

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 962**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/62** (2006.01)

**C07D 513/04** (2006.01)

**C07D 241/20** (2006.01)

**C07D 213/75** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2006 E 06804270 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 1934180**

54 Título: **Derivados de la 3-cicliil-2-(4-sulfamoil-fenil)-n-cicliil-propionamida útiles en el tratamiento de la tolerancia alterada a la glucosa y de la diabetes**

30 Prioridad:

**30.09.2005 US 722628 P**

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

**15.04.2013**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (50.0%)  
LICHTSTRASSE 35  
4056 BASEL, CH y  
NOVARTIS-PHARMA GMBH (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BEBERNITZ, GREGORY RAYMOND**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

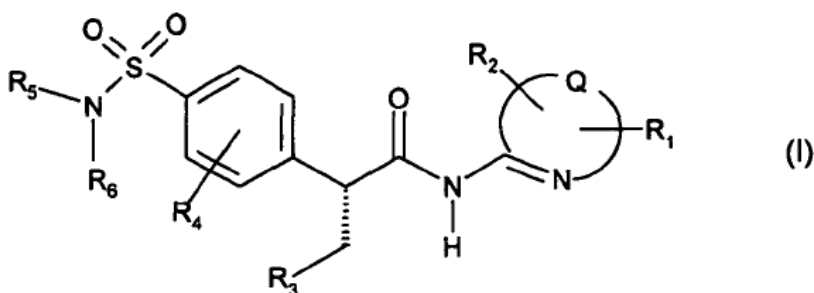
ES 2 400 962 T3

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 la 3-cicliil-2-(4-sulfamoil-fenil)-n-cicliil-propionamida útiles en el tratamiento de la tolerancia alterada a la glucosa y de la diabetes.

- 5 La presente invención se relaciona con ciertos derivados de sulfonamida, con las composiciones farmacéuticas que los contienen, y con su uso como medicamentos, en particular, para su uso en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la tolerancia alterada a la glucosa y de la diabetes tipo 2 o de la obesidad. WO 00/58293, WO 2004/07 2031 y WO 2005/095418 también revelan los compuestos útiles para el tratamiento de diabetes tipo 2. En consecuencia, la presente invención provee los compuestos de la fórmula



- 10 en la cual Q, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen los significados que conducen a un compuesto seleccionado del grupo, que consiste de los compuestos

(R)-3-ciclopentil-N-isoquinolil n-1-il-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-N-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-quinolin-2-il-propionamida,

- 15 Éster terbutílico del ácido 2-[(R)-3-ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-propionilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5- carboxílico ,

(R)-3-ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-N-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-N-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-N-(1H-indazol-3-il)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

- 20 (R)-N-(5-bromo-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-fenoxi-tiazolo [5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

(R)-N-(5-cloro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

Ácido (2-[(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil) -fenil]-propionilamino)-tiazolo [5,4-b]piridin-5-iloxi)-acético,

- 25 (R)-3-ciclopentil-N-(5-fluoro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-vinil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-N-(5-etil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-3-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

- 30 (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-fenil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

- (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-3-trifluorometil-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metoxi-etoxi)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,
- 5      Ácido      4-(2-((R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino)-tiazolo[5,4-b]piridin-5-iloxi)-butírico,
- (R)-3-ciclopentil-N-[5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,
- Ácido      3-(2-((R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino)-tiazolo[5,4-b]piridin-5-iloxi)-2,2-dimetil- propiónico,
- 10      (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piperidin-1-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,
- (2-metoxi-etil)-metil-amida del ácido 2-((R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino)-tiazolo[5,4-b]piridina-5- carboxílico,
- 15      (R)-3-ciclopentil-N-[5-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-[5-(2-metil-piridin-4-il)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-N-(5-etinil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,
- 20      (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-pirimidin-5-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,
- (2-metoxi-etil)-amida del ácido 2-((R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino)-tiazolo[5,4-b]piridina-5- carboxílico,
- Dimetilamida del ácido 2-((R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino)-tiazolo[5,4-b]piridina-5- carboxílico,
- 25      (R)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etoxi)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-[5-(morfolina-4-carbonil)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-N-(5-isopropoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,
- 30      (R)-N-(5-benzil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,
- (R)-N-(5-amino-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metoxi-etilamino)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,
- (R)-2-[3-cloro-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-cloro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclopentil-propionamida,
- 35      (R)-N-(5-bromo-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-3-trifluorometil-fenil]-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-3-trifluorometil-fenil]-N-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-propionamida,

- (R)-2-[3-cloro-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-3-ciclopentil-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-N-[5-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,
- 5 (R)-N-(5-cloro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclohexil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,
- (R)-2-[3-cloro-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-3-ciclopentil-N-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-2-[4-((S)-3,4-dimetil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,
- 10 (R)-3-ciclopentil-2-[4-((S)-3,4-dimetil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,
- Éster metílico del ácido (R)-4-{4-[2-ciclopentil-1-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-1-metil-piperazina-2- carboxílico,
- 15 Ácido (R)-4-{4-[2-ciclopentil-1-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-1-metil-piperazina-2- carboxílico,
- (R)-N-(5-cloro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(2-metoxi-etilsulfamoil)-fenil]-propionamida,
- (R)-N-(5-bromo-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-4,7-diaza-spiro[2.5]octano-7-sulfonil)-fenil]-propionamida,
- 20 (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-4,7-diaza-spiro[2.5]octano-7-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-4,7-diaza-spiro[2.5]octano-7-sulfonil)-fenil]-N-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-4,7-diaza-spiro[2.5]octano-7-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,
- 25 (R)-3-ciclopentil-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-(3,3,4-trimetil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-[4-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-piperazina-1-sulfonil]-fenil]-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-2-[4-[4-(isopropilcarbamoil-metil)-piperazina-1-sulfonil]-fenil]-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,
- 30 Ácido 1-{4-[(R)-2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperidina-4-carboxílico,
- Ácido 1-{4-[(R)-2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperidina-3-carboxílico,
- 35 Ácido 4-{4-[(R)-2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperazina-2-carboxílico,
- Ácido 1-{4-[(R)-2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-4-metil-piperazina-2-carboxílico,
- Ácido 1-{4-[(R)-2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperazina-2-carboxílico,
- 40 Ácido 1-{4-[(R)-2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-pirrolidina-3-carboxílico,

Ácido 4-{4-[(R)-2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-1-metil-piperazina-2-carboxílico,

Ácido {2-[(R)-3-ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-propionilamino]-tiazolo[5,4-b]piridin-5-iloxi}- acético,

(R)-N-(5-carbamoilmetoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-propionamida,

5 Ácido 3-(4-{4-[(R)-2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonilamino}-piperidin-1-il)- propiónico,

Ácido (R)-1-{4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperidina-2-carboxílico,

10 Ácido 3-(4-{4-[(R)-2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperazin-1-il)-propiónico,

Ácido 4-(4-{4-[(R)-2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperazin-1-il)-4-oxo- butírico,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-((S)-3-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-((S)-3-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

15 (R)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metoxi-etilamino)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-vinil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-N-(5-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

20 (R)-3-ciclopentil-N-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-3-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4,7-diaza-spiro[2.5]octano-7-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-trifluorometil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

25 (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-[5-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-N-[5-(4-dimetilamino-fenil)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida y

30 Ácido 4-(2-[(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino]-tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)-benzoico,

en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención proveen los agentes farmacológicos que son activadores de la glucocinasa y, por lo tanto, se pueden emplear para el tratamiento de condiciones mediadas por la glucocinasa. En consecuencia, los compuestos de fórmula (I) se pueden emplear para la prevención y tratamiento de tolerancia alterada a la glucosa, diabetes tipo 2 y obesidad.

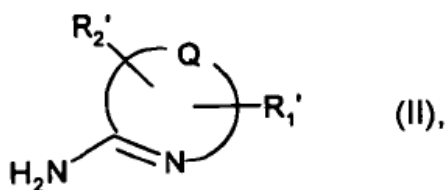
35 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se refieren a las sales formadas con ácidos, a saber sales de adición de ácidos, tales como de ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos y ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido maleico y ácido metanosulfónico, respectivamente.

De forma similar, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se refieren a las sales formadas con bases, a saber sales catiónicas, tales como sales de metal alcalino y alcalinotérreo, por ejemplo, sodio, litio, potasio, calcio y magnesio, así como sales de amonio, por ejemplo, sales de amonio, trimetilamonio, dietilamonio y tris(hidroximetil)-metil amonio y las sales con aminoácidos provistas de un grupo ácido constituye parte de la estructura.

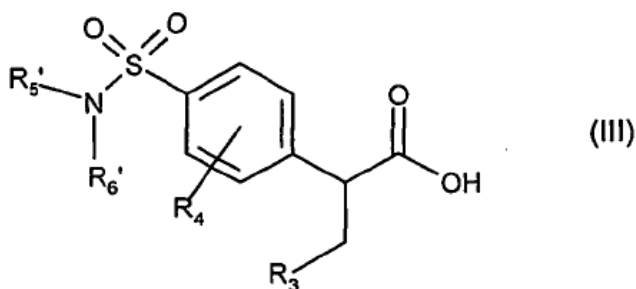
Los compuestos de fórmula (I), se pueden preparar utilizando métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, de acuerdo con el Método A o Método B como se describe en este documento a continuación.

Método A:

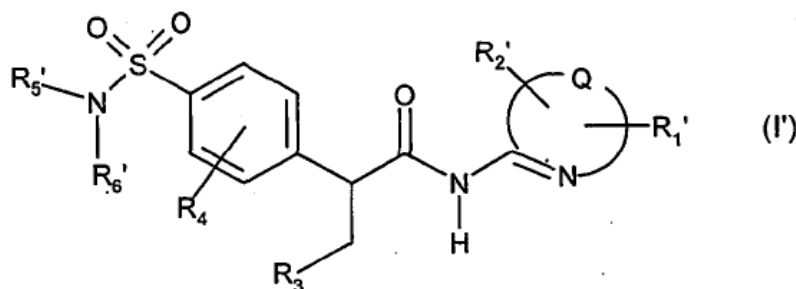
Los compuestos de fórmula (I), se pueden obtener mediante el acoplamiento de una amina de la fórmula



o sales de adición de ácidos de estos, en donde  $R_1'$  y  $R_2'$  representa  $R_1$  y  $R_2$ , respectivamente, como se define anteriormente en este documento, o  $R_1'$  y  $R_2'$  son grupos convertibles a  $R_1$  y  $R_2$ , respectivamente, con un derivado activado de un ácido carboxílico de la fórmula



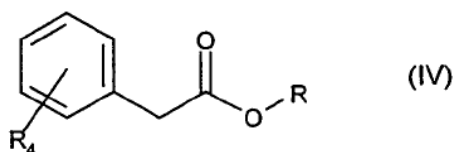
en donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados como se define en este documento, y  $R_5'$  y  $R_6'$  representa  $R_5$  y  $R_6$ , respectivamente, como se define anteriormente en este documento, o  $R_5'$  y  $R_6'$  son grupos convertibles a  $R_5$  y  $R_6$ , respectivamente, para proporcionar un compuesto de la fórmula



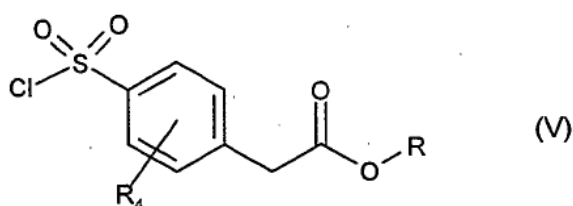
en donde  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5'$  y  $R_6'$  tienen los significados como se definen para las fórmulas (II) y (III).

En la reacción de acoplamiento citada anteriormente en este documento, un derivado activado de un ácido carboxílico, por ejemplo, aquellos correspondientes a ácidos carboxílicos de fórmula (III), incluyen cloruros, bromuros y fluoruros de ácido, anhídridos mezclados, ésteres de alquilo inferior y ésteres activados de estos, y aductos formados con los agentes de acoplamiento, tales como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidrato (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 mezclados preferiblemente son tales a partir de ácido pivalico, o hemiésteres de alquilo inferior de ácidos carbónicos, tales como análogos de etilo o isobutilo. Los ésteres activados incluyen, por ejemplo, ésteres succinimido, ftalimido o 4-nitrofenil. La reacción de un derivado activado de un ácido carboxílico, por ejemplo, los

- 5 correspondientes a ácidos carboxílicos de fórmula (III), con una amina, por ejemplo, los de fórmula (II), se puede llevar 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 estos. Los ácidos carboxílicos de fórmula (III) se pueden convertir a sus derivados activados utilizando métodos descritos en este documento o de acuerdo con métodos generalmente conocidos en la técnica, por ejemplo, un ácido carboxílico de fórmula (III) se puede tratar con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, para proporcionar un correspondiente cloruro de ácido de estos, o por el tratamiento de un agente de acoplamiento tales como EDCI o HOBt, o una mezcla de agentes de acoplamiento de estos.
- 10 Las aminas de fórmula (II) y los ácidos carboxílicos de fórmula (III) se conocen, o si son novedosos se pueden preparar utilizando métodos bien conocidos en la técnica o como se describe en este documento en los Ejemplos ilustrativos, o las modificaciones de estos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar tratando un éster de la fórmula



- 15 en donde  $R_4$  tiene un significado como se define anteriormente en este documento, y R es alquilo inferior, preferiblemente, metilo o etilo, con ácido clorosulfónico para proporcionar un compuesto de la fórmula



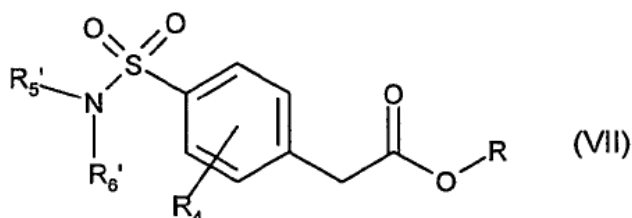
en donde  $R_4$  y R tienen los significados como se definen en este documento anteriormente, opcionalmente en la presencia de un solvente orgánico intrínseco.

- 20 Preferiblemente, la reacción se realiza sin un solvente orgánico intrínseco.

Un compuesto de fórmula (V), luego se puede tratar con una amina de la fórmula

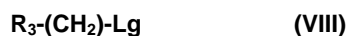


- 25 o una sal de adición de ácido de este, en donde  $R_5'$  y  $R_6'$  tienen los significados como se definen en este documento anteriormente, en la presencia de una base, tal como piridina, TEA, DIEA o NMM, en un solvente orgánico inerte, tal como DCM, DMF o THF, o una mezcla de solventes de estos, para proporcionar un compuesto de la fórmula

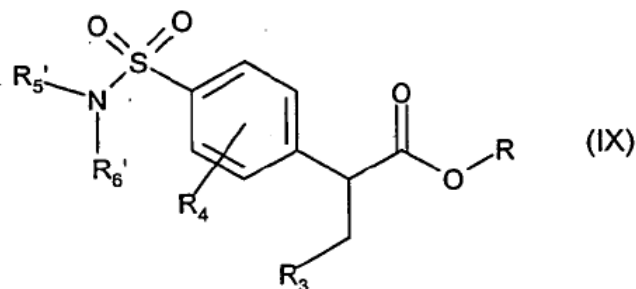


- 30 en donde  $R_4$ ,  $R_5'$ ,  $R_6'$  y R tienen los significados como se definen anteriormente en este documento. Preferiblemente, la reacción se realiza a una temperatura que oscila de aproximadamente  $-4^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente (RT), más preferiblemente, la temperatura de reacción es aproximadamente  $0^\circ\text{C}$ . Las aminas de fórmula (VI) se conocen, o si son novedosas se pueden preparar utilizando métodos bien conocidos en la técnica o como se describe en este documento en los Ejemplos ilustrativos.

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



- 5 en donde  $\text{R}_3$  tiene un significado como se define anteriormente en este documento, y Lg representa un grupo saliente, tal como cloruro, bromuro, yoduro, mesilato, tosilato o triflato, preferiblemente yoduro o triflato, para proporcionar un compuesto de la fórmula



- 10 en donde  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5'$ ,  $\text{R}_6'$  y R tienen los significados como se definen anteriormente en este documento. La etapa de alquilación preferiblemente se realiza 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 solventes de estos.

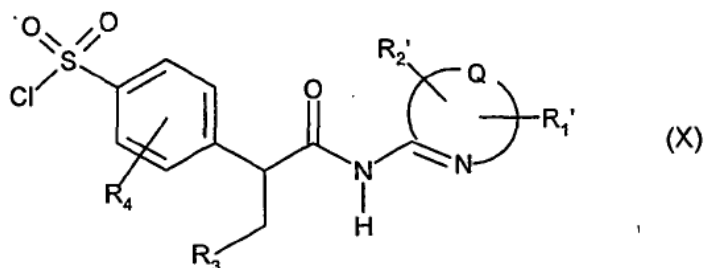
- 15 A continuación, se puede hidrolizar un compuesto resultante de fórmula (IX), por ejemplo, en la presencia de una base acuosa tal como hidróxido de sodio, litio o potasio y un solvente orgánico tal como THF o alcohol inferior, preferiblemente, metanol o etanol, para proporcionar un ácido carboxílico de fórmula (III) en donde  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5'$  y  $\text{R}_6'$  tienen los significados como se definen anteriormente en este documento.

- 20 A continuación, un ácido carboxílico de fórmula (III) se puede acoplar con una amina de fórmula (II), o una sal de adición de ácido de esta, bajo las condiciones de reacción según se describe anteriormente en este documento para proporcionar un compuesto de fórmula (I), en donde  $\text{R}_1'$ ,  $\text{R}_2'$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5'$  y  $\text{R}_6'$  tienen los significados como se definen anteriormente en este documento, por ejemplo, vía 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 agentes de acoplamiento de estos.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se describe en este documento a continuación.

25 Método B:

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por la reacción de un compuesto de la fórmula

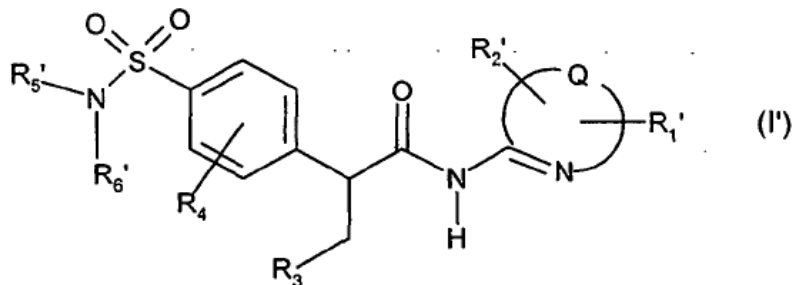


- 30 en donde  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  tienen los significados como se definen anteriormente en este documento, y  $\text{R}_1'$  y  $\text{R}_2'$  representan  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$ , respectivamente, como se definen anteriormente en este documento, o  $\text{R}_1'$  y  $\text{R}_2'$  son unos grupos convertibles a  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$ , respectivamente, con una amina de la fórmula



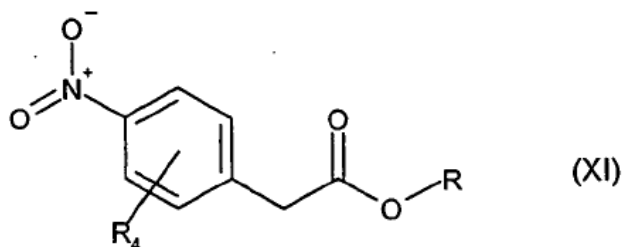


o una sal de adición de ácido de estos, en donde  $R_5'$  y  $R_6'$  tienen los significados como se definen anteriormente en este documento, en la presencia de una base, tal como piridina, TEA, DIEA o NMM, en un solvente orgánico inerte, tal como DCM, DMF o THF, o una mezcla de solventes de estos, para proporcionar un compuesto de la fórmula



5 en donde  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5'$  y  $R_6'$  tienen los significados como se definen anteriormente en este documento.

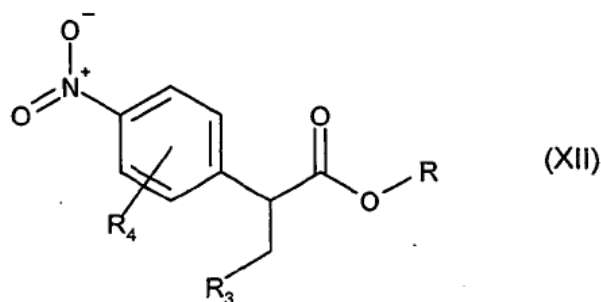
Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar, por ejemplo, tratando un compuesto de la fórmula



en donde  $R_4$  y  $R$  tienen los significados como se definen anteriormente en este documento, con una base, tal como hidruro de sodio, LDA o LHMDS, preferiblemente LDA, seguido por la adición de un agente alquilante de la fórmula

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

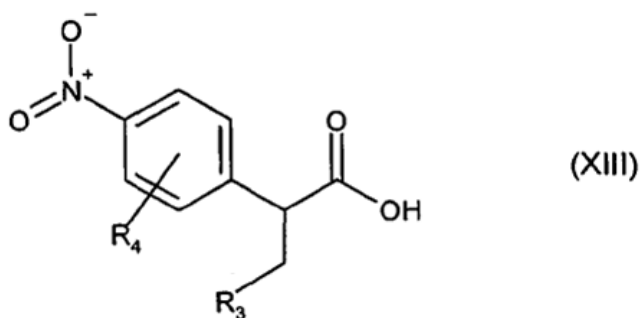
en donde  $R_3$  tiene un significado como se define anteriormente en este documento, y  $Lg$  representa un grupo saliente, tal como cloruro, bromuro, yoduro, mesilato, tosilato o triflato, preferiblemente yoduro o triflato, para proporcionar un compuesto de la fórmula



15 en donde  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R$  tienen los significados como se definen anteriormente en este documento. La etapa de alquilación preferiblemente se realiza en un solvente orgánico polar, tal como THF, DMF, NMP, DMPU o DMTP, o en una mezcla de solventes de estos.

A continuación, un compuesto resultante de fórmula (XII) se puede hidrolizar, 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 alcohol inferior, preferiblemente, metanol o etanol, para proporcionar un ácido carboxílico de la fórmula

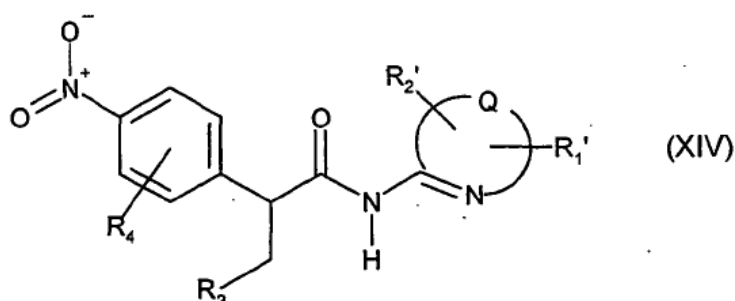
20



en donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados como se definen anteriormente en este documento.

A continuación, un ácido carboxílico de fórmula (XIII) se puede acoplar con una amina de fórmula (II) bajo las condiciones de reacción como se describe en este documento anteriormente, para proporcionar un compuesto de la fórmula

5



en donde  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados como se definen anteriormente en este documento, por ejemplo, vía conversión del ácido carboxílico al correspondiente cloruro de ácido, o en la presencia de un agente de acoplamiento, tales como EDCl, HOBT o PyBOP, o una mezcla de agentes de acoplamiento de estos.

10 A continuación, un compuesto resultante de fórmula (XIV) se puede convertir a un derivado de sulfonil cloruro de fórmula (X) en donde  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados como se definen anteriormente en este documento, por reducción del grupo nitro con el grupo amino, por ejemplo, utilizando polvo de hierro en la presencia de una mezcla de ácido acético y un alcohol inferior, tal como etanol, seguido por la reacción de diazotización y el posterior tratamiento con, por ejemplo, dióxido de azufre en la presencia de cloruro de cobre(II) y ácido acético.

15 Entonces, un derivado resultante de sulfonil cloruro de fórmula (X) se puede tratar con una amina de fórmula (VI), o una sal de adición de ácido de este, en donde  $R_5'$  y  $R_6'$  tienen los significados como se definen anteriormente en este documento, bajo las condiciones de reacción descritas en este documento anteriormente, para proporcionar un compuesto de fórmula (I') en donde  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5'$  y  $R_6'$  tienen los significados como se definen anteriormente en este documento.

20 Los procesos descritos anteriormente en este documento, se pueden realizar en una atmósfera inerte, preferiblemente bajo una atmósfera de nitrógeno.

En los compuestos intermedios e iniciales que se convierten a los compuestos de la presente invención de una manera descrita en este documento, los grupos funcionales presentes, tales como grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo, opcionalmente se protegen mediante grupos protectores convencionales que son comunes en química orgánica preparativa. Los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo protegidos son aquellos que se pueden convertir bajo condiciones suaves en grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo libres sin que el marco molecular sea destruido o que ocurran otras reacciones secundarias no deseadas.

El propósito de introducir los grupos protectores, es proteger los grupos funcionales de reacciones indeseadas con componentes de reacción bajo las condiciones utilizadas para llevar a cabo una transformación química deseada. La necesidad y elección de los grupos protectores para una reacción particular se conocen por los expertos en la técnica y dependen de la naturaleza del grupo funcional que se protege (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), de la estructura y de la estabilidad de la molécula de la cual el sustituyente es una parte y de las condiciones de reacción.

30

Los grupos protectores bien conocidos que reúnen estas condiciones y su introducción y eliminación se describen, por ejemplo, en McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); y Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

5 Las reacciones mencionadas anteriormente se llevan a cabo de acuerdo con métodos estándar, en la presencia o ausencia de diluyente, preferiblemente, tal como son inertes a los reactivos y son solventes de estos, de catalizadores, agentes de condensación u otros, respectivamente y/o atmósferas inertes, a bajas temperaturas, RT o temperaturas elevadas, preferiblemente a o cerca del punto de ebullición de los solventes utilizados, y a presión atmosférica o super-atmosférica. Los solventes, los catalizadores y las condiciones de reacción preferidos se establecen en los Ejemplos ilustrativos anexos.

10 Los compuestos de la invención e intermedios, también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con métodos generalmente conocidos *per se*.

Cualquiera de las mezclas de isómeros resultantes se pueden separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros ópticos o geométricos puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

15 Cualquier racemato resultante de intermedios o productos finales, por ejemplo, los ácidos de fórmulas (III) y (XIII), se pueden resolver en los isómeros ópticamente puros mediante métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de estos, obtenibles con un ácido o base activo ópticamente y liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo, respectivamente, por ejemplo, los ácidos de fórmulas (III) y (XIII) se pueden resolver utilizando 1-feniletilamina ópticamente activa. De forma similar, los compuestos de la presente invención  
20 que tienen una fracción básica se pueden resolver en sus isómeros ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), utilizando un adsorbente quiral. Alternativamente, los isómeros ópticamente puros  
25 de los compuestos de la presente invención se pueden obtener empleando reactivos quirales. Por ejemplo, un isómero óptico, preferiblemente el isómero R, de un compuesto de la presente invención se puede preparar empleando auxiliares quirales, tales como el auxiliar de Evans.

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

30 Los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos se pueden convertir en sales con bases farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen sales de metal alcalino, como sales de sodio, litio y potasio; sales de metal alcalinotérreo, 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 dicitohexilamina y sales de N-metil-D-glucamina; sales con aminoácidos como arginina, lisina y similares. Las sales se pueden formar  
35 utilizando métodos convencionales, ventajosamente en la presencia de un solvente etéreo o alcohólico, tal como un alcohol inferior. De las soluciones de los últimos, las sales se pueden precipitar con éteres, por ejemplo, éter dietílico. Las sales resultantes se pueden convertir en los compuestos libres mediante el tratamiento con ácidos. Estas u otras sales también se pueden utilizar para la purificación de los compuestos obtenidos.

40 Los compuestos de la invención, en general, se pueden convertir en sales de adición de ácidos, especialmente sales farmacéuticamente aceptables. Estas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, fosfórico o ácido hidrogenado, o con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos alcano (C<sub>1-4</sub>) carboxílicos que, por ejemplo, son sustituidos o no sustituidos por halógeno, por ejemplo, ácido acético, tal como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, succínico, maleico o fumárico, tal como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tal como aminoácidos,  
45 por ejemplo, ácido aspártico o glutámico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquilo (C<sub>1-4</sub>) sulfónicos, por ejemplo, ácido metanosulfónico; o ácidos arilsulfónicos que son sustituidos o no sustituidos (por ejemplo por halógeno). Se prefieren las sales formadas con ácido clorhídrico, ácido maleico y ácido metanosulfónico.

50 Los derivados del profármaco de cualquier compuesto de la invención son derivados de dichos compuestos que después de la administración liberan el compuesto primario *in vivo* vía algún proceso químico o fisiológico, por ejemplo, un pro-fármaco al ser llevado al pH fisiológico o a través de la acción de la enzima se convierte al compuesto primario. Los derivados de pro-fármacos ejemplares son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y los derivados S-acil y O-acil de tioles, alcoholes o fenoles, en donde acil tiene un significado como se define en este documento. Se prefieren los derivados de éster farmacéuticamente aceptables convertibles por solvolisis  
55 bajo condiciones fisiológicas para el ácido carboxílico principal. Tales derivados del 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 di-sustituídos, tales como los ésteres de  $\omega$ -(amino, mono- o di-alquilamino inferior, carboxi, alcoxicarbonilo inferior)-alquilo inferior, los ésteres de  $\alpha$ -(alcanoiloxi inferior, alcoxicarbonilo inferior o di-alquilo aminocarbonil inferior)-alquilo inferior, tales como el éster pivaloiloximetil y otros utilizados convencionalmente en la técnica.

- 5 Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o incluyen otros solventes utilizados para su cristalización.

10 Como se describe en este documento anteriormente, los compuestos de la presente invención se pueden emplear para el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad de la glucocinasa. Tales compuestos, por lo tanto pueden ser empleados terapéuticamente para el tratamiento de tolerancia alterada a la glucosa, diabetes tipo 2 y obesidad.

La presente invención además provee las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto farmacológicamente activo de la presente invención, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

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

20 De esta manera, los compuestos farmacológicamente activos de la invención se pueden emplear en la fabricación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de estos en combinación o mezcla con los excipientes o portadores apropiados para su aplicación enteral o parenteral. Se prefieren los comprimidos y las cápsulas de gelatina que comprende el ingrediente activo junto con:

- a) diluentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, silica, talco, ácido esteárico, sus sales de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; también para los comprimidos
- 25 c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio de aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

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

35 Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsificantes, los promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o soluciones reguladoras. Además, también pueden contener otras sustancias valiosas terapéuticamente. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contener aproximadamente 0.1-75%, preferiblemente aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

40 Las formulaciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención con portador. Los portadores ventajosos incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Característicamente, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para administrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada, durante un periodo prolongado de tiempo, y los medios para asegurar el dispositivo a la piel.

45 En consecuencia, la presente invención provee las composiciones farmacéuticas según se describen anteriormente para utilizar en el tratamiento de tolerancia alterada a la glucosa, diabetes tipo 2 y obesidad.

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

5 a) agentes anti-diabéticos, tales como insulina, derivados de la insulina y miméticos; secretagogos de la insulina tales como las sulfonilureas, por ejemplo, Glipizida, gliburida y Amaryl; ligandos del receptor de la sulfonilurea insulino-trópico tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; 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 (glucogen sintasa quinasa-3) tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos RXR tales como GW- 0791 y AGN-194204; inhibidores del co-transportador de la glucosa dependiente del sodio tales como T-1095; inhibidores del glucogen fosforilasa A tales como BAY R3401; biguanidas tales como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa tales como acarbosa; GLP-1 (péptido similar al glucagón-1), análogos de GLP-1 tales como Exendin-4 y miméticos de GLP-1; moduladores de PPARs (receptores activados por el proliferador de la peroxisoma), por ejemplo, agonistas PPAR $\gamma$  del tipo 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, saxagliptin y GSK23A; inhibidores de SCD-1 (estearoil-CoA desaturasa-1); inhibidores de DGAT1 y DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa 1 y 2); inhibidores de ACC2 (acetil CoA carboxilasa 2); e interruptores de AGE (productos finales de la glicación avanzada);

10  
15 b) agentes anti-dislipidémicos tales como inhibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, por ejemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; compuestos que aumentan la HDL tales como inhibidores de la proteína colesterol éster transferasa (CETP), por ejemplo, JTT705; análogos Apo-A1 y miméticos; inhibidores de la escualeno sintasa; ligandos de FXR (receptor X del farsenoide ) y LXR (receptor X del hígado);  
20 colestiramina; fibratos; ácido nicotínico; y aspirina;

25 c) agentes anti-obesidad tales como fentermina, leptina, bromocriptina, dexanfetamina, anfetamina, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, orlistat, dexfenfluramina, mazindol, fentermina, fendimetrazina, dietilpropion, fluoxetina, bupropion, topiramato, dietilpropion, benzfetamina, fenilpropanolamina, ecopipam, efedrina, y seudofedrina; moduladores de absorción del colesterol tales como ZETIA® y KT6-971; y antagonistas del receptor cannabinoide tales como rimonabant; y

30 d) agentes anti-hipertensivos, por ejemplo, diuréticos del asa tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba Na-K-ATPasa en la membrana tales como digoxina; inhibidores de la neutralendopeptidasa (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 ditelkiren, zankiren, terlakiren, aliskiren, RO 66-1132 y RO-66-1168; bloqueadores del receptor  $\beta$ -adrenergico tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores del canal de calcio tales como amlodipino, bepridil, diltiazem,  
35 felodipino, nicardipino, nimodipino, nifedipino, nisoldipino y verapamilo; antagonistas del receptor de aldosterona tales como eplerenone; e inhibidores de la aldosterona sintasa tales como anastrazol y fadrazol.

40 Otros compuestos anti-diabéticos específicos se describen por Patel Mona in Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12 (4), 623-633, en las figuras 1 a 7, que se incorporan en este documento por referencia. Un compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea simultáneamente, antes o después del otro ingrediente activo, ya sea por separado mediante la misma o diferente ruta de administración o junto en la misma formulación farmacéutica.

La estructura de los agentes terapéuticos identificados por números de código, nombres comerciales o genéricos se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de las bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de estos se incorpora en este documento por referencia.

45 En consecuencia, la presente invención provee las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente terapéutico, preferiblemente seleccionado de antidiabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes anti-obesidad o agentes anti-hipertensivos, más preferiblemente de agentes antidiabéticos o hipolipidémicos según se describen anteriormente.

50 La presente invención además se relaciona con las composiciones farmacéuticas, según se describen anteriormente para utilizar como un medicamento.

La presente invención además se relaciona con el uso de composiciones farmacéuticas o combinaciones según se describen anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de tolerancia alterada a la glucosa, diabetes tipo 2 y obesidad.

De esta manera, la presente invención también se relaciona con un compuesto de fórmula (I), para utilizar como un medicamento.

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 terapéuticamente efectiva del compuesto activo es dependiente de la especie de animal de sangre caliente (mamífero), el peso corporal, la edad y la condición individual, de la forma de administración, y del compuesto involucrado.

Preferiblemente, un compuesto de la invención se administra a un mamífero con necesidad de este.

Como se utiliza a lo largo de esta especificación y en las reivindicaciones, el término "tratamiento" abarca todas las diferentes formas o modos de tratamiento como se conoce por aquellos de la técnica pertinente y en particular incluye la prevención, curación, retraso de la progresión y tratamiento paliativo.

Las propiedades citadas anteriormente son demostrables mediante pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de estos. Dichos compuestos se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, preferiblemente soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre aproximadamente concentraciones 10<sup>-2</sup> molar y 10<sup>-9</sup> molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede oscilar 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 se pueden evaluar mediante los siguientes métodos o métodos bien descritos en la técnica:

Por ejemplo, la activación glucocinasa *in vitro* se puede determinar mediante la medición de la activación de GST-GK recombinante por un compuesto de la presente invención en la ausencia o la presencia de GKRP, un inhibidor de la proteína de 68,000 Da de GK. En estos ensayos, la formación de glucosa-6-fosfato se acopla directamente a la formación de tío-NADH. GST-GK cataliza la reacción de glucosa y Mg-ATP para producir la glucosa-6-fosfato y ADP. La glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (G6PDH) reduce la tionicotinamida (tío-NAD) a tío-NADH. El ensayo mide la formación de tío-NADH a 405 nM.

Los componentes de ensayo GK básico son de la siguiente manera: 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, tío-NAD 1 mM (Sigma T-7375), 80 unidades/mL de G6PDH (Sigma G-5885), glucosa 10 mM y GST-GK110 nM. Para evaluar la inversión de la inhibición de GK por GKRP, Fructosa-6-fosfato (F-6-P) 20 mM y GKRP recombinante 370 nM se adicionan a estos componentes del ensayo. Fructosa-1-fosfato (F-1-P) a 1 mM se utiliza como un control en el ensayo GK/GKRP. F-1-P invierte la inhibición de GST-GK por GKRP.

El ensayo se realiza en placas estándar de fondo redondo, de 96-pozos (Corning) y el volumen de ensayo total es 25  $\mu$ L. Los compuestos de prueba se diluyen en serie en 100% de DMSO y 0.5  $\mu$ L del compuesto diluido en 100% de DMSO se adiciona a la placa de ensayo. Los reactivos de ensayo (24.5  $\mu$ L) se adicionan utilizando una plataforma robótica Zymark. La solución reguladora, que contiene HEPES, MgCl<sub>2</sub>, KCl, tío-NAD, G6PDH, glucosa y GST-GK, se adiciona (5  $\mu$ L) utilizando la pipeta manual de 8 canales Zymark. También se incluye para el ensayo GK/GKRP, GKRP y F-6-P. La reacción luego se inicia por la adición de 19.5  $\mu$ L de solución reguladora que contiene HEPES, MgCl<sub>2</sub>, KCl, DTT y ATP utilizando el Módulo de Adición del Reactivo/Estación de Adición del Reactivo Zymark. Las placas se leen cinéticamente durante 10 min a 25°C, utilizando un espectrómetro de microplacas SpectraMax Plus (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) para monitorear el aumento en la densidad óptica a 405 nm. La actividad GK en los pozos que contienen los compuestos de prueba se compara con la actividad en los pozos control de DMSO. La concentración del compuesto que produce un 50% de aumento en la actividad de GK se calcula y expresa como EC<sub>50</sub>. Todos los compuestos descritos en los Ejemplos tuvieron un valor de EC<sub>50</sub> menor de o igual a 200  $\mu$ M y preferiblemente menor de 20  $\mu$ M. Se prefieren más los compuestos con EC<sub>50</sub> menor de 2  $\mu$ M que muestra al menos un aumento de 2 veces en % de activación de GK versus el control.

La activación de la glucocinasa en los hepatocitos de la rata se puede determinar de la siguiente manera:

Los hepatocitos se aíslan por perfusión de la colagenasa de los hígados de ratas machos Harlan Sprague-Dawley, alimentadas durante la noche (Charles River Laboratories, Raleigh, NC) como se describe previamente (ver 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 de Eagle Modificado por Dulbecco libre de glucosa (DMEM, Gibco BRL) que contiene 5% de suero fetal bovino (FBS) y luego se suspenden en DMEM libre de glucosa/5% de FBS. Las células se siembran en placas de 24 pozos cubiertas con 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 5% de FBS, e incubado a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub>/95% de aire. Después de la unión celular (~4 h), el medio se reemplaza con DMEM libre de suero que contiene glucosa 5 mM y dexametasona 10 nM (Sigma), y las células se cultivan además durante 16-20 h, antes de su uso.

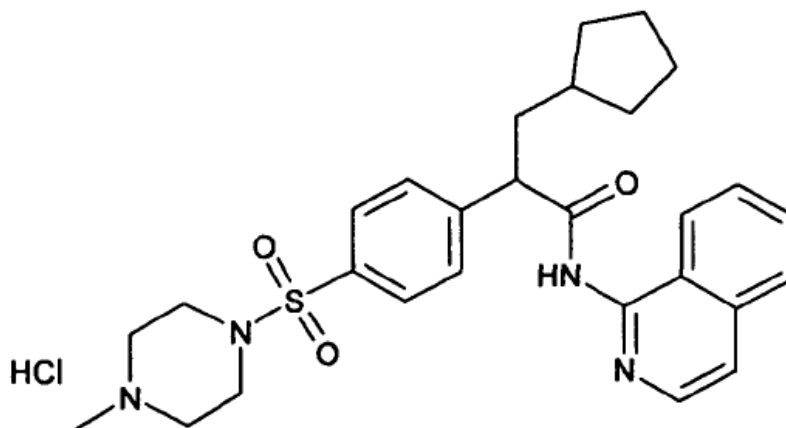
5 La velocidad de fosforilación de la glucosa se determina por la liberación de <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O a partir de [2-<sup>3</sup>H] glucosa. El medio se retira de los hepatocitos cultivados, y las células se pre-incuban en 150 µL de DMEM libre de suero recién preparado, que contiene glucosa 5 µM y compuesto (1, 10 y 30 µM) o DMSO, durante 3 h a 37°C. La concentración final de DMSO es 0.2%. A continuación, el medio se elimina y se adicionan 150 µL de una mezcla recién preparada de DMEM/glucosa 5 mM que contiene compuesto o DMSO, y 1 µCi de [2-<sup>3</sup>H]glucosa (NEN). Como control positivo 10 para la estimulación de la fosforilación de la glucosa, las células se pre-incubaron en medio DMEM libre de suero/glucosa 5 mM que contiene DMSO durante 3 h y luego se incubaron durante 1 h, en medio de glucosa marcado que contiene fructosa 0.5 mM/DMSO (precursor de F-1-P, AnalaR® de BDH). Todas las condiciones se probaron por cuadruplicado, donde un pozo por placa recibió 200 µL del medio apropiado más glucosa marcada (en lugar de 150 µL) de los cuales 50 µL se retiran inmediatamente y se colocan en un tubo de centrifuga de 1.2 mL (Costar) que contiene 10 µL de HCl 1 N. Esta muestra se utiliza como un punto de tiempo de 0 minutos para 15 determinar la <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O base liberada (valores de cambio). Después de la adición del medio de glucosa marcada, los hepatocitos se incuban a 37°C sobre un agitador de movimiento lento, durante 1 h.

A la terminación de la incubación, se recolectan 50 µL del medio de cultivo, en tubos de microcentrifuga que contienen 10 µL de HCl 1 N, y la determinación de <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O. Los tubos se dejan sin tapar y cada uno se coloca dentro de un vial de centelleo de vidrio de 20 mL (Wheaton) que contiene 1.5 mL de agua de la ciudad. Los viales se 20 taparon herméticamente e incubaron a 37°C en un incubadora seco durante 2 días (<sup>3</sup>H<sub>2</sub>O de la mezcla de reacción se equilibran con el agua en el vial). Una curva estándar se genera utilizando [<sup>3</sup>H]H<sub>2</sub>O (NEN) para corregir para intercambio. Alícuotas de 50 µL de diluciones en serie del agua marcada se adicionan a 10 µL de HCl 1 N y el intercambio se realiza según se describe para las muestras (por lo general, se observa aproximadamente el 90% de intercambio). Los tubos de microcentrifuga luego se retiran de los viales cuidadosamente para minimizar la 25 eliminación de cualquier agua del vial y a continuación se adicionan 18 mL de cóctel de centelleo (Ready Safe, Beckman Coulter) a cada vial. Se determina la etiqueta <sup>3</sup>H recuperada de [2-<sup>3</sup>H]glucosa en el agua utilizando un contador de centelleo Beckman Model LS500 y las cuentas (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 des-tritiada en nanomoles/h por 10<sup>6</sup> células, y los resultados se expresan como porcentaje de aumento sobre el control DMSO.

30 La activación de la glucocinasa *in vivo* se puede determinar de la siguiente manera:

Se alojaron 2 ratones machos C57BL (Jackson Lab, Bar Harbor, ME) por jaula en una habitación de ciclo invertido de luz (luz encendida de 8:00 p.m. a 8:00 a.m.) y con acceso *ad libitum* a alimento y agua. Para inducir la DIO, a los ratones de 4 semanas de edad se les suministra una dieta alta en grasa (D12492 con 60% de ingesta de calorías de 35 grasa, Research Diets, New Brunswick, NJ) y se mantuvieron en la dieta antes de ser utilizados. Los ratones con DIO se utilizan a las 25 semanas de edad. En el día del estudio, los animales se mantienen en ayunas a las 7:30 a.m., se midió el peso corporal y la recolección de la muestra basal se realizó a las 10:00 a.m., a continuación se determinan los valores de glucosa en plasma. Los animales se asignan en cinco grupos (n=7/grupo) con la media de glucosa en plasma emparejados entre los grupos. A las 10:30 a.m. los animales se dosificaron con vehículo (agua) o compuesto en vehículo con un volumen de dosis de 5 ml/kg. El compuesto de prueba se administra a 3, 10, 30, o 40 100 mg/kg. Una hora después de que el vehículo o compuesto se administrara, se toma una muestra de sangre (a 0 min), seguido por una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) a 1 g/kg (20% de glucosa en agua) y un volumen de dosis de 5 ml/kg. Las muestras de sangre se recolectan a 30, 60 y 120 min después de la administración de la glucosa. Los animales se vuelven a alimentar después de la OGTT. Las muestras de sangre se toman a través del sangrado de la cola. Las concentraciones de glucosa en plasma se determinan utilizando un medidor de glucosa (Ascensia Elite, Bayer Corp., Mishawaka, IN). Para prevenir la coagulación de la sangre, las muestras de sangre se recolectan en tubos (Microvette CB300, Aktiengesellschaft & Co., Numbrecht, Germany) que contienen EDTA (ácido 45 etileno diaminatetraacético). Después de la recolección de la muestra de sangre, los tubos se mantienen en hielo antes de ser centrifugados. La porción de plasma de las muestras de sangre se obtiene por centrifugación a 10,000 x g, durante 10 min a 4 °C y luego se almacenan a -80 °C. Los niveles de insulina en plasma se determinan mediante un ensayo de Luminex utilizando el kit Mouse Endocrine Lincoplex (Linco Research, Inc., St. Charles, MO). 50 Los datos se reportan como la media ± SEM. El análisis estadístico se realiza utilizando un análisis de varianza de una vía o dos vías (ANOVA) seguido por una prueba post-hoc de Tukey para comparar la diferencia entre los grupos. La significancia estadística se acepta en el nivel de p<0.05.

Los siguientes Ejemplos tienen la intención de ilustrar la invención. Si no se menciona de otra manera, todas las 55 evaporaciones se realizan bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 50 mm de Hg y 100 mm de Hg. La estructura de los productos finales, intermedios y materiales iniciales se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis, punto de fusión (p.f.) y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR y NMR. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica.

**Ejemplo 1****3-Ciclopentil-N-isoquinolin-1-il-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida clorhidrato****A. 1-(4-Bromo-bencenosulfonil)-4-metil-piperazina**

5 Se disuelve N-metilmorfolina (60 g, 65 mL, 0.6 mol) en DCM (100 mL), al cual se le adiciona 1-metilpiperazina (30.5 g, 0.3 mol). La reacción se enfría a 0°C, después de lo cual se le adiciona gota a gota una solución de 4-bromo-bencenosulfonil cloruro (75.8 g, 0.296 mol) en DCM (100 mL). La reacción se deja calentar a RT durante la noche. A  
 10 continúa, la mezcla de reacción se concentra y se le adiciona agua (1 L). Los sólidos que se forman se filtran y el filtrado se extrae con EtOAc (500 mL). La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y concentra para proporcionar la 1-(4-bromo-bencenosulfonil)-4-metilpiperazina, como un sólido de color  
 amarillo pálido: LC/MS 321.0 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.3 (s, 3 H) 2.5 (m, 4 H) 3.0 (m, 4 H) 7.6 (dt, J=8.8, 2.0 Hz, 2 H) 7.7 (dt, J=8.8, 2.1 Hz, 2 H).

**B. Éster etílico del ácido [4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]- acético**

15 El compuesto base A, 1-(4-bromo-bencenosulfonil)-4-metil-piperazina (5.00 g, 15.663 mmol), acetoacetato de etilo (2.97 mL, 23.495 mmol), 2-(di-ter-butilfosfina)-2-metil bifenil (98 mg, 0.313 mmol), acetato de paladio (105 mg, 0.157 mmol) y fosfato de potasio (9.97 g, 46.989 mmol) se cargan en un matraz. Se le adiciona tolueno (60 mL). La reacción se calienta a 90°C durante la noche, luego se enfría a RT. La mezcla de reacción se vierte sobre acetato de  
 20 etilo y agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y concentra para proporcionar un aceite de color marrón. Este se somete a cromatografía utilizando 0→20% de metanol en acetato de etilo para proporcionar el éster etílico del ácido [4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]- acético como un sólido de color tostado  
 que contiene ~8% del material acilado: LC/MS 327.1 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.2 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.1 (s, 3 H) 2.3 (m, 4 H) 2.9 (d, J=4.3 Hz, 4 H) 3.8 (s, 2 H) 4.1 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 7.5 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.6 (d, 7.7 (m, 2 H).

**C. Éster etílico del ácido 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]- propiónico**

25 DIEA (0.742 g, 7.32 mmol) se disuelven en THF (10 mL) y se enfría a -78°C, bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. A este se le adiciona lentamente n-BuLi (2.5M en hexanos, 2.25 mL, 5.63 mmol). La solución resultante se agita a -78°C, durante 15 min. A continuación se adiciona gota a gota, una solución del compuesto base B, éster etílico del ácido [4-(4-  
 30 metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]- acético (1.84 g, 5.63 mmol) en THF/DMPU (10 mL/5 mL). La reacción, luego se filtra a -78°C, durante una hora. A continuación se adiciona gota a gota, una solución de ciclopentilmetil yoduro (1.18 g, 5.63 mmol) en THF/DMPU (10 mL/5 mL) y la reacción se deja calentar a RT durante la noche. La reacción luego se vierte en solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y  
 35 concentra para proporcionar un aceite de color marrón. Esta se purifica por cromatografía instantánea (0→2% EtOAc en MeOH) para proporcionar el éster etílico del ácido 3-ciclopentil-2-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-fenil]-propiónico como un aceite de color marrón: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.12 (m, 2H) 1.24 (m, 3H) 1.50 (m, 2H) 1.60 (m, 3H) 1.76 (m, 2H) 2.08 (m, 2H) 2.27 (s, 3H) 2.47 (s, 4H) 3.04 (s, 4H) 3.65 (m, 1 H) 4.13 (m, 2H) 7.48 (m, 2H) 7.69 (m, 2H);  
 LC/MS 409.3 (M + 1).

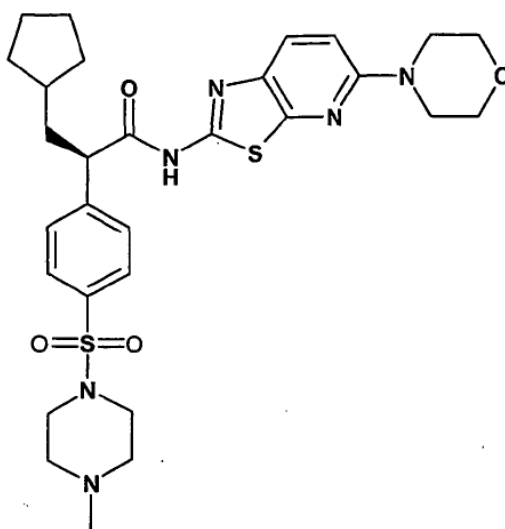


**D. Clorhidrato del ácido 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]- propiónico**

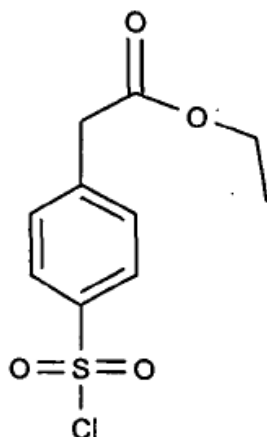
El compuesto base C, éster etílico del ácido 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]- propiónico (1.98 g, 4.846 mmol) se disuelve en THF. A esta se le adiciona una solución de hidróxido de sodio (94 mg, 4.846 mmol) en agua. La reacción se agita a RT durante la noche, luego se concentra a sequedad. El sólido resultante se disuelve en ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita a RT, durante 30 min. La concentración proporciona la sal clorhidrato del ácido 3-ciclopentil-2-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-fenil]- propiónico que contiene un equivalente de cloruro de sodio: LC/MS 381.3 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1.1 (m, 2 H) 1.4 (m, 2 H) 1.5 (m, 3 H) 1.7 (m, 3 H) 2.0 (ddd, J=13.3, 7.7, 7.6 Hz, 1 H) 2.7 (m, 5 H) 3.1 (d, J=10.1 Hz, 2 H) 3.4 (d, J=12.1 Hz, 2 H) 3.7 (m, 3 H) 7.6 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.7 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 11.3 (s, 1 H).

**E. Clorhidrato de 3-ciclopentil-N-isoquinolin-1-il-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida**

El compuesto base D, clorhidrato del ácido 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]- propiónico (150 mg, 0.346 mmol) se suspende en DMF (3 mL) con TEA (97 μL, 0.692 mmol) y se enfría a 0°C. Después de 45 min, se adiciona gota a gota isoquinolin-1-ilamina (50 mg, 0.346 mmol) en piridina (1 mL). La reacción se deja agitar y calentar a RT durante la noche. La reacción se diluye con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y concentra para proporcionar un aceite de color marrón. La purificación vía cromatografía instantánea utilizando 0→2% de metanol en acetato de etilo proporciona el producto puro. Este se disuelve en ácido clorhídrico 1M en éter y se agita a RT, durante 30 min, luego se concentra. La disolución en agua seguida por liofilización proporciona la sal clorhidrato de 3-ciclopentil-N-isoquinolin-1-il-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida, como un sólido de color amarillo: LC/MS 507.4 (M+1), 505.5 (M-1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1.2 (m, 2 H) 1.5 (m, 2 H) 1.6 (m, 2 H) 1.7 (m, 2 H) 1.8 (dd, J=13.3, 6.9 Hz, 2 H) 2.2 (dd, J=13.0, 7.5 Hz, 1 H) 2.7 (m, 5 H) 2.9 (s, 1 H) 3.1 (s, 1 H) 3.4 (d, J=11.9 Hz, 2 H) 3.8 (d, J=12.4 Hz, 2 H) 5.0 (s, 1 H) 7.8 (m, 2 H) 7.9 (m, 2 H) 8.0 (m, 2 H) 8.1 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=6.6 Hz, 1 H) 9.0 (s, 1 H) 11.1 (s, 1 H). EC<sub>50</sub> en ensayo de enzima primario 50μM

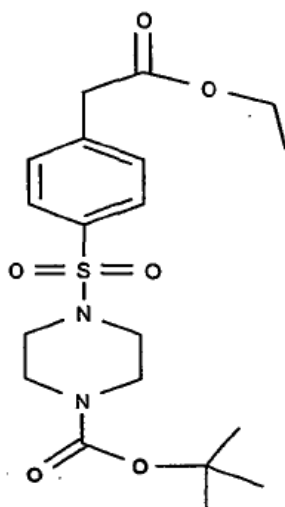
**Ejemplo 2****25 Preparación de la (R)-3-Ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-morfolin-4-il-tiazolo [5,4-b]piridin-2-il)-propionamida****A. Éster etílico del ácido fenilacético**

Una solución de ácido fenilacético (50 g, 0.36 mol) en etanol (150 mL) se trata con cantidad catalítica de ácido sulfúrico (4 mL). La mezcla de reacción se somete a reflujo, durante 4 h. A continuación, la reacción se concentra *in vacuo*. El residuo se disuelve en éter dietílico (300 mL) y se lava con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (2 x 50 mL) y agua (1 x 100 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio se filtra y concentra *in vacuo* para proporcionar el éster etílico del ácido fenilacético como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.2 (t, J=7.2, 3H), 3.6 (s, 2H), 4.1 (q, J=7.2, 2H), 7.3 (m, 5H); MS 165 [M+1]+.



### B. Éster etílico del ácido (4-clorosulfonil-fenil)- acético

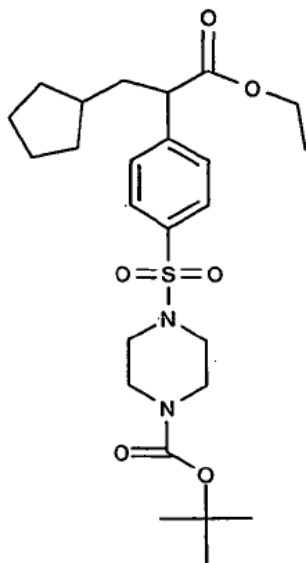
5 A 160mL del ácido clorosulfónico enfriado a 0°C bajo nitrógeno, se le adiciona el compuesto base A, éster etílico del ácido fenilacético (59 g, 0.35 mol) durante un periodo de 1 h. La temperatura de reacción se lleva a RT (28°C), luego se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se vierte sobre hielo, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y evapora a un aceite de color amarillo y se utiliza directamente en la siguiente etapa.



### C. Éster terbutílico del ácido 4-(4-etoxicarbonilmetil-bencenosulfonil)-piperazina-1- carboxílico

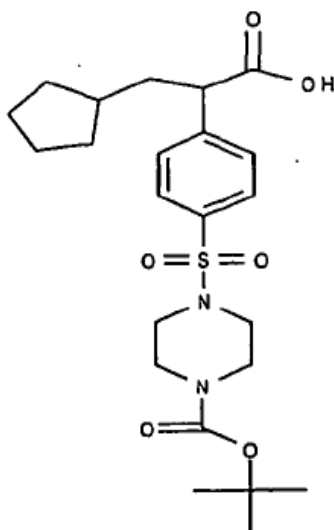
10 A una solución de N-BOC-piperazina (21.5 g, 0.114 mol) y DIEA (16.4 g, 22 mL, 0.13 mol) en 250 mL de DCM enfriada a 0°C, se le adiciona una solución del compuesto base B, éster etílico del ácido 4-clorosulfonil-fenil)- acético (30 g, 0.114 mol) en 50 mL de DCM en 30 min. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 18 h, y luego se evapora a un sólido crudo. El residuo se trata con 200mL de HCl 1 N y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, carbonato de sodio sat. y luego con salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y evapora a un aceite de color amarillo que se cristaliza en reposo. Esta masa cristalina cruda se volvió a cristalizar a partir de MTBE, para producir el éster etílico del ácido [4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-acético puro como un sólido de color blanco.: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.25 (t, 3 H, J = 7.1 Hz) 1.4 (s, 9 H) 3.0 (t, 4 H, J = 5 Hz) 3.5 (t, 4 H, J = 5 Hz) 3.7 (s, 2 H) 4.2 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 7.5 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.7 (d, 2 H, J = 8.6 Hz) MS 399 [M+1]<sup>+</sup>.

15



**D. Éster terbutílico del ácido 4-[4-(2-ciclopentil-1-etoxicarbonil-etil)-bencenosulfonil]-piperazina-1-carboxílico**

5 LDA recién preparado a partir de DIA (1.4mL, 10.0mmol) y 3.7 mL (9.2mmol) de nBuLi/hexanos 2.5 M en 50mL de THF a -78°C bajo una atmósfera inerte. El compuesto base C (3.6 g, 9.0mmol) en 15 mL de THF anhidro se le adicióna gota a gota y se agita durante 1 h, antes que se le adicione gota a gota el triflato de ciclopentilmetanol recién preparado (2.5g, 10.5 mmol) en 15 mL de THF. La reacción se deja calentar a temperatura ambiente y luego se apaga en 100mL de HCl 1N acuoso. La mezcla se extrae con acetato de etilo, se lava con salmuera y la capa orgánica combinada se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y evapora para proporcionar un producto como un sólido de color blanco: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1.06-1.15 (m, 2H) 1.1 (t, 3 H, J = 7.1Hz) 1.3 (s, 9H) 1.4 (m, 2 H) 1.6 (m, 4 H) 1.7 (m, 2 H) 2.0 (m, 1H) 2.8 (t, 4 H, 5 Hz) 3.4 (t, 4 H, J = 5 Hz) 3.8 (t, 1 H J = 8 Hz) 4.1 (q, 2 H, J = 7.1 Hz) 7.6 (d, 2 H, J = 8.3 Hz) 7.7 (d, 2 H, J = 8.3 Hz) MS 493 [M+1]<sup>+</sup>.



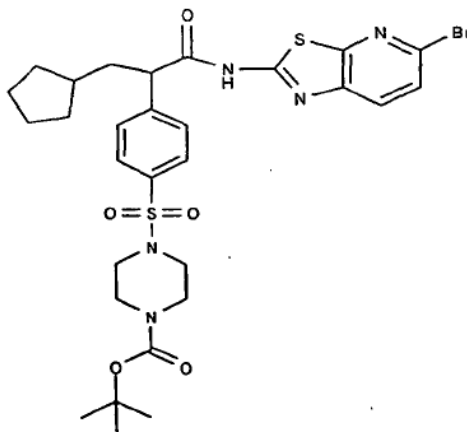
**E. Ácido 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]- propiónico**

15 A una solución del compuesto base D, éster terbutílico del ácido 4-[4-(2-ciclopentil-1-etoxicarbonil-etil)-bencenosulfonil]-piperazina-1-carboxílico (2.4 g, 5.1 mmol) en 25 mL de etanol, se le adiciónó hidróxido de sodio (0.6 g, 15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 15 h. El etanol, luego se retiró *in vacuo* a 45-50°C y el residuo se disolvió en agua (25 mL) y se extrajo con éter (1 x 40 mL). La capa acuosa se acidifica a pH 5

con solución de ácido clorhídrico acuoso 3N y posteriormente se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y evaporaron para proporcionar el compuesto base E, como un sólido de color blanco:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-D_6$ )  $\delta$  ppm 1.06-1.15(m, 2H) 1.3 (s, 9 H) 1.4 (m, 2 H) 1.6 (m, 3 H) 1.7 (m, 2 H) 2.0 (ddd,  $J=14.2, 7.0, 6.8$  Hz, 1 H) 2.8 (t, 4 H,  $J = 5$  Hz) 3.4 (t, 4H,  $J = 5$  Hz) 3.68 (t, 1H,  $J = 8$  Hz) 7.6 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H)7.7(d,2H, $J=8.3$ Hz)

5

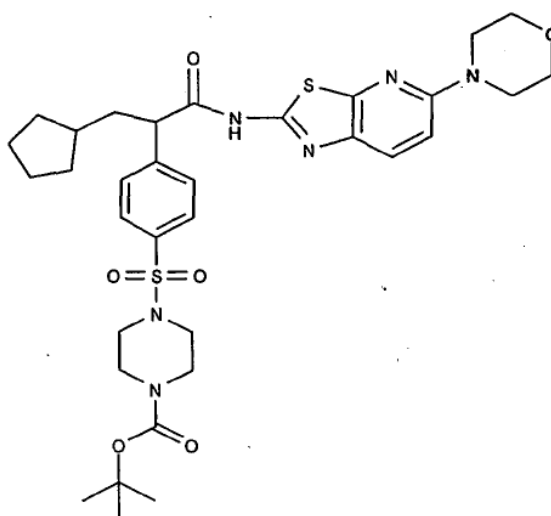
MS 421 [M-CO $_2$ ].



**F. Éster terbutílico del ácido 4-{4-[1-(5-bromo-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-2-ciclopentil-etil]-bencenosulfonil}-piperazina-1- carboxílico**

10 A una mezcla del compuesto base E, ácido 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]- propiónico (5.0g, 10.7 mmol), HOBt (2.8g, 20.7 mmol) y EDC (4.1g, 20.7 mmol) en 100 mL de DMF a 0°C, se le adicionó 5.3 mL de DIEA, y la mezcla se agita durante 30 min antes de la adición de 5-bromo-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il amina (2.4g, 10.7mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 18 h y luego se apaga en salmuera y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con NaOH 1N, salmuera y luego se secaron sobre

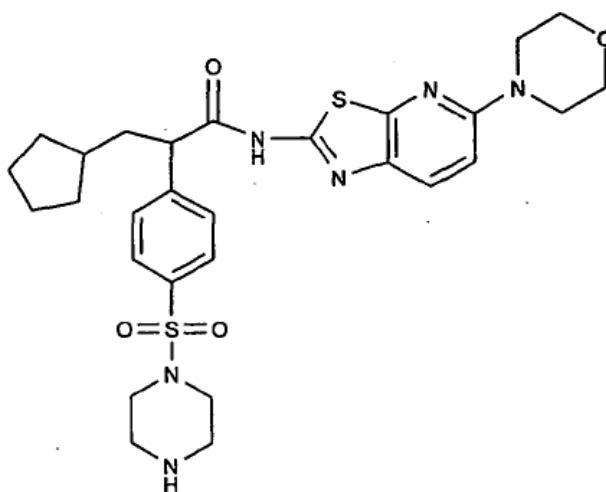
15  $MgSO_4$ . A continuación, la filtración y evaporación proporcionaron una espuma de color marrón, la cual se purifica por cromatografía sobre silica para proveer el compuesto base F:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-D_6$ )  $\delta$  ppm 1.06-1.17 (m, 2 H) 1.3 (s, 9 H) 1.37-1.46 (m, 2 H) 1.5-1.6 (m, 4 H) 1.68 (m, 2H) 1.77-1.84 (m, 1 H) 2.8 (m, 4 H) 3.4 (m, 4H) 4.1 (t, 1 H  $J = 8.4$  Hz) 7.65-7.68 (m, 4 H) 7.72 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz) 9.04 (d, 1 H,  $J =8.5$  Hz) 12.9 (m, 1 H);  $\delta$  1. MS 680 [M+1] $^+$ , 678[M-1].



20

**G. Éster terbutílico del ácido 4-{4-[2-ciclopentil-1-(5-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperazina-1- carboxílico**

Al compuesto base F, Éster terbutílico del ácido 4-{4-[1-(5-bromo-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-2-ciclopentiletil]-bencenosulfonil}- piperazina-1- carboxílico (0.1 g, 0.148 mmol) en un vial de microondas se le adicionó Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0.013 g, 0.0148mmol), Xanphos (0.011 g, 0.0295 mmol), t-butoxido de sodio (0.028g, 0.295 mmol), morfolina (0.019g, 0.222 mmol), 2mL de tolueno y 1 mL de t-butanol. El contenedor sellado se calentó a 160°C, durante 5 minutos en un reactor de microondas. El tratamiento final implicaba el apagado en agua y la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación sobre silica (EtOAc/hexano) proporcionó el producto como un aceite. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.12 (m, 2H) 1.39 (s, 9H) 1.48 (m, 2H) 1.62 (m, 3H) 1.73 (m, 2H) 1.90 (m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 3.01 (s, 4H) 3.51 (s, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 3.65 (m, 1 H) 3.80-3.87 (m, 4H) 6.73 (s, 1H) 7.50 (d, J = 8.34Hz, 2H) 7.73 (d, J = 8.08Hz, 3H) MS 685.3 [M+1]<sup>+</sup>.

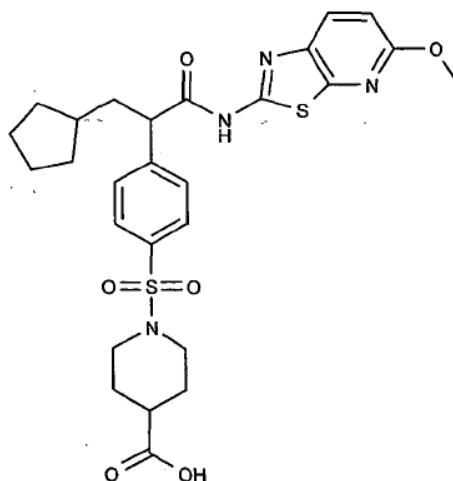
**H. 3-Ciclopentil-N-(5-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida**

El compuesto base G, éster terbutílico del ácido 4-{4-[2-ciclopentil-1-(5-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}- piperazina-1- carboxílico (0.26g, 0.378 mmol) se disolvió en 5 mL de DCM y se adicionaron 2 mL de TFA. La solución se agitó durante 1 h y luego se evaporó para proporcionar un aceite crudo. El residuo se sometió a partición entre NaOH 2N y acetato de etilo y se extrae numerosas veces con acetato de etilo, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y concentra para proporcionar un sólido de color verde. Este material se recogió en crudo para la siguiente reacción. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.07-1.16 (M, 2H) 1.39-1.50 (m, 2H) 1.52-1.63 (m, 3H) 1.68-1.79 (m, 3H) 2.16 (m, 1 H) 2.71 (d, J = 4.80Hz, 4H) 2.76 (d, J = 5.05Hz, 4H) 3.43-3.51 (m, 4H) 3.67-3.74 (m, 4H) 4.07 (d, J = 8.84Hz, 1 H) 6.97 (d, J = 9.09Hz, 1 H) 7.64- 7.69 (m, 2H) 7.69- 7.73 (m, 2H) 7.88 (d, J = 9.09Hz, 1 H) MS 585.31 [M+1]<sup>+</sup>.

**I.(R)-3-Ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida.**

El compuesto base H, 3-Ciclopentil-N-(5-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida (0.21g, 0.354 mmol) se suspendió en formaldehído (2 mL) al cual se le adicionó 1 mL de ácido fórmico. La mezcla se calentó a 70°C, durante 7 h antes de ser enfriada y posteriormente se apaga en NaOH 2N y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proveer una espuma de color marrón, que se purificó sobre silica (0-20% EtOAc: metanol) para proporcionar una espuma de color blanco. Este material se purificó sobre una columna Chiracel para proporcionar la (R)-3-Ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida pura, como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.14 (m, 2H) 1.43 (d, J = 4.80Hz, 2H) 1.57 (d, J = 8.34Hz, 3H) 1.72 (d, J = 5.05Hz, 2H) 1.75-1.83 (m, 1H) 2.10 (s, 3H) 2.16 (m, 1H) 2.33 (d, J = 4.04Hz, 4H) 2.87 (s, 4H) 3.41-3.49 (m, 4H) 3.67-3.74 (m, 4H) 4.07 (t, J = 7.58Hz, 1H) 6.97 (d, J = 9.09Hz, 1H) 7.64-7.69 (m, 2H) 7.69-7.75 (m, 2H) 7.87 (d, J = 8.84Hz, 1H)

MS 599.2 [M+1]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 3****Ácido 1-{4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperidina-4-carboxílico****5 A. Éster etílico del ácido 3-ciclopentil-2-(4-nitro-fenil)- propiónico**

A un matraz de fondo redondo de 1 L, que contiene 250 mL de 9:1 de THF/DMPU a -78 °C se le adicionan 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 min a -78°C, una solución de 15.4 g (74 mmol) de ácido p-nitro fenilacético, se le adiciona gota a gota durante 30 min de éster etílico en 100 mL de THF/DMPU 9:1. Se produce una solución de color morado oscuro, y la mezcla de reacción se agita a -78°C, durante 30 min y entonces se le adiciona el ciclopentil metil yoduro (17.6 g, 78 mmol) en 50 mL de THF/DMPU 9:1. La reacción se agita mientras se calienta lentamente a RT durante la noche. La mezcla se vierte en 1 L de HCl 1 N y se extrae dos veces con MTBE. Los extractos de MTBE combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y reducen a un aceite de color naranja. La cromatografía instantánea sobre sílica eluyendo con 4:1 hexano/MTBE proporciona el éster etílico del ácido 3-ciclopentil-2-(4-nitro-fenil)- propiónico como un aceite de color naranja: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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, 1 H, 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**

El compuesto base A, éster etílico del ácido 3-ciclopentil-2-(4-nitro-fenil)- propiónico (3.6 g, 12.3 mmol) se disuelve en 25 mL de metanol y se le adiciona NaOH acuoso (0.70 g, 17.5 mmol en 4 mL de agua) y la mezcla se agita a RT durante la noche. El metanol se elimina bajo presión reducida y el residuo se diluye con 100 mL de agua y se extrae con éter. La capa acuosa luego se acidifica con HCl 1 N y a continuación se extrae con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y reducen con vacío a un aceite crudo de color naranja. El aceite crudo se tritura con 100 mL de hexano/10-15mL de éter para producir el ácido 3-ciclopentil-2-(4-nitro-fenil)- propiónico como 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, 1H, 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**

El compuesto base 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 RT, durante 5-6 h. El exceso de cloruro de tionilo se elimina bajo presión reducida. El residuo luego se recoge en DCM y se adiciona gota a gota a una solución del compuesto base 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 h 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 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 de color marrón-naranja. Este luego se seca al vacío para proporcionar la 3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-(4-nitro-fenil)-propionamida como 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, 1H,  $J=8.8$  Hz), 8.19 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz), 9.3 (s, 1H); LC/MS 427 (M+1).

### C. 3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-(4-nitro-phenyl)-propionamide

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

5 El compuesto base 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 adicionan 8 g de polvo de hierro (malla 325, 0.14 mol) y la mezcla se calienta a reflujo. Una vez que el reflujo inicia, la mezcla se agita vigorosamente y a continuación, se interrumpe el calentamiento y la mezcla se deja enfriar lentamente. Los solventes se eliminan y el residuo se trata con 250 mL de agua. El bicarbonato de sodio saturado se le adiciona cuidadosamente para llevar la  
10 mezcla a un pH de 8-9. La mezcla se extrae con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca y evapora para proporcionar un sólido de color naranja que se tritura a partir de hexano. El sólido resultante se recolecta por filtración para proporcionar la 2-(4-amino-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $J=7.8$ ), 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).

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

El compuesto base 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 a 0°C. Una solución de 0.35 g (5.1 mmol) de  $\text{NaNO}_2$  en 5 mL de agua se le adiciona gota a gota y la mezcla se agita durante 30 min. A continuación, la solución de color amarillo resultante se adiciona a 180 mL de una solución preparada por burbujeo de 74 g de gas dióxido de azufre en 740 mL de ácido acético glacial seguido por la adición de 30 g de  $\text{CuCl}_2$  en 35-40 mL de agua. La mezcla resultante se filtra a través de papel filtro para obtener una solución de color verde claro) y la mezcla se agita a RT durante la noche (la solución de color verde-negro inicial se transforma a una solución de color verde clara después de 24 h). La mezcla resultante se vierte sobre 500 g de hielo y los sólidos precipitados se recolectaron por filtración, se lavan con agua y luego se disuelven en acetato de etilo, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y evaporan para proporcionar una espuma de color amarillo. Este material se somete a cromatografía instantánea sobre sílica eluyendo con hexano/acetato de etilo 7:3 para proporcionar el 4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil cloruro como una espuma estable de color amarillo:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

#### F. Éster etílico del ácido 1-{4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperidina-4-carboxílico

El compuesto base E, 4-[2-Ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil cloruro (120 mg, 0.2499 mmol) se disolvió en diclorometano. A este se le adicionó una solución de éster etílico del ácido piperidina-4-carboxílico (38  $\mu\text{L}$ , 0.2499 mmol) y diisopropiletilamina (87  $\mu\text{L}$ , 0.4998 mmol) en diclorometano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró. El residuo se sometió a partición entre ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar un aceite de color amarillo. A continuación, el crudo se purificó vía cromatografía de columna 10-90% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto deseado como una espuma de color amarillo (107 mg, 71%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.20 (t,  $J=7.07$  Hz, 3H) 1.10 - 1.22 (m, 2H) 1.50 (d,  $J=2.78$  Hz, 2H) 1.49 (br. s., 1H) 1.63 (dd,  $J=14.91, 7.83$  Hz, 2H) 1.62 (br. s., 1H) 1.81 (dd,  $J=13.64, 3.79$  Hz, 3H) 1.95 (t,  $J=7.07$  Hz, 2H) 1.91 (d,  $J=7.83$  Hz, 1H) 2.21 - 2.31 (m, 2H) 2.53 (td,  $J=11.43, 2.91$  Hz, 2H) 3.61 - 3.71 (m, 3H) 4.00 (s, 3H) 4.09 (q,  $J=7.07$  Hz, 2H) 6.80 (d,  $J=8.84$  Hz, 1H) 7.52 (d,  $J=8.59$  Hz, 2H) 7.74 - 7.84 (m, 3H) LC/MS 601.3 (M+1) 599.4 (M-1).

#### G. Ácido 1-{4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperidina-4-carboxílico

Se disolvió hidróxido de sodio (12 mg, 0.2996 mmol) en una cantidad mínima de agua y se adiciona a una solución del compuesto base F, éster etílico del ácido 1-{4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperidina-4-carboxílico (90mg, 0.1498 mmol) en metanol. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y concentraron para proporcionar el compuesto base como una espuma de color amarillo (63 mg, 73%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.05 - 1.16 (m, 2H) 1.36 - 1.47 (m, 2H) 1.49 - 1.61 (m, 5H) 1.66 - 1.72 (m, 3H) 1.75 (s, 1H) 1.78 - 1.80 (m, 1H) 1.92 - 2.02 (m, 1H) 2.08 - 2.18 (m, 1H) 2.40 (t,  $J=9.85$  Hz, 2H) 3.35 (d,  $J=11.37$  Hz, 2H) 3.82 - 3.92 (m, 4H) 6.74 (d,  $J=8.59$  Hz, 1

H) 7.59 - 7.67 (m, 4 H) 7.79 (d,  $J=8.84$  Hz, 1 H) LC/MS 573.1 (M+1) 571.4 (M-1) EC<sub>50</sub> en ensayo de enzima primario 7.1 μM

#### Ejemplo 4

Los siguientes ejemplos se pueden preparar por un experto utilizando los métodos descritos en este documento anteriormente.

5

4-1, 3-Ciclopentil-N-isoquinolin-1-il-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 507, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.14 - 1.25 (m, 2 H) 1.41 - 1.51 (m, 2 H) 1.53 - 1.62 (m, 2 H) 1.67 - 1.78 (m, 2 H) 1.79 - 1.90 (m, 2 H) 2.18 - 2.27 (m, 1H) 2.65 - 2.76 (m, 5 H) 2.88 (s, 1 H) 3.10 (br. s., 1 H) 3.41 (d,  $J=11.87$  Hz, 2 H) 3.76 (d,  $J=12.38$  Hz, 2 H) 4.96 (br. s., 1 H) 7.76 - 7.82 (m, 2 H) 7.86 - 7.91 (m, 2 H) 7.92 - 7.98 (m, 2 H) 8.06 (t,  $J=7.58$  Hz, 1 H) 8.16 (d,  $J=8.08$  Hz, 1 H) 8.22 (d,  $J=6.57$  Hz, 1 H) 9.00 (br. s., 1 H) 11.15 (br. s., 1 H). EC<sub>50</sub> en ensayo de enzima primario 1.1 μM

10

4-2, 3-Ciclopentil-N-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 510, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.16 (t,  $J=7.07$  Hz, 2 H) 1.42 (br. s., 2 H) 1.56 (br. s., 2 H) 1.76 (dd,  $J=13.26, 7.20$  Hz, 3 H) 2.06 - 2.17 (m, 4 H) 2.32 (br. s., 4 H) 2.85 (br. s., 4 H) 3.29 (s, 3 H) 3.42 (br. s., 1 H) 3.54 (br. s., 2 H) 7.14 - 7.23 (m, 2 H) 7.42 (br. s., 2 H) 7.67 (t,  $J=7.96$  Hz, 4 H).

15

**Ejemplo Referencia 4-3**, 3-Ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-[1,3,4]tiadiazol-2-ilpropionamida: MS M+1 464, 1H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1.08 - 1.19 (m, 2 H) 1.38 - 1.48 (m, 2 H) 1.51 - 1.61 (m, 3 H) 1.64 - 1.75 (m, 2 H) 2.08 - 2.19 (m, 1 H) 2.11 (s, 3 H) 2.33 (s, 4H) 2.87 (s, 4H) 4.10 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H) 7.65 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H) 7.72 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H) 9.17 (s, 1H).

20

4-4, 3-Ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-quinolin-2-il-propionamida: MS M+1 507, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.11 - 1.22 (m, 2 H) 1.15 (dd,  $J=11.62, 6.06$  Hz, 1 H) 1.44 (dd,  $J=7.20, 4.42$  Hz, 1 H) 1.56 (dd,  $J=11.62, 3.28$  Hz, 1 H) 1.52 - 1.59 (m, 1 H) 1.73 (dt,  $J=13.14, 6.57$  Hz, 2 H) 2.18 (ddd,  $J=12.95, 8.53, 6.57$  Hz, 1 H) 2.56 - 2.67 (m, 2 H) 2.70 (d,  $J=3.79$  Hz, 3 H) 3.13 (br. s., 2 H) 3.41 (d,  $J=11.62$  Hz, 2 H) 3.74 (d,  $J=12.13$  Hz, 2 H) 4.13 (d,  $J=3.28$  Hz, 1 H) 7.49 (dd,  $J=15.03, 1.14$  Hz, 1 H) 7.69 - 7.80 (m, 2 H) 7.76 (d,  $J=2.02$  Hz, 3 H) 7.90 (d,  $J=7.58$  Hz, 1 H) 8.23 - 8.30 (m, 1 H) 8.32 - 8.37 (m, 1 H) 10.35 (br. s., 1 H) 11.23 (s, 1 H).

25

**Ejemplo Referencia 4-5**, N-(6-cloro-piridazin-3-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 493, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.20 (d,  $J=6.32$  Hz, 1 H) 1.27 (br. s., 1 H) 1.40 - 1.52 (m, 1 H) 1.43 (d,  $J=4.55$  Hz, 1 H) 1.56 (br. s., 2 H) 1.62 (d,  $J=7.58$  Hz, 1 H) 1.73 (dd,  $J=13.14, 6.82$  Hz, 3 H) 2.13 (dd,  $J=6.69, 1.89$  Hz, 1 H) 2.53 (br. s., 2 H) 2.66 - 2.77 (m, 3 H) 3.12 (br. s., 2 H) 3.42 (br. s., 2H) 3.73 (br. s., 2 H) 4.18 (t,  $J=7.45$  Hz, 1 H) 4.13 (dd,  $J=5.56, 3.28$  Hz, 1 H) 7.67 - 7.78 (m, 4 H) 7.85 (d,  $J=9.60$  Hz, 1 H) 8.37 (d,  $J=9.35$  Hz, 1H) 9.87 (br. s., 1 H) 11.68 (s, 1 H).

30

**Ejemplo Referencia 4-6**, 3-Ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-metil-tiazol-2-il)-propionamida: MS M+1 477, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.14 (t,  $J=10.99$  Hz, 2 H) 1.12 (br. s., 1 H) 1.44 (dd,  $J=7.33, 4.55$  Hz, 2 H) 1.57 (dq,  $J=14.75, 7.46$  Hz, 2 H) 1.52 - 1.62 (m, 2 H) 1.66 - 1.77 (m, 1 H) 1.73 (dd,  $J=13.26, 6.44$  Hz, 2 H) 2.15 (ddd,  $J=13.39, 8.46, 7.20$  Hz, 1 H) 2.32 (d,  $J=1.26$  Hz, 3 H) 2.77 (s, 3 H) 3.15 (br. s., 2 H) 3.43 (br. s., 2 H) 3.75 (br. s., 2 H) 4.05 (dd,  $J=8.46, 6.69$  Hz, 1 H) 7.13 (d,  $J=1.26$  Hz, 1 H) 7.66 - 7.72 (m, 2 H) 7.74 - 7.79 (m, 2 H) 12.26 (s, 1 H).

35

**Ejemplo Referencia 4-7**, ácido 2-{3-Ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino}-tiazol-4-carboxílico: MS M+1 507, 1H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1.02 - 1.13 (m, 2 H) 1.34 - 1.44 (m, 2 H) 1.50 - 1.58 (m, 2 H) 1.5 - 1.63 (m, 1 H) 1.64 - 1.69 (m, 2 H) 2.00 - 2.09 (m, 1 H) 2.10 (s, 2 H) 2.33 (d,  $J=4.29$  Hz, 4 H) 2.85 (s, 4 H) 3.57 (t,  $J=7.45$  Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 7.57 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H) 7.63 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H).

40

4-8, éster terbutílico del ácido 2-[3-Ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-propionilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5- carboxílico: MS M+1 591, 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.15 (t,  $J=7.07$  Hz, 7 H) 1: 07 - 1.17 (m, 1 H) 1.47 (s, 8 H) 1.57 - 1.65 (m, 6 H) 1.67 - 1.77 (m, 2 H) 1.88 (t,  $J=14.02$  Hz, 1 H) 2.22 (dt,  $J=13.64, 7.45$  Hz, 1 H) 2.69 (br. s., 2 H) 3.24 (q,  $J=7.16$  Hz, 4 H) 3.63 (t,  $J=7.58$  Hz, 1 H) 3.67 - 3.75 (m, 2 H) 4.54 (s, 2 H) 7.44 (d,  $J=8.59$  Hz, 2 H) 7.78 (d,  $J=8.34$  Hz, 2 H) 8.72 (br. s., 1 H). EC<sub>50</sub> en ensayo de enzima primario 0.095 μM

45

4-9, 3-Ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-N-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 491, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.03 (t,  $J=7.07$  Hz, 6 H) 1.12 (d,  $J=19.96$  Hz, 1 H) 1.11 (d,  $J=8.34$  Hz, 1 H) 1.43 (dd,  $J=7.20, 4.67$  Hz, 2 H) 1.51 - 1.60 (m, 1 H) 1.56 (t,  $J=7.58$  Hz, 2 H) 1.73 (dt,  $J=13.20, 6.66$  Hz, 2 H) 1.65 (d,  $J=1.01$  Hz, 1 H) 2.12 (dd,  $J=6.95, 4.67$  Hz, 1 H) 2.85 (br. s., 2 H) 3.14 (q,  $J=7.07$  Hz, 4 H) 3.40 (br. s., 2 H) 4.03 (dd,  $J=8.59, 6.57$  Hz, 1 H) 4.27 (br. s., 2 H) 7.58 (d,  $J=8.34$  Hz, 2 H) 7.77 (d,  $J=8.34$  Hz, 2 H) 9.39 (br. s., 1 H) 12.52 (s, 1 H).

50



4-10, 3-Ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-N-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 505, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.03 (t, J=7.07 Hz, 6 H) 1.14 (br. s., 1 H) 1.11 (d, J=11.62 Hz, 2 H) 1.42 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 1.51 - 1.62 (m, 3 H) 1.73 (dd, J=13.52, 6.69 Hz, 3 H) 2.12 (dt, J=8.34, 6.82 Hz, 1 H) 2.91 (br. s., 4 H) 3.14 (q, J=7.07 Hz, 4 H) 3.64 (br. s., 1 H) 4.02 (dd, J=8.46, 6.44 Hz, 1 H) 4.26 (br. s., 1 H) 4.51 (br. s., 1 H) 7.58 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.77 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 10.59 (br. s., 1 H) 12.55 (s, 1 H).

**Ejemplo Referencia 4-11**, 3-Ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-N-pirazin-2-il-propionamida: MS M+1 431, 1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1.13 (q, J=7.24 Hz, 6 H) 1.45 - 1.54 (m, 2 H) 1.49 (dd, J=7.58, 4.80 Hz, 2 H) 1.63 (td, J=7.52, 3.41 Hz, 2 H) 1.70 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 1.89 (dd, J=13.64, 7.33 Hz, 1 H) 2.22 (t, J=6.82 Hz, 1 H) 3.24 (q, J=7.07 Hz, 4 H) 3.67 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 8.10 (s, 1 H) 8.18 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 9.54 (s, 1 H).

**Ejemplo Referencia 4-12**, 3-Ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-N-piridin-2-il-propionamida: MS M+1 430, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.01 (t, J=7.20 Hz, 6 H) 1.07 - 1.17 (m, 2 H) 1.42 (dd, J=7.33, 4.55 Hz, 2 H) 1.52 - 1.61 (m, 3 H) 1.67 (ddd, J=13.26, 6.82, 6.69 Hz, 3 H) 2.11 (ddd, J=12.95, 8.78, 6.32 Hz, 1 H) 3.12 (q, J=7.07 Hz, 4 H) 4.07 (dd, J=8.46, 6.44 Hz, 1 H) 7.08 (ddd, J=6.69, 5.43, 1.01 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.71 - 7.77 (m, 1 H) 7.74 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 8.05 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.28 (dd, J=4.80, 1.01 Hz, 1 H) 10.78 (s, 1 H).

**Ejemplo Referencia 4-13**, 3-Ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-N-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 498, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.02 (q, J=7.07 Hz, 6 H) 1.06 - 1.16 (m, J=11.40, 7.63, 7.63, 3.41 Hz, 2 H) 1.42 (dd, J=7.20, 4.67 Hz, 2 H) 1.51 - 1.62 (m, 1 H) 1.55 (td, J=8.97, 7.07 Hz, 2 H) 1.69 (ddd, J=13.14, 6.95, 6.69 Hz, 3 H) 2.12 (ddd, J=13.20, 8.27, 6.82 Hz, 1 H) 3.12 (q, J=7.07 Hz, 4 H) 4.13 (dd, J=8.21, 6.69 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.57 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 8.04 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 11.21 (s, 1 H).

**Ejemplo Referencia 4-14**, 3-Ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-N-pirimidin-2-il-propionamida: MS M+1 431, 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1.12 - 1.17 (m, 8 H) 1.48 (d, J=7.33 Hz, 3 H) 1.72 (d, J=11.62 Hz, 2 H) 1.68 (br. s., 1 H) 1.85 (dd, J=13.52, 7.20 Hz, 2 H) 2.26 (t, J=14.02 Hz, 1 H) 2.26 (d, J=13.39 Hz, 1 H) 3.22 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 3.20 (s, 1 H) 7.01 (t, J=4.80 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.75 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 8.58 (d, J=4.80 Hz, 2 H).

**Ejemplo Referencia 4-15**, 3-Ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida: MS M+1 436, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.02 (t, J=7.07 Hz, 5 H) 1.10 (ddd, J=19.77, 8.15, 3.66 Hz, 1 H) 1.42 (td, J=7.52, 3.16 Hz, 2 H) 1.49 - 1.60 (m, 1 H) 1.55 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 1.65 - 1.76 (m, 1 H) 1.71 (dd, J=13.26, 6.69 Hz, 2 H) 2.13 (ddd, J=13.33, 8.53, 6.95 Hz, 1 H) 3.12 (q, J=7.16 Hz, 4 H) 3.31 (s, 2 H) 4.02 (dd, J=8.46, 6.69 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.75 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 12.41 (s, 1 H). EC<sub>50</sub> en ensayo de enzima primario 0.06 $\mu$ M

**Ejemplo Referencia 4-16**, ácido 6-[3-Ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-propionilamino]- nicotínico: MS M+1 474, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.01 (t, J=7.07 Hz, 6 H) 1.13 (m, 2H) 1.42 (br. s., 2 H) 1.55 (br. s., 3 H) 1.65 (d, J=19.20 Hz, 3 H) 2.11 (br. s., 1 H) 3.11 (q, J=6.82 Hz, 4 H) 4.05 (br. s., 1 H) 7.59 - 7.64 (m, 2 H) 7.73 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.90 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 10.73 (s, 1 H).

**Ejemplo Referencia 4-17**, 3-Ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(1H-tetrazol-5-il)-propionamida: MS M+1 448.

**Ejemplo Referencia 4-18**, N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 497, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.08 - 1.19 (m, 2 H) 1.42 (br. s., 1 H) 1.44 (dd, J=7.20, 4.67 Hz, 1 H) 1.51 - 1.61 (m, 3 H) 1.68 (br. s., 1 H) 1.73 (d, J=12.13 Hz, 1H) 1.75 - 1.81 (m, 1 H) 2.09 - 2.19 (m, 1 H) 2.76 (s, 3 H) 3.15 (br. s., 2 H) 3.43 (br. s., 2 H) 3.75 (br. s., 2 H) 4.07 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.69 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.75 - 7.79 (m, 2 H) 12.73 (s, 1 H).

**Ejemplo Referencia 4-19**, 3-Ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(4-metil-tiazol-2-il)-propionamida: MS M+1 477, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm - 1.13 (d, J=3.03 Hz, 2 H) 1.44 (dd, J=7.20, 4.67 Hz, 2 H) 1.52 - 1.61 (m, 3 H) 1.66 - 1.77 (m, 3 H) 2.16 (ddd, J=13.26, 8.72, 7.07 Hz, 1 H) 2.24 (d, J=1.01 Hz, 3 H) 2.29 - 2.37 (m, 1 H) 2.77 (s, 3 H) 3.15 (br. s., 2 H) 3.44 (br. s., 1 H) 3.49 (br. s., 1 H) 3.74 (br. s., 2 H) 4.04 (dd, J=8.59, 6.57 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 7.63 - 7.72 (m, 2 H) 7.74 - 7.79 (m, 2 H) 9.34 (br. s., 1 H) 12.39 (br. s., 1 H).

4-20, 3-Ciclopentil-N-(1H-indazol-3-il)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 496, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm -1.11 - 1.22 (m, 2 H) 1.42 (dd, J=7.33, 3.79 Hz, 2 H) 1.52 - 1.59 (m, 3 H) 1.63 - 1.72 (m, 4 H) 1.84 (dt, J=13.39, 6.69 Hz, 1 H) 2.21 - 2.30 (m, 1 H) 2.74 (s, 3 H) 3.13 (br. s., 2 H) 3.52 (br. s., 8 H) 3.74 (br. s., 2 H) 5.16 (dd, J=8.34, 6.82 Hz, 1 H) 6.58 (br. s., 1 H) 7.35 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.53 - 7.58 (m, 1 H) 7.72 - 7.78 (m, 4 H) 7.89 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 9.28 (br. s., 1 H).

- Ejemplo Referencia 4-21**, 3-Ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-trifluorometil- (1,3,4)tiadiazol-2-il)-propionamida: MS M+1 533, 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.08-1.19 (m, 2 H) 1.43 (dd, J=7.20, 4.67 Hz, 2 H) 1.51 - 1.62 (m, 3 H) 1.64-1.74(m,2H)1.81-1.87(m,2H)2.11-2.21 (m, 4 H) 2.40 (s, 4 H) 2.73 (s, 3 H) 2.89 (s, 4 H) 7.64 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.73 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.95 (s, 1H).
- 5 4-22, N-(5-Bromo-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 594, 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.07 - 1.19 (m, 2 H) 1.39 - 1.49 (m, 2 H) 1.52 - 1.63 (m, 3 H) 1.66 - 1.76 (m, 2 H) 1.79-1.86 (m, 1 H) 2.09 - 2.19 (m, 4 H) 2.33 (s, 4 H) 2.87 (s, 4 H) 7.65 - 7.70 (m, 3 H) 7.71 - 7.75 (m, 2H) 8.06 (d, J=8.5 Hz, 1H). EC<sub>50</sub> en ensayo de enzima primario 0.39 $\mu$ M
- 10 **Ejemplo Referencia 4-23**, ácido 6-{3-Ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino}- nicotínico: MS M+1 501, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.07 - 1.18 (m, 2 H) 1.43 (dd, J=7.20, 4.67 Hz, 2 H) 1.51 - 1.62 (m, 3 H) 1.64 - 1.74 (m, 3 H) 2.06 - 2.16 (m, 4 H) 2.31 (t, J=4.55 Hz, 5H) 2.85 (br. s., 4 H) 4.08 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.64 - 7.71 (m, 4 H) 7.91 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.03 (dd, J=8.46, 2.15 Hz, 1H) 8.64 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 10.76 (s, 1 H). EC<sub>50</sub> en ensayo de enzima primario 1.4 $\mu$ M
- 15 **Ejemplo Referencia 4-24**, éster etílico del ácido (2-{3-Ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino}-tiazol-4-il)- acético: MS M+1 549, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.04 - 1.15 (m, 5 H) 1.40 (dd, J=7.07, 4.55 Hz, 2 H) 1.47 - 1.57 (m, 3 H) 1.62 - 1.73 (m, 3 H) 2.05 - 2.15 (m, 4 H) 2.28 (t, J=4.55 Hz, 4 H) 2.83 (br. s., 4 H) 3.26 (s, 9 H) 3.26 (s, 6H) 3.62 (s, 2 H) 3.95 - 4.05 (m, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.56 - 7.61 (m, 2 H) 7.65 - 7.69 (m, 2 H) 12.46 (s, 1H).
- 20 **Ejemplo Referencia 4-25**, N-Benzotiazol-2-il-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 513, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.19 - 1.30 (m, 2 H) 1.54 (dd, J=6.95, 4.42 Hz, 2 H) 1.62 - 1.74 (m, 3 H) 1.85 (br. s., 2 H) 1.90 (ddd, J=13.52, 6.95, 6.82 Hz, 1 H) 2.23 - 2.34 (m, 1 H) 2.82 - 2.88 (m, 3 H) 3.24 (br. s., 2 H) 3.52 (br. s., 2 H) 3.84 (br. s., 2 H) 4.19 - 4.27 (m, 1 H) 7.38 - 7.43 (m, 1 H) 7.50 - 7.56 (m, 1 H) 7.80 - 7.85 (m, 3 H) 7.86 - 7.90 (m, 2 H) 8.06 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 9.36 (br. s., 1 H) 12.82 (s, 1H).
- 25 **Ejemplo Referencia 4-26**, N-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 593, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.01 - 1.13 (m, 2 H) 1.30 - 1.41 (m, 2H) 1.44 - 1.55 (m, 3 H) 1.57 - 1.64 (m, 2 H) 1.72 (ddd, J=13.58, 7.07, 6.88 Hz, 1 H) 2.09 (dt, J=13.20, 7.80 Hz, 1 H) 2.67 (s, 3 H) 3.06 (br. s., 2 H) 3.34 (br. s., 2 H) 3.67 (br. s., 2 H) 4.05 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.57 - 7.60 (m, 1 H) 7.61 - 7.66 (m, 2 H) 7.68 - 7.72 (m, 2 H) 8.16 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 9.28 (br. s., 1 H) 12.75 (s, 1 H).
- 30 **Ejemplo Referencia 4-27**, 3-Ciclopentil-N-(6-methanesulfonil-benzotiazol-2-il)-2-[4-(4-metil-piperazina-1- sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 591, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.17 (br. s., 2 H) 1.46 (d, J=7.83 Hz, 27 H) 1.60 (br. s., 3 H) 1.77 (s, 2 H) 1.80 - 1.90 (m, 1 H) 2.21 (d, J=12.88 Hz, 1 H) 2.77 (br. s., 3 H) 3.26 (s, 3 H) 3.45 (br. s., 2 H) 3.77 (br. s., 3 H) 4.18 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.72 - 7.78 (m, 2 H) 7.78 - 7.83 (m, 2 H) 7.93 - 7.99 (m, 2 H) 8.65 (s, 1 H) 9.32 (br. s., 1 H) 13.06 (s, 1 H).
- 35 4-28, 3-Ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-fenoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)- propionamida: MS M+1 606, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.07 - 1.18 (m, 2 H) 1.43 (dd, J=7.07, 4.55 Hz, 2 H) 1.51 -1.62 (m, 3 H) 1.70 (br. s., 1 H) 1.77 (td, J=13.26, 6.32 Hz, 1 H) 2.09 - 2.20 (m, 1 H) 2.57 (br. s., 2 H) 2.72 (br. s., 3 H) 3.11 (br. s., 2 H) 3.42 (br. s., 2 H) 3.73 (br. s., 2 H) 4.14 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.08 - 7.17 (m, 3 H) 7.22 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.39 - 7.46 (m, 2 H) 7.68 - 7.79 (m, 4 H) 8.16 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 10.01 (br. s., 1H) 12.81 (s, 1 H).
- 40 **Ejemplo Referencia 4-29**, ácido (2-{3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino}-tiazol-4-il)- acético: MS M+1 521, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.09 (br. s., 2 H) 1.33 - 1.42 (m, 2 H) 1.47 - 1.56 (m, 3 H) 1.64 - 1.75 (m, 3 H) 2.03 - 2.13 (m, 4 H) 2.26 - 2.36 (m, 4 H) 2.85 (br. s., 4 H) 3.22 (br. s., 2 H) 4.52 (br. s., 1 H) 6.60 (br. s., 1 H) 7.64 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.67 - 7.77 (m, 2 H).
- 45 **Ejemplo Referencia 4-30**, éster etílico del ácido 2-{3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino}-benzotiazol-6- carboxílico: MS M+1 585, 1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1.09 - 1.20 (m, 2 H) 1.42 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.46 - 1.56 (m, 2 H) 1.58 - 1.69 (m, 4 H) 1.69 - 1.81 (m, 8 H) 1.87 - 1.98 (m, 1 H) 2.23 - 2.30 (m, 4 H) 2.48 (t, J=4.80 Hz, 4 H) 3.05 (br. s., 4 H) 3.74 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 4.41 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 7.46 - 7.53 (m, 2 H) 7.68 - 7.76 (m, 3 H) 8.12 (dd, J=8.59, 1.77 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 9.23 (br. s., 1 H).
- 50 **Ejemplo Referencia 4-31**, ácido 2-{3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-suffonyl)-fenil]-propionilamino}- benzotiazol-6- carboxílico: MS M+1 557, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.09 - 1.18 (m, 1 H) 1.42 (dd, J=7.20, 4.93 Hz, 2 H) 1.54 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 1.60 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 1.70 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 1.72 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 2.10 (s, 4 H) 2.32 (t, J=4.29 Hz, 4 H) 2.86 (br. s., 4 H) 3.79 (br. s., 1 H) 7.31 (br. s., 1 H) 7.64 (s, 4 H) 7.75 (br. s., 1 H) 8.13 (br. s., 3 H).

**Ejemplo Referencia 4-32**, ácido 2-((R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino)-benzotiazol-6- carboxílico: MS M+1 558, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1.06 - 1.17 (m, 2 H) 1.36 - 1.47 (m, 2 H) 1.51 - 1.62 (m, 3 H) 1.66 - 1.74 (m, 3 H) 2.07 - 2.17 (m, 4 H) 2.26 - 2.36 (m, 4 H) 2.86 (s, 4 H) 7.27 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.60 - 7.67 (m, 4 H) 7.74 (d, J=8.08 Hz, 1 H).

5 **Ejemplo Referencia 4-33**, ácido 2-{3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-3-trifluorometil-fenil]-propionilamino)-benzotiazol-6- carboxílico: : MS M+1 625, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.16 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 1.45 (br. s., 1 H) 1.44 (d, J=5.05 Hz, 1 H) 1.52 - 1.63 (m, 1 H) 1.58 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 1.74 (d, J=12.63 Hz, 2 H) 1.74 (br. s., 1 H) 1.85 (ddd, J=13.52, 6.95, 6.82 Hz, 1 H) 2.23 (dd, J=15.54, 13.52 Hz, 1 H) 2.80 (br. s., 3 H) 3.05 (br. s., 3 H) 3.31 (br. s., 2 H) 3.84 (br. s., 2 H) 4.23 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.96 (dd, J=8.34, 1.52 Hz, 1 H) 8.00 (dd, J=8.59, 1.77 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 12.95 (s, 1 H).

15 **Ejemplo Referencia 4-34**, (2-metoxi-etil)-amida del ácido 2-((R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino)- benzotiazol-6- carboxílico: MS M+1 614, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.16 (d, J=12.13 Hz, 2 H) 1.45 (br. s., 2 H) 1.62 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 1.57 (br. s., 14 H) 1.73 (d, J=1.26 Hz, 2 H) 1.83 (br. s., 1 H) 2.17 (br. s., 1 H) 2.69 - 2.78 (m, 4 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.27 (s, 3 H) 3.74 (br. s., 2 H) 4.18 (t, J=7.20 Hz, 1 H) 7.70 - 7.81 (m, 5 H) 7.93 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 8.56 (br. s., 1 H) 10.32 (br. s., 1H) 12.93 (s, 1 H).

20 **Ejemplo Referencia 4-35**, ácido 3-[(2-((R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino)-benzotiazol-6-carbonil)-amino]- propiónico: MS M+1 629, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.15 (br. s., 2 H) 1.45 (br. s., 2 H) 1.57 (br. s., 3 H) 1.73 (br. s., 2 H) 2.17 (br. s., 1 H) 2.62 (br. s., 2 H) 2.72 (br. s., 4 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.27 (s, 3 H) 3.45 (dd, J=10.23, 4.67 Hz, 6 H) 3.54 (br. s., 4 H) 3.74 (br. s., 2 H) 4.18 (s, 1 H) 7.71 - 7.82 (m, 5 H) 7.92 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 8.57 (br. s., 1 H) 10.33 (br. s., 1 H) 12.93 (s, 2 H).

25 **Ejemplo Referencia 4-36**, 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(6-trifluorometoxibenzotiazol- 2-il)-propionamida: MS M+1 598, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.16 (br. s., 1 H) 1.10 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 1.45 (br. s., 2 H) 1.57 (br. s., 2 H) 1.62 (br. s., 2 H) 1.72 (br. s., 1 H) 1.81 (br. s., 2 H) 2.19 (d, J=5.31 Hz, 1 H) 2.72 (br. s., 4 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.37 - 3.49 (m, 2 H) 3.78 (br. s., 26 H) 4.19 (t, J=7.07 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.71 - 7.76 (m, 2 H) 7.77 - 7.85 (m, 1 H) 7.79 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.12 (br. s., 1 H) 10.61 (br. s., 1 H) 12.92 (br. s., 1 H).

30 4-37, N-(5-cloro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 548, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.82 - 0.89 (m, 1 H) 1.14 (t, J=7.20 Hz, 2 H) 1.43 (br. s., 2 H) 1.56 (br. s., 3 H) 1.70 (br. s., 2 H) 1.75-1.85 (m, 1 H) 2.57 (br. s., 2 H) 2.73 (br. s., 3 H) 3.13 (br. s., 2 H) 3.40 (br. s., 6 H) 3.71 - 3.82 (m, 2 H) 4.12 - 4.19 (m, 1 H) 7.58 (d, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.69 - 7.80 (m, 3 H) 8.16 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 9.85 (br. s., 1 H) 13.03 (s, 1 H).

35 4-38, ácido (2-{3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino)-tiazolo[5,4-b]piridin-5- iloxi)-acético: MS M+1 588, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.09 (br. s., 2 H) 1.40 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 1.53 (d, J=6.57 Hz, 3 H) 1.63 - 1.72 (m, 3 H) 2.04 - 2.13 (m, 5 H) 2.32 (d, J=4.04 Hz, 5 H) 2.86 (br. s., 4 H) 3.58 - 3.64 (m, 1 H) 4.25 (s, 2 H) 6.47 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.57 - 7.65 (m, 4 H).

40 4-39, 3-ciclopentil-N-(5-fluoro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 532, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.14 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 1.43 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 1.56 (d, J=4.29 Hz, 3 H) 1.72 (br. s., 2 H) 1.75 - 1.86 (m, 1 H) 2.18 (br. s., 1 H) 2.60 (br. s., 2 H) 2.71 (br. s., 2 H) 3.12 (br. s., 2 H) 3.32 (br. s., 4 H) 3.41 (br. s., 1 H) 3.75 (br. s., 1 H) 4.17 (br. s., 1 H) 7.27 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.69 - 7.81 (m, 4 H) 8.26 - 8.35 (m, 1 H) 10.22 (br. s., 1 H) 12.97 (s, 1 H).

45 4-40, 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-vinil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 540, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.25 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.55 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.67 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 1.82 (d, J=10.61 Hz, 2 H) 1.94 (d, J=6.57 Hz, 1 H) 2.27 (s, 1 H) 2.67 (br. s., 2 H) 2.84 (d, J=3.79 Hz, 4 H) 3.22 (br. s., 2 H) 3.53 (br. s., 2 H) 3.85 (br. s., 2 H) 4.28 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=10.86, 1.26 Hz, 1 H) 6.35 (dd, J=17.43, 1.26 Hz, 1 H) 7.00 (dd, J=17.56, 10.74 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.82 - 7.86 (m, 2 H) 7.87 - 7.93 (m, 2 H) 8.17 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 10.08 (br. s., 1 H) 13.01 (s, 1H).

50 4-41, 3-ciclopentil-N-(5-etil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 542, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1.10 - 1.21 (m, 2 H) 1.26 (t, J=7.58 Hz, 3 H) 1.45 (dd, J=7.20, 4.67 Hz, 2 H) 1.52 - 1.64 (m, 3 H) 1.73 (s, 2 H) 1.82 (ddd, J=13.58, 7.07, 6.88 Hz, 1 H) 2.13 - 2.22 (m, 1 H) 2.67 (s, 2 H) 2.72 (d, J=4.04 Hz, 3 H) 2.85 (q, J=7.66 Hz, 2 H) 3.14 (s, 2 H) 3.43 (d, J=12.38 Hz, 2 H) 3.74 (s, 2 H) 4.18 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.70 - 7.76 (m, 2 H) 7.76 - 7.81 (m, 2 H) 8.01 (d, J=8.34 Hz, 1 H).

4-42, 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 599, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.14 (m, 2H) 1.43 (d, J = 4.80Hz, 2H) 1.57 (d, J = 8.34Hz, 3H) 1.72 (d, J = 5.05Hz, 2H) 1.75-1.83 (m, 1H) 2.10 (s, 3H) 2.16 (m, 1H) 2.33 (d, J = 4.04Hz, 4H) 2.87 (s, 4H) 3.41-3.49 (m, 4H)

## ES 2 400 962 T3

3.67-3.74 (m, 4H) 4.07 (t, J = 7.58Hz, 1H) 6.97 (d, J = 9.09Hz, 1H) 7.64-7.69 (m, 2H) 7.69-7.75 (m, 2H) 7.87 (d, J = 8.84Hz, 1H).

5 4-43, 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-3-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 591, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.17 (t, J=7.20 Hz, 1 H) 1.14 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 1.45 (dd, J=7.33, 4.80 Hz, 2 H) 1.57 (d, J=2.27 Hz, 2 H) 1.62 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 1.72 (br. s., 2 H) 1.85 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 2.10 (s, 3 H) 2.18 (d, J=13.14 Hz, 1 H) 2.33 (d, J=3.54 Hz, 4 H) 2.88 (br. s., 4 H) 4.14 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=7.96, 4.67 Hz, 1 H) 7.67 - 7.76 (m, 4 H) 8.14 - 8.23 (m, 3 H) 8.48 (ddd, J=8.34, 2.02, 1.77 Hz, 1 H) 8.63 (dd, J=4.80, 1.77 Hz, 1 H) 9.30 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 12.92 (s, 1 H).

10 4-44, 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-fenil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 590, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.20 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 1.50 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 1.63 (d, J=4.80 Hz, 1 H) 1.68 (s, 2 H) 1.80 (s, 1 H) 1.84 - 1.94 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.81 (s, 3 H) 3.20 (br. s., 2 H) 3.49 (br. s., 52 H) 3.80 (br. s., 2 H) 4.22 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.46 - 7.53 (m, 1 H) 7.53 - 7.58 (m, 2 H) 7.77 - 7.82 (m, 2 H) 7.82 - 7.87 (m, 2 H) 8.12 (d, J=8.59 Hz, 1H) 8.15 - 8.19 (m, 2H) 8.22 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 9.39 (br. s., 1 H) 12.96 (s, 1 H). EC<sub>50</sub> en ensayo de enzima primario 0.26 $\mu$ M

15 4-45, 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-3-trifluorometil-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo [5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 659, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.17 (ddd, J=19.64, 11.68, 8.08 Hz, 2 H) 1.46 (dd, J=7.07, 4.55 Hz, 2 H) 1.53 - 1.64 (m, 3 H) 1.68 (d, J=16.42 Hz, 2 H) 1.88 (ddd, J=13.52, 6.95, 6.82 Hz, 1 H) 2.24 (ddd, J=13.33, 7.83, 7.64 Hz, 1 H) 2.76 (s, 3 H) 3.11 (br. s., 1 H) 3.22 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 3.39 - 3.50 (m, 2 H) 3.84 (d, J=2.53 Hz, 3 H) 4.35 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.99 (dd, J=8.34, 1.26 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.39 - 8.46 (m, 1 H) 8.53 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 8.90 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 13.21 (s, 1 H).

25 4-46, 3-ciclopentil-N-[5-(2-metoxi-etoxi)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 588, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 0.82 - 0.89 (m, 1 H) 1.14 (br. s., 2 H) 1.25 (d, J=19.45 Hz, 2 H) 1.42 (br. s., 2 H) 1.56 (br. s., 3 H) 1.71 (br. s., 2 H) 1.81 (s, 1 H) 2.73 (br. s., 2 H) 3.12 (br. s., 2 H) 3.29 (s, 3 H) 3.39 (br. s., 6 H) 3.61 - 3.71 (m, 2 H) 3.77 (br. s., 1 H) 4.12 (br. s., 1 H) 4.40 (dd, J=5.18, 3.66 Hz, 2 H) 6.91 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.67 - 7.74 (m, 2 H) 7.76 - 7.80 (m, 2 H) 8.02 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 9.60 (br. s., 1 H) 12.70 (br. s., 1 H).

30 4-47, ácido 4-(2-{3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino}-tiazolo[5,4-b]piridin-5-iloxi)-butírico: MS M+1 616, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.09 (br. s., 2 H) 1.34 - 1.45 (m, 2 H) 1.54 (br. s., 2 H) 1.60 (s, 1 H) 1.63 - 1.73 (m, 3 H) 1.82 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 1.97 (br. s., 2 H) 2.03 - 2.13 (m, 5 H) 2.31 (t, J=4.42 Hz, 5 H) 2.85 (br. s., 4 H) 3.65 (s, 1 H) 4.13 (t, J=6.82 Hz, 2 H) 6.54 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 4 H).

35 4-48, 3-ciclopentil-N-[5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 601, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm -1.13 (ddd, J=16.48, 11.68, 8.21 Hz, 2 H) 1.39 - 1.49 (m, 1 H) 1.44 (dd, J=7.20, 4.67 Hz, 1 H) 1.52 - 1.63 (m, J=15.09, 7.83, 7.61, 7.61 Hz, 3 H) 1.76 (td, J=13.58, 7.20 Hz, 2 H) 1.70 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 2.09 - 2.19 (m, 4 H) 2.32 (t, J=4.55 Hz, 4 H) 2.87 (br. s., 4 H) 3.06 (s, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 3.51 (d, J=11.37 Hz, 1 H) 3.51 (s, 1 H) 3.71 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 4.07 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.64 - 7.69 (m, 2 H) 7.70 - 7.75 (m, 2 H) 7.80 (d, J=9.09 Hz, 1H) 12.40 (br. s., 1 H).

40 4-49, ácido 3-(2-((R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino)-tiazolo[5,4-b]piridin-5-iloxi)-2,2-dimetil-propiónico: MS M+1 630, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.05 - 1.15 (m, 7 H) 1.36 - 1.47 (m, 2 H) 1.51 - 1.63 (m, 3 H) 1.69 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 2.07 - 2.15 (m, 4 H) 2.32 (t, J=4.55 Hz, 4 H) 2.86 (br. s., 4 H) 3.31 (br. s., 3 H) 3.74 (br. s., 1 H) 4.14 (s, 2 H) 6.58 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.57 - 7.66 (m, 5 H).

45 4-50, 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-propionamida: MS M+1 613, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.14 (dd, J=11.87, 7.58 Hz, 1 H) 1.10 (br. s., 1H) 1.46 (br. s., 1 H) 1.44 (d, J=4.80 Hz, 1 H) 1.52 - 1.63 (m, 2 H) 1.57 (d, J=4.04 Hz, 1H) 1.69 - 1.81 (m, 2 H) 2.16 (ddd, J=13.20, 7.83, 7.52 Hz, 1 H) 2.71 (d, J=3.54 Hz, 5 H) 2.78 (d, J=4.55 Hz, 3 H) 3.07 (d, J=11.12 Hz, 4 H) 3.26 - 3.37 (m, 2 H) 3.38- 3.50 (m, 1 H) 3.74 (br. s., 2 H) 4.17 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 4.39 (d, J=13.39 Hz, 2 H) 7.09 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.68 - 7.74 (m, 2 H) 7.74 - 7.81 (m, 2 H) 7.95 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 10.91 (br. s., 1 H) 11.10 (br. s., 1 H) 12.67 (s, 1 H)

50 4-51, 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piperidin-1-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 597, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.09 -1.19 (m, 2 H) 1.45 (dd, J=7.20, 4.42 Hz, 2 H) 1.53 - 1.63 (m, 3 H) 1.57 (dd, J=6.69, 4.17 Hz, 7 H) 1.77 (dd, J=13.52, 6.95 Hz, 2 H) 2.16 (ddd, J=13.07, 7.83, 7.64 Hz, 1 H) 2.63 (t, J=12.13 Hz, 2 H) 2.73 (d, J=3.79 Hz, 3 H) 3.11 (br. s., 2 H) 3.43 (d, J=11.62 Hz, 2 H) 3.54 (d, J=5.56 Hz, 3 H) 3.74 (br. s., 2 H) 4.13 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 6.96 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.69 - 7.74 (m, 2 H) 7.77 - 7.83 (m, 2 H) 7.80 (d, J=4.29 Hz, 1 H) 10.37 (br. s., 1 H) 12.53 (s, 1H).

- 4-52, (2-metoxi-etil)-metil-amida del ácido 2-((R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino)-tiazolo[5,4-b]piridina-5-carboxílico: MS M+1 629, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.15 (br. s., 2 H) 1.40 - 1.52 (m, 2 H) 1.57 (br. s., 3 H) 1.72 (br. s., 2 H) 2.17 (s, 1 H) 2.57 (br. s., 2 H) 2.73 (br. s., 2 H) 3.01 (d,  $J=15.16$  Hz, 3 H) 3.11 (s, 3 H) 3.31 (d,  $J=7.33$  Hz, 9 H) 3.45 (d,  $J=5.81$  Hz, 3 H) 3.59 (d,  $J=5.31$  Hz, 1 H) 3.63 (br. s., 1 H) 3.76 (br. s., 1 H) 4.18 (t,  $J=7.96$  Hz, 1 H) 7.64 (d,  $J=8.34$  Hz, 1 H) 7.70 - 7.81 (m, 3 H) 8.18 (d,  $J=8.34$  Hz, 1 H) 9.88 (br. s., 1 H) 13.03 (s, 1 H). EC<sup>50</sup> en ensayo de enzima primario 2.1  $\mu$ M
- 4-53, 3-ciclopentil-N-[5-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 627, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.11 - 1.21 (m, 2 H) 1.17 (d,  $J=6.06$  Hz, 6 H) 1.45 (dd,  $J=7.33, 4.55$  Hz, 2 H) 1.52 - 1.63 (m, 2 H) 1.58 (d,  $J=8.08$  Hz, 2 H) 1.72 (br. s., 2 H) 1.78 (dd,  $J=13.39, 7.07$  Hz, 1 H) 2.16 (ddd,  $J=13.33, 7.83, 7.64$  Hz, 1 H) 2.43 (dd,  $J=12.51, 10.74$  Hz, 3 H) 2.56 - 2.64 (m, 2 H) 2.73 (d,  $J=3.79$  Hz, 3 H) 3.12 (br. s., 2 H) 3.39 - 3.47 (m, 2 H) 3.62 (ddd,  $J=10.42, 6.38, 2.40$  Hz, 2 H) 3.76 (d,  $J=12.38$  Hz, 2 H) 4.13 (d,  $J=13.64$  Hz, 2 H) 4.12 (d,  $J=4.55$  Hz, 1 H) 6.99 (d,  $J=9.09$  Hz, 1 H) 7.69 - 7.74 (m, 2 H) 7.79 (d,  $J=6.32$  Hz, 2 H) 7.87 (d,  $J=8.84$  Hz, 1 H) 10.22 (br. s., 1 H) 12.57 (s, 1 H).
- 4-54, 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-[5-(2-metil-piridin-4-il)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-propionamida: MS M+1 605, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.11 - 1.24 (m, 2 H) 1.46 (dd,  $J=7.33, 4.80$  Hz, 2 H) 1.59 (ddd,  $J=15.09, 7.39, 7.07$  Hz, 3 H) 1.73 (d,  $J=11.62$  Hz, 2 H) 1.85 (ddd,  $J=13.58, 7.07, 6.88$  Hz, 1 H) 2.19 (ddd,  $J=13.20, 7.83, 7.52$  Hz, 1 H) 2.67 (d,  $J=1.77$  Hz, 1 H) 2.71 (s, 3 H) 2.80 (s, 3 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.37 - 3.48 (m, 2 H) 3.70 - 3.82 (m, 2 H) 3.71 (d,  $J=1.52$  Hz, 1 H) 4.25 (t,  $J=7.58$  Hz, 1 H) 7.72 - 7.82 (m, 4 H) 8.35 (d,  $J=8.34$  Hz, 1 H) 8.46 (d,  $J=8.59$  Hz, 2 H) 8.59 (s, 1 H) 8.82 (d,  $J=6.06$  Hz, 1 H) 10.71 (br. s., 1 H) 13.23 (s, 1 H).
- 4-55, 3-ciclopentil-N-(5-etinil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 538, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.15 (t,  $J=7.07$  Hz, 2 H) 1.45 (dd,  $J=7.33, 4.55$  Hz, 2 H) 1.53 - 1.64 (m, 2 H) 1.59 (d,  $J=7.07$  Hz, 2 H) 1.72 (d,  $J=5.05$  Hz, 2 H) 1.70 (br. s., 1 H) 1.83 (ddd,  $J=13.39, 7.07, 6.82$  Hz, 1 H) 2.19 (dt,  $J=13.45, 7.67$  Hz, 1 H) 2.76 (s, 3 H) 3.15 (br. s., 2 H) 3.44 (br. s., 2 H) 3.76 (br. s., 2 H) 4.16 (t,  $J=7.71$  Hz, 1 H) 4.42 (s, 1 H) 7.65 (d,  $J=8.34$  Hz, 1 H) 7.71 - 7.75 (m, 2 H) 7.77 - 7.81 (m, 2 H) 8.10 (d,  $J=8.34$  Hz, 1 H) 13.01 (s, 1 H).
- 4-56, 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-pirimidin-5-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 593, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (d,  $J=7.83$  Hz, 2 H) 1.46 (dd,  $J=7.20, 4.67$  Hz, 2 H) 1.53 - 1.65 (m, 3 H) 1.76 (br. s., 1 H) 1.73 (d,  $J=11.62$  Hz, 2 H) 1.84 (ddd,  $J=13.52, 6.95, 6.82$  Hz, 1 H) 2.19 (ddd,  $J=13.33, 7.83, 7.64$  Hz, 1 H) 2.57 - 2.68 (m, 1 H) 2.67 (d,  $J=1.77$  Hz, 1 H) 2.73 (d,  $J=4.29$  Hz, 3 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.42 (br. s., 2 H) 3.77 (d,  $J=12.88$  Hz, 2 H) 7.72 - 7.82 (m, 4 H) 8.23 - 8.29 (m, 2 H) 9.25 (s, 1 H) 9.49 (s, 2 H) 13.05 (s; 1 H).
- 4-57, (2-metoxi-etil)-amida del ácido 2-(3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino)-tiazolo[5,4-b]piridina-5-carboxílico: MS M+1 615, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.15 (br. s., 2 H) 1.43 (br. s., 2 H) 1.52 - 1.63 (m, 4 H) 1.71 (br. s., 2 H) 1.83 (d,  $J=13.39$  Hz, 1 H) 2.17 (s, 1 H) 2.75 (br. s., 3 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.40 - 3.51 (m, 6 H) 3.61 (s, 3 H) 3.75 (br. s., 3 H) 4.17 (s, 1 H) 7.71 - 7.81 (m, 4 H) 8.13 (d,  $J=8.59$  Hz, 1 H) 8.23 (d,  $J=8.34$  Hz, 1 H) 8.76 (br. s., 1 H) 9.37 (br. s., 1 H) 13.08 (s, 1 H).
- 4-58, dimetilamida del ácido 2-(3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino)-tiazolo[5,4-b]piridina-5-carboxílico: MS M+1 585, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.15 (br. s., 2 H) 1.44 (br. s., 2 H) 1.57 (br. s., 3 H) 1.72 (br. s., 2 H) 1.81 (br. s., 1 H) 2.18 (br. s., 1 H) 2.74 (br. s., 3 H) 2.95 (s, 2 H) 2.98 - 3.06 (m, 3 H) 3.12 (br. s., 2 H) 3.44 (br. s., 1 H) 3.60 (br. s., 4 H) 3.74 (br. s., 2 H) 4.15 (br. s., 1 H) 7.64 (d,  $J=8.34$  Hz, 1 H) 7.70 - 7.82 (m, 4 H) 8.18 (d,  $J=8.34$  Hz, 1 H) 9.32 (br. s., 1 H) 12.99 (s, 1 H).
- 4-59, 3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etoxi)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 574, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.14 (br. s., 2 H) 1.43 (d,  $J=6.82$  Hz, 2 H) 1.51 1.63 (m, 3 H) 1.73 (d,  $J=10.11$  Hz, 2 H) 2.17 (d,  $J=6.06$  Hz, 1 H) 2.73 (d,  $J=13.14$  Hz, 5 H) 2.88 (s, 2 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.43 (br. s., 2 H) 3.71 (t,  $J=5.05$  Hz, 4 H) 4.11 (t,  $J=7.33$  Hz, 1 H) 4.29 (t,  $J=4.93$  Hz, 2 H) 6.89 (d,  $J=8.84$  Hz, 1 H) 7.69 - 7.81 (m, 4 H) 8.01 (d,  $J=8.84$  Hz, 1 H) 9.46 (br. s., 1 H) 12.69 (s, 1 H).
- 4-60, 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 591, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.27 (t,  $J=7.20$  Hz, 3 H) 1.54 (br. s., 1 H) 1.53 (d,  $J=5.05$  Hz, 1 H) 1.63 - 1.74 (m, 2 H) 1.66 (d,  $J=2.27$  Hz, 2 H) 1.80 (d,  $J=3.03$  Hz, 2 H) 1.89 - 1.97 (m, 1 H) 2.19 (s, 3 H) 2.23 - 2.33 (m, 1 H) 2.41 (t,  $J=4.42$  Hz, 4 H) 2.97 (br. s., 4 H) 4.22 (t, 1 H) 7.74 - 7.84 (m, 4 H) 8.18 (d,  $J=6.06$  Hz, 1 H) 8.18 (d,  $J=3.03$  Hz, 1 H) 8.29 (s, 2 H) 8.79 (d,  $J=6.06$  Hz, 1 H) 8.79 (d,  $J=3.03$  Hz, 1 H) 13.06 (br. s., 1 H).
- 4-61, 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-[5-(morfolina-4-carbonil)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-propionamida: MS M+1 627, 1 H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.90 - 1.00 (m, 1 H) 0.94 (d,  $J=7.58$  Hz, 1 H) 1.25 (br. s., 1 H) 1.23 (d,  $J=4.80$  Hz, 1 H) 1.32 - 1.44 (m, 1 H) 1.38 (d,  $J=13.39$  Hz, 2 H) 1.51 (d,  $J=11.62$  Hz, 2 H) 1.63 (d,  $J=6.82$  Hz, 1 H) 1.93 - 2.02 (m, 1 H) 1.98 (d,  $J=13.39$  Hz, 1 H) 2.32 (br. s., 2 H) 2.53 (br. s., 3 H) 2.92 (br. s., 2 H) 3.23 - 3.30 (m, 4 H) 3.35 (d,  $J=5.81$  Hz, 2 H) 3.41 - 3.51 (m, 4 H) 3.98 (t,  $J=7.58$  Hz, 1 H) 7.47 - 7.55 (m, 1 H) 7.49 (d,  $J=8.34$  Hz, 2 H) 7.56 - 7.62 (m, 2 H) 8.00 (d,  $J=8.34$  Hz, 1 H) 9.73 (br. s., 1 H) 12.83 (s, 1 H).

- 4-62, 3-ciclopentil-N-(5-isopropoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 572, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 0.79 - 0.89 (m, 1 H) 1.14 (br. s., 2 H) 1.22 - 1.32 (m, 6 H) 1.44 (dd,  $J=7.07, 4.55$  Hz, 2 H) 1.51 - 1.63 (m, 3 H) 1.71 (br. s., 1 H) 1.74 - 1.83 (m, 1 H) 2.11 - 2.21 (m, 1 H) 2.72 (br. s., 2 H) 3.11 (br. s., 2 H) 3.41 (br. s., 3 H) 3.46 (br. s., 2 H) 3.73 (br. s., 2 H) 4.09 - 4.17 (m, 1H) 5.20 - 5.29 (m,  $J=6.19, 6.19, 6.19$  Hz, 1 H) 6.82 (d,  $J=8.84$  Hz, 1 H) 7.66 - 7.73 (m, 2 H) 7.75 - 7.80 (m, 2 H) 7.99 (d,  $J=8.84$  Hz, 1 H) 10.02 (br. s., 1 H) 12.69 (s, 1 H).
- 4-63, N-(5-bencil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 604, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.09 - 1.20 (m, 1 H) 1.15 (t,  $J=7.20$  Hz, 2 H) 1.44 (ddd,  $J=11.81, 7.14, 6.82$  Hz, 3 H) 1.52 - 1.61 (m, 1 H) 1.57 (d,  $J=4.29$  Hz, 2 H) 1.66 - 1.76 (m, 1 H) 1.71 (d,  $J=9.35$  Hz, 2 H) 1.80 (dd,  $J=13.52, 6.95$  Hz, 1 H) 2.17 (ddd,  $J=13.26, 7.96, 7.83$  Hz, 1 H) 2.62 (t,  $J=12.25$  Hz, 1 H) 2.72 (d,  $J=3.79$  Hz, 2 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.39 - 3.48 (m, 1 H) 3.42 (d,  $J=12.13$  Hz, 1 H) 3.70 - 3.81 (m, 1 H) 3.76 (d,  $J=12.88$  Hz, 1 H) 4.18 (s, 2 H) 7.20 (dd,  $J=9.22, 4.42$  Hz, 1 H) 7.29 (d,  $J=1.26$  Hz, 1 H) 7.26 - 7.31 (m, 2 H) 7.37 (d,  $J=8.34$  Hz, 1 H) 7.70 - 7.75 (m, 2 H) 7.75 - 7.81 (m, 2 H) 8.02 (d,  $J=8.34$  Hz, 1 H) 10.34 (br. s., 1 H) 12.84 (s, 1 H).
- 4-64, N-(5-amino-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 529, 1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1.13 (s, 2 H) 1.49 (s, 2 H) 1.62 (s, 3 H) 1.74 (s, 2 H) 1.91 (s, 1 H) 2.26 (s, 4 H) 2.48 (s, 4 H) 3.06 (s, 4 H) 3.66 (s, 1 H) 4.54 (s, 2 H) 6.57 (d,  $J=8.72$  Hz, 1 H) 7.49 - 7.54 (m, 2 H) 7.71 (d,  $J=8.72$  Hz, 1 H) 7.74 (d,  $J=8.46$  Hz, 2 H).
- 4-65, 3-ciclopentil-N-[5-(2-metoxi-etilamino)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 587, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.24 (s, 2 H) 1.49 - 1.58 (m, 2 H) 1.66 (s, 3 H) 1.86 (d,  $J=6.82$  Hz, 3 H) 2.25 (d,  $J=12.51$  Hz, 1 H) 2.53 (s, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 3.26 (d,  $J=13.89$  Hz, 2 H) 3.36 (s, 3 H) 3.48 - 3.59 (m, 5 H) 3.84 (s, 2 H) 4.15 - 4.22 (m, 1 H) 6.72 (d,  $J=8.97$  Hz, 1 H) 7.76 - 7.84 (m, 3 H) 7.85 - 7.90 (m, 2 H).
- 4-66, 2-[3-cloro-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-cloro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclopentil-propionamida: MS M+1 582, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 0.82 - 0.91 (m, 1 H) 1.15 (br. s., 2 H) 1.23 (br. s., 2 H) 1.44 (br. s., 2 H) 1.58 (br. s., 2 H) 1.63 (br. s., 1 H) 1.72 (br. s., 2 H) 1.77 - 1.88 (m, 1 H) 2.15 (br. s., 1 H) 2.78 (br. s., 2 H) 3.09 (br. s., 4 H) 3.45 (br. s., 1 H) 3.85 (br. s., 1 H) 4.14 (br. s., 1 H) 7.55 - 7.65 (m, 2 H) 7.76 (s, 1 H) 8.00 (d,  $J=8.34$  Hz, 1 H) 8.18 (d,  $J=8.59$  Hz, 13 H) 10.08 (br. s., 1 H) 13.03 (s, 1 H).
- 4-67, N-(5-bromo-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-3-trifluorometil-fenil]-propionamida: MS M+1 661, 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.07 - 1.16 (m, 2 H) 1.39 - 1.49 (m, 2 H) 1.52 - 1.64 (m, 3 H) 1.65 - 1.75 (m, 2 H) 1.80 - 1.89 (m, 1 H) 2.16 (s, 3 H) 2.18 - 2.25 (m, 1 H) 2.31 - 2.37 (m, 4 H) 3.14 - 3.20 (m, 4 H) 4.20 (t,  $J=7.58$  Hz, 1 H) 7.68 (d,  $J=8.34$  Hz, 1 H) 7.92 (dd,  $J=8.34, 1.52$  Hz, 1 H) 8.01 - 8.04 (m, 1 H) 8.04 - 8.08 (m, 2 H).
- 4-68, 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-3-trifluorometil-fenil]-N-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-propionamida: MS M+1 680, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.09 - 1.21 (m, 2 H) 1.45 (dd,  $J=7.33, 4.55$  Hz, 2 H) 1.52 - 1.64 (m, 3 H) 1.70 (d,  $J=16.93$  Hz, 2 H) 1.82 (dt,  $J=13.45, 6.79$  Hz, 1 H) 2.20 (t,  $J=14.40$  Hz, 1H) 2.20 (d,  $J=13.64$  Hz, 1 H) 2.77 (br. s., 3 H) 2.81 (d,  $J=4.80$  Hz, 3 H) 3.09 (br. s., 4 H) 3.15 (br. s., 3 H) 3.26 (br. s., 3 H) 3.39 (br. s., 4 H) 3.83 (br. s., 2 H) 4.24 (t,  $J=7.58$  Hz, 1 H) 4.40 (d,  $J=14.40$  Hz, 2 H) 7.09 (d,  $J=9.35$  Hz, 1 H) 7.96 (d,  $J=8.84$  Hz, 2 H) 8.06 (d,  $J=1.52$  Hz, 1 H) 8.12 (d,  $J=8.34$  Hz, 1 H).
- 4-69, 2-[3-cloro-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-3-ciclopentil-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 625, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.15 (d,  $J=11.62$  Hz, 2 H) 1.23 (s, 1 H) 1.40 - 1.50 (m, 2 H) 1.53 - 1.65 (m, 3 H) 1.75 (d,  $J=10.61$  Hz, 2 H) 1.81 - 1.90 (m, 1 H) 2.13 - 2.24 (m, 1 H) 2.78 (s, 3 H) 3.12 (d,  $J=6.32$  Hz, 3 H) 3.43 (br. s., 3 H) 3.85 (br. s., 2 H) 4.20 (t,  $J=7.58$  Hz, 1 H) 7.64 (dd,  $J=8.34, 1.77$  Hz, 1 H) 7.78 (d,  $J=1.52$  Hz, 1H) 8.01 (d,  $J=8.08$  Hz, 1 H) 8.27 - 8.35 (m, 1 H) 8.37 - 8.47 (m, 3 H). 8.86 (d,  $J=6.57$  Hz, 2 H) 10.52 (br. s., 1 H) 13.13 (s, 1 H).
- 4-70, 3-ciclopentil-N-[5-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 631, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 0.94 - 1.00 (m, 4 H) 1.09 - 1.19 (m, 2 H) 1.39 - 1.50 (m, 2 H) 1.53 - 1.64 (m, 3 H) 1.72 (d,  $J=11.62$  Hz, 2 H) 1.84 (ddd,  $J=13.64, 7.20, 6.95$  Hz, 1 H) 2.10 (s, 3 H) 2.17 - 2.28 (m, 2 H) 2.33 (s, 4 H) 2.88 (s, 4 H) 4.15 (t,  $J=7.58$  Hz, 1 H) 7.67 - 7.72 (m, 2 H) 7.72 - 7.76 (m, 2 H) 7.81 (dd,  $J=5.31, 1.77$  Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.19 - 8.24 (m, 2 H) 8.50 (d,  $J=5.30$  Hz, 1 H).
- 4-71, N-(5-cloro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclohexil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 563, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 0.88- 1.00 (m, 2 H) 1.06 - 1.17 (m, 6 H) 1.55-1.81 (m, 5 H) 2.05 - 2.12 (m, 1H) 2.72 (s, 4 H) 3.13 (m, 1 H) 3.38 (m, 4 H) 3.74 (m, 1 H) 4.28 (t,  $J=7.0$  Hz, 1 H) 7.57 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H) 7.71 (d,  $J=8.5$  Hz, 2 H) 7.79 (d,  $J=8.5$  Hz, 2 H) 8.17 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H).

- 4-72, 2-[3-cloro-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-fenil]-3-ciclopentil-N-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazolo [5,4-b]piridin-2-il]-propionamida: MS M+1 646, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.08-1.19 (m, 2H) 1.39-1.49 (m, 2H) 1.53-1.62 (m, 3H) 1.65-1.75 (m, 2H) 1.76-1.84 (m, 1 H) 2.09-2.20 (m, 1 H) 2.81 (s, 3H) 2.86 (s, 3H) 2.9-3.2 (m, 8H) 3.42-3.9 (m, 6H) 4.05-4.13 (m, 1 H) 4.36-4.47 (m, 2H) 7.09 (d, J=8.43 Hz, 1H) 7.61 (dd, J=8.43 Hz, 1.77 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.94-8.01 (m, 2H).
- 4-73, ácido (S)-4-{4-[2-ciclopentil-1-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoyl)-etil]-bencenosulfonyl}-1- metil-piperazina-2- carboxílico: MS M+1 635, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.17 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 1.45 (dd, J=7.33, 4.80 Hz, 2 H) 1.58 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 1.62 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 1.73 (br. s., 2 H) 1.80 - 1.88 (m, 1 H) 2.18 (s, 1 H) 2.69 (s, 3 H) 2.99 (br. s., 1H) 3.36 (br. s., 2 H) 3.54 (br. s., 1 H) 3.97 (br. s., 1 H) 4.12 - 4.22 (m, 1 H) 7.72 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.79 - 7.84 (m, 2 H) 8.25 - 8.33 (m, 4 H) 8.79 (d, J=6.32 Hz, 1 H) 13.04 (s, 1 H).
- 4-74, 3-ciclopentil-2-[4-((S)-3,4-dimetil-piperazina-1-sulfonyl)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 605, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.92 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 1.10 - 1.20. (m, 3 H) 1.39 - 1.48 (m, 2 H) 1.53 - 1.65 (m, 1 H) 1.66 - 1.75 (m, 2 H) 1.79 - 1.88 (m, 1 H) 1.99 (s, 2 H) 2.00 - 2.07 (m, 1 H) 2.11 - 2.23 (m, 2 H) 2.30 - 2.40 (m, 1 H) 2.66 - 2.74 (m, 1 H) 3.28 - 3.32 (m, 3 H) 3.34 - 3.42 (m, 2 H) 4.15 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.67 - 7.76 (m, 4 H) 8.05 - 8.12 (m, 2 H) 8.23 (s, 2 H) 8.66 - 8.72.(m, 2 H) 12.98 (br. s., 1 H).
- 4-75, 3-ciclopentil-2-[4-((S)-3,4-dimetil-piperazina-1-sulfonyl)-fenil]-N-(5-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-b] piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 613, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.13 (br. s., 2 H) 1.25 (d, J=6.32 Hz, 3 H) 1.44 (d, J=4.55 Hz, 2 H) 1.52 - 1.63 (m, 3 H) 1.74 (d, J=11.37 Hz, 2 H) 1.79 (d, J=5.31 Hz, 1 H) 2.09 - 2.18 (m, 1 H) 2.20 (br. s., 1 H) 2.40 (br. s., 1 H) 2.59 - 2.68 (m, 2 H) 2.74 (d, J=4.55 Hz, 6 H) 3.21 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 3.39 (br. s., 1 H) 3.40 - 3.51 (m, 5 H) 3.66 - 3.74 (m, 4 H) 4.09 - 4.16 (m, 1 H) 6.98 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.75 - 7.81 (m, 2H) 7.88 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 12.57 (s, 1 H).
- 4-76, éster metílico del ácido (S)-4-{4-[2-ciclopentil-1-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoyl)-etil]-bencenosulfonyl}-1- metil-piperazina-2- carboxílico: MS M+1 649, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.13 (br. s., 2 H) 1.18 (t, J=7.07 Hz, 1 H) 1.42 (br. s., 1 H) 1.45 (dd, J=7.20, 4.67 Hz, 1 H) 1.52 - 1.62 (m, 1 H) 1.63 (s, 1 H) 1.70 (br. s., 1 H) 1.72 (d, J=5.31 Hz, 1H) 1.79 - 1.89 (m, 1 H) 2.15 - 2.24 (m, 3 H) 2.34 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 2.87 (br. s., 1 H) 2.92 - 3.00 (m, 2 H) 3.08 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 3.18 (dd, J=6.69, 3.41 Hz, 1 H) 3.27 - 3.33 (m, 2 H) 3.62 (s, 3 H) 4.15 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.71 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.72 - 7.78 (m, 2 H) 8.06 - 8.12 (m, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 8.66 - 8.72 (m, 2 H) 12.97 (s, 1 H).
- 4-77, éster metílico del ácido (R)-4-{4-[2-ciclopentil-1-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoyl)-etil]-bencenosulfonyl}-1- metil-piperazina-2- carboxílico: MS M+1 649, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.17 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.43 (br. s., 1 H) 1.45 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 1.57 (br. s., 2 H) 1.63 (s, 1 H) 1.72 (br. s., 2 H) 1.80 - 1.89 (m, 1 H) 2.15 - 2.24 (m, 4 H) 2.29 - 2.36 (m, 1 H) 2.94 (d, J=7.58 Hz, 3 H) 3.08 (br. s., 1 H) 3.18 (dd, J=6.69, 3.41 Hz, 1 H) 3.29 (s, 4 H) 3.62 (s, 3 H) 4.12 - 4.18 (m, 1 H) 7.66 - 7.72 (m, 2 H) 7.73 - 7.77 (m, 2 H) 8.08 - 8.12 (m, 2 H) 8.23 (s, 2 H) 8.66 - 8.72 (m, 2 H) 12.97 (s, 1 H).
- 4-78, ácido (R)-4-{4-[2-ciclopentil-1-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoyl)-etil]-bencenosulfonyl}-1- metil-piperazina-2- carboxílico: MS M+1 635, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.11 - 1.22 (m, 2 H) 1.45 (dd, J=7.33, 4.80 Hz, 2 H) 1.56 (br. s., 1 H) 1.57 - 1.60 (m, 1 H) 1.60 - 1.65 (m, 1 H) 1.68 - 1.78 (m, 2 H) 1.84 (ddd, J=13.58, 7.07, 6.88 Hz, 1 H) 2.20 (ddd, J=13.52, 7.83, 7.45 Hz, 1 H) 2.75 (s, 3 H) 2.88 (br. s., 1 H) 3.10 (br. s., 1 H) 3.43 (br. s., 2 H) 3.58 (br. s., 1 H) 4.18 (t, J=7.45 Hz, 2 H) 7.73 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.79 - 7.86 (m, 2 H) 8.28 - 8.32 (m, 1 H) 8.33 - 8.40 (m, 39 H) 8.83 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 13.08 (s, 1 H).
- Ejemplo Referencia 4-79**, ácido 2-((R)-3-ciclopentil-2-[4-(2-metoxi-etilsulfamoyl)-fenil]-propionilamino)-benzotiazol-6-carboxílico: MS M+1 533, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.04 - 1.16 (m, 2 H) 1.41 (dd, J=7.07, 4.80 Hz, 1 H) 1.38 (br. s., 1 H) 1.57 (br. s., 1 H) 1.54 (dd, J=6.19, 2.65 Hz, 1 H) 1.63 (br. s., 1 H) 1.60 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 1.72 (br. s., 1 H) 1.68 (dd, J=13.14, 6.32 Hz, 8 H) 2.04 - 2.12 (m, 1 H) 2.07 (s, 3 H) 2.85 (t, J=5.94 Hz, 2 H) 3.13 (s, 3 H) 3.26 (t, J=5.94 Hz, 2 H) 3.60 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=8.34 Hz, 3 H) 7.60 - 7.67 (m, 3 H) 7.99 (d, J=1.52 Hz, 1 H).
- Ejemplo Referencia 4-80**, ácido 2-((R)-3-ciclopentil-2-[4-[(2-metoxi-etil)-metil-sulfamoyl]-fenil]-propionilamino)-benzotiazol-6- carboxílico: MS M+1 547, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1.04 - 1.16 (m, 2 H) 1.35 - 1.47 (m, 2 H) 1.52 - 1.59 (m, 2 H) 1.62 - 1.72 (m, 3 H) 2.05 - 2.15 (m, 1 H) 2.07 (s, 3H) 2.86 (s, 3 H) 3.10 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 3.19 (s, 3 H) 3.41 (t, J=5.56 Hz, 2 H) 3.62 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 4 H) 7.99 (m, H).
- 4-81, (R)-N-(5-cloro-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(2-metoxi-etilsulfamoyl)-fenil]-propionamida: MS M+1 523, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.08 - 1.20 (m, 2 H) 1.38 - 1.48 (m, 2 H) 1.51 - 1.62 (m, 3 H) 1.70 (br. s., 2 H) 1.75 - 1.86 (m, 1 H) 2.10 - 2.20 (m, 1 H) 2.89 (q, J=5.73 Hz, 2 H) 3.09 (s, 3 H) 3.25 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 4.09 (t,

$J=7.58$  Hz, 1 H) 7.58 (dd,  $J=17.18$ , 8.34 Hz, 3 H) 7.69 (t,  $J=5.81$  Hz, 1 H) 7.78 (d,  $J=8.59$  Hz, 2 H) 8.15 (d,  $J=8.34$  Hz, 1 H) 12.95 (s, 1 H).

5 4-82, N-(5-bromo-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-4,7-diaza-spiro[2.5]octano-7-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 619, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 0.44 (d,  $J=10.86$  Hz, 1 H) 0.44 (d,  $J=1.77$  Hz, 1 H) 0.58 (d,  $J=10.86$  Hz, 1 H) 0.58 (d,  $J=1.52$  Hz, 1 H) 1.12 (td,  $J=8.21$ , 4.80 Hz, 2 H) 1.05 - 1.15 (m, 1 H) 1.43 (dd,  $J=7.33$ , 4.80 Hz, 2 H) 1.51 - 1.62 (m, 3 H) 1.69 (dd,  $J=11.49$ , 4.93 Hz, 2 H) 1.82 (t,  $J=13.89$  Hz, 1 H) 1.82 (d,  $J=13.39$  Hz, 1 H) 2.03 (s, 3 H) 2.17 (ddd,  $J=13.33$ , 7.58, 7.39 Hz, 1 H) 2.73 (s, 2 H) 2.79 (d,  $J=5.56$  Hz, 2 H) 2.77 (br. s., 1 H) 2.90 (d,  $J=5.81$  Hz, 2 H) 4.11 (t,  $J=7.58$  Hz, 1 H) 7.68 (d,  $J=2.78$  Hz, 2 H) 7.66 (d,  $J=2.78$  Hz, 1 H) 7.71 - 7.75 (m, 2 H) 8.04 (d,  $J=8.59$  Hz, 1 H).

10 4-83, 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-4,7-diaza-spiro[2.5]octano-7-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo [5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 617, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 0.44 (d,  $J=10.86$  Hz, 1 H) 0.44 (d,  $J=1.77$  Hz, 1 H) 0.58 (d,  $J=10.86$  Hz, 1 H) 0.58 (d,  $J=1.52$  Hz, 1 H) 1.12 (td,  $J=8.21$ , 4.80 Hz, 2 H) 1.05 - 1.15 (m, 1 H) 1.43 (dd,  $J=7.33$ , 4.80 Hz, 2 H) 1.51 - 1.62 (m, 3 H) 1.69 (dd,  $J=11.49$ , 4.93 Hz, 2 H) 1.82 (t,  $J=13.89$  Hz, 1 H) 1.82 (d,  $J=13.39$  Hz, 1 H) 1.99 (s, 1 H) 2.17 (ddd,  $J=13.33$ , 7.58, 7.39 Hz, 1 H) 2.73 (s, 2 H) 2.79 (d,  $J=5.56$  Hz, 2 H) 2.77 (br. s., 1 H) 15 2.90 (d,  $J=5.81$  Hz, 2 H) 4.11 (t,  $J=7.58$  Hz, 1 H) 7.68 (d,  $J=2.78$  Hz, 2 H) 7.66 (d,  $J=2.78$  Hz, 1 H) 7.71 - 7.75 (m, 2 H) 8.04 (d,  $J=8.59$  Hz, 1 H).

20 4-84, 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-4,7-diaza-spiro[2.5]octano-7-sulfonil)-fenil]-N-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-propionamida: MS M+1 638, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 0.70-1.2 (m, 6H) 1.38-1.49 (m, 2H) 1.52-1.63 (m, 3H) 1.67-1.83 (m, 3H) 2.11-2.21 (m, 1 H) 2.85 (s, 3H) 3.12-3.64 (m, 4H) 4.05-4.15 (m, 1 H) 4.36-4.46 (m, 2H) 7.09 (d,  $J=9.09$  Hz, 1H) 7.66-7.72 (m, 2H) 7.96 (d,  $J=9.09$  Hz, 1 H).

25 4-85, (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-4,7-diaza-spiro[2.5]octano-7-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 617, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 0.41-0.46 (m, 2H) 0.55-0.60 (m, 2H) 1.38-1.48 (m, 3H) 1.54-1.63 (m, 3H) 1.67-1.75 (m, 3H) 1.80-1.88 (m, 1 H) 2.12 (s, 3H) 2.14-2.24 (m, 1 H) 2.73 (s, 2H) 2.77-2.80 (m, 2H) 2.88-2.94 (m, 2H) 4.12-4.18 (m, 1 H) 7.67-7.72 (m, 2H) 7.74-7.78 (m, 2H) 8.08-8.12 (m, 2H) 8.23 (s, 2H) 8.68-8.72 (m, 2H).

30 4-86, 3-ciclopentil-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-(3,3,4-trimetil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 619, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.17 (br. s., 2 H) 1.30 (d,  $J=7.58$  Hz, 6 H) 1.45 (d,  $J=2.53$  Hz, 2 H) 1.59 (br. s., 3 H) 1.74 (br. s., 2 H) 1.83 (br. s., 1 H) 2.19 (br. s., 1 H) 2.41 (br. s., 2 H) 2.67 (br. s., 3 H) 3.33 - 3.44 (m, 2 H) 3.63 (br. s., 4 H) 4.18 (br. s., 1 H) 7.72 - 7.83 (m, 4 H) 8.22 - 8.33 (m, 4 H) 8.77 (d,  $J=5.05$  Hz, 2 H) 9.47 (br. s., 1 H) 13.04 (s, 1H).

**Ejemplo Referencia 4-87**, -2-(4-butirilsulfamoil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metoxi tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 531, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 0.75 (t,  $J=7.45$  Hz, 4 H) 1.13 (s, 3 H) 1.36 - 1.47 (m, 5 H) 1.52 - 1.63 (m, 5 H) 1.76 (ddd,  $J=13.52$ , 6.95, 6.82 Hz, 5 H) 1.82 (s, 1 H) 1.85 (t,  $J=7.33$  Hz, 4 H) 2.09 (ddd,  $J=13.26$ , 7.71, 7.58 Hz, 2 H) 3.87 - 3.93 (m, 6 H) 6.84 (d,  $J=8.84$  Hz, 2 H) 7.33 - 7.36 (m, 3 H) 7.63 - 7.67 (m, 3 H).

35 4-88, 3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-[4-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-piperazina-1-sulfonil]-fenil]-propionamida: MS M+1 655, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.23 (br. s., 5 H) 1.41 (br. s., 4 H) 1.55 (br. s., 3 H) 1.70 (br. s., 2 H) 2.44 (br. s., 6 H) 2.84 (br. s., 4 H) 3.07 (s, 2 H) 3.24 (br. s., 4 H) 3.90 (s, 3 H) 4.05 (s, 2 H) 6.91 (s, 1 H) 7.70 (d,  $J=14.15$  Hz, 4 H) 8.02 (s, 1 H) 12.63 (s, 1 H).

40 4-89, 3-ciclopentil-2-[4-[4-(isopropilcarbamoil-metil)-piperazina-1-sulfonil]-fenil]-N-(5-metoxi-tiazolo [5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 629, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 0.95 (d,  $J=6.57$  Hz, 6 H) 1.11 (d,  $J=3.54$  Hz, 1 H) 1.44 (dd,  $J=7.20$ , 4.67 Hz, 2 H) 1.51 - 1.63 (m, 4 H) 1.68 - 1.76 (m, 2 H) 2.13 - 2.20 (m, 1 H) 2.45 (br. s., 2 H) 2.46 (d,  $J=4.55$  Hz, 3 H) 2.83 (s, 2 H) 2.93 (br. s., 4 H) 3.80 (dd,  $J=14.65$ , 6.82 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.09 (d,  $J=14.91$  Hz, 1 H) 6.90 (d,  $J=8.84$  Hz, 1 H) 7.37 (d,  $J=8.08$  Hz, 1 H) 7.65 - 7.69 (m, 2 H) 7.72 - 7.76 (m, 2 H) 8.02 (d,  $J=8.84$  Hz, 1 H) 12.66 (br. s., 1 H).

45 Ácido 1-{4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperidina-4- carboxílico: MS M+1 573, 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1.05 - 1.16 (m, 2 H) 1.36 - 1.47 (m, 2 H) 1.49 - 1.61 (m, 5 H) 1.66 - 1.72 (m, 3 H) 1.75 (s, 1 H) 1.78 - 1.80 (m, 1 H) 1.92 - 2.02 (m, 1 H) 2.08 - 2.18 (m, 1 H) 2.40 (t,  $J=9.85$  Hz, 2 H) 3.35 (d,  $J=11.37$  Hz, 2 H) 3.82 - 3.92 (m, 4 H) 6.74 (d,  $J=8.59$  Hz, 1 H) 7.59 - 7.67 (m, 4 H) 7.79 (d,  $J=8.84$  Hz, 1 H).

50 4-90, ácido 1-{4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperidina-3-carboxílico: MS M+1 573, 1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1.08 (br. s., 2 H) 1.18 (t,  $J=7.20$  Hz, 1 H) 1.42 (br. s., 3 H) 1.54 (br. s., 2 H) 1.66 (d,  $J=14.15$  Hz, 2 H) 1.61 (d,  $J=7.83$  Hz, 2 H) 1.78 (br. s., 1 H) 1.83 (dd,  $J=13.26$ , 6.69 Hz, 1 H) 1.89 - 2.00 (m, 1 H) 2.23 (d,  $J=6.32$  Hz, 1 H) 2.65 (br. s., 2 H) 2.77 (br. s., 1 H) 3.41 (s, 1 H) 3.78 (d,  $J=6.06$  Hz, 2 H) 3.91 (s, 4 H) 6.71 (dd,  $J=8.72$ , 3.41 Hz, 1 H) 7.55 (t,  $J=7.45$  Hz, 2 H) 7.65 (dd,  $J=8.21$ , 4.93 Hz, 1 H) 7.71 (br. s., 2 H).



- 4-91, ácido ((S)-1-{4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-pirrolidin-2-il)-acético: MS M+1 573, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.09 (br. s., 2 H) 1.39 (br. s., 4 H) 1.54 (br. s., 4 H) 1.70 (br. s., 4 H) 2.11 (br. s., 2 H) 3.05 (br. s., 1 H) 3.26 (br. s., 3 H) 3.85 (s, 5 H) 6.71 (s, 1 H) 7.63 (s, 2 H) 7.70 (s, 2 H) 7.75 (s, 1 H).
- 5 4-92, ácido 4-{4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperazina-2-carboxílico: MS M+1 574, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.05 - 1.17 (m, 1 H) 1.11 (d, J=4.29 Hz, 1 H) 1.42 (dd, J=7.07, 4.80 Hz, 2 H) 1.51 - 1.63 (m, 3 H) 1.70 (dd, J=12.88, 6.57 Hz, 3 H) 1.88 (t, J=10.74 Hz, 1 H) 2.02 - 2.14 (m, 2 H) 2.58 (t, J=11.75 Hz, 1 H) 2.76 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 2.89 (d, J=11.87 Hz, 1 H) 3.63 (d, J=10.11 Hz, 1 H) 3.81 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 6.68 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.57 - 7.66 (m, 4 H) 7.71 (d, J=8.08 Hz, 1 H).
- 10 4-93, ácido 1-{4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-4-metil-piperazina-2-carboxílico: MS M+1 588, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.14 (br. s., 2 H) 1.43 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 1.60 1.57 (t, J=7.58 Hz, 3 H) 1.78 (dd, J=13.77, 6.95 Hz, 3 H) 2.15 (d, J=13.64 Hz, 2 H) 3.91 (s, 5H) 4.08 -4.19 (m, 2 H) 4.45 (br. s., 2 H) 6.91 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.81 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 8.03 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 12.72 (s, 1 H).
- 15 4-94, ácido 1-{4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperazina-2-carboxílico: MS M+1 574, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.08 - 1.19 (m, 2 H) 1.13 (dd, J=11.24, 5.43 Hz, 2 H) 1.44 (dd, J=7.20, 4.67 Hz, 2 H) 1.51 - 1.63 (m, 3 H) 1.73 (td, J=14.21, 6.95 Hz, 3 H) 2.15 (d, J=12.88 Hz, 1 H) 2.42 (td, J=11.94, 3.41 Hz, 1 H) 2.68 (dd, J=12.13, 4.29 Hz, 1 H) 2.83 (d, J=11.12 Hz, 1 H) 3.38 (br. s., 2 H) 3.52 (s, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.07 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 4.30 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 8.02 (d, J=8.59 Hz, 1 H). EC<sub>50</sub> en ensayo de enzima primario 9.3 $\mu$ M
- 20 4-95, ácido 1-{4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-pirrolidina-3-carboxílico: MS M+1 559, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.10 (br. s., 3 H) 1.43 (br. s., 3 H) 1.54 (br. s., 3 H) 1.73 (s, 5 H) 2.13 (br. s., 1 H) 3.07 (s, 2 H) 3.21 (s, 2 H) 3.87 (s, 4 H) 3.96 (br. s., 1 H) 6.79 (s, 1 H) 7.61 (s, 2 H) 7.71 (s, 2 H) 7.85 (s, 1 H).
- 25 4-96, ácido 4-{4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-1-metil-piperazina-2-carboxílico: MS M+1 588, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.07 - 1.19 (m, 2 H) 1.44 (dd, J=7.33, 4.80 Hz, 2 H) 1.58 (dq, J=15.22, 7.64 Hz, 2 H) 1.56 (br. s., 2 H) 1.70 (dd, J=6.82, 4.55 Hz, 2 H) 1.81 (ddd, J=13.58, 7.07, 6.88 Hz, 1 H) 2.16 (ddd, J=13.26, 7.71, 7.58 Hz, 1 H) 2.31 (s, 3 H) 2.42 (t, J=8.21 Hz, 1 H) 2.75 (t, J=8.08 Hz, 1 H) 2.83 (dd, J=10.86, 7.83 Hz, 1 H) 2.98 - 3.10 (m, 3 H) 3.19 (d, J=11.12 Hz, 1 H) 3.91 (t, 3 H) 4.10 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.66 - 7.71 (m, 2 H) 7.73 - 7.78 (m, 2 H) 8.03 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 12.68 (s, 1 H).
- 30 4-97, ácido {2-[3-ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-propionilamino]-tiazolo[5,4-b]piridin-5-iloxi}-acético: MS M+1 561, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.03 (t, J=7.07 Hz, 6 H) 1.07 - 1.18 (m, 2 H) 1.43 (dd, J=7.20, 4.67 Hz, 2 H) 1.56 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.69 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 1.79 (ddd, J=13.58, 7.07, 6.88 Hz, 1 H) 2.15 (dd, J=7.20, 5.43 Hz, 1 H) 3.14 (q, J=7.07 Hz, 4 H) 4.07 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 4.88 (s, 2 H) 6.99 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.78 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 8.06 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 12.68 (br. s., 1 H).
- 35 4-98, N-(5-carbamoilmetoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-propionamida: MS M+1 560, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.03 (t, J=7.20 Hz, 6 H) 1.12 (d, J=11.62 Hz, 2 H) 1.43 (dd, J=7.07, 4.80 Hz, 2 H) 1.59 (br. s., 1 H) 1.57 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 1.70 (br. s., 2 H) 1.79 (ddd, J=13.58, 7.07, 6.88 Hz, 1 H) 2.13 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 3.14 (q, J=7.07 Hz, 4 H) 4.07 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 4.71 (s, 2 H) 6.99 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.18 - 7.27 (m, 1 H) 7.50 (br. s., 1 H) 7.61 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.78 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 8.06 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 12.68 (s, 1 H).
- 40 4-99, ácido 3-(4-{4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonilamino}-piperidin-1-il)-propiónico: MS M+1 617
- 45 4-100, ácido (R)-1-{4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperidina-2-carboxílico: MS M+1 573, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.06 (br. s., 4 H) 1.23 (br. s., 2 H) 1.38 (br. s., 5 H) 1.70 (br. s., 4 H) 2.06 (br. s., 3 H) 3.45 (br. s., 1H) 3.87 (s, 5 H) 4.05 (br. s., 1 H) 6.77 (br. s., 1 H) 7.50 (s, 3 H) 7.82 (br. s., 3 H).
- 50 4-101, ácido (S)-1-{4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperidina-2-carboxílico: MS M+1 573, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 1.08 (br. s., 3 H) 1.22 (br. s., 2 H) 1.35 (br. s., 5 H) 1.55 (br. s., 4 H) 1.69 (br. s., 4 H) 2.09 (br. s., 3 H) 3.87 (s, 4 H) 4.05 (br. s., 1 H) 6.78 (br. s., 1 H) 7.50 (s, 2 H) 7.81 (br. s., 3 H).

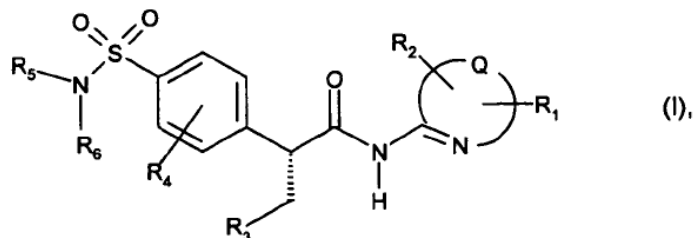
- 4-102, ácido 3-(4-{4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperazin-1-il)-propiónico: MS M+1 602, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.11 (br. s., 3 H) 1.55 (br. s., 4 H) 1.71 (br. s., 4 H) 2.09 - 2.20 (m, 4 H) 2.38 (br. s., 4 H) 2.84 (br. s., 4 H) 3.86 (s, 5 H) 6.76 (s, 1H) 7.64 (s, 5 H) 7.79 (s, 1 H).
- 5 4-103, ácido 4-(4-{4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperazin-1-il)-4-oxo- butírico: MS M+1 630, 1H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1.09 (td, J=8.46, 3.54 Hz, 2 H) 1.36 - 1.46 (m, 2 H) 1.50 - 1.61 (m, 3 H) 1.63 - 1.72 (m, 3 H) 2.11 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 2.37 (t, J=7.07 Hz, 2 H) 2.91 (s, 4 H) 3.49 (s, 6 H) 3.68 - 3.79 (m, 3 H) 3.84 (s, 4 H) 6.64 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 5 H)
- 10 4-104, 3-ciclopentil-2-[4-((S)-3-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 599, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.10 - 1.20 (m, 5 H) 1.23 (br. s., 1 H) 1.40 - 1.50 (m, 2 H) 1.52 - 1.63 (m, 3 H) 1.76 (br. s., 3 H) 2.13 - 2.18 (m, 1 H) 2.20 (s, 1 H) 2.32 - 2.42 (m, 1 H) 3.10 (br. s., 1 H) 3.30 - 3.40 (m, 2 H) 3.44 - 3.51 (m, 4 H) 3.65 (br. s., 12 H) 3.70 (d, J=4.80 Hz, 4 H) 3.72 (br. s., 1 H) 4.13 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 6.98 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.69 - 7.74 (m, 2 H) 7.76 - 7.81 (m, 2 H) 7.88 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 12.57 (s, 1 H).
- 15 4-105, 3-ciclopentil-2-[4-((S)-3-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 591, 1H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1.14 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 1.15 - 1.24 (m, 4 H) 1.46 (dd, J=7.20, 4.67 Hz, 2 H) 1.58 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 1.63 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 1.71 (br. s., 1 H) 1.74 (d, J=4.55 Hz, 1 H) 1.83 (dd, J=13.52, 1.64 Hz, 1 H) 2.15 - 2.25 (m, 1 H) 2.44 (br. s., 1 H) 3.09 (br. s., 1 H) 3.33 (br. s., 1 H) 3.39 (br. s., 1 H) 3.60 - 3.71 (m, 3 H) 4.25 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.71 - 7.77 (m, 2 H) 7.77 - 7.83 (m, 2 H) 8.33 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.39 - 8.45 (m, 1 H) 8.52 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 8.90 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 13.20 (s, 1 H).
- 20 4-106, 3-ciclopentil-N-[5-(2-metoxi-etilamino)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 573, 1H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1.09 - 1.20 (m, 2 H) 1.39 - 1.49 (m, 2 H) 1.59 (qd, J=7.62, 7.45 Hz, 3 H) 1.68 - 1.79 (m, 3 H) 2.11 - 2.21 (m, 1 H) 3.08 (d, J=4.80 Hz, 4 H) 3.22 (s, 4 H) 3.27 (s, 3 H) 3.41 - 3.49 (m, 4 H) 4.09 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 6.63 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.67 - 7.74 (m, 3 H) 7.76 - 7.81 (m, 2 H) 8.52 (s, 2 H) 12.41 (s, 1 H).
- 25 4-107, 3-ciclopentil-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-vinil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 526, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1.06 (s, 2 H) 1.35 (dd, J=7.07, 4.80 Hz, 2 H) 1.43 - 1.54 (m, 3 H) 1.65 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 1.68 - 1.76 (m, 1 H) 2.07 (s, 1 H) 2.99 (d, J=4.80 Hz, 4 H) 3.09 (s, 4 H) 4.06 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 5.40 (dd, J=10.99, 1.39 Hz, 1 H) 6.14 (dd, J=17.43, 1.26 Hz, 1 H) 6.80 (dd, J=17.43, 10.86 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.61 - 7.67 (m, 2 H) 7.67 - 7.72 (m, 2 H) 7.97 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.42 (s, 2 H) 12.79 (s, 1 H).
- 30 4-108, 3-ciclopentil-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 577, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.17 (br. s., 2 H) 1.46 (br. s., 2 H) 1.58 (d, J=5.81 Hz, 3 H) 1.74 (br. s., 2 H) 1.84 (br. s., 1 H) 2.20 (br. s., 1 H) 3.13 (br. s., 7 H) 4.23 (br. s., 1 H) 7.73 - 7.84 (m, 4 H) 8.27 - 8.36 (m, 1 H) 8.41 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.48 (br. s., 2 H) 8.88 (d, J=5.05 Hz, 4 H) 13.16 (br. s., 1 H).
- 35 4-109, 3-ciclopentil-N-(5-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 585, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1.09 - 1.20 (m, 2 H) 1.45 (dd, J=7.07, 4.55 Hz, 2 H) 1.52 - 1.63 (m, 3 H) 1.77 (dd, J=13.52, 6.69 Hz, 3H) 2.11-2.21 (m, 1 H) 3.12 (s, 4 H) 3.16 (s, 4 H) 3.42 - 3.50 (m, 4 H) 3.65 - 3.74 (m, 4 H) 4.14 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 6.98 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.69 - 7.75 (m, 2 H) 7.76 - 7.81 (m, 2 H) 7.89 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.91 (s, 2 H) 12.59 (s, 1 H).
- 40 4-110, 3-ciclopentil-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 585, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.09 - 1.20 (m, 1 H) 1.14 (dd, J=14.78, 3.92 Hz, 1 H) 1.45 (dd, J=7.33, 4.80 Hz, 2 H) 1.52 - 1.63 (m, 1 H)-1.58 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 1.76 (ddd, J=19.26, 7.01, 6.82 Hz, 3 H) 2.16 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 3.14 (d, J=11.37 Hz, 11 H) 3.78 (br. s., 1 H) 3.76 (d, J=5.31 Hz, 3 H) 4.17 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.06 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.70 - 7.75 (m, 2 H) 7.75 - 7.81 (m, 2 H) 7.94 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 9.05 (br. s., 1 H) 9.25 (br. s., 2 H) 12.66 (s, 1 H).
- 45 4-111, 3-ciclopentil-N-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida: MS M+1 599, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.09 - 1.21 (m, 2 H) 1.45 (dd, J=7.20, 4.67 Hz, 2 H) 1.52 - 1.63 (m, 3 H) 1.76 (td, J=13.89, 6.82 Hz, 2 H) 1.75 (d, J=6.57 Hz, 1 H) 2.15 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 2.80 (d, J=4.55 Hz, 3 H) 3.13 (br. s., 9 H) 3.28 (br. s., 2 H) 3.47 (br. s., 2 H) 4.37 (br. s., 2 H) 7.09 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.69 - 7.75 (m, 2 H) 7.75 - 7.81 (m, 2 H) 7.95 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 9.01 (br. s., 2 H) 10.85 (br. s., 1 H) 12.66 (s, 1 H).
- 50 4-112, 3-ciclopentil-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-3-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 577, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1.10 - 1.22 (m, 2 H) 1.45 (dd, J=7.33, 4.80 Hz, 2 H) 1.60 (td, J=15.22, 7.20 Hz, 3 H) 1.68 - 1.79 (m, 2 H) 1.79 - 1.86 (m, 1 H) 2.20 (ddd, J=13.20, 7.96, 7.64 Hz, 1 H) 2.67 - 2.74 (m, 4 H) 2.77 (d, J=4.80 Hz, 4 H) 4.14 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.08, 4.80 Hz, 1 H) 7.71 (q, J=8.76 Hz, 4 H) 8.13 - 8.22 (m, 2 H) 8.48 (dt, J=8.08, 2.02 Hz, 1 H) 8.63 (dd, J=4.67, 1.64 Hz, 1 H) 9.30 (d, J=2.27 Hz, 1 H).

## ES 2 400 962 T3

- 5 4-113, 3-ciclopentil-2-[4-(4,7-diaza-spiro[2.5]octano-7-sulfonyl)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS M+1 603, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.43 (d, J=7.33 Hz, 3 H) 1.16 (br. s., 2 H) 1.24 (s, 1 H) 1.45 (dd, J=7.33, 4.55 Hz, 2 H) 1.53 - 1.65 (m, 3 H) 1.73 (br. s., 2 H) 1.82 (ddd, J=13.58, 7.07, 6.88 Hz, 1 H) 2.18 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 2.63 - 2.71 (m, 2 H) 2.72 = 2.83 (m, 4 H) 4.08 - 4.16 (m, 1 H) 7.65 - 7.74 (m, 3 H) 7.70 (d, J=5.31 Hz, 3 H) 8.10 (d, J=6.32 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 8.70 (d, J=6.06 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=3.03 Hz, 1 H).
- 10 4-114, 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-fenil]-N-(5-trifluorometil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: MS MH<sup>+</sup> = 582, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1.15-1.30 (m, 2 H) 1.45-1.55 (m, 2 H) 1.58-1.68 (m, 3 H) 1.73 - 1.83 (m, 2 H) 1.88-1.94(m, 1H) 2.19 - 2.30 (m, 1 H) 2.60-2.70 (m, 2H) 2.79 (s, 3 H) 3.12-3.33 (m, 2 H) 3.46 (s, 2 H) 3.81-3.87 (m, 2 H) 4.28 (t, J=7.8 Hz, 1H) 7.80 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.86 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 8.04 (d, J=8.4 Hz, 1H) 8.40 (d, J=8.4 Hz, 1H) 10.26 (amplitud s, 1 H)
- 15 4-115, 3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-fenil]-N-[5-(tetrahidropiran-4-ilamino)-tiazolo [5,4-b]piridin-2-il]-propionamida MS MH<sup>+</sup> = 613, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.15 (br. s., 2 H) 1.37 - 1.48 (m, 4 H) 1.57 (br. s., 3H) 1.78 (d, J=17.18 Hz, 1 H) 1.77 (d, J=6.06 Hz, 2 H) 1.88 (br. s., 2 H) 2.16 (d, J=12.88 Hz, 1 H) 2.76 (s, 3 H) 3.15 (br. s., 2 H) 3.43 (t, J=11.24 Hz, 5H) 3.40 (br. s., 1 H) 3.88 (br. s., 4 H) 4.03 - 4.12 (m, 1H) 6.58 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 7.68 (s, 1 H) 7.76 - 7.81 (m, 2 H) 12.40 (s, 1 H)
- 20 4-116, 3-ciclopentil-N-[5-(4-dimetilamino-fenil)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-fenil]-propionamida MS MH<sup>+</sup> = 633, 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.16 (br. s., 2 H) 1.45 (dd, J=7.45, 4.93 Hz, 2 H) 1.60 (d, J=8.08 Hz, 3 H) 1.75 (br. s., 1 H) 1.73 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 1.84 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 2.18 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 2.76 (s, 3 H) 2.98 (s, 6 H) 3.15 (br. s., 2H) 3.45 (br. s., 4 H) 3.80 (br. s., 2 H) 4.16 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=9.09 Hz, 2 H) 7.72 - 7.82 (m, 4 H) 7.97 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 7.92 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 12.80 (s, 1 H)
- 25 4-117, ácido 4-(2-{3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-fenil]-propionilamino}-tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)-benzoico MS MH<sup>+</sup> = 634, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.14 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 1.37 -1.48 (m, 1 H) 1.43 (dd, J=7.33, 4.55 Hz, 2 H) 1.62 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 1.56 (d, J=2.53 Hz, 2 H) 1.68 - 1.79 (m, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 2.16 (dd, J=7.33, 5.81 Hz, 1 H) 2.32 (t, J=4.17 Hz, 4 H) 2.87 (br. s., 4 H) 3.91 (br. s., 1 H) 7.67 (s, 4H)7.94(d, J=8.34Hz,3H) 7.90(s, 1 H) 8.01 - 8.07 (m, 2 H)

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



5 en la cual Q, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen los significados que conducen a un compuesto seleccionado del grupo, que consiste de los compuestos

(R)-3-ciclopentil-N-isoquinolin-1-il-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-N-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-quinolin-2-il-propionamida,

10 Éster terbutílico del ácido 2-[(R)-3-ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-propionilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5- carboxílico ,

(R)-3-ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-N-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-N-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-N-(1H-indazol-3-il)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

(R)-N-(5-bromo-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

15 (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-fenoxi-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-propionamida,

(R)-N-(5-cloro-tiazolo [5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

Ácido (2-[(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino]-tiazolo [5,4-b] piridin-5-iloxi)-acético,

(R)-3-ciclopentil-N-(5-fluoro-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

20 (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-vinil-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-N-(5-etil-tiazolo [5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-morfolin-4-il-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)- propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-3-il-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-fenil-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-propionamida,

25 (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-3-trifluorometil-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metoxi-etoxi)-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il]-2-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

30 Ácido 4-(2-[(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino]-tiazolo [5,4-b] piridin-5- iloxi)-butírico,

- (R)-3-ciclopentil-N-[5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-2-[4-(4-metil-piperazina-1- sulfonil)-fenil]-propionamida,
- Ácido 3-(2-[(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino]-tiazolo [5,4-b] piridin-5- iloxi)-2,2-dimetil- propiónico,
- 5 (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazolo [5,4-b] piridin- 2-il]-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piperidin-1-il-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-propionamida,
- (2-metoxi-etil)-metil-amida del ácido 2-[(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino]-tiazolo [5,4-b] piridina-5- carboxílico,
- 10 (R)-3-ciclopentil-N-[5-((2R, 6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-[5-(2-metil-piridin-4-il)-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il]-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-N-(5-etinil-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,
- 15 (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-pirimidin-5-il-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-propionamida,
- (2-metoxi-etil)-amida del ácido 2-[(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino]-tiazolo [5,4-b] piridina-5- carboxílico,
- Dimetilamida del ácido 2-[(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino]-tiazolo [5,4-b] piridina-5- carboxílico,
- 20 (R)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etoxi)-tiazolo [5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-fenil]- propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-[5-(morfolina-4-carbonil)-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il]-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-N-(5-isopropoxi-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-2-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,
- 25 (R)-N-(5-benzil-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,
- (R)-N-(5-amino-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metoxi-etilamino)-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il]-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,
- (R)-2-[3-cloro-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-cloro-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-3-ciclopentilpropionamida,
- 30 (R)-N-(5-bromo-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-3-trifluorometilfenil]-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-3-trifluorometil-fenil]-N-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-propionamida,
- (R)-2-[3-cloro-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-3-ciclopentil-N-(5-piridin-4-il-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-propionamida,
- 35 (R)-3-ciclopentil-N-[5-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,
- (R)-N-(5-cloro-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-3-ciclohexil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

- (R)-2-[3-cloro-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-3-ciclopentil-N-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il]-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-2-[4-((S)-3,4-dimetil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-propionamida,
- 5 (R)-3-ciclopentil-2-[4-((S)-3,4-dimetil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-morfolin-4-il-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-propionamida,
- Éster metílico del ácido (R)-4-{4-[2-ciclopentil-1-(5-piridin-4-il-tiazolo [5,4-b] piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-1- metilpiperazina-2- carboxílico,
- 10 Ácido (R)-4-{4-[2-ciclopentil-1-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-1-metilpiperazina-2- carboxílico,
- (R)-N-(5-cloro-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(2-metoxi-etilsulfamoil)-fenil]-propionamida,
- (R)-N-(5-bromo-tiazolo [5,4-b] piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-4,7-diaza-spiro[2.5]octano-7-sulfonil)- fenil]-propionamida,
- 15 (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-4,7-diaza-spiro[2.5]octano-7-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-4,7-diaza-spiro[2.5]octano-7-sulfonil)-fenil]-N-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazolo[ 5,4-b]piridin-2-il]-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-4,7-diaza-spiro[2.5]octano-7-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,
- 20 (R)-3-ciclopentil-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-(3,3,4-trimetil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]- propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-[4-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-piperazina-1-sulfonil]- fenil]-propionamida,
- (R)-3-ciclopentil-2-{4-[4-(isopropilcarbamoil-metil)-piperazina-1-sulfonil]-fenil}-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4- b]piridin-2-il)-propionamida,
- 25 Ácido 1-{4-[(R)-2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperidina-4-carboxílico,
- Ácido 1-{4-[(R)-2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperidina-3-carboxílico,
- 30 Ácido 4-{4-[(R)-2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperazina-2-carboxílico,
- Ácido 1-{4-[(R)-2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-4-metil-piperazina-2-carboxílico,
- Ácido 1-{4-[(R)-2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperazina-2-carboxílico,
- 35 Ácido 1-{4-[(R)-2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-pirrolidina-3-carboxílico,
- ácido 4-{4-[(R)-2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-1-metil-piperazina-2-carboxílico,
- Ácido {2-[(R)-3-ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-propionilamino]-tiazolo[5,4-b]piridin-5-iloxi}- acético,
- 40 (R)-N-(5-carbamoilmetoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-ciclopentil-2-(4-dietilsulfamoil-fenil)-propionamida,

Ácido 3-(4-{4-[(R)-2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonilamino}-piperidin-1-il)-propiónico,

Ácido (R)-1-{4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperidina-2-carboxílico,

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

Ácido 4-(4-{4-[(R)-2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencenosulfonil}-piperazin-1-il)-4-oxo-butírico,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-((S)-3-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

10 (R)-3-ciclopentil-2-[4-((S)-3-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metoxi-etilamino)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-vinil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-N-(5-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

15 (R)-3-ciclopentil-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-N-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-3-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4,7-diaza-spiro[2.5]octano-7-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

20 (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-trifluorometil-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-[5-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-propionamida,

(R)-3-ciclopentil-N-[5-(4-dimetilamino-fenil)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionamida y

25 Ácido 4-(2-((R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionilamino)-tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)-benzoico,

en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.

30 **2.** Un compuesto como se define en la reivindicación 1 de la fórmula 1, el cual es la (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-piridin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.

**3.** Un compuesto como se define en la reivindicación 1 de la fórmula 1, el cual es la (R)-3-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-N-(5-morfolin-4-il-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.

35 **4.** Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 de la fórmula I, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, para utilizar como un medicamento.

**5.** Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 de la fórmula I, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, para utilizar en el tratamiento de tolerancia alterada a la glucosa, diabetes tipo 2 u obesidad.

- 6.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 de la fórmula I, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 7.** Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 6, para utilizar como un medicamento.
- 5 **8.** Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 6, para utilizar en el tratamiento de tolerancia alterada a la glucosa, diabetes tipo 2 u obesidad.
- 9.** Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente terapéutico.
- 10 **10.** El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 de la fórmula I, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tolerancia alterada a la glucosa, diabetes tipo 2 u obesidad.