgo de verse afectados por una oclusión vascular.

Una persona experta en la técnica del uso de técnicas estándar puede medir la vascularización de un tejido. Ejemplos de medición de la vascularización en un sujeto incluyen SPECT (tomografía computadorizada de emisión monofotónica; PET (tomografía por emisión de positrones); IRM (formación de imágenes por resonancia magnética); y una combinación de las mismas, midiendo el riego sanguíneo al tejido antes y después del tratamiento. Puede usarse angiografía como evaluación de la vascularidad macroscópica. Puede usarse una evaluación histológica para cuantificar la vascularidad en el ámbito de los vasos pequeños. Estas y otras técnicas son presentadas en Simons, et al., “Clinical trials in coronary angiogenesis”, *Circulation*, 102, 73-86 (2000).

En la Tabla I se enumeran, a continuación, ejemplos de la actividad de HPTP-β (CI₅₀ μM) y PTP1B (CI₅₀ μM).

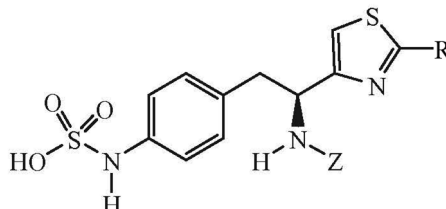
Tabla I

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

Aunque se han ilustrado y descrito realizaciones particulares de la presente divulgación, será obvio para los expertos en la técnica que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones adicionales sin apartarse del espíritu y el alcance de la divulgación.

REIVINDICACIONES

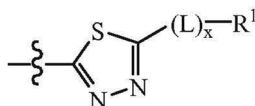
1. Un compuesto para ser usado en el tratamiento de síndromes de fuga vascular, teniendo el compuesto la fórmula:



en la que R es una unidad elegida entre:

- 5 i) hidrógeno;
- ii) fenilo, 4-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-metilfenilo, 2-amino-4-fluorofenilo, 2-(N,N-dietilamino)fenilo, 2-cianofenilo, 2,6-di-terc-butilfenilo y 3-metoxifenilo; y
- 10 iii) 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, tiofeno-2-ilo, tiofeno-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; pudiendo ser sustituida la unidad de heteroarilo con una o más unidades elegidas entre metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, ciclopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, fluoro, cloro, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo,
- 15

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



R¹ es elegido entre:

- 20 i) hidrógeno;
- ii) alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico no sustituido, o alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico sustituido seleccionado entre hidroximetilo, clorometilo, trifluorometilo, aminometilo, 1-cloroetilo, 2-hidroxietilo, 1,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-carboxipropilo y 2,3-dihidroxiciclobutilo;
- 25 iii) arilo C₆ o C₁₀ no sustituido, o arilo C₆ o C₁₀ sustituido seleccionado entre 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-aminofenilo, 2-(N-metilamino)fenilo, 2-(N,N-dimetilamino)fenilo, 2-(N-etilamino)fenilo, 2-(N,N-dietilamino)fenilo, 3-aminofenilo, 3-(N-metilamino)fenilo, 3-(N,N-dimetilamino)fenilo, 3-(N-etilamino)fenilo, 3-(N,N-dietilamino)fenilo, 4-aminofenilo, 4-(N-metilamino)fenilo, 4-(N,N-dietilamino)fenilo, 4-(N,N-dietilamino)fenilo, 4-(N,N-dietilamino)fenilo, naftilen-1-ilo y naftilen-2-ilo;
- 30 iv) -OR⁴;
- v) -C(O)OR⁵;
- vi) -COR⁶; o
- 35 vii) -NR⁷C(O)OR⁸;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico;

R⁵ es alquilo o bencilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

R⁶ es alquilo o fenilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico;

R⁷ es hidrógeno o metilo;

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

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

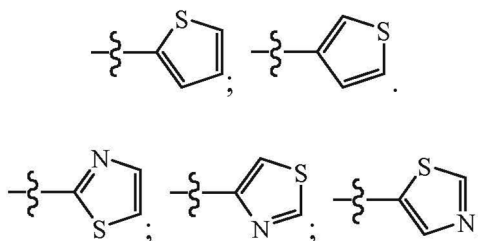
5 R^{9a} y R^{9b} son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo o fenilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

cuando L es una unidad que tiene la fórmula -CH₂-, R¹ también puede ser elegido entre tiazol-4-ilo sustituido o no sustituido, eligiéndose dichas sustituciones entre metilo, etilo, fluoro y cloro, y

el índice x es 0 o 1; el índice y está entre 1 y 4; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 2. El compuesto para ser usado según la reivindicación 1 en el que R se selecciona entre 1,2,3,4-tetrazolilo; [1,2,3]triazolilo; imidazolilo; pirrolilo; oxazolilo; isoxazolilo; [1,2,4]-oxadiazolilo; [1,3,4]-oxadiazolilo; furanilo; tiofenilo; isotiazolilo; tiazolilo; [1,2,4]-tiadiazolilo y [1,3,4]-tiadiazolilo; o entre



3. El compuesto para ser usado según la reivindicación 1 en el que R es fenilo o tiofen-2-ilo.

15 4. El compuesto para ser usado según la reivindicación 1 en el que R¹ se elige entre metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, hidroximetilo, clorometilo, trifluorometilo, aminometilo, 1-cloroetilo, 2-hidroxietilo, 1,2-difluoroetilo, 2,2,2- trifluoroetilo, 3-carboxipropilo, 2,3-dihidroxiciclobutilo.

5. El compuesto para ser usado según cualesquiera de las reivindicaciones 1-4 en el que R¹ se elige entre metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, y ciclopropilmetilo.

20 6. El compuesto para ser usado según cualesquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que L tiene la fórmula -CH₂-.

7. El compuesto para ser usado según la reivindicación 6 en el que R¹ se elige entre fenilo, naftalen-1-ilo y tiazol-2-ilo sustituidos o no sustituidos, eligiéndose dichas sustituciones entre metilo, etilo, fluoro y cloro.

25 8. El compuesto para ser usado según la reivindicación 1 en el que los compuestos son sales que comprenden aniones elegidos entre cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato y citrato, o cationes elegidos entre sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y bismuto.

9. El compuesto para ser usado según la reivindicación 1 en el que el compuesto es elegido entre:

ácido (S)-4-(2-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)-fenilsulfámico;

ácido 4-((S)-2-(5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;

30 ácido 4-((S)-2-(5-bencil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico;

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

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

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

10. Una composición farmacéutica para ser usada en el tratamiento del síndrome de fuga vascular que comprende:
- A) uno o más compuestos según la reivindicación 1; y
 - B) uno o más excipientes o vehículos.