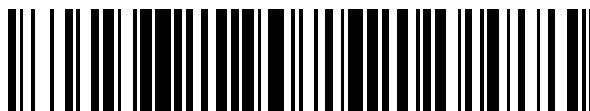


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 052**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 513/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/426</b>	(2006.01)
<b>C07D 285/135</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/433</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/75</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4402</b>	(2006.01)
<b>C07D 239/42</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/505</b>	(2006.01)
<b>C07D 277/46</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/415</b>	(2006.01)
<b>C07D 231/40</b>	(2006.01)	<b>C07D 285/16</b>	(2006.01)
<b>C07D 277/82</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 241/20</b>	(2006.01)		
<b>C07D 239/84</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/429</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06815877 .3**  
96 Fecha de presentación: **28.09.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1934233**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.06.2008**

54 Título: **Derivados de sulfonamida como activadores de glucoquinasa útiles en el tratamiento de diabetes tipo 2**

30 Prioridad:  
**30.09.2005 US 722630 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.07.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.07.2012**

73 Titular/es:  
**NOVARTIS AG  
LICHTSTRASSE 35  
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:  
**BEBERNITZ, Gregory Raymond y  
KIRMAN, Louise**

74 Agente/Representante:  
**Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 385 052 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 sulfonamida como activadores de glucoquinasa útiles en el tratamiento de diabetes tipo 2

- 5 El documento de la técnica anterior WO 2004/072031 describe fenilacetamidas y su uso como moduladores de glucoquinasa. La WO 2004/050645 describe (tiazol-2-il)-amidas o sulfonamidas sustituidas como activadores de glucoquinasa, útiles en el tratamiento de la diabetes tipo 2, y la WO 2005/095418 describe derivados de la sulfonamida tiazolpiridina como activadores de la glucoquinasa útiles en el tratamiento de la diabetes tipo 2.
- La presente invención se relaciona con ciertos derivados de sulfonamida y composiciones farmacéuticas que los contienen.
- 10 De acuerdo con lo anterior, la presente invención provee un compuesto seleccionado del grupo consistente de los compuestos ácido 3-(bencil-{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonyl}-amino)-propiónico,
- ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- ([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonyl]-(2-metoxietil)-amino]-propiónico,
- ácido 3-(benzofuran-2-ilmetil-{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonyl}-amino)-propiónico,
- 15 ácido 3-{{4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonyl}-piridin-2-ilmetilamino)-propiónico,
- ácido3-{{4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonyl}-oxazol-2-ilmetilamino)-propiónico,
- 20 ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonyl]-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-propiónico,
- ácido 3-{{4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonyl}-tiofen-2-ilmetilamino)-propiónico,
- ácido 4-(((2-carboxi -etil)-{4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonyl}-amino)-metil]-benzoico,
- 25 ácido 3-(ciclohexilmetil-{4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonyl}-amino)-propiónico,
- ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonyl]-(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-propiónico,
- 30 ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonyl]-(2,5-dimetil-furan-3-ilmetil)-amino]-propiónico,
- ácido 3-{{4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonyl}-isopropil-amino)-propiónico,
- ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonyl]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico,
- 35 ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonyl]-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-propiónico,
- ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonyl]-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-amino]-propiónico,
- 40 ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonyl]-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-amino]-propiónico,
- ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1-{{5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonyl]-(4-fluoro-bencil)-amino]-propiónico,

- ácido 3-{{4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-ciclopropilmetilamino)-propiónico,
- ácido {{4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-metil-amino)-acético,
- 5 ácido 3-{{4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-metil-amino)-propiónico,
- ácido 3-{{4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-propiónico,
- ácido 3-(ciclohexil-{{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-propiónico,
- 10 ácido 3-{{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-(4-metoxi-bencil)-amino]-propiónico,
- ácido {{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-metil-amino)-acético,
- 15 ácido 3-{{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-(2-isopropoxietil)-amino]-propiónico,
- ácido 3-{{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-tiazol-2-ilmetil-amino)-propiónico,
- ácido 3-{{4-[2-ciclopentil-1- (5-fluoro-piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico,
- ácido 3-{{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (pirimidin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico,
- 20 ácido 3-{{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (4-metil-tiazol-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-2-metoxietil)-amino]-propiónico,
- ácido 3-{{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico, y
- ácido 3-{{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (pirimidin-4-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.
- 25 Los compuestos de la presente invención proporcionar agentes farmacológicos que son activadores de glucoquinasa y, así, pueden emplearse para el tratamiento de condiciones mediadas por la glucoquinasa. De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la invención pueden emplearse para la prevención y el tratamiento de tolerancia impedida a la glucosa, diabetes tipo 2 y obesidad.
- 30 En la lista más adelante hay definiciones de diversos términos utilizados para describir los compuestos de la presente invención. Estas definiciones aplican a los términos que se usan a través de la especificación a menos que se limiten de alguna otra manera en instancias específicas bien sea individualmente o como parte de un grupo más grande, por ejemplo, donde un punto de unión de un cierto grupo está limitado a un átomo específico dentro de ese grupo, el punto de unión está definido por una flecha en el átomo específico.
- 35 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se refieren a sales formadas con ácidos, a saber sales de adición ácida, tales como ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos y ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido maleico y ácido metanosulfónico, respectivamente.
- 40 De la misma forma, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se refieren a sales formadas con bases, a saber sales catiónicas, tales como sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, litio, potasio, calcio y magnesio, así como sales de amonio, por ejemplo, sales de amonio, trimetilamonio, dietilamonio y tris (hidroximetil)-metilamonio y sales con aminoácidos con la condición de que un grupo ácido constituya parte de la estructura.
- Tal como se describe aquí, la presente invención proporciona ciertos derivados de sulfonamida y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los compuestos de la invención dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes poseen uno o más centros simétricos. Los diastereoisómeros, isómeros ópticos, esto es enantiómeros, e isómeros geométricos resultantes y mezclas de los mismos, son abarcados por la presente invención.

5 Los compuestos de la invención pueden prepararse utilizando métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, de acuerdo con el Método A o Método B como se delinea aquí más adelante

donde

Q combinado junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales está unido forma un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros; o

10 Q combinado junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales está unidos forma un heterociclo bicíclico de 9 a 10-miembros;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son, independientemente uno de otro, hidrógeno,, halógeno, ciano, nitro,

alquilo, alcoxi, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, carboxi libre o esterificado, carbamoilo, sulfamoilo, amino opcionalmente sustituido, arilo o heterociclilo; o

R<sub>2</sub> está ausente;

15 R<sub>3</sub> es (C<sub>3-6</sub>)cicloalquilo o (C<sub>3-6</sub>)heterociclilo;

R<sub>4</sub> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo inferior o alcoxi inferior;

R<sub>5</sub> es (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>6-10</sub>)arilo, (C<sub>3-10</sub>)heterociclilo o (C<sub>1-6</sub>)alquilo opcionalmente sustituido por (C<sub>1-6</sub>)alcoxi, (C<sub>1-2</sub>)alcoxi-(C<sub>1-4</sub>)alcoxi, (C<sub>1-6</sub>)alquiltio, (C<sub>3-7</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3-7</sub>)cicloalcoxi, (C<sub>3-7</sub>)cicloalquiltio, (C<sub>6-10</sub>)arilo, (C<sub>6-10</sub>)ariloxi, (C<sub>6-10</sub>)ariltio, (C<sub>3-10</sub>)heterociclilo o (C<sub>3-10</sub>)heterociclioxi;

20 R<sub>6</sub> es carboxi libre o esterificado, tetrazolilo, ciano o -C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> en el cual

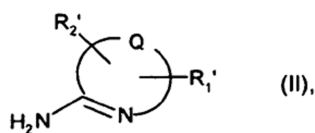
R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos; o

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> combinados son alquilenos los cuales, junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo de 4 a 7 miembros; y

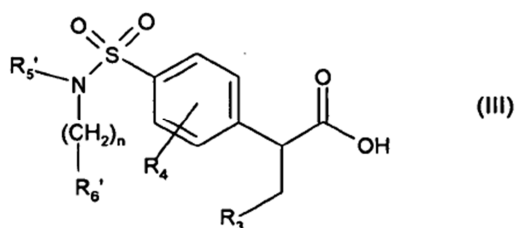
25 n es un entero de 1 a 6.

Método A:

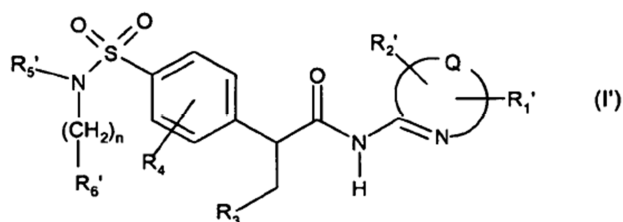
Los compuestos de la invención pueden obtenerse acoplando un amida de la fórmula



30 o sales de adición ácida de la misma, donde R<sub>1</sub>' y R<sub>2</sub>' representa R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, respectivamente, tal como se definen aquí anteriormente, o R<sub>1</sub>' y R<sub>2</sub>' son grupos convertibles a R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, respectivamente, con un derivado activado de un ácido carboxílico de la fórmula



donde  $R_3$ ,  $R_4$  y  $n$  tienen significados tal como se define aquí, y  $R_5'$  y  $R_6'$  representa  $R_5$  y  $R_6$ , respectivamente, tal como se define aquí anteriormente, o  $R_5'$  y  $R_6'$  son grupos convertibles a  $R_5$  y  $R_6$ , respectivamente, para producir un compuesto de la fórmula

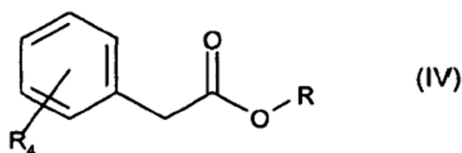


5

donde  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $n$ ,  $R_5'$  y  $R_6'$  tienen significados como se definen para las fórmulas (II) y (III).

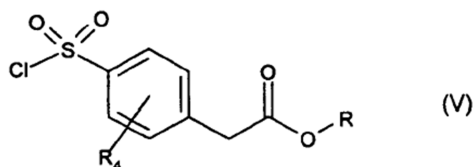
En la reacción de acoplamiento citada aquí anteriormente, un derivado activado de un ácido carboxílico, por ejemplo, aquellos correspondientes a los ácidos carboxílicos de la fórmula (III), incluyen cloruros, bromuros y fluoruros de ácido, anhídridos mixtos, ésteres de alquilo inferiores y ésteres activados de los mismos, y aductos formados con agentes de acoplamiento, tales como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), 1-hidroxi benzotriazol (HOBt), O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N, N, N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato, benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (PyBOP) y similares. Los anhídridos mixtos son preferiblemente los de ácido pivalico, o hemiésteres de alquilo inferiores de ácidos carbónicos tales como análogos de etilo o isobutilo. Los ésteres activados incluyen, por ejemplo, ésteres de succinimido, ftalimido o 4-nitrofenilo. La reacción de un derivado activado de un ácido carboxílico, por ejemplo, los correspondientes a ácidos carboxílicos de la fórmula (III), con una amina, por ejemplo, los de la fórmula (II), pueden llevarse a cabo en la presencia de una base, tal como piridina, trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIEA) o N-metilmorfolina (NMM) en un solvente orgánico inerte, tal como diclorometano (DCM), N,N-dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano (THF), o una mezcla de solventes de los mismos. Los ácidos carboxílicos de la fórmula (III) pueden convertirse en sus derivados activados utilizando métodos descritos aquí o de acuerdo con métodos conocidos de forma general en la técnica, por ejemplo, un ácido carboxílico de la fórmula (III) puede ser tratado con un agente clorante, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, para producir un cloruro de ácido correspondiente del misma, o mediante el tratamiento de un agente de acoplamiento tal como EDCI o HOBt, o una mezcla de agentes de acoplamiento de los mismos.

Los aminos de fórmula (II) y ácidos carboxílicos de la fórmula (III) son conocidos, o si son novedosos pueden ser preparados utilizando métodos bien conocidos en la técnica o tal como se describe aquí en los ejemplos ilustrativos, o modificaciones de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (III) pueden prepararse tratando un éster de la fórmula



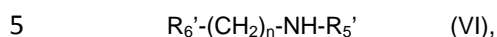
donde  $R_4$  tiene un significado tal como se define aquí anteriormente y  $R$  es alquilo inferior, preferiblemente, metilo o etilo, con ácido clorosulfónico para producir un compuesto de la fórmula

30

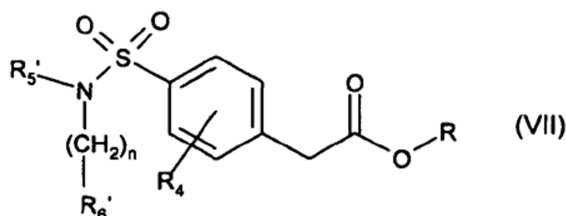


donde  $R_4$  y  $R$  tienen significados tal como se definió aquí anteriormente, opcionalmente en la presencia de un solvente orgánico intrínseco. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo sin un solvente orgánico intrínseco.

Un compuesto de la fórmula (V) puede ser tratado entonces con una amina de la fórmula

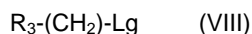


o una sal de adición ácida de la misma, donde  $n$ ,  $R_5'$  y  $R_6'$  tienen significados tal como se definió aquí anteriormente, en la presencia de una base, tal como piridina, TEA, DIEA o NMM, en un solvente orgánico inerte, tal como DCM, DMF o THF, o una mezcla de solventes de los mismos, para producir un compuesto de la fórmula

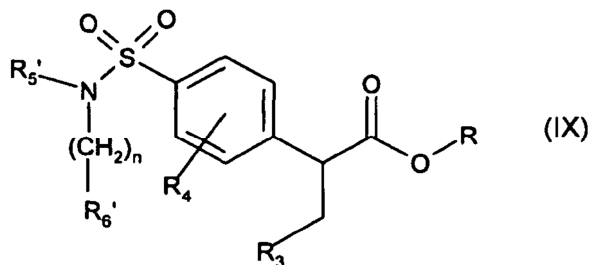


10 donde  $R_4$ ,  $n$ ,  $R_5'$ ,  $R_6'$  y  $R$  tienen significados tal como se definió aquí anteriormente. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que varía desde aproximadamente  $-4^\circ\text{C}$  hasta temperatura ambiente (RT), más preferiblemente, la temperatura de reacción es aproximadamente  $0^\circ\text{C}$ . Las aminas de la fórmula (VI) son conocidas, o si son novedosas pueden ser preparadas utilizando métodos bien conocidos en la técnica o como se describe aquí en los ejemplos ilustrativos.

15 Un compuesto resultante de fórmula (VII) puede ser tratado con una base, tal como hidruro de sodio, diisopropilamida de litio (LDA) o bis(trimetilsilil)amida de litio (LHMDS), preferiblemente LDA, seguido por adición de un agente alquilante de la fórmula



20 donde  $R_3$  tiene un significado como se define aquí anteriormente, y  $Lg$  representa un grupo saliente, tal como cloruro, bromuro, yoduro, mesilato, tosilato o triflato, preferiblemente yoduro o triflato, para producir un compuesto de la fórmula



25 donde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $n$ ,  $R_5'$ ,  $R_6'$  y  $R$  tienen significados como se definió aquí anteriormente. La etapa de alquilación se lleva a cabo preferiblemente en un solvente orgánico polar tal como THF, DMF, N-metilpirrolidona (NMP), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-piridona (DMPU) o 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMTP), o en una mezcla de estos solventes.

Un compuesto resultante de la fórmula (IX) puede ser hidrolizado entonces, por ejemplo, en la presencia de una base acuosa tal como hidróxido de sodio, litio o potasio y un solvente orgánico tal como THF o un alcohol inferior,

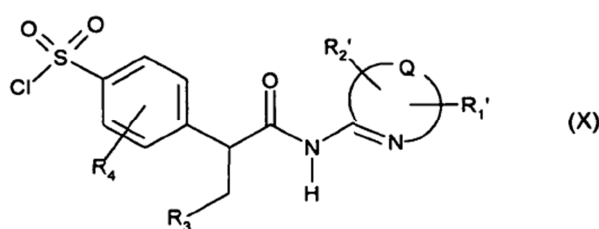
preferiblemente, metanol o etanol, para producir un ácido carboxílico de la fórmula (III) donde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $n$ ,  $R_5'$  y  $R_6'$  tienen significados tal como se definió aquí anteriormente.

- 5 Un ácido carboxílico de la fórmula (III) puede ser acoplado entonces con una amina de la fórmula (II), o una sal de adición ácida de la misma, bajo condiciones de reacción como las descritas aquí anteriormente para obtener un compuesto de la fórmula (I') donde  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $n$ ,  $R_5'$  y  $R_6'$  tienen significados como los definidos aquí anteriormente, por ejemplo, a través de la conversión del ácido al correspondiente cloruro de ácido o en la presencia de un agente de acoplamiento tal como EDCI, HOBT o PyBOP, o una mezcla de estos agentes de acoplamiento.

Alternativamente, los compuestos de la invención pueden prepararse como se delinea aquí más adelante.

Método B

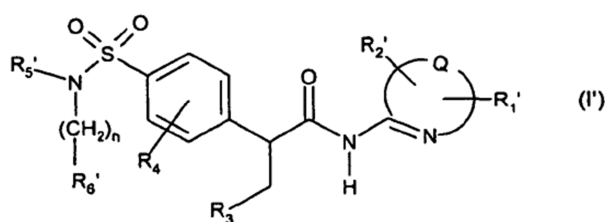
- 10 Los compuestos de la invención pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen significados tal como se define aquí más arriba, y  $R_1'$  y  $R_2'$  representa  $R_1$  y  $R_2$ , respectivamente, tal como se define aquí anteriormente, o  $R_1'$  y  $R_2'$  son grupos convertibles a  $R_1$  y  $R_2$ , respectivamente, con una amina de la fórmula

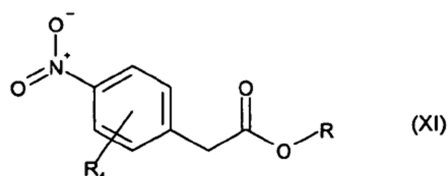
- 15  $R_6'-(CH_2)_n-NH-R_5'$  (VI),

o una sal de adición ácida de la misma, donde  $n$ ,  $R_5'$  y  $R_6'$  tienen significados tal como se define aquí anteriormente, en la presencia de una base, tal como piridina, TEA, DIEA o NMM, en un solvente orgánico inerte, tal como DCM, DMF o THF, o una mezcla de estos solventes, para producir un compuesto de la fórmula



- 20 donde  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $n$ ,  $R_5'$  y  $R_6'$  tienen significados los que se definen aquí anteriormente.

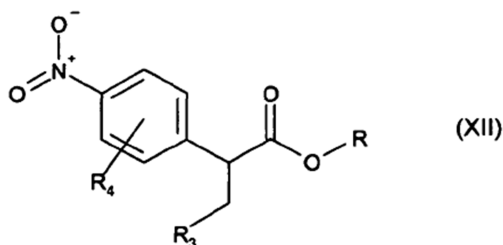
Los compuestos de la fórmula (X) pueden ser preparados, por ejemplo, tratando un compuesto de la fórmula



donde  $R_4$  y  $R$  tienen significados tal como se definió aquí anteriormente, con una base, tal como hidruro de sodio, LDA o LHMDs, preferiblemente LDA, seguido por la adición de un agente alquilante de la fórmula

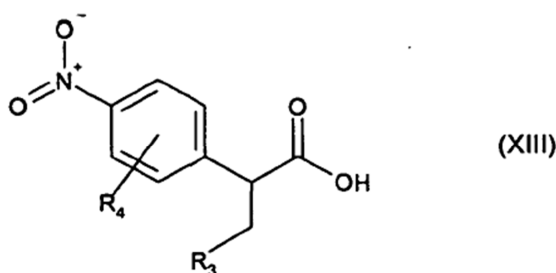
- 25  $R_3-(CH_2)-Lg$  (VIII)

donde  $R_3$  tiene un significado como el que se definió aquí anteriormente, y Lg representa un grupo saliente, tal como cloruro, bromuro, yoduro, mesilato, tosilato o triflato, preferiblemente yoduro o triflato, para producir un compuesto de la fórmula



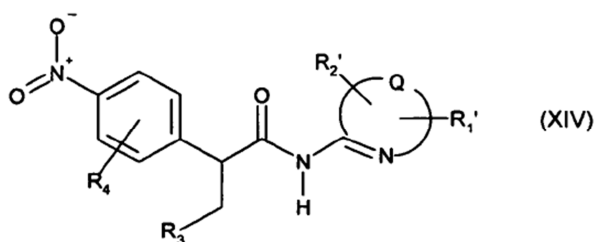
5 donde  $R_3$ ,  $R_4$  y R tienen significados tal como se definieron aquí anteriormente. La etapa de alquilación se lleva a cabo preferiblemente en un solvente orgánico polar, tal como THF, DMF, NMP, DMPU o DMTP, o en una mezcla de estos solventes.

10 Un compuesto resultante de la fórmula (XII) puede ser hidrolizado entonces, por ejemplo, en presencia de una base acuosa, tales como hidróxido de sodio, litio o potasio y un solvente orgánico tal como THF o un alcohol inferior, preferiblemente, metanol o etanol, para producir un ácido carboxílico de la fórmula



donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen significados tal como se definió aquí anteriormente.

Un ácido carboxílico de la fórmula (XIII) puede ser acoplado entonces con una amina de la fórmula (II) bajo condiciones de reacción como las descritas aquí anteriormente para producir un compuesto de la fórmula



15 donde  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen significados como los definidos aquí anteriormente, por ejemplo, a través de la conversión del ácido carboxílico al correspondiente cloruro de ácido, o en la presencia de un agente de acoplamiento, tal como EDCI, HOBt o PyBOP, o un mezcla de estos agentes de acoplamiento.

20 Un compuesto resultante de la fórmula (XIV) puede ser convertido entonces a un derivado cloruro de sulfonilo de fórmula (X) donde  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen significados tal como se define aquí anteriormente, por reducción del grupo nitro al grupo amino, por ejemplo, utilizando polvo de hierro en presencia de una mezcla de ácido acético y un alcohol inferior, tal como etanol, seguido por reacción de diazotización y tratamiento subsecuente con por ejemplo, dióxido de azufre en presencia de cloruro de cobre (II) y ácido acético.

25 Un derivado de cloruro de sulfonilo resultante de fórmula (X) puede ser tratado entonces con una amina de la fórmula (VI), o una sal de adición ácida de la misma, donde n,  $R_5'$  y  $R_6'$  tienen significados como los definidos aquí anteriormente, bajo condiciones de reacción descritas aquí anteriormente para producir un compuesto de la fórmula (I') donde  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , n,  $R_5'$  y  $R_6'$  tienen significados tal como se definieron aquí anteriormente.



Los procesos descritos aquí anteriormente pueden ser llevados a cabo bajo atmósfera inerte, preferiblemente bajo atmósfera de nitrógeno.

5 En los compuestos e intermedios que son convertidos a los compuestos de la presente invención en una forma descrita aquí, los grupos funcionales presentes, tales como los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo, son protegidos opcionalmente mediante grupos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica preparativa. Los grupos protegidos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo son tales que pueden ser convertidos bajo condiciones moderadas en grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo libres sin que el marco molecular sea destruido o tomen lugar otras reacciones secundarias indeseadas.

10 El propósito de la introducción de grupos protectores es proteger los grupos funcionales frente a reacciones indeseadas con componentes de la reacción bajo las condiciones utilizadas para llevar a cabo una transformación química deseada. La necesidad y selección de los grupos protectores para una reacción en particular es conocida para los experimentados en la técnica y dependen de la naturaleza del grupo funcional que va a ser protegido (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), la estructura y estabilidad de la molécula de la cual el sustituyente es parte y de las condiciones de reacción.

15 Grupos protectores bien conocidos que satisfacen estas condiciones y su introducción y eliminación están descritos, por ejemplo, en McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); y Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley y Sons, Inc., NY (1999).

20 Las reacciones antes mencionadas se llevan a cabo de acuerdo con métodos estándar, en presencia o ausencia de un diluyente, preferiblemente, tales que son inertes a estos reactivos y solventes, de agentes catalizadores, condensadores u otros, respectivamente, y/o atmósferas inertes, a temperaturas bajas, RT o temperaturas elevadas, preferiblemente en o cerca al punto de ebullición de los solventes usados, y a una presión atmosférica o superatmosférica. Los solventes, catalizadores y condiciones de reacción preferidos están definidos en los ejemplos ilustrativos anexos.

25 Los compuestos de la invención y los intermedios pueden ser convertidos uno en otro de acuerdo con métodos conocidos en general por se.

30 Dependiendo de la selección de los materiales de partida y los métodos, los nuevos compuestos pueden estar en la forma de uno de los posibles isómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (enantiómeros, antípodos), racematos o mezclas de los mismos. Los posibles isómeros antes mencionados o mezclas de los mismos están dentro de la previsión de esta invención.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos, diastereómeros, racematos, puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

35 Cualquier racemato resultante de los productos finales o intermedios, por ejemplo, ácidos de las fórmulas (III) y (XIII), pueden ser resueltos en los isómeros ópticamente puros por métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenibles con un ácido o una base ópticamente activo y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo, respectivamente, por ejemplo, los ácidos de las fórmulas (III) y (XIII) pueden ser resueltos utilizando 1-feniletilamina ópticamente activa. De la misma forma, los compuestos de la presente invención que tienen una unidad estructural básica pueden ser resueltos en sus isómeros ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido activo ópticamente, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzol tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden ser resueltos por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

45 Alternativamente, los isómeros ópticamente puros de los compuestos de la presente invención pueden obtenerse empleando reactivos quirales. Por ejemplo, puede prepararse un isómero óptico, preferiblemente el isómero R, de los compuestos de la fórmula (X) empleando auxiliares quirales, por ejemplo, el auxiliar de Evans, tal como se ilustra aquí en los ejemplos.

Finalmente, los compuestos de la invención se obtienen bien sea en la forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 Los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden ser convertidos en sales con bases farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; sales de amonio con bases

orgánicas, por ejemplo, sales de trimetilamina, sales de dietilamina, sales de tris(hidroximetil)metilamina, sales de dicitlohexilamina y sales de N-metil-D-glucamina, sales con aminoácidos como arginina, lisina y similares. Las sales pueden formarse utilizando métodos convencionales, ventajosamente en la presencia de un solvente etéreo o alcohólico, tal como un alcohol inferior. A partir de las soluciones de estos últimos, las sales pueden ser precipitadas con éteres, por ejemplo dietil éter. Las sales resultantes pueden convertirse en los compuestos libres por tratamiento con ácidos. Estas u otras sales también pueden ser utilizadas para la purificación de los compuestos obtenidos.

Los compuestos de la invención, en general, pueden ser convertidos en sales de adición ácida, especialmente sales farmacéuticamente aceptables. Se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, fosfórico o un ácido hidrohálico, o con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos (C<sub>1-4</sub>)alcanocarboxílicos, por ejemplo, son no sustituidos o sustituidos por halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, succínico, maleico o fumárico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos (C<sub>1-4</sub>)alquilsulfónicos, por ejemplo, ácido metanosulfónico; o ácidos arilsulfónicos los cuales son no sustituidos o sustituidos (por ejemplo con halógeno). Se prefieren sales formadas con ácido clorhídrico, ácido maleico y ácido metanosulfónico.

Los derivados profármaco de cualquiera de los compuestos de la invención son derivados de dichos compuestos los cuales después de la administración liberan el compuesto original in vivo a través de algún proceso químico o fisiológico, por ejemplo, un profármaco que es llevado al pH fisiológico o a través de una acción enzimática es convertido en el compuesto original. Derivados profármaco de ejemplo son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados de S-acilo y O-acilo de tioles, alcoholes o fenoles, donde acilo tiene un significado tal como se define aquí. Se prefieren derivados de ésteres farmacéuticamente aceptables convertibles por solvólisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico original. Tales derivados de éster incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o disustituidos, tales como los ésteres de alquilo inferior de ω-(amino, mono- o dialquilamino inferior, carboxi, alcoxicarbonilo inferior), los ésteres de alquilo inferior de α-(alcanoiloxi inferior, alcoxicarbonilo inferior o dialquilaminocarbonilo inferior), tales como los ésteres pivaloiloximetilo y otros utilizados convencionalmente en la técnica.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también puede obtenerse en la forma de sus hidratos o incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

Tal como se describe aquí anteriormente, los compuestos de la presente invención pueden ser empleados para el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad de la glucoquinasa. Tales compuestos pueden ser empleados así terapéuticamente para el tratamiento de intolerancia impedida a la glucosa, diabetes tipo 2 y obesidad.

La presente invención se relaciona adicionalmente con composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto farmacológicamente activo de la presente invención, uno solo o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son adecuadas para administración entérica, tal como oral o rectal; transdérmica y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, para el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad de la glucoquinasa. Tales condiciones incluyen tolerancia impedida a la glucosa, diabetes tipo 2 y obesidad.

Así, los compuestos farmacológicamente activos de la invención pueden emplearse en la manufactura de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de los mismos en unión o mezcla con excipientes o vehículos adecuados bien sea para aplicación enteral o parenteral. Se prefieren tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con:

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilén glicol; para tabletas también
- c) aglomerantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinil pirrolidona; si se desea
- d) agentes de desintegración, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes.

Las composiciones inyectables son preferiblemente soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y se preparan ventajosamente supositorios a partir de emulsiones o suspensiones grasas.

5 Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Tales composiciones se preparan de acuerdo con métodos de mezcla, granulación o recubrimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, preferiblemente de forma aproximada 1-50% del ingrediente activo.

10 Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Vehículos ventajosos incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para auxiliar en el paso a través de la piel del huésped. De forma característica, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de la velocidad para liberar el compuesto de la piel del huésped y a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo  
15 prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención tal como se definió anteriormente, bien sea solo o en combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo, cada uno a una dosis terapéutica efectiva tal como se informa en la técnica. Tales agentes terapéuticos incluyen:

20 a) agentes antidiabéticos tales como insulina, derivados de insulina e imitadores; secretagogos de la insulina tales como las sulfonilureas, por ejemplo, Glipizide, gliburide y Amarilo; ligandos del receptor de sulfonilurea insulínotropicos tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinide y repaglinide; derivados de la tiazolidona tales como glitazonas, por ejemplo, pioglitazona y rosiglitazona; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) tales como PTP-112, inhibidores de GSK3 (glicógenos sintasa quinasa-3) tales como SB-517955, SB-4195052, SB-  
25 216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos RXR tales como GW0791 y AGN-194204; inhibidores cotransportadores de la glucosa dependientes del sodio tales como T-1095; inhibidores de la glicógeno fosforilasa A tales como BAY R3401; biguanidas tales como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa tales como acarbosa; GLP-1 (péptido-1 similar a glucagón), análogos de GLP-1 tales como Exendin-4 e imitadores de GLP-1; moduladores de PPAR (receptores de peroxisoma activados por proliferador); por ejemplo, agonistas de PPAR $\gamma$  tipo  
30 no glitazona tales como análogos de N-(2-benzoilfenil)-L-tirosina; por ejemplo GI-262570, y JTT501; inhibidores de DPPIV (dipeptidil peptidasa IV) tales como LAF237, MK-0431, saxagliptina y GSK23A; inhibidores de SCD-1 (estearoil-coA desaturasa-1); inhibidores de DGAT1 y DGAT2 (dialilglicerol aciltransferasa 1 y 2); inhibidores de ACC2 (acetil coA carboxilasa 2); y agentes de rompimiento de AGE (productos finales de glicación avanzada);.

35 b) agentes antidislipídicos tales como inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-coA) reductasa, por ejemplo, lovastatin, pitavastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, atorvastatin, rosuvastatin y rivastatin; compuestos que incrementan el HDL tales como inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP), por ejemplo, JTT705; análogos e imitadores de Apo-A1; inhibidores de la escualeno sintasa; ligandos de FXR (receptor farnesoide X) y LXR (receptor de hígado X); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico; y aspirina;

40 c) agentes antiobesidad tales como fentermine, leptina, bromocriptina, dexamfetamina, amfetamina, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, orlistat, dexfenfluramina, mazindol, fentermine, fendimetrazina, dietilpropion, fluoxetina, bupropion, topiramate, dietilpropion, benzfetamina, fenilpropanolamina, ecopipam, efedrina, y seudoefedrina; moduladores de la absorción de colesterol tales como ZETIA® y KT6-971; y antagonistas receptores de cannabinoides tales como rimonabant; y

45 d) agentes hipertensivos, por ejemplo, diuréticos de circuito tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril ytrandolapril; inhibidores de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa tales como la digoxina; inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas de la angiotensina II tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan y valsartan; en particular valsartan; inhibidores de la renina tales como ditekiren, zankiren, terlakiren, aliskiren, RO 66-1132 y RO-66-1168; bloqueadores del receptor  $\beta$ -adrenérgico tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores de los canales de calcio tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nifedipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamil; antagonistas del receptor de  
50 aldosterona tales como eplerenona; e inhibidores de la aldosterona sintasa tales como anastrozol y fadrazol.

Otros compuestos antidiabéticos específicos están descritos por Patel Mona en Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12 (4), 623-633, las figuras 1 a 7, las cuales se incorporan aquí como referencia. Un compuesto de la presente invención puede ser administrado bien sea simultáneamente, antes o después de otros ingredientes activos, bien sea separadamente por la misma o diferente ruta de administración o junto en la misma formulación farmacéutica.

5 La estructura de los agentes terapéuticos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de base de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora aquí como referencia.

10 La presente invención se relaciona adicionalmente con composiciones farmacéuticas como las descritas anteriormente para uso como un medicamento.

Así, la presente invención también se relaciona con un compuesto de la invención para uso como un medicamento.

15 Una dosificación unitaria para un mamífero de aproximadamente 50-70 kg puede contener entre aproximadamente 1 mg y 1000 mg, ventajosamente entre aproximadamente 5-500 mg del ingrediente activo. La dosificación efectiva terapéuticamente del compuesto activo depende de la especie de animal de sangre caliente (mamífero), el peso corporal, edad y condición individual, de la forma de administración, y del compuesto involucrado.

20 De acuerdo con lo anterior la presente invención también proporciona una combinación terapéutica, por ejemplo, un kit, un kit de partes, por ejemplo para uso en cualquier método tal como se define aquí, comprendiendo un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado de forma concomitante o en secuencia con al menos una composición farmacéutica que comprende al menos otro agente terapéutico, preferiblemente seleccionado de agentes antidiabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes antiobesidad y agentes hipertensivos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

25 De la misma forma, la presente invención proporciona un kit de partes que comprende: (i) una composición farmacéutica de la invención; y (ii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de un agente antidiabético, hipolipidémico, un agente antiobesidad y un agente antihipertensivo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la forma de dos unidades separadas de los componentes (i) a (ii).

Preferiblemente, un compuesto de la invención se administra a un mamífero que así lo requiere.

Preferiblemente, un compuesto de la invención se utiliza para el tratamiento de una enfermedad que responde a la modulación de la actividad de la glucoquinasa.

30 Preferiblemente, la condición asociada con la actividad de la glucoquinasa se selecciona de tolerancia impedida a la glucosa, diabetes tipo II y obesidad.

Tal como se utiliza a lo largo de la especificación y en las reivindicaciones, el término "tratamiento" abarca todas las diferentes formas o modos de tratamiento tal como son conocidas para las personas de la técnica pertinente y en particular incluye tratamiento preventivo, curativo, de retardo de la progresión y paliativo.

35 Las propiedades antes citadas son demostrables en pruebas in vitro e in vivo utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos, tejidos y preparaciones de los mismos aislados. Dichos compuestos pueden aplicarse in vitro en la forma de soluciones, por ejemplo, preferiblemente soluciones acuosas, e in vivo bien sea entéricamente, parenteralmente, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, en forma de una suspensión o en solución acuosa. La dosificación in vitro puede variar entre concentraciones de aproximadamente 40  $10^{-2}$  molar y  $10^{-9}$  molar. Una cantidad terapéuticamente efectivo in vivo puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1 mg/kg y 1000 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 1 mg/kg y 100 mg/kg.

La actividad de los compuestos de acuerdo con la invención puede establecerse mediante los siguientes métodos o métodos bien descritos en la tecnología:

45 Por ejemplo, la activación de la glucoquinasa in vitro puede determinarse midiendo la activación del GST-GK recombinante mediante un compuesto de la presente invención en ausencia o presencia de GKRP, un inhibidor proteínico de 68000 Da de GK. En estas pruebas, la formación de glucosa-6-fosfato está acoplada directamente a la formación de tío-NADH. La GST-GK cataliza la reacción de la glucosa y Mg-ATP para producir glucosa-6-fosfato y ADP. La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6 PDH) reduce la tionicnidamida (tío-NAD) a tío-NADH. La prueba 50 mide la formación de tío-NADH a 405 nM.

Los componentes de la prueba de GK básica son como siguen: HEPES 25 mM (pH 7.1), KCL 25 mM, MgCl<sub>2</sub> 2.5 mM, ATP 1 mM (Sigma A-5394), DTT 1 mM, tio-NAD 1 mM (Sigma T-7375), 80 unidades/mL de G6PDH (Sigma G-5885), glucosa 10 mM y GST-GK110 nM. Para establecer la inversión de la inhibición de GK por GKR, se agregan a estos componentes de la prueba fructosa-6-fosfato 20 μM (F-6-P) y GKR 370 nM recombinante. La fructosa-1-fosfato (F1-1P) a 1 μM se utiliza como control en la prueba de GK/GKR. El F-1-P reversa la inhibición de GST-GK por GKR.

La prueba se hace en placas de fondo redondo de 96 pozos estándar (Corning) y el volumen total de la prueba es 25 μL. Los compuestos de prueba se diluyen en forma seriada en DMSO al 100% y 0.5 μL de compuesto diluido en DMSO al 100% se agrega la placa de ensayo. Los reactivos de ensayo (24.5 μL) se agregan utilizando una plataforma robótica Zymark. Se agregan regulador, que contiene HEPES, MgCl<sub>2</sub>, KCl, tio-NAD, G6PDH, glucosa y GST-GK, (5 μL) utilizando la pipeta de mano Zymark de 8 canales. Para el ensayo de GK/GKR, se incluyen también GKR y F-6-P. La reacción se inicia entonces agregando 19.5 μL de regulador que contiene HEPES, MgCl<sub>2</sub>, KCL, DTT y ATP utilizando el módulo de adición de reactivos/estación de adición de reactivos Zymark. Las placas son leídas cinéticamente durante 10 minutos a 25°C utilizando un espectrofotómetro de microplacas SpectraMax Plus (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) para monitorear el incremento en densidad óptica a 405 nM. La actividad de GK en pozos que contienen compuestos de prueba se compara con la actividad en pozos de control con DMSO. La concentración del compuesto que produce un 50% de incremento en la actividad de GK se calcula y expresa como EC<sub>50</sub>. Una mayoría de los compuestos descritos en los ejemplos tenía un valor de EC<sub>50</sub> menor o igual a 200 μM y preferiblemente menor de 50 μM. Más preferiblemente son compuestos con EC<sub>50</sub> menor de 2 μM que exhiben al menos un incremento de dos veces en el porcentaje de activación de GK versus el control.

La activación de la glucoquinasa en hepatocitos de rata puede determinarse como sigue:

Los hepatocitos se aíslan por perfusión de colagenasa de los hígados de ratas macho Harlan Sprague-Dawley (Charles River Laboratories, Raleigh, NC) con ayuno nocturno como se describió previamente (véase Berry et al., J. Cell Biol., Vol. 43, pp. 506-520 (1969)). Las células se lavan tres veces cada una con 100 ml de medio Eagle Modificado de Dulbecco libre de glucosa (DMEM, Gibco BRL) que contiene 5% de suero bovino fetal (FBS) y luego se suspende en DMEM/FBS al 5% libre de glucosa. Las células se siembran en placas de 24 pozos recubiertas de colágeno (Becton Dickinson) a una densidad de 3 x 10<sup>5</sup> células/pozo en 1 ml de medio E de William (Sigma) suplementado con FBS al 5%, e incubado a 37°C en CO<sub>2</sub> 5%/aire 95%. Después de la unión a las células (menos de 4 horas), el medio se reemplaza con DMEM libre de suero que contiene glucosa 5 mM y dexametasona 10 nM (Sigma), y las células se cultivan adicionalmente durante 16-20 horas antes del uso.

La rata de fosforilación de glucosa se determina mediante la liberación de <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O de [2-<sup>3</sup>H]glucosa. El medio de los hepatocitos cultivados es eliminado, y las células se preincuban en 150 μL de DMEM fresco libre de suero que contiene glucosa 5 mM y el compuesto (1, 10 y 30 μM) o DMSO durante 3 horas a 37°C. La concentración final de DMSO es 0.2%. Se elimina entonces el medio y se agregan 150 μL de una mezcla fresca de DMEM/glucosa 5 mM que contiene el compuesto o DMSO y 1 μCi de [2-<sup>3</sup>H]glucosa (NEN). Como control positivo para la estimulación de la fosforilación de glucosa, las células se preincuban en un medio de DMEM/glucosa 5 mM libre de suero que contiene DMSO durante 3 horas y luego se incuban durante 1 hora en un medio de glucosa marcada que contiene fructosa 0.5 mM/DMSO (precursora de F-1-P, AnalaR® de BDH). Todas las condiciones se prueban en cuadruplicado donde un pozo por placa recibe 200 μL del medio apropiado más glucosa marcada (en vez de 150 μL) de los cuales 50 μL son retirados inmediatamente y colocados en un tubo de microcentrífuga de 1.2 ml (Costar) que contiene 10 μL de HCl 1 N. Esta muestra se usa como punto de tiempo 0 minutos para la determinación de la liberación de fondo de <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O (valores de intercambio). Después de la determinación del medio de glucosa marcada, los hepatocitos se incuban a 37°C sobre un oscilador de movimiento lento durante 1 hora.

Al terminar la incubación, se recolectan 50 μL del medio de cultivo en tubos de microcentrífuga que contienen 10 μL de HCl 1 N, y se hace la determinación de <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O. Los tubos se dejan sin tapa y cada uno se coloca dentro de un vial de centelleo de vidrio de 20 ml (Wheaton) que contiene 1.5 ml de agua desionizada. Los viales son tapados apretadamente y se incuban a 37°C en una incubadora seca durante 2 días (el <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O de la mezcla de reacción se equilibrará con el agua en el vial). Se genera una curva estándar utilizando [<sup>3</sup>H]H<sub>2</sub>O (NEN) para corregir el intercambio. Se agregan 50 μL de alícuotas de soluciones seriadas de agua marcada de 10 μL de HCl 1 N y el intercambio se lleva a cabo tal como se describió para las muestras (típicamente, se observa aproximadamente un 90% de intercambio). Los tubos de microcentrífuga son retirados entonces de los viales cuidadosamente para minimizar la pérdida de cualquier cantidad de agua del vial y se agregan entonces 18 ml de cóctel de centelleo (Ready Safe, Beckman Coulter) a cada vial. La marcación <sup>3</sup>H recuperada de la [2-<sup>3</sup>H]glucosa en el agua se determina utilizando un contador de centelleo Beckman Model LS500 y los recuentos (menos el punto de tiempo 0) se corrigen para la recuperación de <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O. Se calcula la cantidad de glucosa destritiada en nanomoles/hora por 10<sup>6</sup> células, y los resultados se expresan como incremento en porcentaje sobre el control de DMSO.

La activación de la glucoquinasa in vivo puede determinarse como sigue:

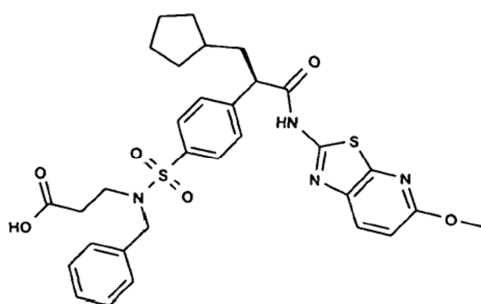
Se alojan ratones macho C57BL (Jackson Lab, Bar Harbor, ME) dos por jaula en un cuarto de ciclo de luz invertido (luz de 8:00 p.m a 8:00 am) y se les da acceso a alimento y agua ad libitum. Para inducir DIO, a los ratones se suministra una dieta alta en grasa (D12492 con una ingesta calórica de 60% proveniente de grasa, Research Diets, New Brunswick, NJ) durante las 4 semanas de edad y se mantienen en dieta antes de ser usados. Los ratones DIO se utilizan a las 25 semanas de edad. En el día del estudio, los animales se someten a ayuno a las 7:30 am. A las 10:00 a.m. se llevan a cabo la medición del peso corporal y la recolección de la muestra de sangre basal. Se determinan entonces los valores de glucosa en plasma. Los animales se asignan en cinco grupos (n= 7/grupo) con los promedios de glucosa en plasma seleccionados entre los grupos. A las 10:30 a.m los animales se dosifican con vehículo (agua) o compuesto en vehículo con un volumen de dosis de 5 ml/kg. El compuesto de prueba se da a 3, 10, 30, o 100 mg/kg. Una hora después de la dosificación del vehículo o el compuesto, se toma una muestra de sangre (a 0 minutos) seguida por una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) a 1 g/kg (20% de glucosa en agua) y un volumen de dosis de 5 ml/kg. Se recolectan muestras de sangre a los 30, 60 y 120 minutos después de la administración de la glucosa. Los animales son realimentados después de la OGTT. Las muestras de sangre se toman a través de sangrado en la cola. Las concentraciones de glucosa en plasma se determinan utilizando un medidor de glucosa (Ascensia Elite, Bayer Corp., Mishawaka, IN). Las muestras de sangre se recolectan en tubos (Microvette CB300, Aktiengesellschaft & Co., Numbrecht, Alemania), que contienen EDTA (ácido etilén diamino tetraacético) para evitar la coagulación de la sangre. Después de la recolección de la muestra de sangre, los tubos se mantienen sobre hielo antes de ser centrifugados. La porción de plasma de las muestras sanguíneas se obtiene por centrifugación a 10,000 x g durante 10 minutos a 4°C y luego se almacena a -80°C. Los niveles de insulina en plasma se determinan por la prueba Luminex utilizando el kit mouse Endocrine Lincoplex (Linco Research, Inc., St. Charles, MO). Los datos son reportados como promedios  $\pm$  SEM. El análisis estadístico se lleva a cabo utilizando un análisis de varianza de una vía o dos vías (ANOVA), seguido por una prueba post-hoc Tukey para comparar la diferencia entre los grupos. Se acepta un significado estadístico al nivel de  $p < 0.05$ .

Siendo ilustrativo de la invención, el compuesto del ejemplo 1 demuestra un  $EC_{50}$  de aproximadamente 271 nM en el ensayo in vitro midiendo la activación del GST-GK recombinante. La dosificación oral (po) de un compuesto del Ejemplo 1 proporciona una disminución de la glucosa estadísticamente significativa con reducciones en glucosa de 38-53% a diferentes puntos de tiempo durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención. Sí no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 50 mm de HG y 100 mm de HG. La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma por métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis, punto de fusión (m.p.) y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR y RMN. Las abreviaciones utilizadas son las convencionales en la técnica.

### Ejemplo 1

Ácido 3-(Bencil-4-[(R)-2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil)-amino)-propiónico



#### A. (4R,5S)-4-Metil-5-fenil-3-fenilacetil-oxazolidin-2-ona

(4R,5S)-4-Metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona (25.21 g, 142.269 mmol) se disuelve en THF anhidro (100 mL) y se enfría a -78°C. Se agrega N-butil litio (2.5 M, en hexanos 62.60 mL, 156.5 mmol) gota a gota durante 10 minutos. La reacción se agita a -78°C durante 10 minutos. Se disuelve cloruro de fenilacetilo (20.73 mL, 156.5 mmol) en THF anhidro (50 mL) y se agrega gota a gota durante 10 minutos. La reacción se agita a -78°C durante 2 horas. La reacción se vierte sobre salmuera (300 mL) y se extrae con acetato de etilo (2 x 250 mL). Se combinan los extractos, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y concentran hasta un aceite amarillo que solidifica por reposo. El producto crudo es purificado por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con acetato de etilo 5-45%  $\rightarrow$  45% en hexanos para producir (4R,5S)-4-metil-5-fenil-3-fenilacetil-oxazolidin-2-ona como un sólido blanco:  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  0.8 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 4.2 (m, 2 H) 4.8 (m, 1 H) 5.9 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 7.2 (m, 3 H) 7.3 (m, 5 H) 7.4 (m, 2H); LC/MS 296.2 (M+1), 294.1 (M-1).

## B. Ciclopentilmetil éster del ácido trifluorometanosulfónico

Se disuelve anhídrido trifluorometanosulfónico (6.72 mL, 39.94 mmol) en DCM (40 mL) y se enfría a -40°C. A esto se agrega gota a gota ciclopentanometanol (4.00 g, 39.94 mmol) disuelto en DCM (10 mL) y piridina anhidra (3.23 mL, 39.94 mmol). La reacción se agita a -40°C durante 45 minutos. La reacción se diluye con hexanos (30 mL) y se hace pasar a través de un tapón de sílica utilizando hexanos (300 mL) como eluyente. La concentración sin calentamiento da ciclopentilmetil éster del ácido trifluorometanosulfónico en forma de un aceite claro, incoloro que se utiliza inmediatamente.

## C. (4R,5S)-3-((R)-3-Ciclopentil-2-fenil-propionil)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona

El compuesto del título A, (4R,5S)-4-metil-5-fenil-3-fenilacetil-oxazolidin-2-ona (5.00 g, 16.93 mmol) se disuelve en THF anhidro (50 mL) y se enfría a -78°C. Gota a gota se agrega bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en THF, 16.93 mL, 16.93 mmol), durante 10 minutos. A esto se agrega una solución del compuesto del título B, ciclopentilmetil éster del ácido trifluorometanosulfónico (3.93 g, 16.93 mmol) en THF anhidro (15 mL). La reacción se agita a -78°C durante 10 minutos, luego se retira el baño frío. La reacción se deja en agitación y se calienta hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se concentra para eliminar el solvente, dando como resultado un aceite amarillo. Este se disuelve en acetato de etilo (300 mL) y se lava con agua (2 x 200 mL). La solución orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y concentra para dar un aceite amarillo. Este se recristaliza desde hexanos para producir (4R,5S)-3-((R)-3-ciclopentil-2-fenil-propionil)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona en forma de un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 0.8 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 1.1 (d, J=16.2 Hz, 2 H) 1.4 (m, 2 H) 1.5 (d, J=5.8 Hz, 2 H) 1.6 (s, 2 H) 1.8 (d, J=7.1 Hz, 2 H) 2.0 (d, J=13.4 Hz, 1 H) 4.8 (s, 1 H) 5.1 (s, 1 H) 5.7 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.3 (s, 1 H) 7.4 (m, 9 H); LC/MS 378.2 (M+1).

## D. Ácido (R)-3-Ciclopentil-2-fenil-propiónico

Se suspende monohidrato de hidróxido de litio (1.28 g, 30.6 mmol) en THF (50 mL) y se enfría a 0°C. Se agrega gota a gota peróxido de hidrógeno (50% en peso en agua, 2.81 mL, 91.79 mmol). La reacción se agita a 0°C durante 15 minutos y el compuesto del título C, (4R,5S)-3-((R)-3-ciclopentil-2-fenil-propionil)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona (3.85 g, 10.2 mmol), se agrega en 5 porciones separadas, permitiendo que las porciones se disuelvan completamente entre las adiciones. La reacción se deja en agitación y se calienta hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentra entonces hasta obtener un sólido blanco pegajoso. Este se disuelve en acetato de etilo (25 mL)/1N HCl (25 mL). La expresión orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y concentra para producir el producto crudo en forma de un aceite amarillo. El producto crudo se somete a cromatografía sobre sílica eluyendo con acetato de etilo 5→65% en hexanos para producir ácido (R)-3-ciclopentil-2-fenil-propiónico en forma de un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1 (m, J=11.6, 7.8, 7.8, 3.9 Hz, 2 H) 1.5 (m, 2 H) 1.6 (m, 2 H) 1.7; LC/MS 217.2 (M-1).

## E. 5-Metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamina

Se disuelve tiocianato de potasio (156 g, 1600 mmol) en ácido acético (1400 mL) y se enfría a 0°C. Se disuelve 6-bromopiridin-3-ilamina (50 g, 400 mmol) en ácido acético (100 mL) y se agrega gota a gota durante 10 minutos. Se disuelve bromo (25 mL, 480 mmol) en ácido acético (100 mL) y se agrega gota a gota durante 10 minutos. La reacción se deja en agitación y calentándose hasta temperatura ambiente durante la noche. Se retira el ácido acético por concentración. El residuo resultante se vierte en agua (1 L) y se ajusta a pH= 7 con solución 1N de hidróxido de sodio. Esta se extrae con acetato de etilo. Los extractos se combinan, se lavan con salmuera, y se concentran hasta dar una pasta color pardo. La recristalización desde metanol produce 5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamina en forma de un sólido color pardo: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 3.8 (s, 3 H) 6.7 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.4 (s, 2 H) 7.6 (d, J=8.6 Hz, 1 H); LC/MS 182.3 (M+1), 180.4 (M-1).

## F. (R)-3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-fenil-propionamida

El compuesto del título D ácido (R)-3-ciclopentil-2-fenil-propiónico (1.66 g, 7.605 mmol) se disuelve en cloruro de tionilo (15 mL) y se calienta a 50°C durante 1.5 horas. La reacción se enfría entonces a temperatura ambiente y se concentra para producir un aceite amarillo. Este se disuelve en THF anhidro (10 mL) y se agrega gota a gota a una solución del compuesto E, 5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamina (1.38 g, 7.605 mmol) en piridina anhidra (10 mL) a 0°C. La reacción se deja en agitación y calentamiento hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se concentra para eliminar el THF y la mayor parte de la piridina. El aceite pardo resultante se disuelve en acetato de etilo (250 mL)/1N HCl (250 mL) y se extrae adicionalmente con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y concentra para producir el producto crudo en forma de un aceite marrón. Este se somete a cromatografía sobre sílica eluyendo con acetato de etilo 5→60% en hexanos para producir (R)-3-ciclopentil-N-(5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-fenil-propionamida en forma de una espuma amarilla: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1.1 (m, 2 H) 1.4 (dd, J=7.2, 4.7 Hz, 2 H) 1.6 (m, 3 H) 1.7 (m, 3 H) 2.1 (m, 1 H) 3.9

(m, 4 H) 6.9 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.3 (m, 1 H) 7.4 (m, 4 H) 8.0 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 12.5 (s, 1 H); LC/MS 382.1 (M+1), 380.2 (M-1).

G. Cloruro de 4-[(R)-2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4- b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil] bencenosulfonilo

- 5 Se enfría ácido clorosulfónico (20 mL) a 0°C. A este se agrega una solución del compuesto del título F, (R)-3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-fenil-propionamida (2.53 g, 6.632 mmol) en DCM (10 mL). La reacción se deja en agitación y calentamiento a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La reacción se agrega gota a gota a hielo triturado (400 mL) y se extrae con DCM (3 x 100 mL). Los extractos se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y concentran para dar el cloruro de 4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4- b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil] bencenosulfonilo en forma de una espuma amarilla. El producto se aísla como una  
10 mezcla 80:20 del producto para deseado y del producto meta no deseado: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sup>6</sup>) δ 1.1 (s, 2 H) 1.4 (d, J=4.8 Hz, 1 H) 1.4 (s, 1 H) 1.5 (m, 3 H) 1.7 (s, 2 H) 1.8 (d, J=13.4 Hz, 1 H) 2.1 (m, 1 H) 3.9 (s, 3 H) 4.0 (s, 1 H) 6.9 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.6 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 8.0 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 14.3 (s, 2 H); LC/MS 480.2 (M+1), 478.3 (M-1).

H. Tert butil éster del ácido 3-bencil amino propiónico

- 15 Se disuelve bencilamino (1 g, 9.33 mmol) en etanol (25 mL), al cual se agrega el acrilato de tert-butilo (1.20 g, 9.33 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche luego se concentra para dar un aceite amarillo crudo. Este material se purifica mediante cromatografía instantánea (metanol 2-20% en acetato de etilo para producir el tert-butil éster de ácido 3-bencil amino propiónico en forma de un aceite claro: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (s, 9H) 1.64 (s, 1 H) 2.44 (m, 2H) 2.85 (m, 2H) 3.79 (m, 2H) 7.24 (m, 1H) 7.31 (m, 4H).

- 20 I. Tert-butil éster del ácido 3-(Benci)-{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-propiónico

- 25 El compuesto del título G, cloruro de 4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbomil)etil] benceno sulfonilo (0.301 g, 0.627 mmol), se disuelve en DCM (10 mL) al cual se agrega el compuesto del título H, tert-butil éster del ácido 3-bencilamino propiónico (0.148 g, 0.627 mmol) y DIEA (0.162 g, 1.254 mmol) en DCM. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentra. El residuo se somete a partición entre HCl 1N/acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y concentra para producir un aceite amarillo crudo. Este material se purifica a través de cromatografía instantánea (acetato de etilo al 10% en hexanos → acetato de etilo) para producir una espuma amarillo pálido. Este material se separa del isómero meta (derivado del compuesto G) por HPLC quiral (etanol al 20% en hexanos) para producir tert-butil éster del ácido  
30 3-(bencil-{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-propiónico como una espuma blanca: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.16 (m, 2H) 1.35 (s, 9H) 1.51 (m, 2H) 1.64 (m, 3H) 1.76 (m, 2H) 1.96 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.36 (m, 2H) 3.40 (m, 2H) 3.69 (m, 1 H) 4.00 (s, 3H) 4.36 (s, 2H) 6.81 (m, 1H) 7.28 (m, 5H) 7.49 (m, 2H) 7.82 (m, 3H) 8.65 (s, 1H); LC/MS 679.6 (M+1); 677.6 (M-1).

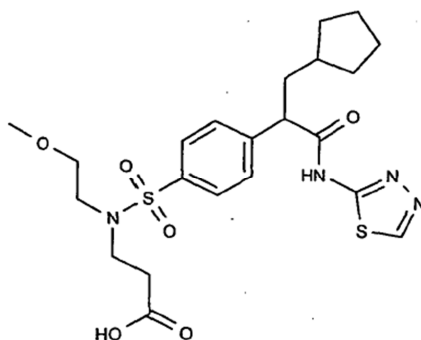
- 35 J. Ácido 3-(Bencil-{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-propiónico

- 40 El compuesto del título I, el tert-butil éster del ácido 3-(bencil-{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4- b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-propiónico (0.064 g, 0.0942 mmol) se disuelve en metanol (5 mL) al cual se agrega una solución de hidróxido de sodio (0.004 g, 0.0942 mmol) en agua (2 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentra entonces y el residuo se somete a partición entre HCl 1M/acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y concentra para producir ácido 3-(bencil-{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4- b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-propiónico como una espuma blanca: <sup>1</sup>H NMR (400MHz - CDCl<sub>3</sub>) δ 1.17 (m, 2H) 1.50 (m, 2H) 1.66 (m, 4H) 1.78 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.43 (m, 2H) 3.23 (m, 1 H) 3.50 (m, 1 H) 3.85 (m, 2H) 4.00 (s, 3H) 4.37 (m, 1 H) 4.77 (m, 1 H) 6.79 (m, 1 H) 7.36 (m, 5H) 7.52 (m, 2H) 7.67 (m, 1H) 7.95 (m, 2H); LC/MS 623.3 (M+1), 621.4  
45 (M-1). EC<sub>50</sub> en ensayo primario con enzima 0.27 μM

**Ejemplo 2**

Ácido 3-[[4-[2-Ciclopentil-1- ([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil) -etil]-benceno-sulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico





#### A. Metil éster del ácido 3-ciclopentil-2-fenil propiónico

5 A un matraz de fondo redondo de 500 mL que contiene 250 mL de THF/DMPU 9:1 a  $-78^{\circ}\text{C}$  se agregan 17 mL de DIEA seguidos por la adición rápida de 49 mL de n-BuLi/hexanos 2.5 M. Después de 10 minutos a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se agrega una solución de fenilacetato de etilo (17.0 g, 113 mmol) en 50 mL de THF/DMPU 9:1 gota a gota durante 15-20 minutos. Se produce una solución de color amarillo y la mezcla de reacción se agita a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30-45 minutos. Una solución de 26.7 g (115 mmol) de triflato de ciclopentilo (compuesto del título B en el ejemplo 1) recién preparada en THF/DMPU 9:1 se agrega gota a gota durante 10-15 minutos. La mezcla se agita entonces durante 2-3 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene con 300 mL de HCl 1N y se extrae tres veces con metil-t-butiléter (MTBE). Los extractos combinados se lavan con NaCl saturado y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y evaporación producen el producto crudo en forma de un aceite amarillo. La cromatografía instantánea sobre sílica gel eluyendo con hexano/MTBE 4:1 produce el metil éster del ácido 3-ciclopentil-2-fenilpropiónico en forma de un aceite amarillo claro:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 1 H), 1.50 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 2.1(dt, J =13.4, 7.7 Hz, 1 H), 3.60 (m, 1 H), 3.64 (s, 3H), 7.3 (m, 5H); LC/MS 233 (M+1).

#### B. Ácido 3-ciclopentil-2-fenilpropiónico

20 Al compuesto del título A, metil éster del ácido 3-ciclopentil-2-fenilpropiónico (13.0 g, 56 mol) en 100 mL de metanol se agrega una solución de 5.6 g (140 mmol) de NaOH en 8 mL de agua. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El metanol se evapora y el residuo se disuelve en 200 mL de agua y se extrae con etil éter. La fase acuosa se separa y se ajusta a pH 2-3 con HCl 1N y se extrae con MTBE dos veces. Los extractos combinados se lavan con cloruro de sodio saturado y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. El material se evapora hasta un aceite amarillo que cristaliza para proveer el ácido 3-ciclopentil-2-fenilpropiónico en forma de un sólido blancuzco:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.7 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.2 (m, 3H), 2.4(m, 3H), 2.4 (m,1H), 4.2 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 7.9 (m, 5H); LC/MS 236 (M+NH $_4^+$ ).

#### 25 C. Cloruro de 3-ciclopentil-2-fenilpropionilo

30 Al compuesto del título B, ácido 3-ciclopentil-2-fenilpropiónico (3.1 g, 14.2 mmol) se agregan 10 mL de cloruro de tionilo y una gota de DMF. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se evapora y el residuo se trata dos veces con tolueno y se evapora para producir el cloruro de 3-ciclopentil-2-fenilpropionilo en forma de un aceite amarillo naranja el cual es usado como tal sin purificación adicional.

#### D. 3-Ciclopentil-2-fenil-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-propionamida

35 A 2-amino-1,3,4-tiadiazole (220 mg, 21 mmol), 0.4 mL de DIEA y 7 mL de DCM se agrega a una solución del compuesto del título C, cloruro de 3-ciclopentil-2-fenilpropionilo (500 mg, 21 mmol) en 2 mL de DCM. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2-3 horas, la mezcla se evapora, y el residuo se trata con 10 mL de HCl 1N y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con salmuera y evaporación saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y evaporación produce 3-ciclopentil-2-fenil-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-propionamida en forma de una espuma naranja:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.5 (m, 3H), 1.7 (m, 3H), 2.1 (ddd, J=13.3, 7.8, 7.7 Hz, 1 H), 4.0 (dd, J=8.1, 7.1 Hz, 1 H), 7.2 (s, 1 H), 7.3 (m, 4H), 9.1 (s, 1 H), 12.8 (s, 1 H); LC/MS 302 (M+1), 300 (M-1).

#### 40 E. Cloruro de 4-[2-Ciclopentil-1- (1,3,4)tiadiazol-2-ilcarbamoil) -etil]bencenosulfonilo

A 5 mL de ácido clorosulfónico en un baño de hielo a  $0^{\circ}\text{C}$  se agrega gota a gota el compuesto del título D, 3-ciclopentil-2-fenil-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-propionamida (200 mg, 0.66 mmol) en 2 mL de DCM. La reacción se agita a

temperatura ambiente durante 2-3 horas hasta que persiste un color naranja. La reacción se detiene cuidadosamente sobre hielo sólido, se extrae con acetato de etilo y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. La reacción se filtra y reduce a una resina verdosa la cual se utiliza como tal en la siguiente etapa.

F. Tert-butil éster del ácido 3-[[4-[2-Ciclopentil-1- ([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico

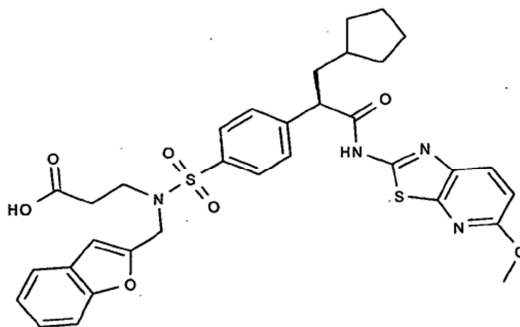
5 A n-(2-metoxietil)propionato de t-butilo (110 mg, 0.058 mmol) y 0.20 mL de DIEA en 8 mL de DCM se agrega el compuesto del título E, el cloruro de 4-[2-ciclopentil-1- (1,3,4)tiadiazol-2-ilcarbamoil) -etil]bencenosulfonilo (230 mg, 0.57 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se evapora el DCM. El residuo se trata con 10 mL de HCl 1N y se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se lava sucesivamente con salmuera, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y evapora hasta dar un aceite color pardo. Este se purifica utilizando una columna Biotage 40M eluida con hexano: acetato de etilo 1:1 para proveer tert-butil éster de ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- ([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico en forma de una espuma naranja claro:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.1 (m, 1H), 1.4 (m, 5H), 1.5 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 2.4 (t, 7.3 Hz, 1H), 3.3 (t, J=5.7 Hz, 1H), 3.3 (m, 5H), 7.61 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 2H), 9.16 (s, 1H), 12.89 (s, 1H); LC/MS 567 (M+1), 565 (M-1).

G. Ácido 3-[[4-[2-Ciclopentil-1- ([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico

20 A 75 mg (0.133 mmol) del compuesto del título F, tert-butil éster del ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- ([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico se agregan 2 mL de DCM y 0.5 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se evapora hasta dar una resina color parduzco y se disuelve subsecuentemente en éter y se decanta de algún material insoluble. La capa orgánica se evapora hasta una resina de color naranja claro la cual se disuelve en 2 mL de metanol en un matraz de fondo redondo de 50 mL. Se agrega hidróxido de potasio acuoso (0.265 mL de solución de hidróxido de potasio 0.5094 M) y se agita durante 30 minutos. Se evapora el metanol, se agregan 8 mL de agua, y la mezcla se liofiliza para producir el ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- ([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico en forma de un sólido naranja- pardo claro:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  1.1 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.7 (ddd, J=13.1, 6.9, 6.7 Hz, 2H), 2.1 (ddd, J=11.2, 8.2, 7.8, 2H), 3.2 (s, 2H), 3.2 (m, 3H), 3.7 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3, 2H), 7.63 (d, J=8.3 Hz, 2H), 8.58 (s, 1H); UMS 511 (M+1), 509 (M-1).  $\text{EC}_{50}$  en ensayo primario con enzima 50  $\mu\text{M}$ .

### Ejemplo 3

30 Ácido 3-(Benzofuran-2-ilmetil-{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4- b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-propiónico



A. Etil éster del ácido 3-Ciclopentil-2-(4-nitro-fenil)-propiónico

35 A un matraz de fondo redondo de 1 L que contiene 250 mL de THF/DMPU 9:1 a  $-78^\circ\text{C}$  se agrega bajo nitrógeno 11 mL (78.6 mmol) de DIEA anhidro seguido por la adición rápida de 32 mL de n-BuLi 2.5 M en hexanos. Después de 10 minutos a  $-78^\circ\text{C}$  se agrega una solución de 15.4 g (74 mmol) de ácido p-nitrofenilacético, etil éster, en 100 mL de THF/DMPU 9:1 gota a gota durante 30 minutos. Se obtiene una solución color púrpura profundo, y la mezcla de reacción se agita a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 minutos y luego se agrega yoduro de metil ciclopentilo (17.6 g, 78 mmol) en 50 mL de THF/DMPU 9:1. La reacción se agita a la vez que se calienta lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vierte en 1 L de HCl 1N y se extrae dos veces con MTBE. Los extractos en MTBE se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y reducen para dar un aceite color naranja. La cromatografía instantánea sobre sílica eluyendo con hexano/MTBE 4:1 produce etil éster del ácido 3-ciclopentil-2-(4-nitro-fenil)-propiónico en forma de un aceite naranja:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.0-1.1 (m, 2H), 1.2 (t, 3H, J=7.2),

1.4-1.8 (m, 5H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.1-2.25 (m, 2H), 3.74 (t, 1H, J=7.8), 4.1 (m, 2H), 7.51 (d, 2H, J=8.8), 8.19 (d, 2H, J=8.8); LC/MS 290 (M-1).

#### B. Ácido 3-Ciclopentil-2-(4-nitro-fenil)-propiónico

5 El compuesto del título A, etil éster del ácido 3-ciclopentil-2-(4-nitro-fenil)-propiónico (3.6 g, 12.3 mmol) se disuelve en 25 mL de metanol y NaOH acuoso (0.70 g, 17.5 mmol en 4 mL de agua). Se agrega y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. El metanol se retira bajo presión reducida y el residuo se diluye con 100 mL de agua y se extrae con éter. La capa acuosa se acidifica entonces con HCl 1N y luego se extrae con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y reducen bajo vacío para producir un aceite naranja crudo. El aceite crudo es triturado con 100 mL de hexano/1015 mL de éter para producir  
10 ácido 3-ciclopentil-2-(4-nitro-fenil)-propiónico en forma de un sólido: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.0-1.1 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 5H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.1-2.25 (m, 2H), 3.74 (t, 1 H, J=7.8), 7.51 (d, 2H, J=8.8), 8.19 (d, 2H, J=8.8); LC/MS 218 (-CO<sub>2</sub>, M-1), 279 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

#### C. 3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-(4-nitro-fenil)-propionamida

15 El compuesto del título B, ácido 3-ciclopentil-2-(4-nitro-fenil)-propiónico (7.5 g, 28.5 mmol) se disuelve en 25 mL de cloruro de tionilo y una gota de DMF y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5-6 horas. El exceso de cloruro de tionilo se retira bajo presión reducida. El residuo se toma entonces en DCM y se agrega gota a gota a una solución del compuesto del título E en el ejemplo 1, 5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamina (5.2 g, 28.5 mmol), en 25 mL de piridina. La mezcla de reacción se agita durante 5 horas antes de ser evaporada para eliminar la piridina. El residuo se somete a partición entre acetato de etilo y salmuera, se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas  
20 combinadas se lavan con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y luego se reducen a un sólido color naranja parduzco. Este se seca entonces al vacío para producir 3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-(4-nitro-fenil)-propionamida en forma de una espuma: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.0-1.1 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 5H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.1-2.25 (m, 2H), 3.6 (t, 1H, J=7.8), 4.01 (s, 3H), 6.8 (d, 1H, J=8.8), 7.4 (d, 2H, J=8.6), 7.8 (d, 1 H, J=8.8 Hz), 8.19 (d, 2H, J=8.6 Hz), 9.3 (s, 1 H); LC/MS 427 (M+1).

#### 25 D. 2-(4-Amino-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida

El compuesto del título C, 3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-(4-nitrofenil)-propionamida (12 g, 28.2 mmol) se diluye con 160 mL de etanol y 150 mL de ácido acético. Se agregan 8 g de polvo de hierro (malla 325, 0.14 mol) y la mezcla se calienta a reflujo. Una vez que comienza el reflujo la mezcla se agita vigorosamente y el calentamiento se descontinúa y la mezcla se deja enfriar lentamente. Los solventes son eliminados y el residuo se trata con 250 mL de agua. Se agrega cuidadosamente solución de bicarbonato de sodio para llevar la mezcla a un pH de 8-9. La mezcla se extrae con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca y evapora para dar un sólido naranja el cual es triturado desde hexano. El sólido resultante se recolecta por filtración para producir 2-(4-amino-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.0-1.1 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 5H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.1-2.25 (m, 2H), 3.6 (t, 1 H, J=7.8), 3.98 (s, 3H), 6.7 (d, 1H, J=8.8), 6.8 (d, 2H, J=8.6), 7.2 (d, 2H, J=8.6), 7.8 (d, 1H, J=8.8); LC/MS 397 (M+1).  
30  
35

#### E. Cloruro de 4-[2-Ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonilo

El compuesto del título D, 2-(4-amino-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida (2.0 g, 5.1 mmol) se disuelve en 50 mL de ácido acético y 20 mL de HCl concentrado y la mezcla se enfría hasta 0°C. Una solución de 0.35 mg (5.1 mmol) de NaNO<sub>2</sub> en 5 mL de agua se agrega gota a gota y la mezcla se agita durante 30 minutos. La solución amarilla resultante se agrega entonces a 180 mL de la Solución Verde (preparada burbujeando 74 g de gas de dióxido de azufre en 740 mL de ácido acético glacial seguida por la adición de 30 g de CuCl<sub>2</sub> en 35-40 mL de agua. La mezcla resultante se filtra a través de papel de filtro para obtener una solución verde claro). La mezcla resultante se vierte sobre 500 g de hielo y los sólidos precipitados se recolectan por filtración, se lavan con agua y luego se disuelven en acetato de etilo, se lavan con salmuera, se lavan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y evaporan para producir una espuma amarilla. Este material se somete a cromatografía instantánea sobre sílica gel eluyendo con hexano/acetato de etilo 7:3 para producir el cloruro de 4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonilo en forma de una espuma amarilla estable: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.0-1.1 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 5H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.1-2.25 (m, 2H), 3.7 (t, 1H, J=7.8), 4.01 (s, 3H), 6.8 (d, 1H, J=8.8), 7.5 (d, 2H, J=8.6), 7.8 (d, 1H, J=8.8), 8.19 (d, 2H, J=8.6), 9.3 (s, 1H); LC/MS 480 (M+1).  
40  
45

#### 50 F. 2-Benzofuran-2-ilmetil-isoindol-1,3-diona

Se disuelve Benzofuran-2-il-metanol (450 mg, 3.037 mmol) en THF (100 mL). Se agregan trifenilfosfina (956 mg, 3.645 mmol) y ftalamida (536 mg, 3.645 mmol) en una porción. La reacción se enfría a 0°C. Se disuelve di-tert-butil-asodicarboxilato (839 mg, 3.645 mmol) en THF (10 mL) y se agrega gota a gota. La reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente durante la noche y el solvente se elimina por evaporación rotatoria. El aceite naranja

resultante es triturado en etanol y luego filtrado para producir 2-benzofuran-2-il-metil-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido blanco  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  4.9 (s, 2 H) 6.87 (s, 1 H) 7.2 (m, 2 H) 7.5 (m, 2 H) 7.9 (m, 4 H); LC/MS 278.1 (M+1).

#### G. Benzofuran-2-il-metilamina

- 5 El compuesto del título F, 2-benzofuran-2-il-metil-isoindol-1,3-diona (1 g, 3.606 mmol) se mezcla hasta formar una pasta en metanol (150 mL). Se agrega hidrato de hidracina (271 mg, 5.410 mmol) y la reacción se calienta a 50°C durante 2.5 horas. Se forma una solución durante el calentamiento. La reacción se enfría entonces a temperatura ambiente y se concentra para producir una espuma blanca. Está se disuelve en solución de hidróxido de sodio 1N y acetato de etilo. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra para producir copbenzofuran-2-il-metilamina en forma de un sólido amarillo:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.0 (s, 2 H) 6.5 (s, 1 H) 7.2 (m, 2 H) 7.4 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.5 (d, J=7.6 Hz, 1 H); LC/MS 131.1 (M+1).

#### H. Bencil del ácido 3-[(Benzofuran-2-il-metil)-amino]-propiónico

- 15 El compuesto del título G, benzofuran-2-il metiambenzofuran-2-il-metilamina (290 mg, 1.970 mmol) se disuelve en etanol (50 mL). Para esto se agrega acetato de bencilo (352 mg, 2.167 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentra para producir el producto crudo en forma de un aceite amarillo. Este se somete a cromatografía utilizando acetato de etilo al 20% en hexanos→acetato de etilo para producir el producto purificado en forma de un aceite amarillo pálido:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.6 (t, J=6.4 Hz, 2 H) 3.0 (t, J=6.4 Hz, 2 H) 3.9 (s, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 6.5 (d, J=1.0 Hz, 1 H) 7.2 (m, 2 H) 7.3 (m, 5 H) 7.4 (m, 1 H) 7.5 (dd, J=7.5, 1.1 Hz, 1 H); LC/MS 310.1 (M+1).

- 20 I. Bencil éster del ácido 3-(Benzofuran-2-il-metil-{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-propiónico

- 25 El compuesto del título E, cloruro de 4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonilo (1.208 mg, 2.517 mmol) se agrega en una porción a una solución del compuesto del título H, bencil éster del ácido 3-[(benzofuran-2-il-metil)-amino]-propiónico (856 mg, 2.768 mmol) y TEA (388  $\mu\text{L}$ , 2.768 mmol) en DCM, y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentra para producir un aceite verde. La purificación a través de cromatografía de columna diluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos→acetato de etilo produjo el producto racémico en forma de un sólido color bronce (750 mg). Este se separa por HPLC preparativa quiral para producir el estereoisómero deseado del bencil éster del ácido 3-(benzofuran-2-il-metil-{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-propiónico en forma de un sólido blanco:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.1 (m, 2 H) 1.4 (dd, J=7.2, 4.7 Hz, 2 H) 1.6 (dt, J=14.9, 7.5 Hz, 3 H) 1.7 (ddd, J=13.4, 7.1, 6.8 Hz, 3 H) 2.1 (ddd, J=13.1, 7.8, 7.6 Hz, 1 H) 2.6 (m, 2 H) 3.4 (m, 2 H) 3.9 (s, 3 H) 4.0 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 4.6 (d, J=11.4 Hz, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 6.7 (s, 1 H) 6.9 (m, 1 H) 7.1 (m, 2 H) 7.3 (m, 6 H) 7.5 (m, 1 H) 7.6 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.8 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 8.0 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 12.7 (s, 1 H); LC/MS 753.6 (M+1), 751.7 (M-1).

- 35 J. Ácido 3-(Benzofuran-2-il-metil-{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-propiónico

- 40 El compuesto del título I, bencil éster del ácido 3-(benzofuran-2-il-metil-{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-propiónico (280 mg, 0.372 mmol) se disuelve en THF. A este se agrega una solución de hidróxido de sodio (22 mg, 0.558 mmol) en agua. La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La LC/MS indica un cumplimiento de la reacción aproximadamente del 80% y, por lo tanto se agrega más hidróxido de sodio (10 mg, 0.250 mmol). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la reacción se acidifica a pH1 con ácido clorhídrico concentrado, luego se concentra para eliminar el solvente. El residuo es diluido con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra para producir el producto crudo en forma de una espuma amarilla. La purificación por HPLC preparativa produce el ácido 3-(benzofuran-2-il-metil-{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-propiónico en forma de un sólido blanco:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.4 (m, 2 H) 1.6 (m, 3 H) 1.7 (m, 3 H) 2.1 (m, 1 H) 3.35 (m, 1 H) 3.9 (s, 3 H) 4.0 (m, 1 H) 4.6 (s, 2 H) 6.7 (s, 1 H) 6.9 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.1 (m, 2 H) 7.3 (m, 2 H) 7.5 (dt, J=4.3, 2.1 Hz, 1 H) 7.6 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.8 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 8.0 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 12.7 (s, 1 H); LC/MS 663.5 (M+1), 661.5 (M-1).  $\text{EC}_{50}$  en ensayo primario de enzimas 0.22  $\mu\text{M}$ .

#### 50 Ejemplo 4

Los siguientes ejemplos pueden prepararse por un técnico experimentado utilizando los métodos apropiados descritos aquí anteriormente.

- 5 4-1 ácido 3-({4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-piridin-2-ilmetil-amino)-propiónico: MS MH+ 624; 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.04 1.2 (m, 2 H) 1.40 -1.48 (m, 2 H) 1.52 -1.62 (m, 3 H) 1.68 -1.75 (m, 2 H) 1.78 -1.85 (dd, J=13.5, 7.2 Hz, 1 H) 2.10 - 2.20 (m, 1 H) 2.4 (m, 2 H) 3.4 (t, J=7.5 Hz, 2 H) 3.91 (s, 3H) 4.1 (t, J=7.5 Hz, 1 H) 4.5 (s, 2 PH) 6.9 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.2 (dd, J=7.3, 5.1 Hz, 1 H) 7.3 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.3 Hz, 2H) 7.7 (m, 1 H) 7.8 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 8.0 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 8.4 (d, J=4.3 Hz, 1 H) 12.7 (s, 1 H).
- 10 4-2 ácido 3-({4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-oxazol-2-ilmetil-amino)-propiónico: MS MH+ 614; 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.12 (br. s., 2 H) 1.43 (dd, J=6.95, 4.93 Hz, 2 H) 1.59 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 1.56 (d, J=3.79 Hz, 2 H) 1.72 (d, J=12.88 Hz, 2 H) 1.69 (br. s., 1 H) 2.01 - 2.12 (m, 3 H) 3.27 (br. s., 2 H) 3.30 (d, J=7.58 Hz, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 4.54 (s, 2 H) 6.68 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 7.53 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.59 - 7.65 (m, 2 H) 7.89 (s, 1 H).
- 15 4-3 ácido 3-({4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino)-propiónico: MS MH+ 617, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.02 - 1.18 (m, 2 H) 1.35 -1.43 (m, 2 H) 1.48 -1.60 (m, 4 H) 1.65 - 1.77 (m, 5 H) 1.80 - 1.86 (m, 1 H) 2.1 -2.19 (m, 3 H) 3.02 - 3.07 (m, 1 H) 3.1-3.33 (m, 4 H) 3.565 (q, J=7.6 Hz, 1 H) 3.675(q, J=7.3 Hz, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.55 - 3.93 (m,1H) 6.74 (d, J=8.6 Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.71 (d, J=8.3Hz, 2 H) 7.79 (d, J=8.6 Hz, 1H).
- 20 4-4 ácido 3-({4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-tiofen-2-ilmetil-amino)-propiónico: MS MH+ 629, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.12-1.17 (m, 2 H) 1.41 - 1.44 (m, 2 H) 1.5 - 1.6 (m, 3 H) 1.65 - 1.80 (m, 3 H) 1.9 - 2.0 (m, 2 H) 2.07 - 2.14 (m, 1 H) 3.24 - 3.29 (m, 2 H) 3.86 (s, 4 H) 4.5 (s, 2 H) 6.72 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 6.91 (m, 1 H) 6.95 (m, 1 H) 7.37 (m, 1 H) 7.59 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.72 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.7 (d, J=8.6 Hz, 1 H).
- 25 4-5 ácido 4-((2-Carboxi -etil)-{4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-metil]-benzoico: MS MH+ 667, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.12 (dd, J=11.75, 5.94 Hz, 2 H) 1.43 (dd, J=7.07, 4.80 Hz, 2 H) 1.51 - 1.63 (m, 3 H) 1.73 (dd, J=12.88, 6.82 Hz, 3 H) 1.94 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 1.91 (br. s., 1 H) 2.12 (ddd, J=13.26, 7.58, 7.45 Hz, 1 H) 3.19 (d, J=19.45 Hz, 2 H) 3.19 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 3.87 (s, 4 H) 4.28 (s, 2 H) 6.72 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.60 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.75 (dd, J=8.21, 5.68 Hz, 5 H).
- 30 4-6 ácido 3-(Ciclohexilmetil-{4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-propiónico: MS MH+ 629, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 0.76 (br. s., 2 H) 1.08 (br. s., 2 H) 1.11 (d, J=8.59 Hz, 3 H) 1.43 (dd, J=7.07, 4.80 Hz, 3 H) 1.56 (t, J=10.86 Hz, 8 H) 1.66 (br. s., 1 H) 1.79 (t, J=13.89 Hz, 1 H) 1.80 (d, J=13.39 Hz, 1 H) 2.13 (ddd, J=13.26, 7.83, 7.71 Hz, 1 H) 2.32 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 2.29 (br. s., 1 H) 2.87 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 3.26 (br. s., 1 H) 3.23 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 4.05 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.76 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.98 (d, J=8.84 Hz, 1 H).
- 35 4-7 ácido 3-({4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino)-propiónico: MS MH+ 627, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.12 (br. s., 2 H) 1.38-1.49 (m, 2 H) 1.56 (br. s., 3 H) 1.72 (br. s., 3 H) 1.83 (s, 1 H) 2.01 (br. s., 3 H) 2.13 (br. s., 3 H) 3.20 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 3.88 (s, 4 H) 4.31 (br. s., 2 H) 5.82 (br. s., 1 H) 6.08 (br. s., 1 H) 6.77 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 2 H) 7.67 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.84 (d, J=8.84 Hz, 1 H).
- 40 4-8 ácido 3-({4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-(2,5-dimetil-furan-3-ilmetil)-amino)-propiónico: MS MH+ 641, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.11 (br. s., 3 H) 1.40 (br. s., 3 H) 1.69 (br. s., 3 H) 1.88 (br. s., 2 H) 2.11 (s, 8 H) 3.12 (br. s., 3 H) 3.64 (s, 1 H) 3.82 (s, 4 H) 3-99 (s, 2 H) 5.64 (s, 1 H) 6.59 (s, 1 H) 7.56 (s, 3 H) 7.62 (s, 2 H).
- 45 Ejemplo de Referencia 4-9 ácido ((4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil)-furan-2-ilmetil-amino)-acético: MS MH+ 599, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.07 - 1.18 (m, 1 H) 1.15 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 1.44 (dd, J=7.20, 4.67 Hz, 2 H) 1.56 (d, J=7.83 Hz, 3 H) 1.79 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 1.74 (d, J=18.69 Hz, 2 H) 2.11 (d, J=13.39 Hz, 1 H) 3.37 (s, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.98 (br. s., 1 H) 4.57 (s, 2 H) 6.02 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 6.19 (dd, J=3.16, 1.89 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.49 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.76 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.95 (d, J=5.81 Hz, 1 H). EC<sub>50</sub> en ensayo primario con enzima 2.4  $\mu$ M
- 50 4-10 ácido 3-({4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-isopropil-amino)-propiónico: MS MH+ 575, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 0.93 (d, J=6.82 Hz, 6 H) 1.11 (br. s., 2 H) 1.41 (dd, J=7.07, 4.80 Hz, 2 H) 1.58 (br. s., 2 H) 1.56 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 1.68 (br. s., 2 H) 1.75 (dd, J=13.52, 7.20 Hz, 1 H) 2.13 (d, J=12.63 Hz, 1 H) 2.40 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 2.37 (br. s., 1 H) 3.23 (d, J=5.31 Hz, 1 H) 3.25 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 3.97 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 3.94 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.76 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.92 (d, J=8.59 Hz, 1 H).

- 4-11 ácido 3-[[4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico: MS MH+ 591, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.13 (dt, J=11.87, 7.58 Hz, 2 H) 1.42 (dd, J=7.33, 4.80 Hz, 2 H) 1.40 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 1.50 - 1.62 (m, 1 H) 1.55 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 1.67 - 1.79 (m, 2 H) 2.13 (dd, J=7.45, 5.68 Hz, 1 H) 2.27 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 2.24 (br. s., 1 H) 3.14 (s, 3 H) 3.21 - 3.31 (m, 2 H) 3.25 (d, J=5.31 Hz, 3 H) 3.33 - 3.39 (m, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 4.00 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.75 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.90 (d, J=8.84 Hz, 1 H).
- 5
- 4-12 ácido 3-[[4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-propiónico: MS MH+ 641, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.12 (br. s., 2 H) 1.42 (d, J=2.78 Hz, 2 H) 1.72 (br. s., 4 H) 2.05 (s, 4 H) 2.10 (br. s., 3 H) 3.20 (br. s., 3 H) 3.55 (s, 4 H) 3.87 (s, 5 H) 4.18 (s, 2 H) 5.57 (s, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 7.57 (s, 2 H) 7.67 (s, 2 H) 7.83 (s, 1 H).
- 10
- 4-13 ácido 3-[[4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-amino]-propiónico: MS MH+ 628, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.12 (br. s., 2 H) 1.41 (br. s., 2 H) 1.70 (br. s., 4 H) 2.06 (s, 4 H) 2.29 (s, 3 H) 3.24 (br. s., 4 H) 3.87 (s, 5 H) 4.35 (s, 2 H) 5.94 (s, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 7.60 (s, 2 H) 7.72 (s, 2 H) 7.82 (s, 1 H).
- 15
- 4-14 ácido 3-[[4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-propiónico: MS MH+ 631, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.08 (td, J=12.19, 3.66 Hz, 4H) 1.42 (dd, J=7.07, 4.80 Hz, 2H) 1.38 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 1.48 - 1.60 (m, 5H) 1.66 - 1.78 (m, 4H) 2.06 (dd, J=10.61, 5.56 Hz, 2H) 2.06 (br. s., 1 H) 2.91 (d, J=7.33 Hz, 2H) 3.15 - 3.26 (m, 4H) 3.76 - 3.86 (m, 6H) 6.69 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.71 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.64 - 7.74 (m, 2H).
- 20
- 4-15 ácido 3-[[4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(4-fluoro-bencil)-amino]-propiónico: MS MH+ 641, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.12 (br. s., 2 H) 1.43 (br. s., 3 H) 1.56 (br. s., 4 H) 1.70 (d, J=11.37 Hz, 3 H) 2.04 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 2.12 (br. s., 1 H) 3.23 (br. s., 2 H) 3.89 (s, 4 H) 4.30 (s, 2 H) 6.82 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.10 (br. s., 2 H) 7.22 - 7.32 (m, 2 H) 7.62 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.80 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 7.91 (d, 1 H).
- 25
- 4-16 ácido 3-[[4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-ciclopropilmetil-amino]-propiónico: MS MH+ 587, 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 0.11 - 0.18 (m, 2 H) 0.36 - 0.43 (m, 2 H) 0.80 - 0.91 (m, 1 H) 1.05 - 1.16 (m, 2 H) 1.36 - 1.46 (m, 2 H) 1.50 - 1.61 (m, 3 H) 1.65 - 1.77 (m, 3 H) 2.11 (ddd, J=13.26, 7.58, 7.45 Hz, 1 H) 2.17 - 2.25 (m, 2 H) 2.97 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 3.28 - 3.39 (m, 2 H) 3.83 - 3.92 (m, 4 H) 6.75 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.56 - 7.62 (m, 2 H) 7.70 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.81 (d, J=8.59 Hz, 1 H).
- 30
- 4-17 ácido ((4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil)-metilamino)-acético: MS MH+ 533, 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.07 - 1.18 (m, 2 H) 1.38 - 1.48 (m, 2 H) 1.51 - 1.63 (m, 3 H) 1.71 (s, 2 H) 1.76 (dd, J=13.39, 6.82 Hz, 2 H) 2.14 (dd, J=7.71, 5.68 Hz, 1 H) 2.65 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 4.05 (s, 1 H) 6.87 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.75 (d, J=8.34 Hz, 2H) 7.98 (d, J=8.84 Hz, 1 H).
- 35
- 4-18 ácido 3-[[4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-metilamino]-propiónico: MS MH+ 547, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.07-1.18(m, 2H) 1.37-1.48 (m, 2H) 1.51-1.63 (m, 3H) 1.67-1.78 (m, 3H) 2.10-2.19 (m, 1 H) 2.28 (t, J=7.45 Hz, 2 H) 2.65 (s, 3 H) 3.12 (t, J=7.45 Hz, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 4.03 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.60 - 7.67 (m, 2 H) 7.69 - 7.75 (m, 2 H) 7.94 (d, J=8.84 Hz, 1H).
- 40
- 4-19 ácido 3-[[4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-propiónico: MS MH+ 617, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.05 - 1.16 (m, 2 H) 1.33 (s, 2 H) 1.36 - 1.46 (m, 2 H) 1.52 - 1.61 (m, 4 H) 1.65 (dd, J=12.38, 4.55 Hz, 2 H) 2.13 (ddd, J=13.07, 7.71, 7.52 Hz, 1 H) 2.30 - 2.40 (m, 2 H) 3.22 - 3.32 (m, 5 H) 3.73 - 3.85 (m, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.00 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.92 (d, J=8.59 Hz, 1 H).
- 45
- 4-20 ácido 3-(Ciclohexil-{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-propiónico: MS MH+ 615, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 0.97 (s, 2 H) 1.18 (br. s., 3 H) 1.39 (br. s., 5 H) 1.52 (br. s., 4 H) 1.67 (br. s., 5 H) 2.15 (br. s., 3 H) 3.20 (br. s., 4 H) 3.67 (br. s., 2 H) 3.83 (s, 3 H) 6.62 (s, 1 H) 7.56 (s, 3 H) 7.64 (s, 3 H).
- 50
- 4-21 ácido 3-[[4-[(R)-2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino]-propiónico: MS MH+ 653, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 0.85 (br. s., 2 H) 1.27 (br. s., 2 H) 1.55 (d, J=3.28 Hz, 4 H) 1.84 (br. s., 2 H) 2.11 (br. s., 1 H) 3.14 (br. s., 3 H) 3.70 (s, 4 H) 3.77 (br. s., 1 H) 3.84 (s, 4 H) 4.20 (s, 2 H) 6.67 (s, 1 H) 6.84 (s, 2 H) 7.16 (s, 2 H) 7.60 (s, 2 H) 7.70 (s, 4 H). EC<sub>50</sub> en ensayo primario con enzima 0.92  $\mu$ M

- 4-22 ácido (4-[(R)-2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil)-metil-amino)-acético: MS MH+ 533, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 0.85 (br. s., 2 H) 1.27 (br. s., 2 H) 1.55 (d, J=3.28 Hz, 4 H) 1.84 (br. s., 2 H) 2.11 (br. s., 1 H) 3.14 (br. s., 3 H) 3.70 (s, 4 H) 3.77 (br. s., 1 H) 3.84 (s, 4 H) 4.20 (s, 2 H) 6.67 (s, 1 H) 6.84 (s, 2 H) 7.16 (s, 2 H) 7.60 (s, 2 H) 7.70 (s, 4 H).
- 5 4-23 ácido 3-[[4-[(R)-2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-isopropoxi-etil)-amino]-propiónico: MS MH+ 619, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 0.94 (s, 6 H) 1.11 (br. s., 2 H) 1.40 (br. s., 2 H) 1.69 (br. s., 3 H) 2.09 (s, 1 H) 2.22 (br. s., 2 H) 3.21 (s, 6 H) 3.35 (s, 6 H) 3.87 (s, 3 H) 3.94 (br. s., 1 H) 6.79 (s, 1 H) 7.60 (s, 2 H) 7.72 (s, 2 H) 7.84 (s, 1 H).
- 10 4-24 ácido 3-[[4-[(R)-2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-tiazol-2-ilmetil-amino]-propiónico: MS MH+ 630, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.11 (br. s., 2 H) 1.42 (br. s., 2 H) 1.72 (br. s., 3 H) 2.06 (s, 3 H) 3.30 (br. s., 4 H) 3.86 (s, 5 H) 4.66 (s, 2 H) 6.74 (s, 1 H) 7.59 (s, 3 H) 7.65 (s, 1 H) 7.77 (s, 2 H) 7.73 (d, J=8.34 Hz, 3 H).
- 15 4-25 ácido 3-[[4-[2-Ciclopentil-1- (5-fluoro-piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxietil)-amino]-propiónico: MS MH+ 522, 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.08 - 1.18 (m, 2 H) 1.39 - 1.48 (m, 2 H) 1.52 - 1.64 (m, 3 H) 1.70 (dt, J=13.39, 6.69 Hz, 3 H) 2.07 - 2.15 (m, 3 H) 3.14 (s, 3 H) 3.22 - 3.26 (m, 4 H) 3.37 (t, J=5.94 Hz, 3 H) 4.07 (dd, J=8.34, 6.32 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.67 - 7.76 (m, 3 H), 8.1 (dd, J=9.1, 4.3 Hz, 1 H), 10.9 (s, 1 H).
- 20 4-26 ácido 3-[[4-[(R)-2-Ciclopentil-1- (pirimidin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxietil)-amino]-propiónico: MS MH+ 505, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 1.05-1.19 (m, 2H) 1.38-1.45 (m, 2H) 1.50-1.75 (m, 6H) 2.05-2.14 (m, 1H) 2.31-2.38 (m, 2H) 3.14 (s, 3H) 3.30-3.60 (m, 20H, 6H bajo H<sub>2</sub>O) 4.14 (m, 1 H) 7.17 (t, J=4.80 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.76 (d, J=8.34Hz, 2 H) 8.63 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 10.88 (s, 1 H).
- 25 4-27 ácido 3-[[4-[(R)-2-Ciclopentil-1- (4-metil-tiazol-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-2-metoxi -etil]-amino]-propiónico: MS MH+ 523.
- 25 4-28 ácido 3-[[4-[(R)-2-Ciclopentil-1- (1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxietil)-amino]-propiónico: MS MH+ 507, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 1.04-1.18 (m, 2H) 1.38-1.47 (m, 2H) 1.50-1.79 (m, 6H) 2.05-2.18 (m, 3H) 3.13 (s, 3H) 3.21-3.39 (m, 54H (6H bajo H<sub>2</sub>O) 3.68 (s, 3H) 3.88-3.90 (m, 1 H) 6.41 (d, J=2.27Hz, 1 H) 7.50 (d, J=2.02Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.59Hz, 2H) 7.72 (d, J = 8.34Hz, 2H).
- 30 4-29 ácido 3-[[4-[(R)-2-Ciclopentil-1- (pirimidin-4-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxietil)-amino]-propiónico: MS MH+ 505, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 1.04-1.18 (m, 2H) 1.37-1.48 (m, 2H) 1.49-1.62 (m, 3H) 1.65-1.74 (m, 3H) 2.06-2.17 (m, 1 H) 3.09-3.14 (s, 3H) 3.21-3.40 (m, 13H (6H bajo H<sub>2</sub>O) 4.12 (t, J = 7.33Hz, 1 H) 7.60 (d, J = 8.34Hz, 2H) 7.75 (d, J = 8.34Hz, 2H) 8.05 (d, J = 5.56Hz, 1 H) 8.62 (d, J = 5.81 Hz, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 11.26 (s, 1 H).
- Ejemplo de Referencia 4**
- 35 Los siguientes Ejemplos de Referencia pueden ser preparados por un experto en la técnica usando los métodos apropiados descritos aquí más arriba.
- 40 4-30 Ácido 3-[[4-[(R)-2-Ciclopentil-1- (4,5-dimetil-tiazol-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxietil)-amino]-propiónico: MS MH+ 538, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.03-1.17 (m, 2H) 1.37-1.48 (m, 2H) 1.50-1.62 (m, 3H) 1.64-1.76 (m, 3H) 2.07-2.15 (m, 4H) 2.19 (s, 3H) 2.42-2.54 (m, 13H (2H under DMSO) 3.13 (s, 3H) 3.23-3.34 (m, 4H) 3.37 (t, J=5.68Hz) 3.96 (dd, J= 8.46, 6.69Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.34Hz, 2H) 7.78 (d, J=8.34Hz, 2H) 12.18 (s, 1 H).
- 40 4-31 Ácido 3-[[4-[(R)-2-Ciclopentil-1- (4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico: MS MH+ 564, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 1.04-1.19 (m, 2H) 1.37-1.48 (m, 2H) 1.50-1.60 (m, 3H) 1.64-1.79 (m, 7H) 2.06-2.17 (m, 1 H) 2.41-2.48 (m, 2H) 2.42-2.55 (m, 15H, 2H under DMSO) 2.60 (br s, 2H) 3.14 (s, 3H) 3.22-3.48 (m, 6H) 3.98 (dd, J=8.72, 6.44Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.34Hz, 2H) 7.78 (d, J=8.59Hz, 2H) 12.23 (s, 1 H).
- 45 4-32 Ácido 3-[[4-[(R)-2-Ciclopentil-1- (pirazin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxietil)-amino]-propiónico: MS MH+ 505, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm C391.05-1.19 (m, 2H) 1.36-1.48 (m, 2H) 1.50-1.65 (m, 3H) 1.67-1.78 (m, 3H) 2.10-2.25 (m, 3H) 3.13 (s, 3H) 3.20-3.29 (m, 4H) 3.37 (t, J=5.94Hz, 2H) 4.12 (t, J=7.45Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.59Hz, 2H) 7.76 (d, J=8.59Hz, 2H) 8.32-8.39 (m, 2H) 9.32 (d, J=1.52Hz, 1 H) 11.14 (s, 1 H).
- 50 4-33 Ácido 3-[[4-[(R)-2-Ciclopentil-1- (6-fluoro-benzotiazol-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxietil)-amino]-propiónico: MS MH+ 578, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 1.06 - 1.18 (m, 2 H) 1.37 - 1.47 (m, 2 H) 1.51 - 1.63

(m, 3 H) 1.67 - 1.78 (m, 3 H) 2.08 - 2.19 (m, 3 H) 3.15 (s, 3 H) 3.19 - 3.29 (m, 4 H) 3.37 (t, J=5.94 Hz, 2 H) 3.86 - 3.97 (m, 1 H) 7.12 (td, J=9.09, 2.53 Hz, 1 H) 7.52 - 7.63 (m, 3 H) 7.64 - 7.75 (m, 3 H).

5 4-34 Ácido 3-[[3-[(R)-1- (5-Cloro-pirimidin-2-ilcarbamoil)-2-ciclopentil -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxietil)-amino]-propiónico: MS MH+ 539, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 1.04-1.18 (m, 2H) 1.37-1.48 (m, 2H) 1.50-1.63 (m, 3H) 1.65-1.75 (m, 3H) 1.91-2.02 (m, 2H) 2.05-2.14 (m, 1 H) 3.16 (s, 3H) 3.19-3.41 (m, 11 H (6H under H<sub>2</sub>O) 4.12 (t, J=7.33Hz, 1 H) 7.53 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.58-7.65 (m, 2H) 7.85 (s, 1 H) 8.72 (s, 2H) 11.48 (br s, 1 H).

10 4-35 Ácido 3-[[4-[(R)-1- (5-Cloro-pirimidin-2-ilcarbamoil)-2-ciclopentil -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxietil)-amino]-propiónico: MS MH+ 539, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 1.04-1.19 (m, 2H) 1.38-1.47 (m, 2H) 1.50-1.63 (m, 3H) 1.65-1.74 (m, 3H) 2.05-2.14 (m, 1 H) 2.25 (t, J=7.71 Hz, 2H) 3.14 (s, 3H) 3.21-3.42 (m, 9H (6H under H<sub>2</sub>O) 4.12 (t, J=7.35Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.59Hz, 2H) 7.75 (d, J=8.34Hz, 2H) 8.73 (s, 2H) 11.10 (s, 1 H).

4-36 Ácido 3-[[4-[(R)-1- (5-Cloro-tiazol-2-ilcarbamoil)-2-ciclopentil -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico: MS MH+ 544, 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.04 - 1.15 (m, 2 H) 1.36 - 1.46 (m, 2 H) 1.49 - 1.59 (m, 3 H) 1.64 - 1.75 (m, 3 H) 2.09 (ddd, J=13.33, 7.83, 7.64 Hz, 1 H) 2.22 - 2.29 (m, 2 H) 3.15 (s, 3 H) 3.21 - 3.30 (m, 4 H) 3.37 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 3.87 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.30 (s, 1H) 7.57 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.72 (d, J=8.34 Hz, 2 H).

15 4-37 Ácido 3-[[4-[(R)-1- (5-Bromo-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-2-ciclopentil -etil]-bencenosulfonil]-(2- metoxi -etil)-amino]-propiónico: MS MH+ 640, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.04 - 1.16 (m, 2 H) 1.36 - 1.46 (m, 2 H) 1.50 - 1.62 (m, 3 H) 1.65 - 1.74 (m, 3 H) 2.11 (ddd, J=13.14, 7.71, 7.45 Hz, 1 H) 2.28 - 2.35 (m, 2 H) 3.16 (s, 3 H) 3.21 - 3.30 (m, 4 H) 3.38 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 3.72 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.53 - 7.60 (m, 3 H) 7.66 - 7.71 (m, 2 H).

20 4-38 Ácido 3-[[4-[2-Ciclopentil-1- (5-metilsulfanil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico: : MS MH+ 607, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.04 - 1.15 (m, 2 H) 1.36 - 1.45 (dd, J=7.07, 4.80 Hz, 2 H) 1.51 - 1.63 (m, 2 H) 1.66 - 1.74 (m, 3 H) 2.01 - 2.13 (m, 3 H) 2.5 (s, 3H) 3.17 (s, 3 H) 3.18 - 3.25 (m, 4 H) 3.38 (t, J=6.19 Hz, 2 H) 3.66 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.65 (d, J=8.3 Hz, 2 H).

25 4-39 Ácido 3-[[4-[2-Ciclopentil-1- (5-methanesulfonil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico: MS MH+ 639, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.05 - 1.17 (m, 2 H) 1.35 - 1.46 (m, 2 H) 1.51 - 1.62 (m, 3 H) 1.66 - 1.77 (m, 3 H) 2.07 - 2.17 (m, 2 H) 2.38 - 2.46 (m, 2 H) 2.74 - 2.82 (m, 1 H) 3.16 (s, 3H) 3.22 (s, 2 H) 3.25 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 3.28 - 3.33 (m, 2 H) 3.38 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 3.77 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.69 - 7.74 (m, 2 H) 7.75 - 7.82 (m, 2 H).

30 4-40 Ácido 3-[[4-[(R)-1- (5-Cloro-quinazolin-2-ilcarbamoil)-2-ciclopentil -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxietil)-amino]-propiónico: MS MH+ 589, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 1.06-1.19 (m, 2H) 1.38-1.49 (m, 2H) 1.51-1.60 (m, 3H) 1.63-1.79 (m, 3H) 2.09-2.21 (m, 1H) 2.29-2.39 (m, 2H) 3.13 (s, 3H) 3.23-3.39 (m, 19H (6H under H<sub>2</sub>O) 4.27 (s, 1 H) 7.62-7.73 (m, 3H) 7.77 (d, J=8.34Hz, 3H) 7.86-7.94 (m, 1 H) 9.62 (s, 1 H) 11.26 (s, 1 H).

35 4-41 Ácido 3-[[4-[2-Ciclopentil-1- (tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico: MS MH+ 561, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 0.91 - 1.03 (m, 2 H) 1.27 (dd, J=7.20, 4.67 Hz, 2 H) 1.36 - 1.48 (m, 3 H) 1.51 - 1.61 (m, 3 H) 1.97 (dt, J=13.39, 7.58 Hz, 1 H) 2.02 - 2.08 (m, 2 H) 2.98 - 3.01 (m, 5 H) 3.05 - 3.14 (m, 4 H) 3.23 (t, J=5.94 Hz, 2 H) 3.65 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.51 - 7.57 (m, 3 H). EC<sub>50</sub> en ensayo primario con enzima 1.2  $\mu$ M

40 4-42 Ácido 3-[[4-[(R)-2-Ciclopentil-1- (5-metilsulfanil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico: MS MH+ 607, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.23 - 1.33 (m, 2 H) 1.53 - 1.64 (m, 2 H) 1.68 - 1.80 (m, 3 H) 1.83 - 1.92 (m, 3 H) 2.24 - 2.35 (m, 3 H) 2.5 (s, 3H) 3.31 - 3.35 (m, 3 H) 3.36 - 3.45 (m, 4 H) 3.51 - 3.58 (m, 2 H) 3.91 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.70 - 7.78 (m, 3 H) 7.82 - 7.87 (m, 2 H). EC<sub>50</sub> en ensayo primario con enzima 0.23  $\mu$ M

45 4-43 Ácido 3-[[4-[(R)-1- (5-Cloro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-2-ciclopentil -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico: MS MH+ 595, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 1.03 - 1.15 (m, 2 H) 1.35 - 1.46 (m, 2 H) 1.50 - 1.60 (m, 3 H) 1.69 (dt, J=13.14, 6.57 Hz, 3 H) 2.06 - 2.15 (m, 1 H) 2.25 - 2.32 (m, 2 H) 3.15 (s, 3 H) 3.20 - 3.30 (m, 4 H) 3.34 - 3.40 (m, 2 H) 3.76 (s, 1 H) 7.23 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.68 (t, J=8.08 Hz, 3 H).

50 4-44 Ácido 3-[[4-[(R)-2-Ciclopentil-1-[5-(2-metoxi -etilcarbamoil)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil] -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico: MS MH+ 662, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 1.10 (td, J=12.00, 8.34 Hz, 2 H) 1.36 - 1.47 (m, 2 H) 1.51 - 1.63 (m, 3 H) 1.66 - 1.75 (m, 3 H) 1.94 - 2.02 (m, 2 H) 2.11 (ddd, J=13.14, 7.58, 7.33 Hz, 1 H) 3.17 (s, 3 H) 3.21 (t, J=6.57 Hz, 4 H) 3.26 - 3.33 (m, 8 H) 3.34 - 3.40 (m, 2 H) 3.42 - 3.49 (m, 4 H) 3.68 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.61 (td, J=17.31, 8.34 Hz, 5 H) 7.80 - 7.84 (m, 1 H) 8.48 (s, 1 H).



- 4-45 Ácido 3-[[4-[(R)-2-Ciclopentil-1- (5-morpholin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico: MS MH+ 646, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.04-1.19 (m, 2H) 1.37-1.48 (m, 2H) 1.50-1.63 (m, 3H) 1.65-1.79 (m, 3H) 2.06-2.17 (m, 3H) 3.14 (s, 3H) 3.21-3.50 (m, 28H (10H under H<sub>2</sub>O) 3.67-3.74 (m, 4H) 3.92-3.97 (m, 1H) 6.88 (d, J=8.59Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.34Hz, 2H) 7.71-7.79 (m, 3H).
- 5 4-46 Ácido 3-[[4-[(R)-2-Ciclopentil-1-[5-(2-metoxi-etoxi)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil] -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico: MS MH+ 635, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 1.11 (br. s., 2 H) 1.41 (br. s., 2 H) 1.54 (br. s., 3 H) 1.71 (br. s., 3 H) 2.07 (br. s., 1 H) 2.18 (br. s., 3 H) 3.14 (s, 3 H) 3.22 (br. s., 3 H) 3.28 (s, 4 H) 3.35 (d, J=5.31 Hz, 3 H) 3.62 - 3.72 (m, 2 H) 3.90 (br. s., 1 H) 4.38 (d, J=4.04 Hz, 2 H) 6.77 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.72 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.83 (br. s., 1 H). EC<sub>50</sub> en ensayo primario con enzima 0.22  $\mu$ M
- 10 4-47 Ácido 3-[[4-[(R)-2-Ciclopentil-1- (5 -etil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico: MS MH+ 589, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 1.06-1.17 (m, 2H) 1.24 (t, J=7.58Hz, 3H) 1.37-1.46 (m, 2H) 1.51-1.61 (m, 3H) 1.66-1.79 (m, 3H) 2.08-2.22 (m, 3H) 2.78 (q, J=7.58Hz, 2H) 3.15 (s, 3H) 3.20-3.30 (m, 4H) 3.37 (t, J=5.94Hz, 2H) 3.81-3.90 (m, 1 H) 7.15 (d, J=8.34Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.34Hz, 2H) 7.71 (d, J=8.59Hz, 3H).
- 15 4-48 Ácido 3-[[4-[(R)-1- (5-Cloro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-2-ciclopentil -etil]-bencenosulfonil]-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-amino]-propiónico: MS MH+ 621, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.05 - 1.16 (m, 2 H) 1.38 - 1.45 (m, 2 H) 1.48 - 1.60 (m, 5 H) 1.66 - 1.78 (m, 4 H) 1.80 - 1.90 (m, 1 H) 2.08 - 2.15 (m, 2H) 2.37 - 2.46 (m, 2 H) 3.03 (dd, J=14.53, 7.45 Hz, 1 H) 3.18 - 3.29 (m, 2 H) 3.32 - 3.41 (m, 1 H) 3.53 - 3.61 (m, 1 H) 3.65 - 3.72 (m, 1 H) 3.74-3.78 (m, 1 H) 3.89 (tt, J=7.11, 3.51 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=8.3 HZ, 1 H) 7.59 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.66 - 7.72 (m, 3 H).
- 20 4-49 Ácido 3-(Bencil-[[4-[(R)-1- (5-cloro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-2-ciclopentil -etil]-bencenosulfonil]-amino]-propiónico: MS MH+ 627 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.06 - 1.17 (m, 2 H) 1.38 - 1.47 (m, 2 H) 1.52 - 1.64 (m, 3 H) 1.72 (ddd, J=13.33, 6.95, 6.76 Hz, 3 H) 2.02 - 2.14 (m, 3 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 3.73 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 4.30 (s, 2 H) 7.21. - 7.32 (m, 5 H) 7.58 - 7.66 (m, 3 H) 7.74 (d, J=8.59 Hz, 2 H).
- 25 4-50 Ácido 3-[[4-[(R)-2-Ciclopentil-1- (5-fluoro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico: MS MH+ 579, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 1.09 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 1.36 - 1.46 (m, 2 H) 1.53 (br. s., 2 H) 1.60 (s, 1 H) 1.64 - 1.74 (m, 3 H) 2.04 - 2.14 (m, 3 H) 3.11 - 3.18 (m, 3 H) 3.18 - 3.26 (m, 5 H) 3.36 (t, J=6.06 Hz, 3 H) 3.65 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 6.85 (dd, J=8.59, 1.77 Hz, 1 H) 7.53 - 7.58 (m, 2 H) 7.62 - 7.73 (m, 3 H).
- 30 4-51 Ácido 3-[[4-[(S)-1- (5-Cloro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-2-ciclopentil -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico: MS MH+ 595, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 1.10 (br. s., 2 H) 1.41 (br. s., 2 H) 1.54 (br. s., 2 H) 1.69 (br. s., 2 H) 2.08 (d, J=5.05 Hz, 1 H) 2.24 (br. s., 1 H) 3.15 (s, 3 H) 3.19 - 3.31 (m, 7 H) 3.37 (t, J=5.94 Hz, 5 H) 3.67 (s, 1 H) 7.17 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.58 (t, J=9.22 Hz, 3 H) 7.67 (d, J=8.34 Hz, 2 H). EC<sub>50</sub> en ensayo primario con enzima 44  $\mu$ M
- 35 4-52 Ácido 3-[[4-[(R)-1- (5-Cloro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-2-ciclohexil -etil]-bencenosulfonil]-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-amino]-propiónico : MS MH+ 635, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 0.90 (br. s., 2 H) 1.09 (br. s., 4 H) 1.52 - 1.63 (m, 5 H) 1.74 (br. s., 4 H) 1.83 (d, J=11.62 Hz, 1 H) 1.94 - 2.05 (m, 1 H) 2.32 (br. s., 2 H) 3.03 (dd, J=14.40, 7.33 Hz, 1 H) 3.19 - 3.28 (m, 3 H) 3.34 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 3.52 - 3.61 (m, 1 H) 3.62 - 3.72 (m, 1 H) 3.74 - 3.83 (m, 1 H) 3.84 - 3.93 (m, 1 H) 7.19 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.54 - 7.64 (m, 3 H) 7.65 - 7.70 (m, 2 H).
- 40 4-53 Ácido 3-(Bencil-[[4-[(R)-1- (5-cloro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-2-ciclohexil -etil]-bencenosulfonil]-amino]-propiónico: MS MH+ 641, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 0.91 (br. s., 2 H) 1.10 (d, J=5.31 Hz, 4 H) 1.51 - 1.59 (m, 2 H) 1.62 (d, J=12.38 Hz, 2 H) 1.74 (br. s., 2 H) 1.86 - 1.96 (m, 2 H) 1.96 - 2.06 (m, 1 H) 3.15 - 3.26 (m, 2 H) 3.78 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 4.28 (s, 2 H) 7.17 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.21 - 7.32 (m, 5 H) 7.59 (dd, J=8.34, 6.06 Hz, 3 H) 7.71 (d, J=8.34 Hz, 2 H).
- 45 4-54 Etil éster del ácido 2-[(R)-2-(4-[(2-Carboxi -etil)-[(R)-1- (tetrahidro-furan-2-il)metil]-sulfamoil]-fenil)-3-ciclopentilpropionilamino]-benzotiazol-6-carboxílico: MS MH+ 658, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 1.09 (br. s., 2 H) 1.32 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.40 (br. s., 2 H) 1.53 (br. s., 4 H) 1.70 (br. s., 5 H) 1.81 (br. s., 1 H) 2.12 (br. s., 3 H) 2.98 - 3.09 (m, 1 H) 3.10 - 3.20 (m, 3 H) 3.23 (br. s., 1 H) 3.28 (br. s., 2 H) 3.57 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 3.64 - 3.74 (m, 2 H) 3.91 (br. s., 1 H) 4.27 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 7.39 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.61 - 7.69 (m, 2 H)
- 50 7.71 - 7.79 (m, 1 H) 8.19 (br. s., 1 H).
- 4-55 Ácido 2-[(R)-2-(4-[(2-Carboxi -etil)-[(R)-1- (tetrahidro-furan-2-il)metil]-sulfamoil]-fenil)-3-ciclopentilpropionilamino]-benzotiazol-6-carboxílico: MS MH+ 630, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 1.05 - 1.16 (m, 2 H) 1.41 (dd, J=7.07, 4.80 Hz, 4 H) 1.50 - 1.58 (m, 2 H) 1.67 - 1.75 (m, 3 H) 1.80 - 1.86 (m, 3 H) 1.93 - 2.02 (m, 2 H) 2.05 - 2.15 (m, 1 H) 2.99 - 3.06 (m, 1 H) 3.12 - 3.20 (m, 2 H) 3.22 - 3.31 (m, 2 H) 3.55 - 3.63 (m, 2 H) 3.65 -

- 3.73 (m, 1 H) 3.88 - 3.95 (m, 1 H) 7.14 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.54 - 7.58 (m, 2 H) 7.60 - 7.66 (m, 2 H) 7.99 (d, J=1.26 Hz, 1 H).
- 5 4-56 Ácido 3-[[4-[(R)-1- (5-Cloro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-2-ciclohexil -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico: MS MH+ 609, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 0.90 (br. s., 2 H) 1.09 (br. s., 4 H) 1.58 (dd, J=13.89, 6.57 Hz, 3 H) 1.72 (br. s., 3 H) 1.95 - 2.06 (m, 1 H) 2.26 - 2.36 (m, 2H) 3.15 (s, 3 H) 3.20 - 3.31 (m, 4 H) 3.37 (t, J=5.56 Hz, 2 H) 3.88 (t, J=7.20 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.70 (d, J=8.34 Hz, 3 H).
- 10 4-57 Ácido 3-[[4-[(R)-2-Ciclopentil-1- (5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico: MS MH+ 638, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 1.10-1.19 (m, 2H) 1.37-1.48 (m, 2H) 1.51-1.64 (m, 3H) 1.67-1.79 (m, 3H) 2.08-2.17 (m, 1 H) 2.32-2.45 (m, 2H) 3.16 (s, 3H) 3.22-3.46 (m, 21 H (6H under H2O) 3.84 (br s, 1 H) 7.62 (d, J=8.34Hz, 2H) 7.73 (d, J=8.34Hz, 2H) 7.80-7.90 (br s, 1 H) 7.98-8.08 (m, 3H) 8.63 (d, J=5.81Hz, 2H).
- 15 4-58 Tert butil éster del ácido 3-[[4-[(R)-1- (5-Cloro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-2-ciclopentil -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico: MS MH+ 651, 1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE- d3)  $\delta$  ppm 1.09 - 1.18 (m, 4 H) 1.35 (s, 9 H) 1.40 - 1.51 (m, 2 H) 1.55 - 1.66 (m, 3 H) 1.68 - 1.77 (m, 2 H) 1.91 (dt, J=4.86, 2.49 Hz, 2 H) 2.08 - 2.10 (m, 3 H) 2.13 - 2.21 (m, 1 H) 2.39 - 2.45 (m, 2 H) 3.16 (s, 3 H) 3.22 - 3.29 (m, 2 H) 3.32 - 3.40 (m, 4 H) 3.95 (t, 1 H) 7.41 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.57 - 7:63 (m, 2 H) 7.73 - 7.79 (m, 2 H) 7.95 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 10.30 (br. s., 1 H).
- 20 4-59 Bencil éster del ácido 3-[[4-[(R)-1- (5-Cloro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-2-ciclopentil -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico: MS MH+ 685, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6). ppm 1.10 (d, J=3.54 Hz, 2 H) 1.15 (dd, J=11.49, 6.95 Hz, 2 H) 1.42 (dd, J=7.07, 4.80 Hz, 1 H) 1.50 - 1.62 (m, 2 H) 1.64 - 1.74 (m, 2 H) 1.75 - 1.85 (m, 1 H) 2.15 (dd, J=7.58, 5.81 Hz, 1 H) 2.63 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 3.24 - 3.32 (m, 2 H) 3.33 - 3.42 (m, 4 H) 4.11 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 5.04 (s, 2 H) 7.28 - 7.37 (m, 5 H) 7.55 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.81 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 8.14 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 12.97 (s, 1 H).
- 25 4-60 Ácido 3-[[4-[(S)-2-Ciclopentil-1-[5-(2-metoxi -etilcarbamoil)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil] -etil]bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico: MS MH+ 662, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 1.11 (br. s., 2 H) 1.35 - 1.47 (m, 2 H) 1.51 - 1.63 (m, 3 H) 1.65 - 1.76 (m, 3 H) 2.12 (dd, J=14.15, 6.57 Hz, 2 H) 3.16 (s, 3 H) 3.20 - 3.29 (m, 8 H) 3.37 (t, J=6.06 Hz, 4 H) 3.41 - 3.50 (m, 4 H) 3.70 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.61 - 7.69 (m, 3 H) 7.83 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H). EC<sub>50</sub> en ensayo primario con enzima 6.0  $\mu$ M
- 30 4-61 Ácido 3-(Carboximetil-{4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-amino)-propiónico: MS MH+ 591, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.10 (br. s., 2 H) 1.39 (br. s., 3 H) 1.69 (br. s., 4 H) 2.07 (s, 1 H) 2.20 (br. s., 2 H) 3.25 (br. s., 4 H) 3.40 (s, 3 H) 3.65 (br. s., 1 H) 3.82 (s, 4 H) 6.61 (s, 1 H) 7.51 - 7.61 (m, 3 H) 7.65 (s, 2 H).
- 35 4-62 Ácido 2-{4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonilamino}-2-metil-propiónico: MS MH+ 547, 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.06 - 1.16 (m, 8 H) 1.37 - 1.46 (m, 2 H) 1.56 (ddd, J=14.53, 7.20, 7.07 Hz, 3 H) 1.64 - 1.71 (m, 2 H) 1.71 - 1.81 (m, 1 H) 2.11 (ddd, J=13.20, 7.83, 7.52 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.01 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.74 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.99 (d, J=8.84 Hz, 1 H).
- 40 4-63 Ácido Succínico mono-[2-({4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-metil-amino -etil) éster: MS MH+ 619, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.06 - 1.17 (m, 2 H) 1.37 - 1.48 (m, 2 H) 1.51 - 1.62 (m, 3 H) 1.72 (ddd, J=13.33, 6.95, 6.76 Hz, 3 H) 2.07 - 2.18 (m, 1 H) 2.19 - 2.29 (m, 2 H) 2.29 - 2.37 (m, 2 H) 2.74 (s, 3 H) 3.20 - 3.31 (m, 2 H) 3.84 - 3.91 (m, 3 H) 3.99 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 4.06 (t, J=5.43 Hz, 2 H) 6.79 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.73 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.87 (d, J=8.84 Hz, 1 H).
- 45 4-64 Ácido (S)-2-{4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonilamino}-propiónico: MS MH+ 533, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.11 (s, 2 H) 1.15 (dd, J=6.82, 2.53 Hz, 4 H) 1.43 (dd, J=6.06, 4.55 Hz, 2 H) 1.56 (d, J=6.32 Hz, 3 H) 1.65 - 1.77 (m, 3 H) 2.07 - 2.16 (m, 1 H) 2.89 - 2.96 (m, 1 H) 3.86 - 3.95 (m, 4 H) 6.80 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.52 - 7.60 (m, 2 H) 7.70 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 7.88 (s, 1 H).
- 50 4-65 Ácido 3-((2-Carboxi -etil)-{4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-amino)-propiónico: MS MH+ 605, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ ppm 1.09 (br. s., 3 H) 1.41 (br. s., 3 H) 1.53 (br. s., 3 H) 2.09 (br. s., 6 H) 3.20 (br. s., 5 H) 3.74 (s, 1 H) 3.83 (s, 4 H) 6.65 (s, 1 H) 7.57 (s, 2 H) 7.60 - 7.68 (m, 4 H).

- 4-66 Ácido {4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonilamino}-acético: MS MH+ 519, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.11 (br. s., 3 H) 1.41 (br. s., 3 H) 1.70 (br. s., 4 H) 2.08 (s, 1 H) 2.94 (s, 2 H) 3.86 (s, 5 H) 6.75 (s, 1 H) 7.55 (s, 2 H) 7.69 (s, 3 H) 7.80 (s, 1 H).
- 5 4-67 Ácido 4-{4-[2-Ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonilamino}-butírico: MS MH+ 547, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.10 - 1.16 (m, 2 H) 1.35 -1.43 (m, 2 H) 1.46 -1.61 (m, 5H) 1.65 - 1.76 (m, 3 H) 2.0 (t, J=6.7 Hz, 2 H) 2.1 (ddd, J=13.1, 7.7, 7.5 Hz, 1 H) 2.7 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 3.8 (t, J=7.5 Hz, 1 H) 3.9 (s, 3 H) 6.7 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.68(d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.74 (d, J=8.8 Hz, 1 H).
- 10 4-68 Ácido (Carboximetil-{4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-acético: MS MH+ 577, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.07 (br. s., 3 H) 1.41 (br. s., 3 H) 1.70 (br. s., 4 H) 2.06 (s, 1 H) 3.59 (s, 5 H) 3.82 (s, 4 H) 6.55 (s, 1 H) 7.40 (s, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.74 (s, 2 H).
- 15 4-69 Ácido 3-[[4-[2-Ciclopentil-1- (5-trifluorometil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico: MS MH+ = 629, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 0.98 - 1.09 (m, 2 H) 1.29 - 1.40 (m, 2 H) 1.44 - 1.56 (m, 3 H) 1.58 - 1.68 (m, 3 H) 1.91 - 1.97 (m, 2 H) 2.05 (dt, J=13.20, 7.42 Hz, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.12 - 3.18 (m, 4 H) 3.31 (t, J=6.19 Hz, 3 H) 3.63 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.47 - 7.53 (m, 3 H) 7.57 - 7.61 (m, 3 H);
- 20 4-70 Ácido 3-[[2-Cloro-4-[1- (5-cloro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-2-ciclopentil -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico MS MH+ = 629 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 1.11 (br. s., 2 H) 1.41 (d, J=2.27 Hz, 2 H) 1.50 - 1.62 (m, 3 H) 1.64 - 1.74 (m, 1 H) 1.69 (d, J=6.06 Hz, 2 H) 2.08 (dd, J=7.45, 5.94 Hz, 1 H) 2.26 (br. s., 2 H) 3.13 (s, 3 H) 3.40 (br. s., 1 H) 3.38 (d, J=5.05 Hz, 3 H) 3.44 (d, J=15.41 Hz, 3 H) 3.67 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.48 (dd, J=8.34, 1.52 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=8.08 Hz, 1 H)
- 25 4-71 Ácido 3-[[4-[2-Ciclopentil-1- (5 -etil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico MS MH+ = 657 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d6)  $\delta$  ppm 1.12 (ddd, J=16.74, 11.68, 8.2,1 Hz, 2 H) 1.24 (t, J=7.58 Hz, 3 H) 1.42 (dd, J=7.20, 4.67 H, 2 H) 1.50 - 1.61 (m, 3 H) 1.69 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 2.15 (ddd, J=13.33, 7.71, 7.52 Hz, 1 H) 2.32 - 2.39 (m, 1 H) 2.35 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 2.79 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 3.16 (s, 3 H) 3.39 - 3.50 (m, 2 H) 3.43 (dd, J=12.76, 4.42 Hz, 5 H) 3.99 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.85 (dd, J=8.34, 1.26 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.92 - 7.98 (m, 1 H)

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo consistente de los compuestos

ácido 3-(bencil- {4-[(R)- 2-ciclopentil-1- (5-metoxi- tiazolo[5,4- b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-propiónico,

5 ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- ([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxietil)-amino]-propiónico,

ácido 3-(benzofuran-2-ilmetil-{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-propiónico,

ácido 3-((4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil-amino)-propiónico,

10 ácido 3-((4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil)-oxazol-2-ilmetil-amino)-propiónico,

ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil](tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-propiónico,

15 ácido 3-((4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil)-tiofen-2-ilmetil-amino)-propiónico,

ácido 4-(((2-carboxi -etil)-{4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-metil]-benzoico,

ácido 3-(ciclohexilmetil-{4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-propiónico,

20 ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-propiónico,

ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2,5-dimetilfuran-3-ilmetil)-amino]-propiónico,

25 ácido 3-((4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil)-isopropil-amino)-propiónico,

ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxietil)-amino]-propiónico,

ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(1,5-dimetil-1Hpirazol-3-ilmetil)-amino]-propiónico,

30 ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-amino]-propiónico.

ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(tetrabutíricopiran-4-ilmetil)-amino]-propiónico,

35 ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(4-fluoro-bencil)-amino]-propiónico,

ácido 3-((4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil)-ciclopropilmetil-amino)-propiónico,

ácido ((4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil)-metil-amino)-acético,

40 ácido 3-((4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil)-metil-amino)-propiónico,

- ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(tetrabutíricopiran-4-il)-amino]-propiónico,
- ácido 3-(ciclohexil-{4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-amino)-propiónico,
- 5 ácido 3-[[4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(4-metoxibencil)-amino]-propiónico,
- ácido ({4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil}-metil-amino)-acético,
- ácido 3-[[4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-isopropoxi -etil)-amino]-propiónico,
- 10 ácido 3-[[4-[(R)-2-ciclopentil-1- (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-tiazol-2-ilmetil-amino)-propiónico,
- ácido 3-[[4-[2-ciclopentil-1- (5-fluoro-piridin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi -etil)-amino]-propiónico,
- ácido 3-[[4-[(R)-2-ciclopentil-1- (pirimidin-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi- etil)-amino]-propiónico,
- ácido 3-[[4-[(R)-2-ciclopentil-1- (4-metil-tiazol-2-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-2-metoxietil)-amino]-propiónico,
- 15 ácido 3-[[4-[(R)-2-ciclopentil- 1- (1-metil-1H- pirazol- 3-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi- etil)-amino]-propiónico and
- 3-[[4-[(R)-2-ciclopentil-1- (pirimidin- 4-ilcarbamoil) -etil]-bencenosulfonil]-(2-metoxi- etil)-amino]-propiónico y, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.
- 20 2. Un compuesto tal como se define en la reivindicación 1, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para uso como medicamento.
3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la reivindicación 1, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
4. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 3 para uso como un medicamento.
- 25 5. El uso de un compuesto tal como se define en la reivindicación 1, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de tolerancia impedida a la glucosa, diabetes tipo II u obesidad.
- 30 6. Una combinación terapéutica que comprende un compuesto tal como se define en la reivindicación 1, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para ser usada de forma concomitante o en secuencia con al menos una composición farmacéutica que comprende al menos otro agente terapéutico.