



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-98541

SOLICITUD DE PAENTE DE
INVENCION

TITULO. DERIVADOS DE SULFONAMIDA TIAZOLPIRIDINA COMO
ACTIVADORES DE GLUCOCINASA UTILES EN EL TRATAMIENTO DE
DIABETES DE TIPO 2

SOLICITANTE NOVARTIS AG

DIRECCIÓN. Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 29 de septiembre de 2000

P2006/000202

5-55

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

02-11-06

SOLICITUD DE

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)Nombre NOVARTIS AGDirección Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel,
SuizaNacionalidad o Domicilio SUIZALugar de Constitución SUIZA

Teléfono _____

Fax _____

E-mail _____

IDENTIFICACIÓN

C C



NIT



C E



Otro



Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre CARLOS R. OLARTEDirección World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A 37 Piso 10Teléfono 601 7700 Fax 601 7799E-mail office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C C



NIT



C E



Otro



Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74 295INVENTOR (ES)
(72)Nombre VER PAGINA ADJUNTADirección VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP2005/003456Fecha Abril 1, 2005Publicación Internacional No WO 2005/095418Fecha Octubre 13, 2005

6

Título (54) DERIVADOS DE SULFONAMIDA-TIAZOLPIRIDINA COMO
ACTIVADORES DE GLUCOCINASA ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES DE
TIPO 2Clasificación Internacional (51) C07D 513/04, A61K 31/429

Prioridad

SI



N



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 2, 2004

(31) Número de Solicitud

60/559 184

9

Comprobante de pago No 06 - 74,977Fecha Septiembre 28, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica

☒

Poderes si fuere el caso

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante

☐

Declaraciones

☒

Copia de la solicitud Internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA

☐

De ser el caso copia del contrato de acceso

☐

De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas

☐

De ser el caso certificado de depósito del material biológico

☐

Arte final 12 x 12

☐

De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional

☒

Otros Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

FIRMA

C C 79.782.747 Btá T P 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/003456**GREGORY RAYMOND BEBERNITZ**

24 Lanes End, Stow, MA 01775

Estados Unidos de America

Nacionalidad Estadounidense

RAMESH CHANDRA GUPTA

2, Sarathi Apt , Opp Gurudwara,

Kalyan Nagar, Maninagar, Ahmedabad 380008

India

Nacionalidad India

VIKRANT VIJAYKUMAR JAGTAP

Sector 3A, Plot No 44/1,

Gandhinagar 382007,

India

Nacionalidad India

**APPAJI BABURAO MANDHARE**

26, Ambika Bhavan, Behind Uma Traders,

Paldi Char Rasta, Ahmedabad 380007

India

Nacionalidad India

DAVINDER TULI

431/2 Sector 6A,

Gandhinagar 382007

India

Nacionalidad India



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 74,977
FECHA SEPTIEMBRE 28 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-098541-00000-0000
Fec 2006-09-29 16:55:09 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYH
EIN 378 PASNACIONALI
427 111 OBSERVACION



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
CLARTE RAISBEER	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00 10 6	56710006	27 09/2006	3,048,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	5000 -0 -0	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL	463,000 00

SOL CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE _____

REC'DO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R Olarte y/o J Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

- 1 En esta fecha, dia 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Publico certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Sulza, y del Sr Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con direccion comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparacion
- 2 Además, yo, el Notario Publico, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG
- 3 Ademas, yo, el Notario Publico certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, esta actualmente vigente y que los propositos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propositos corporativos



[Handwritten signature]

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Código 374 1993 Minjust

6

4 Además, yo, el Notario Publico, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representacion es legal

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibicion de los siguientes documentos auténticos

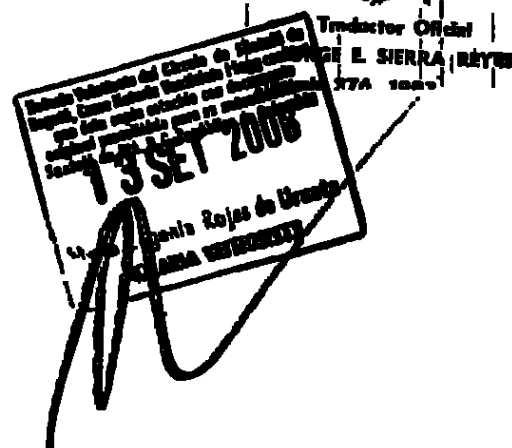
- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Canton de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006

(Firmado) Dr Matthias Staehelin, Notario Publico del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No 8049/13584



Certificacion

Certifico que la presente es una traduccion verdadera y completa del documento adjunto Novartis"

Fecha 12 de Septiembre de 2006

Traductor Jorge Enrique Sierra Reyes

Licencia No 376 de 1993, del Ministerio de Justicia

Dirección Carrera 15 No 99-13 Oficina 411 Bogotá, Colombia

Telefono (57-1) 2182308, (57-1) 6232925

E-mail treseser1@yahoo.com No 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 de 1993

Power of Attorney

Poder

The undersigned

El suscrito,

HOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel / Switzerland

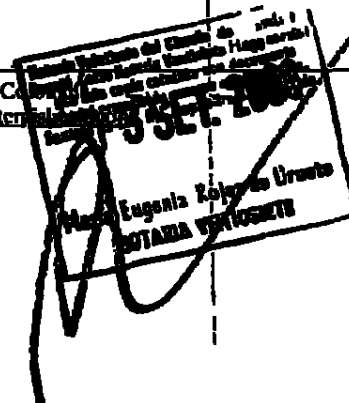
by means of the presents hereby grant to Carlos R Olarte and/or J Ian Ralsbeck and/or Ana María Frier and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file prosecute, obtain defend and enforce and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications Protection of Trade Secrets, Obtainer's certificates Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations or any other Intellectual property right in the Republic of Colombia to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated to file petitions recourses replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and certificates abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the company to confer powers in those who are to represent the company judicially and extrajudicially to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated giving them like wide power to substitute these presents and revoke such substitutions

por medio del presente otorga a Carlos R Olarte y/o J Ian Ralsbeck y/o Ana María Frier y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar tramitar obtener defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención Modelos de Utilidad Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados Diseños Industriales Marcas Letras Comerciales, Nombres Comerciales Enseñas Comerciales Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtenedor Derechos de Autor Registro de Nombres de Dominio Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado elevar solicitudes, recursos respuestas y oposiciones pagar impuestos y anualidades solicitar testimonios recibir documentos y valores desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones

Signature/ Firma

Date/ Fecha June 27 2006

City Country/Ciudad País Basel Switzerland



Attestation

- 1 On this date, the 0th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of Mr Arthur Canonica, citizen of Cortinasca Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of Mr Pascal Traub, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six), and

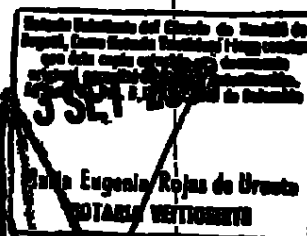
Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel City for Novartis AG, in Basel dated January 25 (twenty-five) 2006 (two thousand and six)

BASEL Switzerland this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

Dr. Matthias Staehelin
Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven) 2009 (two thousand and nine)

Leg. Prot. Nr. 176/2006



AT 3 1111P

(Hajir Chuv nt 10 00 00 00 00)

1 Country Switzerland (10 00 00 00)

This official document

2 is signed by

3 in his/her official capacity

4 on this date

C. (ind. 10 00 00 00)

5 in his/her (DBI) 6 11

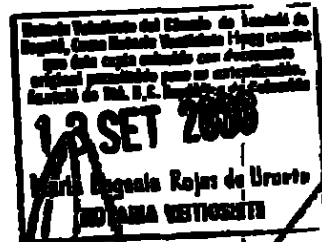
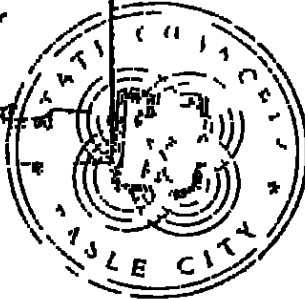
7 by his/her (DBI) 8 11

8 no

9 is/summing

11 signature

Heidi Fischer



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 October 2005 (13.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/095418 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07D 513/04,
A61K 31/429

Ahmedabad 380007 (IN), TULI Davinder [IN/IN] 431/2
Sector 6A, Gandhinagar 382007 (IN).

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/003456

(74) Agent: BOTH, Peter R. Novartis AG Corporate Intel
lectual Property, CH-4002 Basel (CH)

(22) International Filing Date: 1 April 2005 (01.04.2005)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/559 184 2 April 2004 (02.04.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH] Liebstraße 35 CH-4056 Basel
(CH).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT] Brunner Strasse 59 1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BEBERNITZ, Gre-
gory, Raymond [US/US] 24 Lanes End, Stow, MA 01775
(US). GUPTA Ramesh, Chandra [IN/IN] 2, Sarathi
Apt., Opp Gurudwara, Kalyan Nagar Madh Nagar, Ahmed-
abad 380008 (IN). JAGTAP Vikram, Vijaykumar
[IN/IN] Sector 3A Plot N° 44/1 Gandhinagar 382007
(IN). MANDHARE, Appaji, Baburao [IN/IN] 26,
Ambika Bhawan, Behind Uma Traders, Paldi Char Rasta,

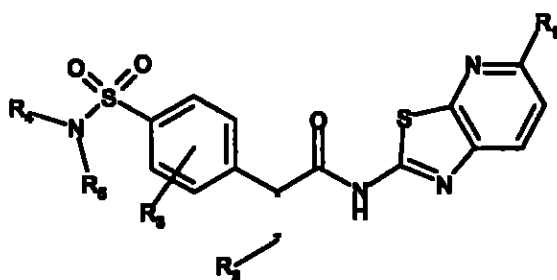
Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/095418 A1

(54) Title: SULFONAMIDE-THIAZOLPYRIDINE DERIVATIVES AS GLUCOKINASE ACTIVATORS USEFUL THE TREAT-
MENT OF TYPE 2 DIABETES



(I)

(57) Abstract: The present invention provides
compounds of the formula (I), which are
activators of glucokinase activity and, thus,
may be employed as therapeutic agents for the
treatment of glucokinase mediated conditions.
Accordingly, the compounds of formula (I) may
be employed for the prevention and the treatment
of impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes
and obesity.

WO 2005/095418

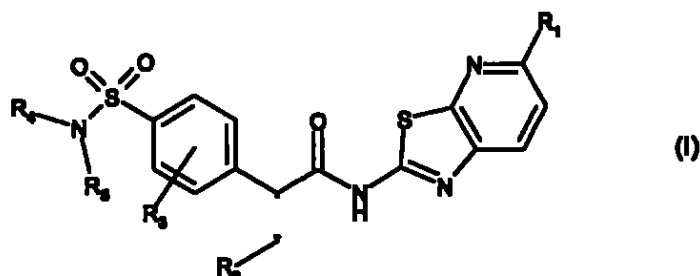
PCT/EP2005/003456

SULFONAMIDE-THIAZOLOPYRIDINE DERIVATIVES AS GLUCOKINASE ACTIVATORS USEFUL THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

Organic Compounds

The present invention relates to thiazolopyridine derivatives pharmaceutical compositions containing them and to methods of treating glucokinase mediated conditions in particular impaired glucose tolerance and Type 2 diabetes by employing such compounds

Accordingly the present invention provides compounds of the formula



wherein

R_1 is hydrogen halogen cyano nitro optionally substituted alkyl alkoxy alkylthio alkylthiono sulfonyl carboxy carbamoyl sulfamoyl or optionally substituted amino

R_2 is C_2-C_6 cycloalkyl or C_2-C_6 heterocyclyl

R_3 is hydrogen halogen cyano lower alkyl or lower alkoxy

R_4 is hydrogen optionally substituted alkyl or cycloalkyl

R_5 is $-(CR_6R_7)_m-W$ R_6 in which

R_6 and R_7 are independently hydrogen optionally substituted alkyl or cycloalkyl or

R_6 and R_7 combined are alkylene which together with the carbon atom to which they are attached form a 3- to 7-membered ring

m is zero or an integer from 1 to 5,

W is $-NR_8-$ in which

R_8 is hydrogen optionally substituted alkyl or heterocyclyl or

R_8 is $-C(O)R_{10}$ $-C(O)OR_{10}$ or $-C(O)NR_{10}R_{11}$ in which

R_{10} is optionally substituted alkyl cycloalkyl aryl heteroaryl aralkyl or heteroaralkyl

R_{11} is hydrogen or lower alkyl or

R_{11} and R_{10} combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered ring or

W is absent,

R_6 is hydrogen, optionally substituted C_1 - C_7 alkyl, cycloalkyl, aryl or heterocyclyl or R_6 and R_7 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered ring or

R_6 and R_4 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered ring or

R_6 and R_4 taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a 6- to 12-membered fused, bridged or spiral bicyclic ring which may be optionally substituted or may contain 1 to 3 other heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

The compounds of the present invention provide pharmacological agents which are glucokinase activators and thus may be employed for the treatment of glucokinase mediated conditions. Accordingly, the compounds of formula (I) may be employed for prevention and treatment of impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity.

Listed below are definitions of various terms used to describe the compounds of the present invention. These definitions apply to the terms as they are used throughout the specification unless they are otherwise limited in specific instances either individually or as part of a larger group, e.g. wherein an attachment point of a certain group is limited to a specific atom within that group.

The term "optionally substituted alkyl" refers to unsubstituted or substituted straight- or branched-chain hydrocarbon groups having 1-20 carbon atoms, preferably 1-10 carbon atoms. Exemplary unsubstituted alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, *t*-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, octyl and the like.

Substituted alkyl groups include, but are not limited to, alkyl groups substituted by one or more of the following groups: halo, hydroxy, alkanoyl, alkoxy, alkanoyloxy, thiol, alkylthio, alkylthiono, sulfonyl, sulfamoyl, carbamoyl, cyano, carboxy, acyl, aryl, alkenyl, alkynyl, aralkoxy, guanidino, optionally substituted amino, heterocyclyl including imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, pyrrolidyl, pyridyl, pyrimidyl and the like.

The term "lower alkyl" refers to those alkyl groups as described above having 1-7, preferably 2-4 carbon atoms.

The term "halogen" or "halo" refers to fluorine, chlorine, bromine and iodine.

The term "alkenyl" refers to a any of the above alkyl groups having at least two carbon atoms and further containing a carbon to carbon double bond at the point of attachment. Groups having 2-4 carbon atoms are preferred.

The term "alkynyl" refers to a any of the above alkyl groups having at least two carbon atoms and further containing a carbon to carbon triple bond at the point of attachment. Groups having 2-4 carbon atoms are preferred.

The term "alkylene" refers to a straight-chain bridge of 4-8 carbon atoms connected by single bonds, e.g., $-(CH_2)_x-$ wherein x is 4-8, which may be interrupted with one or more heteroatoms selected from O, S, S(O), S(O)₂ or NR, wherein R may be hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, aralkyl, heteroaralkyl, acyl, carbamoyl, sulfonyl, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl or aralkoxycarbonyl and the like, and the alkylene may further be substituted with one or more substituents selected from optionally substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, oxo, halogen, hydroxy, carboxy, alkoxy, alkoxycarbonyl and the like.

The term "cycloalkyl" refers to optionally substituted monocyclic, bicyclic or tricyclic hydrocarbon groups of 3-12 carbon atoms, each of which may contain one or more carbon to carbon double bonds, or the cycloalkyl may be substituted by one or more substituents such as alkyl, halo, oxo, hydroxy, alkoxy, alkanoyl, acylamino, carbamoyl, alkylamino, dialkylamino, thiol, alkylthio, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, sulfonyl, sulfonamido, sulfamoyl, heterocyclyl and the like.

Exemplary monocyclic hydrocarbon groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl and cyclohexenyl and the like.

Exemplary bicyclic hydrocarbon groups include bornyl, indyl, hexahydroindyl, tetrahydronaphthyl, decahydronaphthyl, bicyclo[2.1.1]hexyl, bicyclo[2.2.1]heptyl, bicyclo[2.2.1]heptenyl, 6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]heptyl, 2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]heptyl, bicyclo[2.2.2]octyl and the like.

Exemplary tricyclic hydrocarbon groups include adamantyl and the like.

The term "alkoxy" refers to alkyl-O-

The term "alkanoyl" refers to alkyl-C(O)-

The term "alkanoyloxy" refers to alkyl-C(O)-O-

The terms "alkylamino" and "dialkylamino" refer to alkyl-NH- and $(\text{alkyl})_2\text{N-}$ respectively

The term "alkanoylamino" refers to alkyl-C(O)-NH-

The term "alkythio" refers to alkyl-S-

The term "trialkylsilyl" refers to $(\text{alkyl})_3\text{Si-}$

The term "trialkylsilyloxy" refers to $(\text{alkyl})_3\text{SiO-}$

The term "alkythiono" refers to alkyl-S(O)-

The term "alkylsulfonyl" refers to $\text{alkyl-S(O)}_2\text{-}$

The term "alkoxycarbonyl" refers to alkyl-O-C(O)- .

The term "alkoxycarbonyloxy" refers to alkyl-O-C(O)O-

The term "carbamoyl" refers to $\text{H}_2\text{NC(O)-}$ alkyl-NH C(O)- $(\text{alkyl})_2\text{NC(O)-}$ aryl-NHC(O)- $\text{alkyl(aryl)-NC(O)-}$ $\text{heteroaryl-NHC(O)-}$ $\text{alkyl(heteroaryl)-NC(O)-}$ aralkyl-NHC(O)- $\text{alkyl(aralkyl)-NC(O)-}$ and the like

The term "sulfamoyl" refers to $\text{H}_2\text{NS(O)}_2\text{-}$ $\text{alkyl-NHS(O)}_2\text{-}$ $(\text{alkyl})_2\text{NS(O)}_2\text{-}$ $\text{aryl-NHS(O)}_2\text{-}$ $\text{alkyl(aryl)-NS(O)}_2\text{-}$ $(\text{aryl})_2\text{NS(O)}_2\text{-}$ $\text{heteroaryl-NHS(O)}_2\text{-}$ $\text{aralkyl-NHS(O)}_2\text{-}$ $\text{heteroaralkyl-NHS(O)}_2\text{-}$ and the like

The term "sulfonamido" refers to $\text{alkyl-S(O)}_2\text{NH-}$ $\text{aryl-S(O)}_2\text{NH-}$ $\text{aralkyl-S(O)}_2\text{NH-}$ $\text{heteroaryl-S(O)}_2\text{NH-}$ $\text{heteroaralkyl-S(O)}_2\text{NH-}$ $\text{alkyl-S(O)}_2\text{N(alkyl)-}$ $\text{aryl-S(O)}_2\text{N(alkyl)-}$ $\text{aralkyl-S(O)}_2\text{N(alkyl)-}$ $\text{heteroaryl-S(O)}_2\text{N(alkyl)-}$ $\text{heteroaralkyl-S(O)}_2\text{N(alkyl)-}$ and the like

The term "sulfonyl" refers to alkylsulfonyl arylsulfonyl $\text{heteroarylsulfonyl}$ aralkylsulfonyl $\text{heteroaralkylsulfonyl}$ and the like

The term "optionally substituted amino" refers to a primary or secondary amino group which may optionally be substituted by a substituent such as acyl sulfonyl alkoxycarbonyl cycloalkoxycarbonyl aryloxy carbonyl heteroaryloxy carbonyl aralkoxycarbonyl heteroaralkoxycarbonyl carbamoyl and the like.

The term "aryl" refers to monocyclic or bicyclic aromatic hydrocarbon groups having 6-12 carbon atoms in the ring portion such as phenyl, biphenyl, naphthyl and tetrahydronaphthyl, each of which may optionally be substituted by 1-4 substituents such as optionally substituted alkyl, trifluoromethyl, cycloalkyl, halo, hydroxy, alkoxy, acyl, alkanoyloxy, aryloxy, optionally substituted amino, thiol, alkylthio, arylthio, nitro, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, carbamoyl, alkylthiono, sulfonyl, sulfonamido, heterocyclyl and the like.

The term "monocyclic aryl" refers to optionally substituted phenyl as described under aryl.

The term "aralkyl" refers to an aryl group bonded directly through an alkyl group such as benzyl.

The term "aralkanoyl" refers to aralkyl-C(O)-.

The term "aralkylthio" refers to aralkyl-S-

The term "aralkoxy" refers to an aryl group bonded directly through an alkoxy group.

The term "arylsulfonyl" refers to aryl-S(O)₂-.

The term "arylthio" refers to aryl-S-

The term "aroyl" refers to aryl-C(O)-.

The term "aroyloxy" refers to aryl-C(O)-O-

The term "aroylamino" refers to aryl-C(O)-NH-

The term "aryloxycarbonyl" refers to aryl-O-C(O)-.

The term "heterocyclyl" or "heterocyclo" refers to an optionally substituted fully saturated or unsaturated aromatic or nonaromatic cyclic group, e.g. which is a 4- to 7-membered monocyclic, 7- to 12-membered bicyclic or 10- to 15-membered tricyclic ring system which has at least one heteroatom in at least one carbon atom-containing ring. Each ring of the heterocyclic group containing a heteroatom may have 1, 2 or 3 heteroatoms selected from nitrogen atoms, oxygen atoms and sulfur atoms, where the nitrogen and sulfur heteroatoms may also optionally be oxidized. The heterocyclic group may be attached at a heteroatom or a carbon atom.

Exemplary monocyclic heterocyclic groups include pyrrolidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, oxetanyl, pyrazolinyl, imidazolyl, imidazolynyl, imidazolidinyl, triazolyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolynyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, furyl, tetrahydrofuryl, thienyl, oxadiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxazepinyl, azepinyl, 4-piperidonyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl, sulfoxide, thiamorpholinyl, sulfone, 1,3-dioxolane and tetrahydro-1,1-dioxothienyl, 1,1,4-trioxo-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl and the like.

Exemplary bicyclic heterocyclic groups include indolyl, dihydroindolyl, benzothiazolyl, benzoxazinyl, benzoxazolyl, benzothienyl, benzothiazinyl, quinclidinyl, quinolinyl, tetrahydroquinolinyl, decahydroquinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, decahydroisoquinolinyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, indolizyl, benzofuryl, chromonyl, coumarinyl, benzopyranyl, cinolinyl, quinoxalinyl, indazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridinyl (such as furo[2,3-c]pyridinyl, furo[3,2-b]pyridinyl or furo[2,3-b]pyridinyl), dihydroisoindolyl, 1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl, dihydroquinazolinyl (such as 3,4-dihydro-4-oxoquinazolinyl), phthalazinyl and the like.

Exemplary tricyclic heterocyclic groups include carbazolyl, dibenzazepinyl, dithienazepinyl, benzindolyl, phenanthrolyl, acridinyl, phenanthridinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, xanthenyl, carbolinyl and the like.

The term "heterocyclyl" includes substituted heterocyclic groups. Substituted heterocyclic groups refer to heterocyclic groups substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of the following:

- (a) optionally substituted alkyl
- (b) hydroxyl (or protected hydroxyl)
- (c) halo-
- (d) oxo i.e. =O
- (e) optionally substituted amino-
- (f) alkoxy-
- (g) cycloalkyl
- (h) carboxy-
- (i) heterocycloxy-
- (j) alkoxycarbonyl such as unsubstituted lower alkoxycarbonyl

- (k) mercapto
- (l) nitro
- (m) cyano
- (n) sulfamoyl
- (o) alkanoyloxy
- (p) aroyloxy
- (q) arylthio
- (r) aryloxy
- (s) alkylthio
- (t) formyl
- (u) carbamoyl
- (v) aralkyl and
- (w) aryl optionally substituted with alkyl cycloalkyl alkoxy hydroxyl amino, acylamino alkylamino dialkylamino or halo.

The term "heterocyclooxy" denotes a heterocyclic group bonded through an oxygen bridge

The term "heterocycloalkyl" refers to nonaromatic heterocyclic groups as described above

The term "heteroaryl" refers to an aromatic heterocycle e.g. monocyclic or bicyclic aryl such as pyrrolyl pyrazolyl imidazolyl triazolyl oxazolyl isoxazolyl thiazolyl isothiazolyl furyl thienyl pyridyl pyrazinyl pyrimidinyl pyridazinyl indolyl benzothiazolyl benzoxazolyl benzothienyl quinolinyl isoquinolinyl benzimidazolyl benzofuryl and the like optionally substituted by e.g. lower alkyl lower alkoxy or halo.

The term "heteroarylsulfonyl" refers to heteroaryl-S(O)₂

The term "heteroaroxy" refers to heteroaryl-C(O)-

The term "heteroaroxyamino" refers to heteroaryl-C(O)NH-

The term "heteroaralkyl" refers to a heteroaryl group bonded through an alkyl group.

The term "heteroaralkanoyl" refers to heteroaralkyl-C(O)-

The term "heteroaralkanoylamino" refers to heteroaralkyl-C(O)NH

The term "acyl" refers to alkanoyl, aroyl, heteroaroyl, aralkanoyl, heteroaralkanoyl and the like

The term "acylamino" refers to alkanoylamino, aroylamino, heteroaroylamino, aralkanoylamino, heteroaralkanoylamino and the like

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the present invention refer to salts formed with acids, namely acid addition salts, such as of mineral acids, organic carboxylic acids and organic sulfonic acids, e.g., hydrochloric acid, maleic acid and methanesulfonic acid, respectively.

Similarly, pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the invention refer to salts formed with bases, namely cationic salts, such as alkali and alkaline earth metal salts, e.g., sodium, lithium, potassium, calcium and magnesium, as well as ammonium salts, e.g., ammonium, trimethylammonium, diethylammonium and tri(hydroxymethyl)-methyl ammonium salts and salts with amino acids provided an acidic group constitutes part of the structure.

As described herein above, the present invention provides thiazolopyridine derivatives of formula (I), pharmaceutical compositions containing them, methods for preparing said compounds, and methods of treating glucokinase mediated conditions by administration of an therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutical composition thereof.

Preferred are the compounds of formula (I) wherein

R_1 is hydrogen, halogen, cyano, nitro, alkoxy, carboxy, carbamoyl or optionally substituted amino;

R_2 is C_3-C_6 cycloalkyl or C_3-C_6 heterocyclyl;

R_3 is hydrogen, halogen, cyano, lower alkyl or lower alkoxy;

R_4 is hydrogen or lower alkyl;

R_5 is $-(CR_6R_7)_m-W-R_8$ in which

R_6 and R_7 are independently hydrogen or optionally substituted lower alkyl;

m is zero or an integer from 1 to 5;

W is $-NR_9-$ in which

R_9 is hydrogen or lower alkyl, or

R_9 is $-C(O)R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$, or $-C(O)NR_{10}R_{11}$ in which

R_{10} is optionally substituted alkyl cycloalkyl aryl heteroaryl aralkyl or heteroaralkyl

R_{11} is hydrogen or lower alkyl or

R_{11} and R_{10} combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring or

W is absent;

R_8 is hydrogen optionally substituted C_1 - C_7 alkyl cycloalkyl aryl or heterocyclyl or

R_8 and R_9 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring or

R_8 and R_4 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Further preferred are the compounds of formula (I) wherein

R_4 is hydrogen or lower alkyl

R_6 is $(CR_6R_7)_m-W-R_8$ in which

R_6 and R_7 are independently hydrogen or optionally substituted lower alkyl

m is an integer from 2 to 5

W is $-NR_9-$ in which

R_9 is hydrogen or lower alkyl or

R_9 is $-C(O)R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$ or $-C(O)NR_{10}R_{11}$ in which

R_{10} is optionally substituted alkyl cycloalkyl aryl heteroaryl aralkyl or heteroaralkyl

R_{11} is hydrogen or lower alkyl or

R_{11} and R_{10} combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring or

R_8 is hydrogen optionally substituted C_1 - C_7 alkyl cycloalkyl aryl or heterocyclyl or

R_8 and R_9 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

More preferred are the compounds of formula (I) wherein

R_1 is hydrogen halogen C_1 - C_4 alkoxy carboxy or carbamoyl

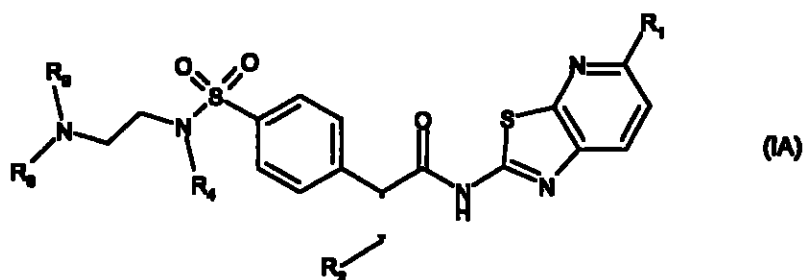
R_2 is C_5 - C_8 cycloalkyl

R_3 is hydrogen

R_6 and R_7 are hydrogen

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Most preferred are the compounds of formula (I) having the formula



wherein

R_1 is hydrogen halogen C_1 - C_4 alkoxy carboxy or carbamoyl

R_2 is C_5 - C_8 cycloalkyl

R_4 is hydrogen or lower alkyl

R_5 is hydrogen optionally substituted C_1 - C_7 alkyl cycloalkyl aryl or heterocyclyl

R_6 is hydrogen or lower alkyl or

R_8 is $-C(O)R_{10}$ $-C(O)OR_{10}$ or $-C(O)NR_{10}R_{11}$ in which

R_{10} is optionally substituted alkyl cycloalkyl aryl heteroaryl aralkyl or heteroaralkyl

R_{11} is hydrogen or lower alkyl or

R_{11} and R_{10} combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring or

R_6 and R_8 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are the compounds of formula (IA) wherein

R_1 is methoxy

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are also the compounds of formula (IA) wherein

R_2 is cyclopentyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are also the compounds of formula (IA) wherein

R_1 is methoxy

R_2 is cyclopentyl

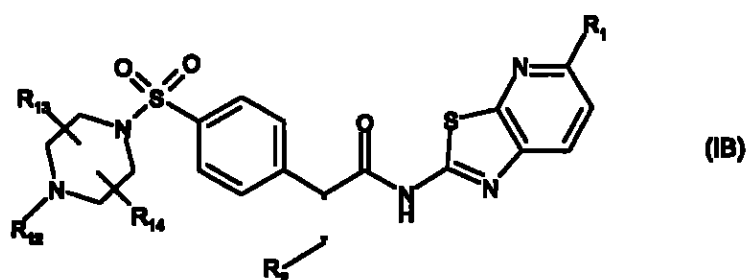
or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are also the compounds of formula (I), designated as the A group wherein

R_4 and R_6 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are the compounds in the A group of the formula



wherein

R_1 is hydrogen halogen C_1 - C_4 alkoxy carboxy or carbamoyl

R_2 is C_3 - C_6 cycloalkyl

R_{12} is hydrogen optionally substituted lower alkyl cycloalkyl aryl heteroaryl aralkyl or heteroaralkyl or

R_{12} is $-C(O)R_{15}$, $-C(O)OR_{15}$, or $-C(O)NR_{15}R_{16}$ in which

R_{15} optionally substituted alkyl cycloalkyl aryl heteroaryl aralkyl or heteroaralkyl

R_{16} is hydrogen or lower alkyl or

R_{15} and R_{16} combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring

R_{13} and R_{14} are independently hydrogen or lower alkyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are the compounds of formula (IB) wherein

R_1 is methoxy

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are also the compounds of formula (IB) wherein

R_2 is cyclopentyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are also the compounds of formula (IB) wherein

R_1 is methoxy

R_2 is cyclopentyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are also the compounds of formula (IB) wherein

R_{12} is methyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are also the compounds of formula (IB) wherein

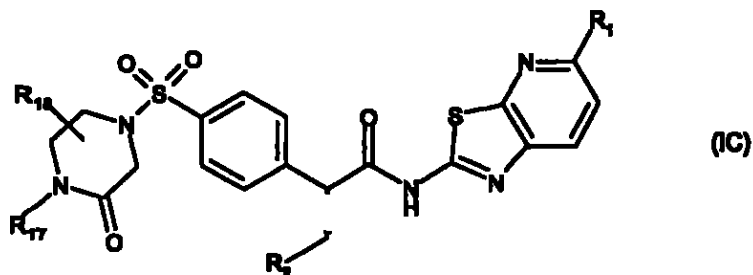
R_1 is methoxy

R_2 is cyclopentyl

R_{13} and R_{14} are independently hydrogen or methyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are also the compounds in the A group of the formula



wherein

R₁ is hydrogen halogen C₁-C₄ alkoxy carboxy or carbamoyl

R₂ is C₃-C₆ cycloalkyl

R₁₇ is hydrogen optionally substituted lower alkyl cycloalkyl aryl heteroaryl aralkyl or heteroaralkyl

R₁₈ is hydrogen or lower alkyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are the compounds of formula (IC) wherein

R₁ is methoxy

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are also the compounds of formula (IC) wherein

R₂ is cyclopentyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are also the compounds of formula (IC) wherein

R₁ is methoxy

R₂ is cyclopentyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are also the compounds of formula (IC) wherein

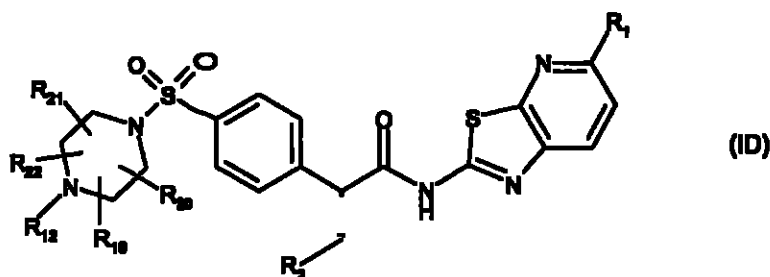
R_1 is methoxy

R_2 is cyclopentyl

R_{18} is hydrogen or methyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are also the compounds in the A group of the formula



wherein

R_1 is hydrogen halogen C_1 - C_4 alkoxy carboxy or carbamoyl

R_2 is C_3 - C_8 cycloalkyl

R_{12} is hydrogen optionally substituted lower alkyl, cycloalkyl aryl heteroaryl aralkyl or heteroaralkyl or

R_{12} is $-C(O)R_{15}$, $-C(O)OR_{15}$ or $-C(O)NR_{15}R_{16}$ in which

R_{15} optionally substituted alkyl cycloalkyl aryl heteroaryl aralkyl or heteroaralkyl;

R_{16} is hydrogen or lower alkyl or

R_{15} and R_{16} combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring

R_{18} , R_{21} and R_{22} are independently hydrogen optionally substituted lower alkyl, cycloalkyl aryl or heterocyclyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are the compounds of formula (ID) wherein

R₁ is methoxy

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are also the compounds of formula (ID) wherein

R₂ is cyclopentyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are also the compounds of formula (ID) wherein

R₁ is methoxy

R₂ is cyclopentyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are also the compounds of formula (ID) wherein

R₁₂ is methyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are also the compounds of formula (ID) wherein

R₁ is methoxy

R₂ is cyclopentyl

R₁₈, R₂₀, R₂₁ and R₂₂ are methyl

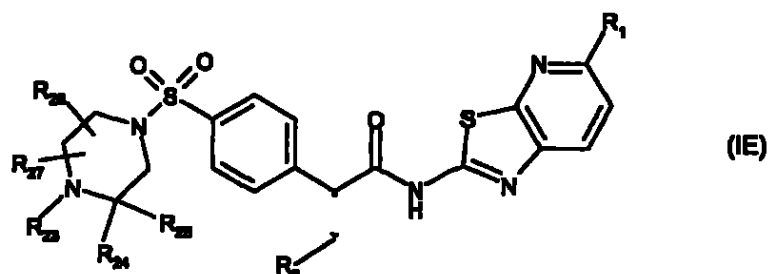
or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are also the compounds of formula (I) designated as the B group wherein

R₄ and R₉ taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a 8- to 12-membered fused bridged or spiral bicyclic ring which may be optionally substituted or may contain 1 to 3 other heteroatoms selected from oxygen nitrogen and sulfur

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are the compounds in the B group of the formula



wherein

R_1 is hydrogen halogen C_1 - C_4 alkoxy carboxy or carbamoyl

R_2 is C_3 - C_6 cycloalkyl

R_{12} is hydrogen optionally substituted lower alkyl cycloalkyl aryl heteroaryl aralkyl or heteroaralkyl or

R_{22} is $-C(O)R_{16}$ $-C(O)OR_{16}$ or $-C(O)NR_{16}R_{18}$ in which

R_{16} optionally substituted alkyl cycloalkyl aryl heteroaryl aralkyl or heteroaralkyl

R_{18} is hydrogen or lower alkyl or

R_{16} and R_{18} combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring or

R_{22} and R_{24} combined are alkylene which together with the nitrogen and carbon atoms to which they are attached form a 4- to 7-membered ring

R_{23} is hydrogen or

R_{23} and R_{24} combined are alkylene which together with the carbon atom to which they are attached form a 3- to 7-membered ring

R_{22} and R_{27} are independently optionally substituted lower alkyl cycloalkyl aryl or heterocyclyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are the compounds of formula (IE) wherein

R_1 is methoxy

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are the compounds of formula (IE) wherein

R_2 is cyclopentyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Preferred are the compounds of formula (IE) wherein

R_1 is methoxy

R_2 is cyclopentyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

The compounds of the invention depending on the nature of the substituents possess one or more asymmetric centers. The resulting diastereoisomers, optical isomers, i.e. enantiomers and geometric isomers and mixtures thereof are encompassed by the instant invention. Preferred are the compounds of the present invention wherein the substituent at the carbon atom adjacent to the amide group attains the *R*-configuration.

Particular embodiments of the invention are

3-Cyclopentyl-2-(4-cyclopropylsulfamoyl-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(2-methoxy-ethylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(3-methoxy-benzylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-(4-phenylsulfamoyl-phenyl)-propionamide

2-[4-(2-Carbamoyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-(4-diisopropylsulfamoyl-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[(furan-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(phenyl-propyl-sulfamoyl)-phenyl]-propionamide;

3-Cyclopentyl-2-(4-dimethylsulfamoyl-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-(4-diethylsulfamoyl-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-(4-dipropylsulfamoyl-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[(pyridin-3-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-propionamide

2-(4-Cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide;

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[(thiophen-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(pyridin-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(2-fluoro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(4-methoxy-benzylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-(4-Benzylsulfamoyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-[4-(Benzyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-2-(4-dibutylsulfamoyl-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(4-ethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-[4-(4-Acetyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propanamide hydrochloride

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-phenyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propanamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(4-(2-methoxy-phenyl)-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide;

2-[4-(4-(3-Chloro-phenyl)-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

2-[4-(4-Benzyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(4-isopropyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-o-tolyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propanamide

N-[2-(2-[4-(4-(2-Chloro-phenyl)-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-propionylamino)-thiazol-5-yl]-acetimidic acid methyl ester

3-Cyclopentyl-2-[4-(4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-pyridin-2-yl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propanamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide;

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-pyridin-4-yl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propanamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(2-piperidin-1-yl-ethyl-sulfamoyl)-phenyl]-propanamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl-sulfamoyl)-phenyl]-propanamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[(2-dimethylamino-ethyl)-ethyl-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide hydrochloride

3-Cyclopentyl-2-[4-(2-dimethylamino-ethylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide hydrochloride

3-Cyclopentyl-2-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-propionamide hydrochloride

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[methyl-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-propionamide hydrochloride

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[methyl-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-propionamide

4-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-piperazin-1-yl)-acetic acid ethyl ester

(=)

3-Cyclopentyl-2-[4-[(2-diethylamino-ethyl)-methyl-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide,

3-Cyclopentyl-2-[4-(2-hydroxy-ethylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-[4-(4-Carbamoylmethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide

4-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

(*)

4-[(4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino)-methyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

3-Cyclopentyl-2-[4-[(1-ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(piperidin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-(4-[(piperidin-4-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl)-propionamide

(4-{4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl}-benzenesulfonyl)-piperazin-1-yl)-acetic acid ethyl ester

3-Cyclopentyl-2-(4-[(3-hydroxy-5-hydroxymethyl-2-methyl-pyridin-4-ylmethyl)-sulfamoyl]phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-(4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl)-benzenesulfonylamino)-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

(1-{4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl}-benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester

3-((4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl)-benzenesulfonylamino)-methyl)-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



1-(4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl)-benzenesulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid

2-(4-(Azetidin-3-ylsulfamoyl)-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-(4-(3-Amino-azetidine-1-sulfonyl)-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-(4-[(Azetidin-3-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-(4-sulfamoyl-phenyl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-(4-[(pyridin-4-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl)-propionamide



3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-(4-[(pyridin-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl)-propionamide

4-(4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl)-benzenesulfonylamino)-benzoic acid

3-Cyclopentyl-2-(4-(4-dimethylamino-phenylsulfamoyl)-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-[4-(4-Cyclohexylmethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(1,2,2,6,6-pentamethyl-piperidin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-propanamide;

3-Cyclopentyl-2-[4-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

(S)-3-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl]-benzenesulfonylamino]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

2-[4-[(1,4'-Bipiperidinyl-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(4-diethylamino-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-propanamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine-2-sulfonyl)-phenyl]-propanamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(pyridin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-propanamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-((S)-piperidin-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-propanamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

2-[4-[4-(2-Cyano-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenylsulfamoyl)-phenyl]-propanamide;

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(1-phenyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-propanamide

2-[4-(4-Cyclohexyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(2-dimethylamino-2-pyridin-3-yl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-sulfamoyl]-phenyl]-propionamide

2-[4-(4-Cyclooctyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-phenethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide

(R)-3-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]benzenesulfonylamino]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

3-Cyclopentyl-2-[4-[4-(2-ethoxy-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[4-(2-diethylamino-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-((R)-piperidin-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide

(1-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-azetidin-3-ylamino)-acetic acid ethyl ester

[3-([4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino)-methyl]-azetidin-1-yl]-acetic acid ethyl ester

3-Cyclopentyl-2-[4-(hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazine-2-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

4-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

3-Cyclopentyl-2-[4-[cyclopropyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-[4-(4-Benzyl-4,7-diaza-spiro[2,5]octane-7-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(4-cyclopentyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(4,7-diaza-spiro[2.5]octane-7-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-{[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino]-methyl}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

(S)-1-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid

(R)-1-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid

3-Cyclopentyl-2-[4-(4-(2-diethylamino-acetyl)-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[(piperidin-3-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-propionamide,

2-(4-Butylsulfamoyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-[4-(4-Cyanomethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino]-propionic acid ethyl ester

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[methyl-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-propionamide

3-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino]-propionic acid

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-oxo-propylsulfamoyl]-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethylsulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-[4-(4-Cyclobutyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-{4-(4-Allyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl}-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

(1-{4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl}-benzenesulfonyl)-azetidin-3-ylamino)-acetic acid

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(2-piperidin-1-ylmethyl-phenylsulfamoyl)-phenyl]-propanamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-phenylsulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-(4-propionylsulfamoyl-phenyl)-propanamide

[3-({4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl}-benzenesulfonylamino)-methyl)-azetidin-1-yl]-acetic acid

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-propanamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(3-isopropylamino-azetidine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(1-isopropyl-azetidin-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[(1-isopropyl-azetidin-3-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[(oxazol-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-propanamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

2-[4-[4-(3-Cyano-propyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-propanamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-azetidin-3-ylsulfamoyl]-phenyl]-propanamide

4-{4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl}-3-hydroxymethyl-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

(S)-2 tert Butoxycarbonylamino-4-{4-[2-cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino}-butyric acid tert-butyl ester

S)-2-Amino-4-{4-[2-cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino}-butyric acid

3-Cyclopentyl-2-{4-[4-(2-imidazol-1-yl-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-{4-(2-hydroxymethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

4-{4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl}-piperazin-1-yl)-acetic acid

3-Cyclopentyl-2-{4-[(2-methoxy-ethyl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-sulfamoyl]-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-{4-[(2-methoxy-ethyl)-pyridin-2-ylmethyl-sulfamoyl]-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide hydrochloride

3-Cyclopentyl-2-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-sulfamoyl]-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-{4-[4-Benzooxazol-2-yl-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl}-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-{4-(furan-2-ylmethyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-{4-(3-hydroxy-4,7-dihydro-5H-isoxazolo[5,4-c]pyridine-8-sulfonyl)-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-{4-[(S)-1-Benzyl-piperidin-3-ylsulfamoyl]-phenyl}-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl}-propionamide

((4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl)-pyridin-2-ylmethyl-amino)-acetic acid ethyl ester hydrochloride

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-pyridin-3-ylmethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide hydrochloride,

1-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-carboxylic acid ethyl ester hydrochloride

1-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-carboxylic acid hydrochloride;

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylsulfamoyl]-phenyl]-propionamide

((4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl)-pyridin-2-ylmethyl-amino)-acetic acid

3-((4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl)-furan-2-ylmethyl-amino)-propionic acid ethyl ester

2-[4-[(2-Cyano-ethyl)-furan-2-ylmethyl-sulfamoyl]-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[(3-methoxy-propyl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide;

3-Cyclopentyl-2-[4-[(2-diethylamino-ethyl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[(3-diethylamino-propyl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-((4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl)-furan-2-ylmethyl-amino)-propionic acid

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(3-phenyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(3,3,4-trimethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(3,3-dimethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide;

4-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-piperazine-1,3-dicarboxylic acid 1 tert-butyl ester

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-methyl-3-phenyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide and

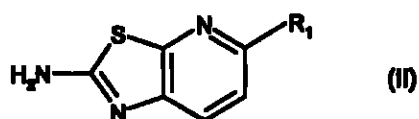
3-Cyclopentyl-2-[4-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

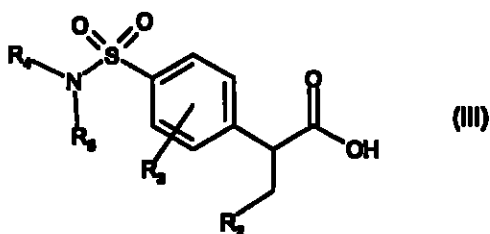
Compounds of formula (I) may be prepared using methods well known in the art e.g. according to Method A or Method B as outlined herein below

Method A

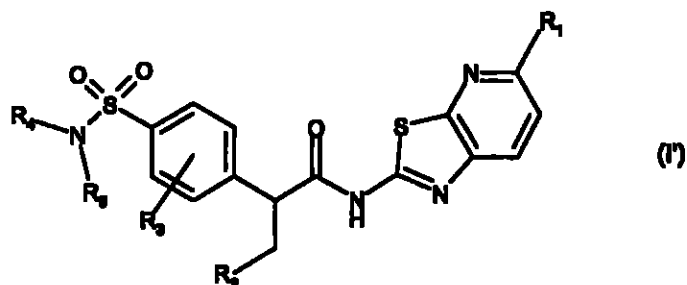
Compounds of formula (I) may be obtained by coupling an amine of the formula



or acid addition salts thereof wherein R_1 represents R_1 as defined herein above or R_1 is a group convertible to R_1 with an activated derivative of a carboxylic acid of the formula



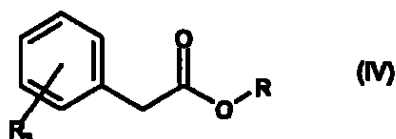
wherein R_2 , R_3 and R_4 have meanings as defined herein and R_5 represents R_5 as defined herein above or R_5 is a group convertible to R_5 to afford a compound of the formula



wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 have meanings as defined for formulae (II) and (III)

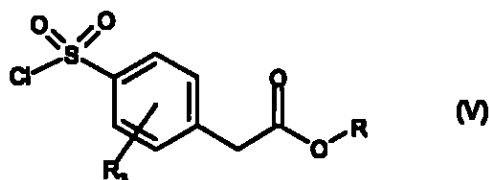
In the coupling reaction cited herein above an activated derivative of a carboxylic acid e.g. those corresponding to carboxylic acids of formula (III) include acid chlorides bromides and fluorides, mixed anhydrides lower alkyl esters and activated esters thereof and adducts formed with coupling agents such as 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDCI) 1-hydroxy benzotriazole (HOBt) O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-N,N,N,N-tetramethyluronium tetrafluoroborate benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate (PyBOP) and the like Mixed anhydrides are preferably such from phallic acid or lower alkyl hemiesters of carbonic acids, such as ethyl or isobutyl analogs. Activated esters include for example succinimido phthalimido or 4-nitrophenyl esters The reaction of an activated derivative of a carboxylic acid e.g. those corresponding to carboxylic acids of formula (III) with an amine e.g. those of formula (II) may be carried out in the presence of a base, such as pyridine triethylamine (TEA) diisopropylethylamine (DIEA) or N-methylmorpholine (NMM) in an inert organic solvent, such as dichloromethane (DCM) N,N-dimethylformamide (DMF) or tetrahydrofuran (THF), or a mixture of solvents thereof Carboxylic acids of formula (III) may be converted to their activated derivatives using methods described herein or according to methods generally known in the art, e.g. a carboxylic acid of formula (III) may be treated with a chlorinating agent, such as thionyl chloride or oxalyl chloride to afford a corresponding acid chloride thereof or by the treatment of a coupling agent such as EDCI or HOBt, or a mixture of coupling agents thereof

Amines of formula (II) and carboxylic acids of formula (III) are known or if they are novel they may be prepared using methods described herein in the Illustrative Examples or modifications thereof or using methods well known in the art. For example compounds of formula (III) may be prepared by treating an ester of the formula



wherein R_5 has a meaning as defined herein above and R is lower alkyl preferably methyl or ethyl with chlorosulfonic acid to afford a compound of the formula

30 -

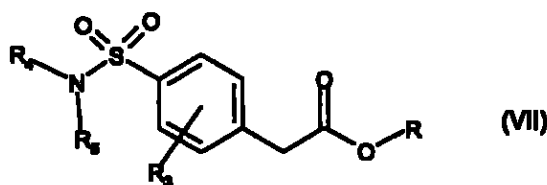


wherein R_3 and R have meanings as defined herein above, optionally in the presence of an intrinsic organic solvent. Preferably the reaction is carried out without an intrinsic organic solvent.

A compound of formula (V) may then be treated with an amine of the formula



or an acid addition salt thereof wherein R_4 and R_5 have meanings as defined herein above in the presence of a base such as pyridine, TEA, DIEA or NMM in an inert organic solvent, such as DCM, DMF or THF or a mixture of solvents thereof to afford a compound of the formula

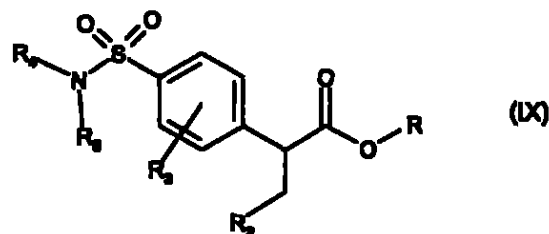


wherein R_3 , R_4 , R_5 and R have meanings as defined herein above. Preferably the reaction is conducted at a temperature ranging from about -4°C to room temperature (RT) more preferably the reaction temperature is about 0°C .

A resulting compound of formula (VII) may then be treated with a base, such as sodium hydride, lithium diisopropylamide (LDA) or lithium bis(trimethylsilyl)amide (LHMDS) preferably LDA, followed by addition of an alkylating agent of the formula



wherein R_6 has a meaning as defined herein above and L_g represents a leaving group such as chloride, bromide, iodide, mesylate, tosylate or triflate, preferably iodide, to afford a compound of the formula



wherein R_3 , R_4 , R_5 and R have meanings as defined herein above. The alkylation step is preferably conducted in a polar organic solvent, such as THF, DMF, N-methylpyrrolidone (NMP), 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyridone (DMPU) or 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (DMTP) or in a mixture of solvents thereof.

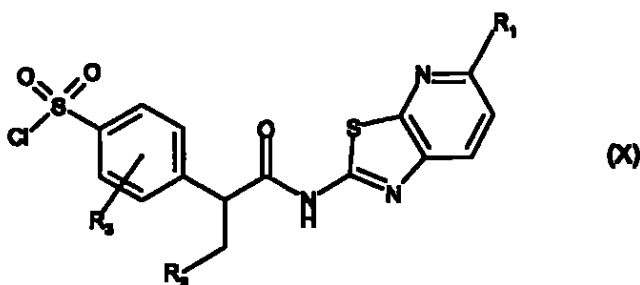
A resulting compound of formula (IX) may then be hydrolyzed, e.g., in the presence of an aqueous base such as sodium, lithium or potassium hydroxide and an organic solvent such as THF or lower alcohol, preferably methanol or ethanol, to afford a carboxylic acid of formula (III) wherein R_3 , R_4 and R_5 have meanings as defined herein above.

A carboxylic acid of formula (III) may then be coupled with an amine of formula (II) under reaction conditions as described herein above to afford a compound of formula (I) wherein R_1 , R_3 , R_4 and R_5 have meanings as defined herein above, e.g., via conversion of the acid to the corresponding acid chloride or in the presence of a coupling agent such as EDCI, HOBt or PyBOP or a mixture of coupling agents thereof.

Alternatively, compounds of formula (I) may be prepared as outlined herein below.

Method B.

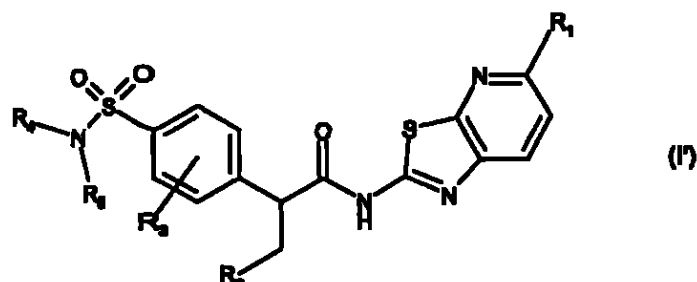
Compounds of formula (I) may be obtained by reacting a compound of the formula



wherein R_3 and R_5 have meanings as defined herein above and R_1 represents R_1 as defined herein above or R_1 is a group convertible to R_1 with an amine of the formula

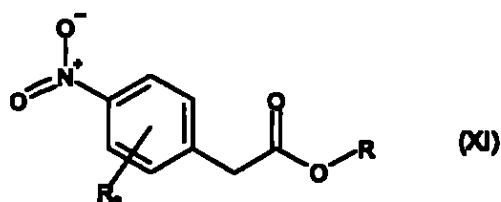


or an acid addition salt thereof wherein R_4 has a meaning as defined herein and R_5 represents R_4 as defined herein above or R_5 is a group convertible to R_5 , in the presence of a base such as pyridine TEA, DIEA or NMM in an inert organic solvent, such as DCM DMF or THF or a mixture of solvents thereof to afford a compound of the formula



wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 have meanings as defined herein above

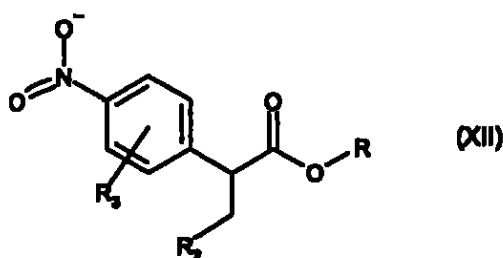
Compounds of formula (X) may be prepared e.g. by treating a compound of the formula



wherein R_3 and R have meanings as defined herein above with a base such as sodium hydride LDA or LHMDs preferably LDA, followed by addition of an alkylating agent of the formula

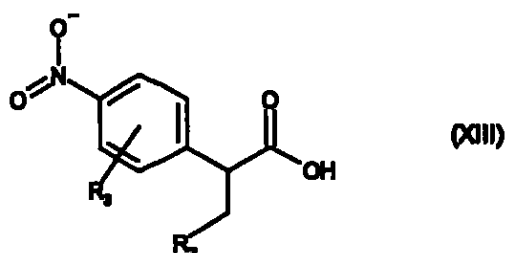


wherein R_2 has a meaning as defined herein above and Lg represents a leaving group such as chloride bromide iodide mesylate tosylate or triflate preferably iodide to afford a compound of the formula



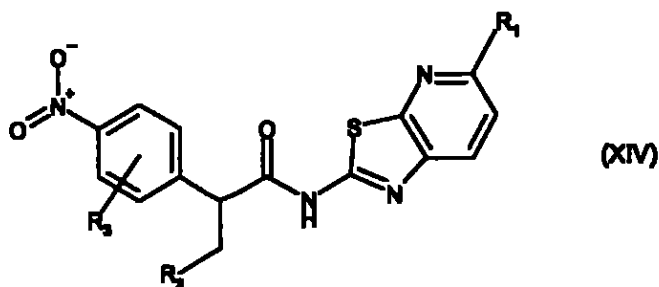
wherein R_1 , R_2 and R_3 have meanings as defined herein above. The alkylation step is preferably conducted in a polar organic solvent, such as THF, DMF, NMP, DMPU or DMTP or in a mixture of solvents thereof.

A resulting compound of formula (XII) may then be hydrolyzed, e.g., in the presence of an aqueous base, such as sodium, lithium or potassium hydroxide and an organic solvent such as THF or lower alcohol, preferably methanol or ethanol, to afford a carboxylic acid of the formula



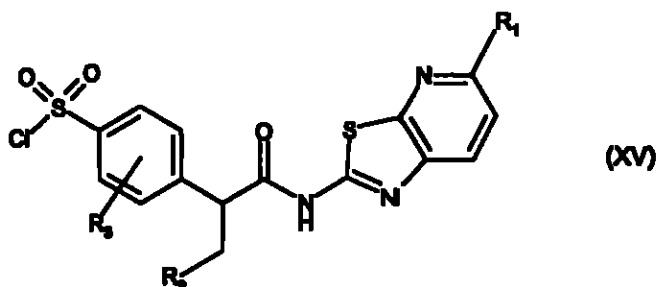
wherein R_2 and R_3 have meanings as defined herein above.

A carboxylic acid of formula (XIII) may then be coupled with an amine of formula (II) under reaction conditions as described herein above to afford a compound of the formula



wherein R_1 , R_2 and R_3 have meanings as defined herein above, e.g., via conversion of the acid to the corresponding acid chloride or in the presence of a coupling agent, such as EDCI, HOBt or PyBOP, or a mixture of coupling agents thereof.

A resulting compound of formula (XIV) may then be converted to a sulfonyl chloride derivative of the formula



wherein R_1 , R_2 and R_3 have meanings as defined herein above by reduction of the nitro group to the amino group, e.g. using iron powder in the presence of a mixture of acetic acid and a lower alcohol such as ethanol followed by diazotization reaction and subsequent treatment with e.g. sulfur dioxide in the presence of copper(II) chloride and acetic acid

Finally a sulfonyl chloride derivative of formula (XV) may be treated with an amine of the formula



or an acid addition salt thereof wherein R_4 and R_5 have meanings as defined herein above in the presence of a base such as pyridine, TEA, DIEA or NMM in an inert organic solvent, such as DCM, DMF or THF or a mixture of solvents thereof to afford a compound of formula (I') wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 have meanings as defined herein above.

The processes described herein above may be conducted under inert atmosphere preferably under nitrogen atmosphere.

In starting compounds and intermediates which are converted to the compounds of the present invention in a manner described herein functional groups present such as amino, thiol, carboxyl and hydroxyl groups, are optionally protected by conventional protecting groups that are common in preparative organic chemistry. Protected amino, thiol, carboxyl and hydroxyl groups are those that can be converted under mild conditions into free amino, thiol, carboxyl and hydroxyl groups without the molecular framework being destroyed or other undesired side reactions taking place.

The purpose of introducing protecting groups is to protect the functional groups from undesired reactions with reaction components under the conditions used for carrying out a desired chemical transformation. The need and choice of protecting groups for a particular reaction is known to those skilled in the art and depends on the nature of the functional

group to be protected (hydroxyl group amino group etc.) the structure and stability of the molecule of which the substituent is a part and the reaction conditions.

Well-known protecting groups that meet these conditions and their introduction and removal are described e.g. in McOmie "Protective Groups in Organic Chemistry" Plenum Press London NY (1973) and Greene and Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley and Sons Inc. NY (1999)

The above-mentioned reactions are carried out according to standard methods, in the presence or absence of diluent, preferably such as are inert to the reagents and are solvents thereof of catalysts condensing or said other agents respectively and/or inert atmospheres at low temperatures RT or elevated temperatures, preferably at or near the boiling point of the solvents used and at atmospheric or super-atmospheric pressure. The preferred solvents catalysts and reaction conditions are set forth in the appended illustrative Examples

The invention further includes any variant of the present processes in which an intermediate product obtainable at any stage thereof is used as starting material and the remaining steps are carried out or in which the starting materials are formed *in situ* under the reaction conditions or in which the reaction components are used in the form of their salts or optically pure antipodes

Compounds of the invention and intermediates can also be converted into each other according to methods generally known *per se*

The invention also relates to any novel starting materials intermediates and processes for their manufacture

Depending on the choice of starting materials and methods the new compounds may be in the form of one of the possible isomers or mixtures thereof for example as substantially pure geometric (*cis* or *trans*) isomers diastereomers optical isomers (antipodes) racemates or mixtures thereof. The aforesaid possible isomers or mixtures thereof are within the purview of this invention

Any resulting mixtures of isomers can be separated on the basis of the physicochemical differences of the constituents into the pure geometric or optical isomers diastereomers racemates for example by chromatography and/or fractional crystallization

48
47

Any resulting racemates of final products or intermediate e.g. acids of formulae (III) and (XIII) can be resolved into the optical antipodes by known methods, e.g. by separation of the diastereomeric salts thereof obtained with an optically active acid or base and liberating the optically active acidic or basic compound e.g. acids of formulae (III) and (XIII) can be resolved using 1-phenylethylamine. Furthermore, the thiazolopyridine moiety may be employed to resolve the compounds of the present invention into their optical antipodes e.g. by fractional crystallization of a salt formed with an optically active acid e.g. tartaric acid, dibenzoyl tartaric acid, diacetyl tartaric acid, di-O'-p-toluoyl tartaric acid, mandelic acid, malic acid or camphor 10-sulfonic acid. Racemic products can also be resolved by chiral chromatography e.g. high pressure liquid chromatography (HPLC) using a chiral adsorbent.

Finally, compounds of the invention are either obtained in the free form or in a salt form thereof, preferably in a pharmaceutically acceptable salt form thereof or as a prodrug derivative thereof.

Compounds of the instant invention which contain acidic groups may be converted into salts with pharmaceutically acceptable bases. Such salts include alkali metal salts like sodium, lithium and potassium salts, alkaline earth metal salts like calcium and magnesium salts, ammonium salts with organic bases, e.g. trimethylamine salts, diethylamine salts, tris(hydroxymethyl)methylamine salts, dicyclohexylamine salts and N-methyl-D-glucamine salts, salts with amino acids like arginine, lysine and the like. Salts may be formed using conventional methods, advantageously in the presence of an ethereal or alcoholic solvent, such as a lower alcohol. From the solutions of the latter, the salts may be precipitated with ethers e.g. diethyl ether. Resulting salts may be converted into the free compounds by treatment with acids. These or other salts can also be used for purification of the compounds obtained.

Compounds of the invention in general may be converted into acid addition salts, especially pharmaceutically acceptable salts. These are formed e.g. with inorganic acids such as mineral acids e.g. sulfuric acid, phosphoric or hydrohalic acid or with organic carboxylic acids such as (C₁-C₄)-alkanecarboxylic acids which e.g. are unsubstituted or substituted by halogen e.g. acetic acid, such as saturated or unsaturated dicarboxylic acids e.g. oxalic, succinic, maleic or fumaric acid, such as hydroxycarboxylic acids e.g. glycolic, lactic, malic, tartaric or citric acid, such as amino acids e.g. aspartic or glutamic acid or with organic

44
48

sulfonic acids, such as (C₁-C₄)-alkylsulfonic acids e.g. methanesulfonic acid or arylsulfonic acids which are unsubstituted or substituted (for example by halogen). Preferred are salts formed with hydrochloric acid, maleic acid and methanesulfonic acid.

Prodrug derivatives of any compound of the invention are derivatives of said compounds which following administration release the parent compound *in vivo* via some chemical or physiological process e.g. a prodrug on being brought to the physiological pH or through enzyme action is converted to the parent compound. Exemplary prodrug derivatives are e.g. esters of free carboxylic acids and S-acyl and O-acyl derivatives of thiols, alcohols or phenols wherein acyl has a meaning as defined herein. Preferred are pharmaceutically acceptable ester derivatives convertible by solvolysis under physiological conditions to the parent carboxylic acid e.g. lower alkyl esters, cycloalkyl esters, lower alkenyl esters, benzyl esters, mono- or di-substituted lower alkyl esters such as the ω -(amino, mono- or di-lower alkylamino, carboxy, lower alkoxy, carbonyl)-lower alkyl esters, the α -(lower alkanoyloxy, lower alkoxy, carbonyl or di-lower alkylaminocarbonyl)-lower alkyl esters such as the pivaloyloxymethyl ester and the like conventionally used in the art.

In view of the close relationship between the free compounds, the prodrug derivatives and the compounds in the form of their salts, whenever a compound is referred to in this context, a prodrug derivative and a corresponding salt is also intended provided such is possible or appropriate under the circumstances.

The compounds including their salts can also be obtained in the form of their hydrates, or include other solvents used for their crystallization.

As described herein above, the compounds of the present invention may be employed for the treatment of conditions mediated by glucokinase activity. Such compounds may thus be employed therapeutically for the treatment of impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity.

The present invention further provides pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a pharmacologically active compound of the instant invention alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

The pharmaceutical compositions according to the invention are those suitable for enteral such as oral or rectal, transdermal and parenteral administration to mammals including

28
49

men for the treatment of conditions mediated by glucokinase activity. Such conditions include impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity.

Thus, the pharmacologically active compounds of the invention may be employed in the manufacture of pharmaceutical compositions comprising an effective amount thereof in conjunction or admixture with excipients or carriers suitable for either enteral or parenteral application. Preferred are tablets and gelatin capsules comprising the active ingredient together with

- a) diluents e.g. lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine
- b) lubricants e.g. silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol for tablets also
- c) binders e.g. magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone; if desired
- d) disintegrants e.g. starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures and/or
- e) absorbents, colorants, flavors and sweeteners

Injectable compositions are preferably aqueous isotonic solutions or suspensions and suppositories are advantageously prepared from fatty emulsions or suspensions.

Said compositions may be sterilized and/or contain adjuvants such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. Said compositions are prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, respectively, and contain about 0.1-75%, preferably about 1-50% of the active ingredient.

Suitable formulations for transdermal application include a therapeutically effective amount of a compound of the invention with carrier. Advantageous carriers include absorbable, pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. Characteristically, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound, optionally with carriers, optionally a rate-controlling barrier to deliver the compound of the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin.

51
50

Accordingly the present invention provides pharmaceutical compositions as described above for the treatment of conditions mediated by glucokinase activity preferably impaired glucose tolerance Type 2 diabetes and obesity

The pharmaceutical compositions may contain a therapeutically effective amount of a compound of the invention as defined above either alone or in a combination with another therapeutic agent, e.g. each at an effective therapeutic dose as reported in the art. Such therapeutic agents include:

a) antidiabetic agents, such as insulin insulin derivatives and mimetics insulin secretagogues such as the sulfonylureas e.g. Glipizide glyburide and Amaryl insulinotropic sulfonylurea receptor ligands such as meglitinides, e.g. nateglinide and repaglinide protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors such as PTP 112 GSK3 (glycogen synthase kinase-3) inhibitors such as SB-517855 SB-4196052 SB-216763, NN-57-05441 and NN-57 05445 RXR ligands such as GW-0791 and AGN-1 94204, sodium-dependent glucose cotransporter inhibitors such as T-1095 glycogen phosphorylase A inhibitors such as BAY R3401 biguanides such as metformin alpha-glucosidase inhibitors such as acarbose; GLP-1 (glucagon like peptide-1) GLP-1 analogs such as Exendin-4 and GLP-1 mimetics and DPPIV (dipeptidyl peptidase IV) inhibitors such as LAF237

b) hypolipidemic agents such as 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors e.g. lovastatin pitavastatin simvastatin pravastatin cerivastatin mevastatin velostatin fluvastatin dalvastatin atorvastatin rosuvastatin and rivastatin squalene synthase inhibitors FXR (farnesoid X receptor) and LXR (liver X receptor) ligands, cholestyramine fibrates nicotinic acid and aspirin

c) anti-obesity agents such as orlistat; and

d) anti-hypertensive agents e.g. loop diuretics such as ethacrynic acid furosemide and torsemide angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors such as benazepril captopril enalapril fosinopril lisinopril moexipril perindopril quinopril ramipril andtrandolapril inhibitors of the Na-K-ATPase membrane pump such as digoxin neutralendopeptidase (NEP) inhibitors ACE/NEP inhibitors such as omapatrilat, sampatrilat and fasidotril angiotensin II antagonists such as candesartan aprosartan Irbesartan losartan telmisartan and valsartan in particular valsartan renin inhibitors such as ditekiren zankiren teridren aliskiren RO 68-1132 and RO-68-1168 β -adrenergic receptor blockers such as acebutolol atenolol betaxolol bisoprolol metoprolol nadolol, propranolol sotalol and timolol inotropic agents such as digoxin dobutamine and milrinone calcium channel blockers such as

57
51

amlodipine bepridil diltiazem felodipine nifedipine nisoldipine and verapamil aldosterone receptor antagonists and aldosterone synthase inhibitors

Other specific anti-diabetic compounds are described by Patel Mona in *Expert Opin Investig Drugs*, 2003 12(4) 623-633 in the figures 1 to 7 which are herein incorporated by reference. A compound of the present invention may be administered either simultaneously before or after the other active ingredient, either separately by the same or different route of administration or together in the same pharmaceutical formulation.

The structure of the therapeutic agents identified by code numbers, generic or trade names may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases e.g. Patents International (e.g. IMS World Publications). The corresponding content thereof is hereby incorporated by reference.



Accordingly, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a compound of the invention in combination with a therapeutically effective amount of another therapeutic agent, preferably selected from anti-diabetics, hypolipidemic agents, anti-obesity agents or anti-hypertensive agents, most preferably from antidiabetics or hypolipidemic agents as described above.

The present invention further relates to pharmaceutical compositions as described above for use as a medicament.

The present invention further relates to use of pharmaceutical compositions or combinations as described above for the preparation of a medicament for the treatment of conditions mediated by glucokinase activity, preferably impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity.



Thus, the present invention also relates to a compound of formula (I) for use as a medicament; to the use of a compound of formula (I) for the preparation of a pharmaceutical composition for the prevention and/or treatment of conditions mediated by glucokinase activity; and to a pharmaceutical composition for use in conditions mediated by glucokinase activity comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier therefore.

53
52

The present invention further provides a method for the prevention and/or treatment of conditions mediated by glucokinase activity which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of the present invention

A unit dosage for a mammal of about 50-70 kg may contain between about 1 mg and 1000 mg advantageously between about 5-500 mg of the active ingredient. The therapeutically effective dosage of active compound is dependent on the species of warm-blooded animal (mammal) the body weight, age and individual condition on the form of administration and on the compound involved

In accordance with the foregoing the present invention also provides a therapeutic combination e.g. a kit, kit of parts e.g. for use in any method as defined herein comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof to be used concomitantly or in sequence with at least one pharmaceutical composition comprising at least another therapeutic agent, preferably selected from anti-diabetic agents, hypolipidemic agents, anti-obesity agents and anti-hypertensive agents or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The kit may comprise instructions for its administration

Similarly the present invention provides a kit of parts comprising (I) a pharmaceutical composition of the invention and (II) a pharmaceutical composition comprising a compound selected from an anti-diabetic, a hypolipidemic agent, an anti-obesity agent and an anti-hypertensive agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the form of two separate units of the components (I) to (II).

Likewise the present invention provides a method as defined above comprising co-administration e.g. concomitantly or in sequence of a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a second drug substance said second drug substance being an anti-diabetic, a hypolipidemic agent, an anti-obesity agent or an anti-hypertensive agent, e.g. as indicated above

Preferably a compound of the invention is administered to a mammal in need thereof

Preferably a compound of the invention is used for the treatment of a disease which responds to modulation of the glucokinase activity

Preferably the condition associated with glucokinase activity is selected from impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity

Finally the present invention provides a method or use which comprises administering a compound of formula (I) in combination with a therapeutically effective amount of an anti-diabetic agent, a hypolipidemic agent, an anti-obesity agent or an anti-hypertensive agent.

Ultimately the present invention provides a method or use which comprises administering a compound of formula (I) in the form of a pharmaceutical composition as described herein.

As used throughout the specification and in the claims, the term "treatment" embraces all the different forms or modes of treatment as known to those of the pertinent art and in particular includes preventive, curative, delay of progression and palliative treatment.

The above-cited properties are demonstrable *in vitro* and *in vivo* tests using advantageously mammals, e.g. mice, rats, dogs, monkeys or isolated organs, tissues and preparations thereof. Said compounds can be applied *in vitro* in the form of solutions, e.g. preferably aqueous solutions, and *in vivo* either enterally, parenterally, advantageously intravenously, e.g. as a suspension or in aqueous solution. The dosage *in vitro* may range between about 10^{-2} molar and 10^{-8} molar concentrations. A therapeutically effective amount *in vivo* may range depending on the route of administration, between about 0.1 mg/kg and 1000 mg/kg, preferably between about 1 mg/kg and 100 mg/kg.

The activity of compounds according to the invention may be assessed by the following methods or methods well-described in the art.

The glucokinase activation *in vitro* may be determined by measuring the activation of recombinant GST-GK by a compound of the present invention in the absence or the presence of GKRP, a 68 000 Da protein inhibitor of GK. In these assays, formation of glucose-6-phosphate is coupled directly to the formation of thioNADH. GST-GK catalyzes the reaction of glucose and Mg-ATP to produce glucose-6-phosphate and ADP. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) reduces thionicotinamide (thioNAD) to thioNADH. The assay measures the formation of NADH at 405 nm.

The basic GK assay components are as follows: 25 mM HEPES (pH 7.1), 25 mM KCl, 2.5 mM $MgCl_2$, 1 mM ATP (Sigma A-5394), 1 mM DTT, 1 mM thioNAD (Sigma T 7375), 80 units/mL G6PDH (Sigma G-5885), 10 mM glucose and 8.7 mg/mL GST-GK (110 nM). For assessing reversal of GK inhibition by GKRP, 20 μ M Fructose-1-phosphate (F-6-P) and 25 μ g/mL of recombinant GKRP (370 nM) are added to these assay components. F-1-P at

1 μ M is used as a control in the GK/GKRP assay. F-1-P reverses inhibition of GST-GK by GKRP.

The assay is done in standard 96-well round-bottom plates and the total assay volume is 25 μ L. Compounds are serially diluted into 100% DMSO and 0.5 μ L of diluted compound in 100% DMSO is added to the assay plate. Assay reagents (24.5 μ L) are added using a Zymark robotic platform. Buffer containing HEPES, $MgCl_2$, KCl, thioNAD, G6PDH, F-6-P, glucose, GKRP and GST-GK, are added (5 μ L) using the Zymark 8-channel hand pipet. The reaction is then initiated by adding 19.5 μ L of buffer containing HEPES, $MgCl_2$, KCl, DTT and ATP using the Zymark Reagent Addition Station/Reagent Addition Module. The plates are then delivered via the Zymark XP arm to a Thermomax plate reader and read kinetically over three min at 405 nm at RT. Units are expressed as milli-optical density per minute (mOD/min).



The glucokinase activation in rat hepatocytes may be determined as follows:

Hepatocytes are isolated by collagenase perfusion of the livers of overnight-fasted male Harlan Sprague-Dawley rats (Charles River Laboratories, Raleigh, NC) as previously described (see Berry et al. *J Cell Biol*, Vol 43, pp 508-520 (1989)). The cells are washed three times each with 100 mL of glucose-free Dulbecco's Modified Eagle medium (DMEM, Gibco BRL) containing 5% fetal bovine serum (FBS) and then suspended in glucose-free DMEM/5% FBS. Cells are plated in collagen-coated 24-well plates (Becton Dickinson) at a density of 3×10^5 cells/well in 1 mL of William's Medium E (Sigma) supplemented with 5% FBS and incubated at 37°C in 5% CO_2 /95% air. After cell attachment (~4 h), the medium is replaced with serum-free DMEM containing 5 mM glucose and 10 nM dexamethasone (Sigma) and cells are cultured further for 16-20 h prior to use.



The rate of glucose phosphorylation is determined by the release of ^3H_2O from [2- ^3H]glucose. The medium from the cultured hepatocytes is removed and the cells are pre-incubated in 150 μ L of fresh serum-free DMEM containing 5 mM glucose and compound (1, 10 and 30 μ M) or DMSO for 3 h at 37°C. The final concentration of DMSO is 0.2%. The medium is then removed and 150 μ L of a fresh mixture of DMEM/5 mM glucose containing compound or DMSO and 1 μ Ci of [2- ^3H]glucose (NEN) is added. As a positive control for stimulation of glucose phosphorylation, cells are pre-incubated in serum-free DMEM/5 mM glucose medium containing DMSO for 3 h and then are incubated for 1 h in labeled glucose medium containing 0.5 mM fructose/DMSO (precursor of F-1-P, AnalaR[®] from BDH). All

43
55

conditions are tested in quadruplicate where one well per plate received 200 μL of the appropriate medium plus labeled glucose (instead of 150 μL) of which 50 μL is immediately removed and placed in a 1.2 mL microfuge tube (Costar) containing 10 μL of 1 N HCl. This sample is used as a 0-minute time point for determining background $^3\text{H}_2\text{O}$ release (exchange values). Following the addition of the labeled glucose media, hepatocytes are incubated at 37°C on a slow moving rocker for 1 h.

On termination of the incubation, 50 μL of the culture medium is collected into microfuge tubes containing 10 μL of 1 N HCl and determination of $^3\text{H}_2\text{O}$. The tubes are left uncapped and each is placed inside a 20 mL glass scintillation vial (Wheaton) containing 1.5 mL of deionized water. The vials are capped tightly and incubated at 37°C in a dry incubator for 2 days ($^3\text{H}_2\text{O}$ from the reaction mixture will equilibrate with the water in the vial). A standard curve is generated using [^3H] H_2O (NEN) to correct for exchange. 50 μL aliquots of serial dilutions of the labeled water are added to 10 μL of 1 N HCl and exchange is performed as described for the samples (typically approximately 90% exchange is observed). The microfuge tubes are then removed from the vials carefully to minimize the removal of any water from the vial and 18 mL of scintillation cocktail (Ready Safe, Beckman Coulter) is then added to each vial. The ^3H -label recovered from [$2\text{-}^3\text{H}$]glucose in the water is determined using a Beckman Model LS500 scintillation counter and the counts (minus the 0-time point) are corrected for recovery of $^3\text{H}_2\text{O}$. The amount of glucose de-tritiated in nanomoles/h per 10^6 cells is calculated and the results are expressed as percent increase over the DMSO control.

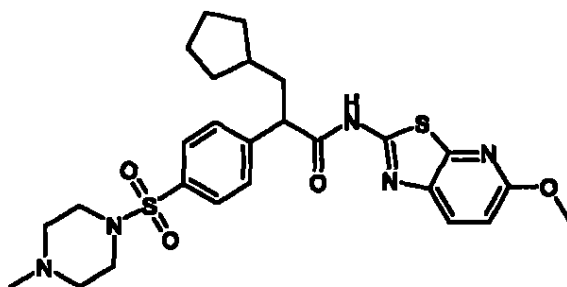
Illustrative of the invention, the compound of Example 1 demonstrates an EC_{50} of about 251 nM in the *in vitro* assay measuring the activation of recombinant GST-GK.

The following Examples are intended to illustrate the invention and are not to be construed as being limitations thereon. If not mentioned otherwise, all evaporations are performed under reduced pressure, preferably between about 50 mmHg and 100 mmHg. The structure of final products, intermediates and starting materials is confirmed by standard analytical methods, e.g., microanalysis, melting point (m.p.) and spectroscopic characteristics, e.g., MS, IR and NMR. Abbreviations used are those conventional in the art.

The following compounds may be prepared according to Method A.

Example 1

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide

**A. Phenylacetic acid ethyl ester**

A solution of phenylacetic acid (50 g 0.38 mol) in ethanol (150 mL) is treated with catalytic amount of sulfuric acid (4 mL). The reaction mixture is refluxed for 4 h. The reaction is then concentrated in vacuo. The residue is dissolved in diethyl ether (300 mL) and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (2 x 50 mL) and water (1 x 100 mL). The organic layer dried over sodium sulfate filtered and concentrated in vacuo to give phenylacetic acid ethyl ester as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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. (4-Chlorosulfonyl-phenyl)-acetic acid ethyl ester

To a cooled chlorosulfonic acid (83.83 g 48 mL, 0.71 mol) under nitrogen is added the title A compound phenylacetic acid ethyl ester (59 g 0.35 mol) over a period of 1 h. Reaction temperature is brought to RT (28°C) then heated to 70°C maintaining it at this temperature for 1 h while stirring. Reaction is cooled to RT and poured over saturated aqueous sodium chloride solution (200 mL) followed by extraction with DCM (2 x 200 mL). The organic layer is washed with water (5 x 100 mL) followed by saturated aqueous sodium chloride solution (1 x 150 mL). The organic layer dried over sodium sulfate filtered and concentrated in vacuo to give crude (4-chlorosulfonyl-phenyl)acetic acid ethyl ester. Further column chromatography over silica gel (60 – 120 mesh) using 100% hexane afforded pure (4-chlorosulfonyl-phenyl)-acetic acid ethyl ester as a colorless oil.

C. [4-(4-Methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-acetic acid ethyl ester

A solution of N-methylpiperazine (9.23 g 10.21 mL 0.092 mol) DIEA (13 g 17.4 mL 0.10 mol) and DCM 80 mL is cooled to 0°C, and to this is added a solution of the title B

compound (4-chlorosulfonyl-phenyl)-acetic acid ethyl ester (22 g 0.083 mol) in 50 mL of DCM within 30 min. Reaction mixture stirred at 0°C for 2 h and the reaction mixture is washed with water (100 mL) followed by 0.1 N aqueous hydrochloric acid solution (1 x 200 mL). The organic layer dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuo to give crude [4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-acetic acid ethyl ester. Column chromatography over silicagel (60 – 120 mesh) using ethyl acetate afforded pure [4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-acetic acid ethyl ester as white crystalline solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.3 (t, J=7.4, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.5 (m, 4H), 3.0 (br s, 4H), 3.7 (s, 2H), 4.2 (q, J=7.4, 2H), 7.4 (d, J=8.3, 2H), 7.7 (d, J=7.3, 2H); MS 327 [M+1]⁺.

D 3-Cyclopentyl-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionic acid ethyl ester

A solution of the title C compound [4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-acetic acid ethyl ester (15 g 0.048 mol) in a mixture of THF (80 mL) and DMTP (10 mL) is cooled to -78°C under nitrogen. The resulting solution is stirred at -78°C for 45 min and to this is added LDA (25.8 mL, 6.40 g 0.059 mol 25% solution in THF / Hexane). A solution of iodomethylcyclopentane (11.80 g 0.055 mol) in a mixture of DMTP (12 mL) and THF (20 mL) is added over a period of 15 min at -78°C and reaction mixture stirred at -78°C for 3 h further followed by stirring at 25°C for 12 h. The reaction mixture is then quenched by the dropwise addition of saturated aqueous ammonium chloride solution (50 mL) and is concentrated in vacuo. The residue is diluted with water (50 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The organic solution is washed with a saturated aqueous sodium chloride (2 x 150 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Column chromatography over silica gel (60 – 120 mesh), using 50% ethyl acetate in hexane as an eluent to afford 3-cyclopentyl-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionic acid ethyl ester as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.9-2.1 (m, 11H), 1.2 (t, J=7.1, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.5 (br s, 4H), 3.0 (br s, 4H), 3.6 (m, 1H), 4.1 (q, J=7.1, 2H), 7.5 (d, J=8.3, 2H), 7.7 (d, J=8.3, 2H); MS 409 [M+1]⁺.

E 3-Cyclopentyl-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionic acid

A solution of the title D compound 3-cyclopentyl-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionic acid ethyl ester (14 g 0.034 mol) in methanol:water (30 mL:10 mL) and sodium hydroxide (4.11 g 0.10 mol) is stirred at 60°C for 8 h in an oil bath. The methanol is then removed in vacuo at 45-50°C. The residue is diluted with water (25 mL) and extracted with ether (1 x 40 mL). The aqueous layer is acidified to pH 5 with 3 N aqueous hydrochloric

58

58

acid solution. The precipitated solid is collected by vacuum filtration, washed with water (20 mL), followed by isopropyl alcohol (20 mL). Finally, solid cake is washed with 100 mL of hexane and dried under vacuum at 40°C for 6 h to give 3-cyclopentyl-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionic acid as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.1-2.0 (m, 11H), 2.4 (s, 3H), 2.7 (br s, 4H), 3.1 (br s, 4H), 3.6 (m, 1H), 7.5 (d, J=8.3, 2H), 7.8 (d, J=8.3, 2H). MS 381 [M+1]⁺.

F 5-Methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylamine

A solution of 6-methoxy-pyridin-3-ylamine (5.0 g, 0.0403 mol) in 10 mL of acetic acid is added slowly to a solution of potassium thiocyanate (20 g, 0.205 mol) in 100 mL of acetic acid at 0°C followed by a solution of bromine (2.5 mL, 0.0488 mol) in 5 mL of acetic acid. The reaction is stirred for 2 h at 0°C and then allowed to warm to RT. The resulting solid is collected by filtration and washed with acetic acid, then partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate. The insoluble material is removed by filtration and the organic layer is evaporated and dried to afford 5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylamine as a tan solid.

G 3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide

A solution of the title E compound, 3-cyclopentyl-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionic acid (5 g, 0.013 mol) in DCM (250 mL) is cooled to 0°C and then charged HOBt hydrate (2.66 g, 0.019 mol) followed by EDCI hydrochloride (6 g, 0.031 mol). The reaction mixture is stirred at 0°C for 5 h. After that, the solution of the title F compound, 5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylamine (2.36 g, 0.013 mol) and DIEA (8 mL, 0.048 mol) in a mixture of DCM (60 mL) and DMF (20 mL) is added dropwise over 30 min. Reaction temperature is maintained at 0°C for 3 h, then at RT (28°C) for 3 days. Reaction is diluted with (60 mL) of water and the organic layer is separated and washed with saturated sodium bicarbonate solution (2 x 50 mL), followed by water washing (2 x 50 mL) and saturated sodium chloride aqueous solution (1 x 150 mL). Finally, the organic layer is dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under vacuo. The crude product is purified using column chromatography over silica gel (60-120 mesh) using 40% ethyl acetate in hexane as an eluent to afford 3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.9-2.1 (m, 11H), 2.2 (s, 3H), 2.5 (br s, 4H), 3.1 (br s, 4H), 3.7 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 6.8 (d

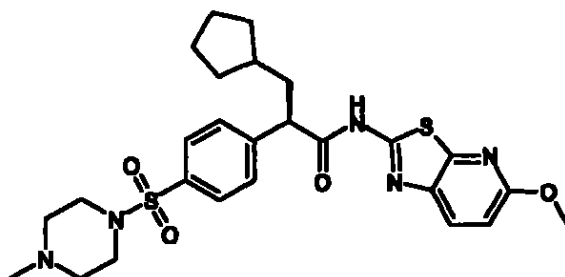
$J=8.8$ (1H) 7.5 (d $J=8.3$ 2H) 7.7 (d $J=8.3$, 2H) 7.8 (d $J=8.8$, 1H) 8.8 (s, 1H) MS 617 $[M+1]^+$

H 3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide dihydrochloride

The title G compound 3-cyclopentyl-2-(4-methyl piperazinyl sulfonyl)phenyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)propionamide (2.8 g 0.0051 mol) is added to a cooled solution of 10% hydrochloric acid in isopropanol (3.75 mL). The reaction mixture is stirred at 0 °C for 1 h and then at RT for 2 h. The solid is separated, triturated with 10 mL of isopropanol and collected by vacuum filtration and washed with 50 mL of hexane. The solid is dried at 70 °C for 48 h to afford 3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide dihydrochloride as an off white solid.

Example 2

(R)-3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide



The title compound is obtained analogously to Example 1 by employing the following additional resolution step.

The racemic title E compound of Example 1 3-cyclopentyl-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionic acid (10 g 0.026 mol) in 1,4-dioxane (500 mL) is treated in a three-necked 1 liter flask, equipped with heating mantle, water condenser, calcium chloride guard tube and mechanical stirrer with 3.18 g (0.026 mol) of (R)-(+)-1-phenylethylamine. This reaction mixture is then refluxed at 100 °C for 1 h. The clear reaction solution is cooled to RT (27 °C) and stirred for 10 h. The crystallized salt is collected by filtration under vacuum, washed with 5 mL of hexane and dried under vacuum to afford salt A.

The salt A is dissolved in 1,4-dioxane (500 mL) and heated at 100 °C for 1 h. The clear reaction solution is cooled to RT (27 °C) and stirred for 10 h. The crystallized product is

collected by filtration under vacuum washed with 50 mL of hexane and dried under vacuum to afford salt B

The salt B is dissolved in 1,4-dioxane (290 mL) and heated at 100°C for 1 h. The clear reaction solution is cooled to RT (27°C) and stirred for 10 h. The crystallized product is collected by filtration under vacuum washed with 30 mL of hexane and dried under vacuum to afford salt C.

The salt C is dissolved in 1,4-dioxane (100 mL) and heated at 100°C for 1 h. The clear reaction solution is cooled to RT (27°C) and stirred for 10 h. The crystallized product is collected by filtration under vacuum washed with 30 mL of hexane and dried under vacuum to afford salt D.

The salt D is treated with aqueous hydrochloric acid solution (20 mL, 1 mL of concentrated hydrochloric acid diluted with 100 mL of water) and stirred for 5 min. The white solid precipitates out and is collected by vacuum filtration washed with 10 mL of cold water, 5 mL of isopropanol and 20 mL of hexane and dried under vacuum to yield the hydrochloride salt of (R)-(-)-3-cyclopentyl-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionic acid salt E.

The salt E is neutralized by stirring with aqueous sodium bicarbonate solution (10 mL, 1 g of sodium bicarbonate dissolved in 120 mL of water) for 5 min. The precipitated solid is collected by filtration washed with 10 mL of cold water, 100 mL of hexane, and dried to afford (R)-(-)-3-cyclopentyl-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionic acid m.p. 202.2-203.4°C.

Alternatively the title compound may be obtained by the resolution of the racemic title compound of Example 1 using the following preparative chiral HPLC method

Column: Chiralcel OD-R (250 x 20 mm) Daicel make Japan

Solvent A: water-methanol-acetonitrile (10:80:10 v/v/v)

Solvent B: water-methanol-acetonitrile (05:90:05 v/v/v)

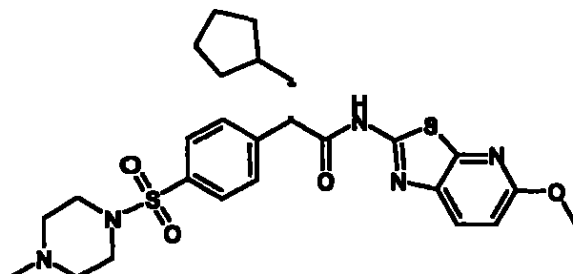
Using gradient elution gradient program (time min / %B): 0/0 20/0 50/100 55/0 70/0

Flow rate: 6.0 mL/min and

Detection by UV at 305 nm

Example 3

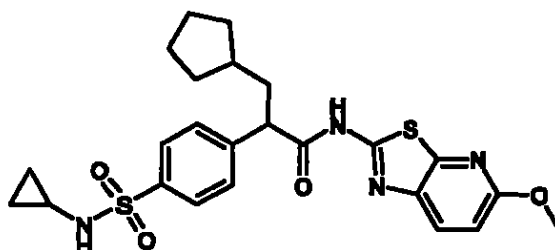
(S)-3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propanamide



The title compound is prepared analogously to Example 2

Example 4

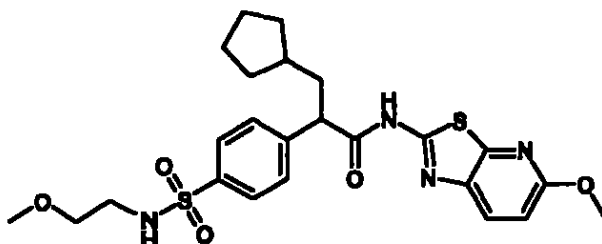
3-Cyclopentyl-2-(4-cyclopropylsulfamoyl-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide



The title compound is prepared analogously to Example 1 MS m/z (ES) 499 ($M+1$ 100%);
m.p. 235-237°C ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.66 (s, 1H) 8.03 (d, $J=8.8$ 1H) 7.89 (d, $J=2.4$ 1H),
7.80 (d, $J=8.4$ 2H) 7.63 (d, $J=8.4$ 2H) 6.91 (d, $J=8.8$, 1H) 4.08 (t, $J=7.2$ 1H) 3.91 (s, 3H)
2.14-2.19 (m, 1H) 2.05-2.08 (m, 1H), 1.71 1.85 (m, 3H) 1.56-1.62 (m, 3H) 1.42-1.45 (m,
2H) 1.09-1.16 (m, 2H), 0.44-0.48 (m, 2H), 0.34-0.38 (m, 2H)

Example 5

3-Cyclopentyl-2-(4-(2-methoxy-ethylsulfamoyl)-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

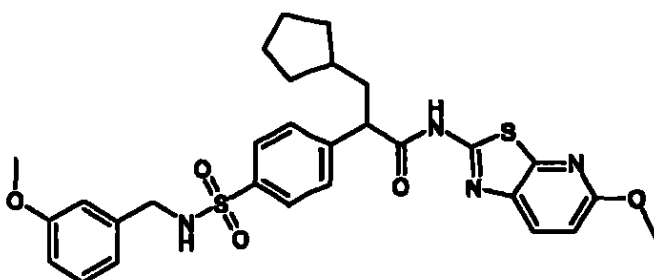


The title compound is prepared analogously to Example 1 MS m/z (ES) 519 ($M+1^+$ 100%);
m.p. 208-211°C ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.66 (s, 1H) 8.03 (d, $J=8.8$, 1H) 7.78 (d, $J=8.4$ 2H)

7.69 (t, J=5.6, 1H) 7.61 (d, J=8.4, 2H) 6.90 (d, J=8.8, 1H) 4.06 (t, J=7.6, 1H) 3.91 (s, 3H)
3.24-3.27 (m, 2H) 3.09 (s, 3H) 2.87-2.91 (m, 2H), 2.10-2.16 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 1H)
1.65-1.75 (m, 2H) 1.56-1.61 (m, 3H) 1.42-1.45 (m, 2H) 1.09-1.18 (m, 2H)

Example 6

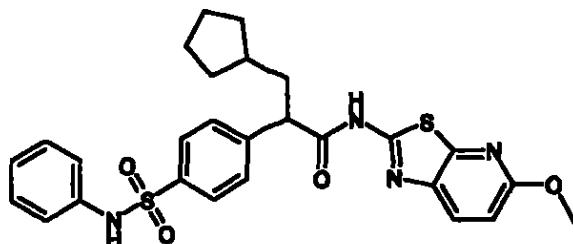
3-Cyclopentyl-2-[4-(3-methoxy-benzylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide



The title compound is prepared analogously to Example 1. MS *m/z* (ES) 579 (M-1 100%)
m.p. 179-181°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.67 (s, 1H) 8.15 (t, J=6.4, 1H) 8.04 (d, J=8.8, 1H),
7.72 (d, J=8.0, 2H) 7.55 (d, J=8.4, 2H) 7.08 (t, J=8.0, 1H) 6.91 (d, J=8.8, 1H) 6.70-6.75
(m, 2H) 6.63-6.66 (m, 1H) 4.04 (t, J=7.6, 1H) 3.98 (d, J=6.0, 2H) 3.91 (s, 3H) 3.63 (s
3H) 2.10-2.16 (m, 1H) 1.70-1.88 (m, 3H), 1.50-1.60 (m, 3H) 1.40-1.48 (m, 2H) 1.10-1.22
(m, 2H)

Example 7

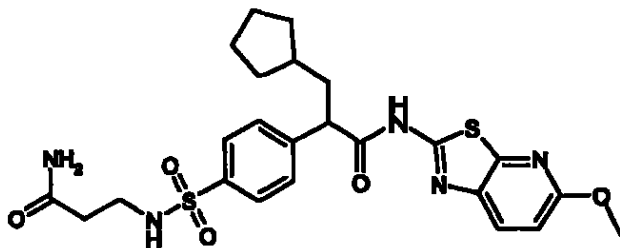
3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-(4-phenylsulfamoyl-phenyl)propanamide



The title compound is prepared analogously to Example 1. MS *m/z* (ES) 535 (M-1 100%)
m.p. 223-228°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.65 (s, 1H) 10.30 (s, 1H) 8.02 (d, J=8.8, 1H) 7.75 (d
J=8.4, 2H) 7.56 (d, J=8.4, 2H) 7.15-7.24 (m, 2H) 7.05-7.09 (m, 2H) 6.95-7.04 (m, 1H)
6.90 (d, J=8.8, 1H) 4.06 (t, J=7.6, 1H) 3.90 (s, 3H), 2.07-2.15 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 3H)
1.50-1.58 (m, 3H) 1.40-1.48 (m, 2H) 1.10-1.22 (m, 2H)

Example 8

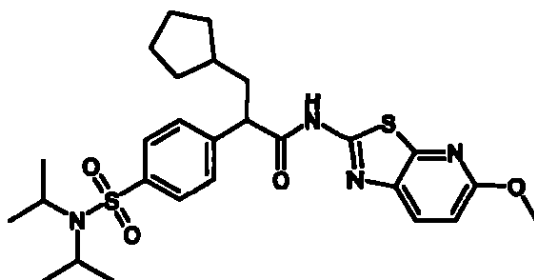
2-[4-(2-Carbamoyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide



The title compound is prepared analogously to Example 1 MS *m/z* (ES) 532.1 (*M*+1⁺ 100%); ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.69 (s, 1H) 8.03 (d, *J*=8.8, 1H) 7.78 (d, *J*=8.4, 2H) 7.62 (d, *J*=8.0, 2H), 7.23 (s, 2H) 6.89 (d, *J*=8.8, 1H) 6.82 (s, 1H), 4.07 (t, *J*=7.6, 1H) 3.91 (s, 3H), 2.85-2.94 (m, 2H) 2.21 (t, *J*=7.2, 2H) 2.23-2.29 (m, 1H) 2.14-2.20 (m, 1H) 1.68-1.85 (m, 2H) 1.55-1.64 (m, 3H) 1.42-1.48 (m, 2H) 1.11-1.18 (m, 2H).

Example 9

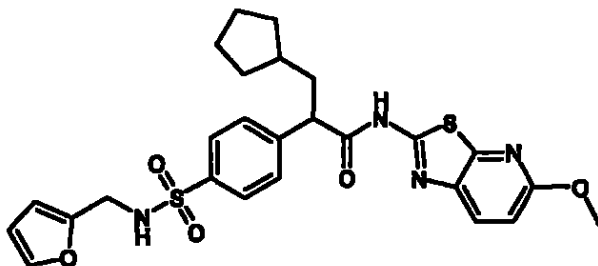
3-Cyclopentyl-2-[4-diisopropylsulfamoyl-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide



The title compound is prepared analogously to Example 1 MS *m/z* (ES) 545.5 (*M*+1⁺ 100%); *m p* 83-85°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.68 (s, 1H) 8.02 (d, *J*=8.8, 1H) 7.81 (d, *J*=8.4, 2H) 7.69 (d, *J*=8.4, 2H) 6.90 (d, *J*=8.8, 1H) 4.05 (t, *J*=7.6, 1H) 3.90 (s, 3H) 3.89 (m, 2H) 2.11-2.17 (m, 1H) 1.76-1.80 (m, 1H), 1.68-1.70 (m, 2H) 1.55-1.61 (m, 3H) 1.40-1.44 (m, 2H) 1.22-1.24 (m, 1H) 1.15 (d, *J*=6.8, 12H) 0.83-0.85 (m, 1H).

Example 10

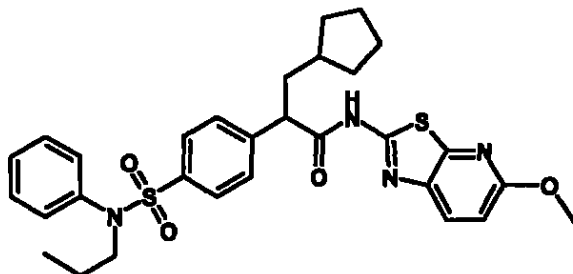
3-Cyclopentyl-2-[4-[(furan-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide



The title compound is prepared analogously to Example 1 MS m/z (ES) 541 ($M+1^+$ 100%)
m.p. 244-247°C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 12.66 (s, 1H) 8.15 (m, 1H) 8.03 (d, $J=8.8$, 1H) 7.73 (d, $J=8.0$, 2H) 7.56 (d, $J=8.0$, 2H) 7.37 (s, 1H) 6.92 (d, $J=8.8$, 1H) 6.16 (s, 1H) 6.08 (s, 1H) 4.00 (m, 3H) 3.90 (s, 3H) 2.11-2.14 (m, 1H) 1.70-1.83 (m, 3H) 1.50-1.60 (m, 2H) 1.40-1.45 (m, 2H) 1.10-1.18 (m, 3H)

Example 11

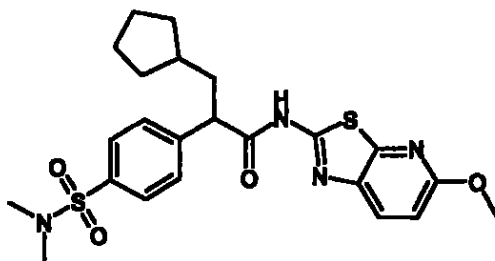
3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(phenyl-propyl-sulfamoyl)-phenyl]-propanamide



The title compound is prepared analogously to Example 1 MS m/z (ES) 579 ($M+1^+$ 100%),
m.p. 83-85°C ^1H NMR (CDCl_3) δ 12.69 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$, 1H) 7.55-7.61 (m, 4H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.03-7.05 (m, 2H), 6.91 (d, $J=8.8$, 1H) 4.07 (t, $J=7.2$, 1H) 3.91 (s, 3H) 3.48-3.52 (t, $J=6.8$, 2H) 2.12-2.19 (m, 1H), 1.69-1.82 (m, 3H) 1.56-1.61 (m, 3H) 1.43-1.46 (m, 2H) 1.27-1.33 (m, 3H) 1.12-1.14 (m, 2H) 0.79-0.83 (t, $J=7.2$, 3H)

Example 12

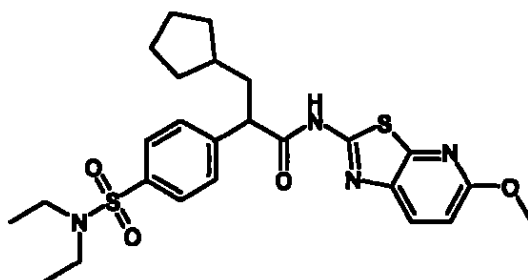
3-Cyclopentyl-2-(4-dimethylsulfamoyl-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide



The title compound is prepared analogously to Example 1 MS *m/z* (ES) 487 (M-1 100%)
 m.p. 229-234°C, ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.70 (s, 1H) 8.03 (d J=8.8 1H) 7.75 (d J=8.4 2H)
 7.67 (d J=8.4, 2H) 6.91 (d J=8.8 1H) 4.09 (t J=7.6 1H) 3.91 (s, 3H) 2.60 (s, 6H) 2.14-
 2.21 (m, 1H), 1.68-1.83 (m, 3H) 1.50-1.65 (m, 3H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.08-1.18 (m, 2H)

Example 13

3-Cyclopentyl-2-(4-diethylsulfonyl-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-
 propanamide

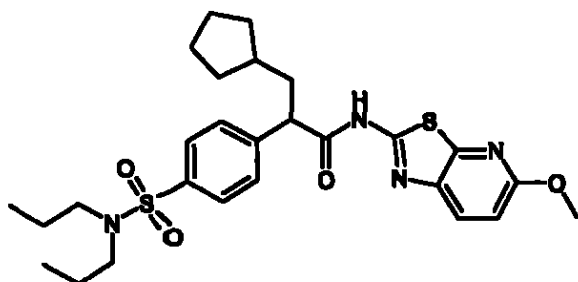


The title compound is prepared analogously to Example 1 MS *m/z* (ES) 515 (M-1 100%)
 m.p. 150-152°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.69 (s, 1H) 8.03 (d J=8.8 1H) 7.78 (d J=8.0 2H)
 7.61 (d J=8.0 2H) 6.91 (d J=8.8 1H) 4.06 (t, J=7.6 1H) 3.90 (s, 3H) 3.12 (q J=7.2
 4H) 2.10-2.21 (m, 1H) 1.68-1.90 (m, 3H) 1.50-1.65 (m, 3H) 1.40-1.48 (m, 2H) 1.08-1.20
 (m, 2H), 1.00-1.08 (m, 6H)

Example 14

3-Cyclopentyl-2-(4-dipropylsulfonyl-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-
 propanamide

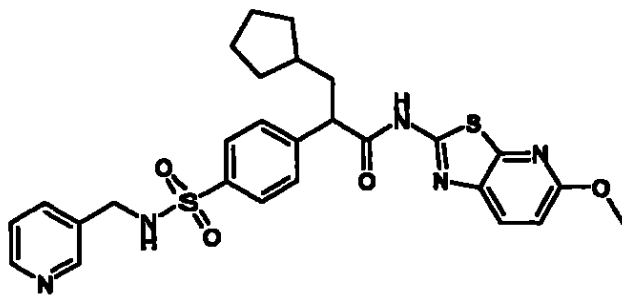
55



The title compound is prepared analogously to Example 1 MS *m/z* (ES) 545 (*M*+1⁺ 100%); m.p 64-66°C, ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.67 (s 1H) 8.03 (d J=8.8 1H), 7.79 (d J=8.4 2H) 7.02 (d J=8.4, 2H) 6.90 (d J=8.8 1H) 4.07 (t, J=7.2 1H) 3.90 (s 3H) 2.99 (t, J=7.2 4H) 2.10-2.20 (m 1H) 1.68-1.84 (m, 3H) 1.54-1.62 (m 3H) 1.35-1.51 (m 6H) 1.08-1.16 (m, 2H) 0.74-0.81 (m 6H)

**Example 15**

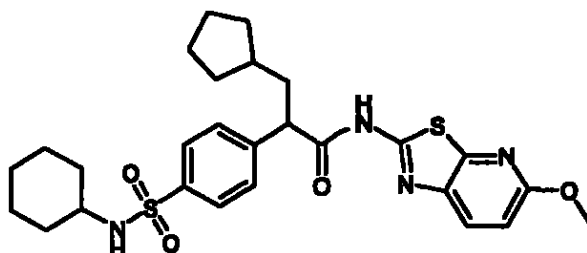
3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[(pyridin-3-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-propanamide



The title compound is prepared analogously to Example 1 MS *m/z* (ES) 550 (*M*+1 100%) m.p 227-228°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.67 (s 1H) 8.38 (s 1H) 8.25-8.32 (m 2H) 8.04 (d J=8.4 1H) 7.74 (d J=8.0 2H), 7.51-7.58 (m 3H), 7.12-7.21 (m 1H) 6.91 (d J=8.8 1H) 4.02-4.06 (m 3H) 3.91 (s 3H) 2.10-2.18 (m 1H) 1.70-1.83 (m 3H) 1.60-1.80 (m 3H) 1.40-1.50 (m 2H) 1.10-1.22 (m 2H).

**Example 16**

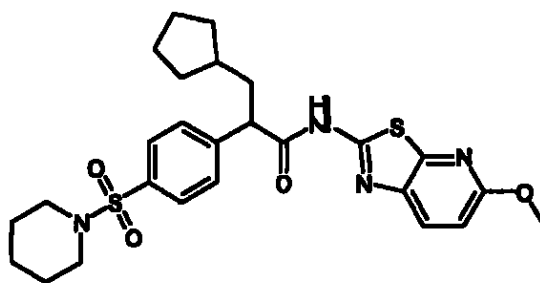
2-(4-Cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide



The title compound is prepared analogously to Example 1 MS *m/z* (ES) 541.6 (M-1 100%);
m.p. 228-23°C, ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.89 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.8, 1H), 7.79 (d, J=8.4, 2H),
7.59 (m, 3H), 6.91 (d, J=8.8, 1H), 4.05 (t, J=6.8, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.70-3.00 (m, 1H), 2.2-2.22
(m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.52-1.70 (m, 2H), 1.52-1.68 (m, 7H), 1.40-1.50 (m, 3H), 1.08-
1.20 (m, 7H).

Example 17

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(piperidine-1-sulfonyl)phenyl]-propanamide

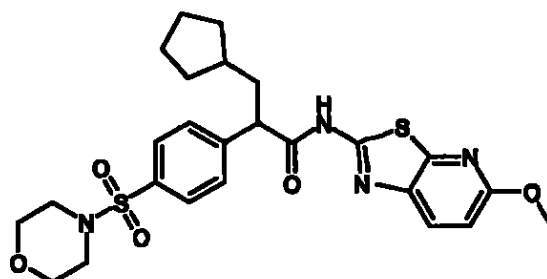


The title compound is prepared analogously to Example 1 MS *m/z* (ES) 527 (M-1 100%)
m.p. 184-18°C, ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.71 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.8, 1H), 7.64-7.74 (m, 4H),
6.91 (d, J=8.8, 1H), 4.08 (t, J=7.2, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.88 (m, 5H), 2.13-2.21 (m, 1H), 1.63-
1.76 (m, 3H), 1.45-1.60 (m, 8H), 1.38-1.43 (m, 2H), 1.07-1.21 (m, 2H).

Example 18

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(morpholine-4-sulfonyl)phenyl]-propanamide

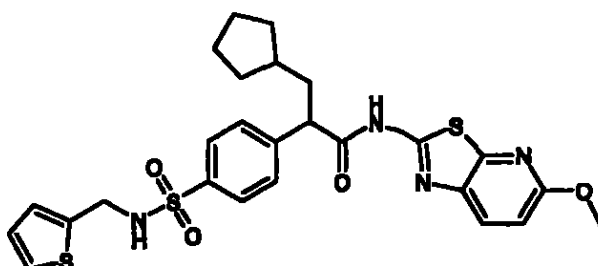
57 -



The title compound is prepared analogously to Example 1 MS *m/z* (ES) 529 (M-1 100%)
 m p 120-123°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.70 (s, 1H) 8.04 (d J=8.4, 1H), 7.68-7.77 (m 4H),
 6.91 (d J=8.8 1H) 4.11 (t, J=6.8 1H), 3.91 (s 3H) 3.61 (m, 4H) 2.85 (m 4H) 2.18-2.20
 (m 1H) 1.79-1.83 (m 1H) 1.72 1.78 (m 2H), 1.5-1.70 (m, 3H) 1.40-1.44 (m 2H), 1.08-
 1.20 (m 2H).

Example 19

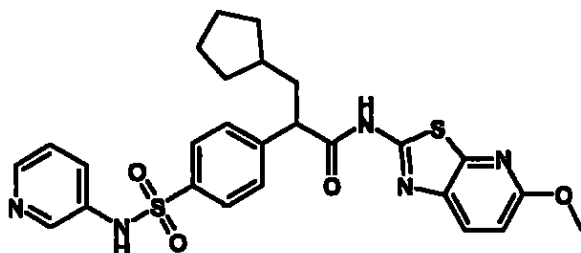
3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[(thiophen-2-ylmethyl)sulfamoyl]-phenyl]-propanamide



The title compound is prepared analogously to Example 1 MS *m/z* (ES) 555 (M-1 100%)
 m p 263-268°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H) 7.70 (d J=8.0 2H) 7.55-7.61 (m 3H) 7.34
 (d J=3.6, 1H) 6.87 (m 2H) 6.61 (d J=8.4, 1H) 4.14 (s 2H) 3.83 (s, 3H) 3.68 (t, 1H)
 2.04-2.11 (m 1H) 1.68-1.74 (m 3H) 1.50-1.65 (m, 3H) 1.37-1.45 (m, 2H), 1.10-1.20 (m
 2H)

Example 20

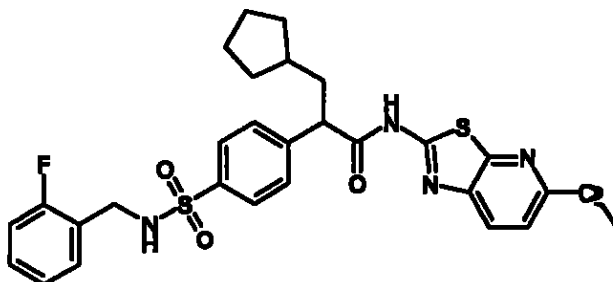
3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(pyridin-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-propanamide



The title compound is prepared analogously to Example 1 MS *m/z* (ES) 536 (M-1 100%)
 m p 125-127°C, ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.66 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.20-8.28 (m, 2H), 8.02 (d, J=8.8, 1H), 7.77 (d, J=8.0, 2H), 7.58 (d, J=8.0, 2H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.8, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 3H), 1.50-1.68 (m, 3H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.10-1.22 (m, 2H)

Example 21

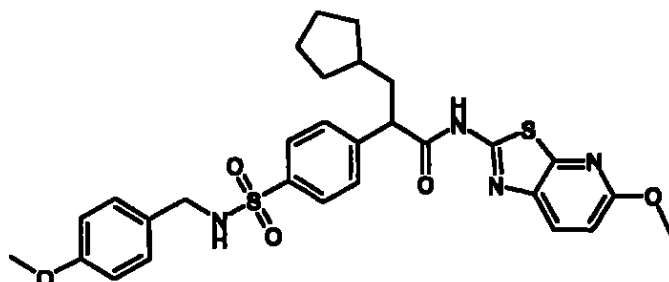
3-Cyclopentyl-2-[4-(2-fluoro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide



The title compound is prepared analogously to Example 1 MS *m/z* (ES) 567 (M-1 100%)
 m p 238-240°C, ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.67 (s, 1H), 8.19 (t, J=5.6, 1H), 8.02 (d, J=8.8, 1H), 7.73 (d, J=8.0, 2H), 7.54 (d, J=8.0, 2H), 7.24 (t, J=8.4, 1H), 7.00-7.18 (m, 1H), 6.98-7.09 (m, 2H), 6.91 (d, J=8.8, 1H), 4.04 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 1H), 1.60-1.90 (m, 3H), 1.50-1.68 (m, 3H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.10-1.22 (m, 2H)

Example 22

3-Cyclopentyl-2-[4-(4-methoxy-benzylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

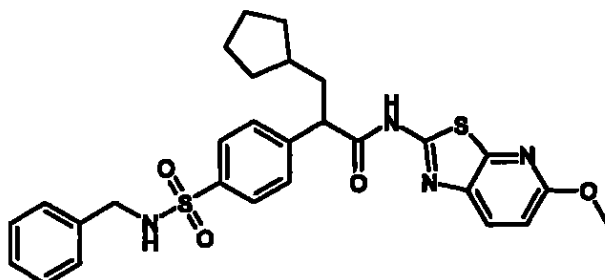


The title compound is prepared analogously to Example 1 MS *m/z* (ES) 505 (M+1 100%)
 m p 170-172°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.64 (s, 1H) 9.91 (s, 1H) 8.02 (d J=8.8, 1H) 7.87 (d
 J=8.0 2H) 7.54 (d J=8.4, 2H) 6.91 (d J=8.8 2H) 6.63-6.78 (m, 3H) 3.95-4.04 (m, 1H),
 3.91 (s, 3H) 3.63 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.70-1.83 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 3H) 1.40-
 1.50 (m, 2H), 1.10-1.22 (m, 2H)



Example 23

**2-(4-(Benzylsulfamoyl)phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-
 propanamide**

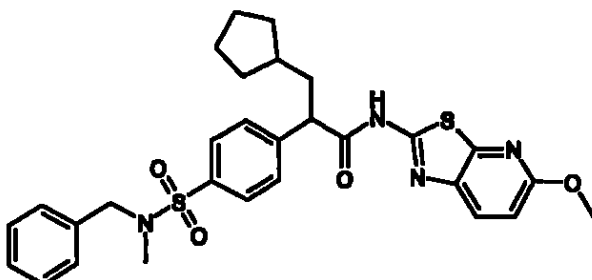


The title compound is prepared analogously to Example 1 MS *m/z* (ES) 549 (M+1 100%)
 m p 237-240°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.68 (s, 1H) 8.16 (t, J=6.4 1H) 8.02 (d J=8.8 1H),
 7.74 (d J=8.4 2H) 7.56 (d J=8.4 2H) 7.01 7.30 (t, 5H) 6.91 (d J=8.8, 1H), 3.92-4.10 (m
 3H) 3.91 (s, 3H) 2.08-2.18 (m, 1H) 1.80-1.90 (m, 3H), 1.50-1.68 (m, 3H) 1.40-1.48 (m
 2H) 1.10-1.22 (m, 2H)



Example 24

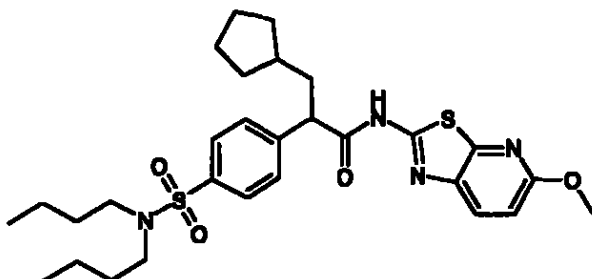
**2-[4-(Benzyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxythiazolo[5,4-
 b]pyridin-2-yl)-propanamide**



The title compound is prepared analogously to Example 1 MS m/z (ES) 565 ($M+1^+$ 100%); mp 206-208°C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 12.73 (s, 1H) 8.04 (d, $J=8.8$, 1H) 7.85 (d, $J=8.0$, 2H) 7.67 (d, $J=8.0$, 2H) 7.26-7.32 (m, 5H) 6.91 (d, $J=8.8$, 1H) 4.08-4.13 (m, 3H) 3.90 (s, 3H) 2.54 (s, 3H) 2.14-2.21 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 3H) 1.50-1.65 (m, 3H) 1.40-1.49 (m, 2H) 1.10-1.25 (m, 2H)

Example 25

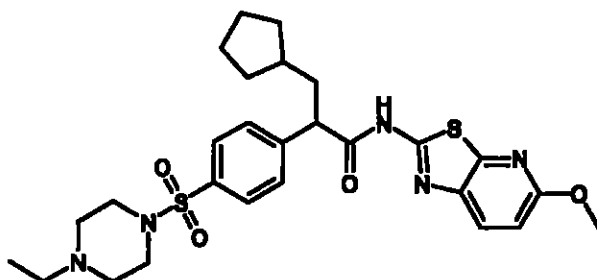
3-Cyclopentyl-2-[4-(diethylsulfonyl)phenyl]-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)propanamide



The title compound is prepared analogously to Example 1 MS m/z (ES) 573.4 ($M+1^+$ 100%); mp 65-67°C ^1H NMR (CDCl_3) δ 12.66 (s, 1H) 8.02 (d, $J=8.8$, 1H) 7.78 (d, $J=8.4$, 2H) 7.62 (d, $J=8.4$, 2H) 6.90 (d, $J=8.8$, 1H) 4.06 (t, $J=7.6$, 1H) 3.90 (s, 3H), 3.04 (t, $J=7.6$, 4H) 2.10-2.15 (m, 1H) 1.79-1.85 (m, 1H) 1.65-1.76 (m, 2H) 1.55-1.60 (m, 3H) 1.32-1.44 (m, 6H) 1.13-1.30 (m, 6H) 0.78-0.82 (m, 6H)

Example 26

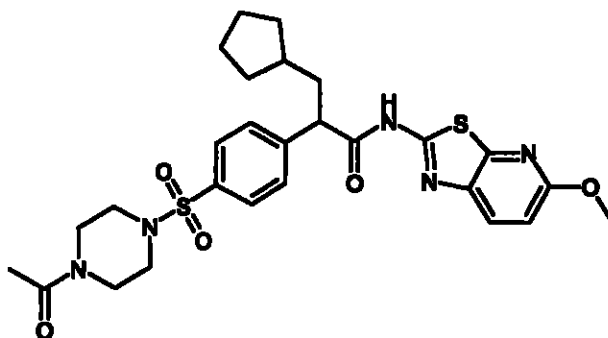
3-Cyclopentyl-2-[4-(4-ethyl-piperazine-1-sulfonyl)phenyl]-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)propanamide



The title compound is prepared analogously to Example 1 MS m/z (ES) 558 ($M+1^+$ 100%)
m.p. 106-107°C ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.71 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$, 1H) 7.68-7.75 (m, 4H),
6.91 (d, $J=8.4$, 1H) 4.09 (t, $J=7.6$, 1H) 3.91 (s, 3H) 2.85-2.88 (m, 4H) 2.34-2.38 (m, 4H)
2.23-2.29 (m, 2H) 2.14-2.21 (m, 1H), 1.70-1.83 (m, 3H), 1.55-1.61 (m, 3H) 1.42-1.45 (m,
2H) 1.11-1.18 (m, 2H) 0.88-0.91 (m, 3H)

Example 27

2-[4-(4-Acetyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide



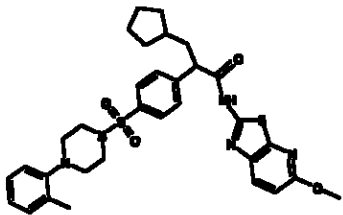
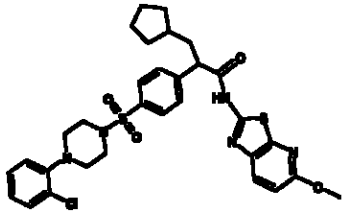
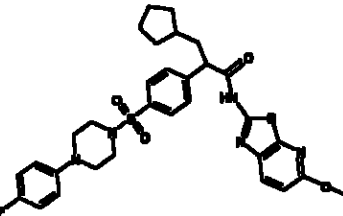
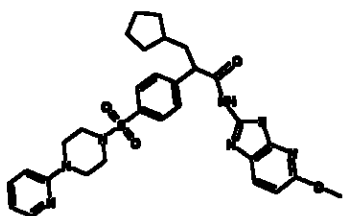
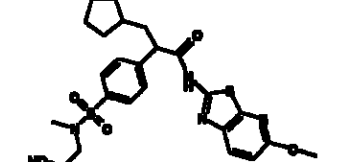
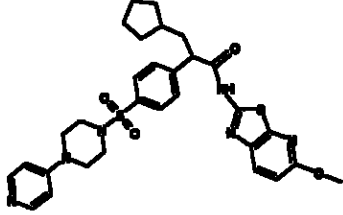
The title compound is prepared analogously to Example 1 MS m/z (ES) 572 ($M+1^+$ 100%)
m.p. 215-217°C; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.72 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$, 1H) 7.68-7.76 (m, 4H)
6.91 (d, $J=8.4$, 1H) 4.09 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 3.47-3.50 (m, 4H) 2.84-2.91 (m, 4H), 2.14-
2.20 (m, 1H) 1.91 (s, 3H) 1.70-1.81 (m, 2H) 1.50-1.59 (m, 3H) 1.40-1.49 (m, 2H) 1.08-
1.14 (m, 3H)

The following compounds may also be prepared according to Method A.

Example 28

Example	Structure	Chemical Name	MS, M+1 ⁺
28-1		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide hydrochloride	630.68
28-2		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-phenyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide	606.78
28-3		3-Cyclopentyl-2-[4-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	636.81
28-4		2-[4-[4-(3-Chloro-phenyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	641.23
28-5		2-[4-(4-Benzyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	620.81
28-6		3-Cyclopentyl-2-[4-(4-isopropyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	572.77

74

Example	Structure	Chemical Name	MS M+1 ⁺
28-7		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-o-tolyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propanamide	620.81
28-8		N-[2-(2-[4-(2-Chloro-phenyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-thiazol-5-yl)-acetimidic acid methyl ester	641.23
28-9		3-Cyclopentyl-2-[4-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	624.77
28-10		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-pyridin-2-yl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propanamide	607.77
28-11		3-Cyclopentyl-2-[4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	519.68
28-12		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-pyridin-4-yl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propanamide	607.77

75
75

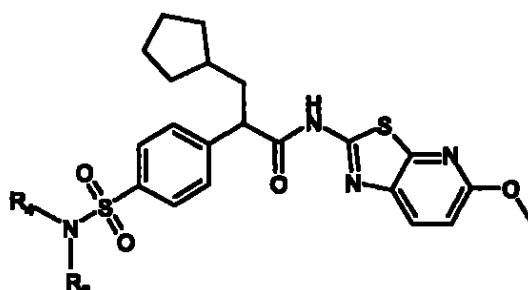
Example	Structure	Chemical Name	MS M+1 ⁺
28-13		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(2-piperidin-1-yl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide	572.77
28-14		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide	568.74
28-15		3-Cyclopentyl-2-[4-[(2-dimethylamino-ethyl)-ethyl-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide hydrochloride	580.78
28-16		3-Cyclopentyl-2-[4-(2-dimethylamino-ethylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide hydrochloride	532.7
28-17		3-Cyclopentyl-2-[4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	574.74
28-18		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-propionamide hydrochloride	572.77
28-19		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[methyl-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-propionamide hydrochloride	588.79

Example	Structure	Chemical Name	MS M+1 ⁺
28-20		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[methyl-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-sulfonyl]-phenyl]-propionamide	588.77
28-21		4-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl]-benzenesulfonyl]-piperazin-1-yl)-acetic acid ethyl ester	616.78
28-22		3-Cyclopentyl-2-[4-[(2-diethylamino-ethyl)-methyl-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	574.78
28-23		3-Cyclopentyl-2-[4-(2-hydroxyethylsulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	505.83
28-24		2-[4-(4-Carbamoylmethylpiperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	587.74
28-25		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide	515.67
28-26		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(pyridin-2-ylsulfonyl)-phenyl]-propionamide	538.66

The following compounds may be prepared according to Method B.

Example 29

4-[2-cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[3,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonamide of the formula



A. 3-Cyclopentyl-2-(4-nitro-phenyl)-propionic acid ethyl ester

To a 1 L round bottom flask containing 250 mL of 9:1 THF/DMPU at -78°C is added under nitrogen 11 mL (76.6 mmol) anhydrous DIEA followed by rapid addition of 32 mL of 2.5M n-BuLi in hexanes. After 10 min at -78°C a solution of 15.4 g (74 mmol) of p-nitro-phenylacetic acid ethyl ester in 100 mL of 9:1 THF/DMPU is added dropwise over 30 min. A deep purple solution results and the reaction mixture is stirred at -78°C for 30 min and then cyclopentyl methyl iodide (17.6 g, 76 mmol) in 50 mL of 9:1 THF/DMPU is added. The reaction is stirred while warming slowly to RT temperature overnight. The mixture is poured into 1 L of 1N HCl (aq) and extracted twice with methyl-t-butylether (MTBE). The combined MTBE extracts are washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and reduced to an orange oil. Flash chromatography over silica eluting with 4:1 hexane/MTBE affords 3-cyclopentyl-2-(4-nitro-phenyl)-propionic acid ethyl ester as an orange oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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, 1H, J=7.8), 4.1 (m, 2H), 7.51 (d, 2H, J=8.8), 8.19 (d, 2H, J=8.8).

B. 3-Cyclopentyl-2-(4-nitro-phenyl)-propionic acid

The title A compound 3-cyclopentyl-2-(4-nitro-phenyl)-propionic acid ethyl ester (3.6 g, 12.3 mmol) is dissolved in 25 mL of methanol and aqueous NaOH (0.70 g, 17.5 mmol in 4 mL of water) is added and the mixture is stirred at RT overnight. The methanol is removed under reduced pressure and the residue is diluted with 100 mL of water and extracted with ether. The aqueous layer is then acidified with 1N HCl (aq) and then extracted with ethyl acetate. The combined ethyl acetate layers are dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and reduced under vacuum to a crude orange oil. The crude oil is triturated with 100 mL of

78

78

hexane/10-15mL of ether to produce 3-cyclopentyl-2-(4-nitro-phenyl)-propionic acid as a solid ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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)

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

The title B compound 3-cyclopentyl 2-(4-nitro-phenyl)-propionic acid (7.5 g 28.5 mmol) is dissolved in 25mL of thionyl chloride and a drop of DMF and the mixture stirred at RT for 5-6 h. The excess of thionyl chloride is removed under reduced pressure. The residue is then taken up in DCM and added dropwise to a solution of 5.2 g (28.5 mmol) of the aminothiazole in 25 mL pyridine. The reaction mixture is stirred for 5 h before being evaporated to remove the pyridine. The residue is partitioned between ethyl acetate and brine, extracted with ethyl acetate. The combined organic layers are washed with saturated sodium bicarbonate, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and then reduced to an orange-brown solid. This is then vacuum dried to afford 3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-(4-nitro-phenyl)-propionamide as a foam. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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)

D 2-(4-Amino-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

The title C compound 3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-(4-nitro-phenyl)-propionamide (12 g 28.2 mmol) is diluted with 100 mL of ethanol and 150 mL acetic acid. 8 g of iron powder (325 mesh 0.14 mol) is added and the mixture heated to reflux. Once reflux begins the mixture is stirred vigorously and then heating is discontinued and the mixture is allowed to cool slowly. The solvents are removed and the residue is treated with 250 mL of water. Saturated sodium bicarbonate is added carefully to bring the mixture to a pH of 8-9. The mixture is extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried and evaporated to give an orange solid which is triturated from hexane. The resulting solid is collected by filtration to afford 2-(4-amino-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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) 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)

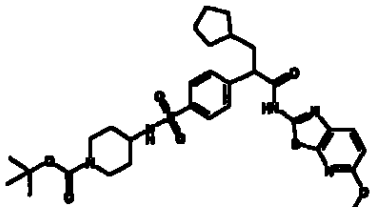


E. 4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl chloride

The title D compound 2-(4-amino-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide (2.0 g 5.1 mmol) is dissolved in 50 mL of acetic acid and 20 mL of concentrated HCl and the mixture is cooled to 0°C. A solution of 0.35 g (5.1 mmol) of NaNO₂ in 5 mL of water is added dropwise and the mixture is stirred for 30 min. The resulting yellow solution is then added to 180 mL of the Green Solution (prepared by bubbling 74 g of sulfur dioxide gas into 740 mL of glacial acetic acid followed by addition of 30 g of CuCl₂ in 35-40 mL water. The resulting mixture is filtered through filter paper to obtain a clear green solution) and the mixture is stirred at RT overnight (the initial black-green solution transforms to a light green solution after 24 h). The resulting mixture is poured onto 500 g of ice and the precipitated solids are collected by filtration, washed with water and then dissolved in ethyl acetate, washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated to afford a yellow foam. This material is flash chromatographed over silica eluting with 7:3 hexane/ethyl acetate to afford 4-[2-cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl chloride as a stable yellow foam. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.0-1.1 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 5H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.1-2.25 (m, 2H), 3.7 (t, 1H, J=7.8), 4.01 (s, 3H), 6.8 (d, 1H, J=8.8), 7.5 (d, 2H, J=8.6), 7.8 (d, 1H, J=8.8), 8.19 (d, 2H, J=8.6), 9.3 (s, 1H).

G. Coupling of 4-[2-cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl chloride with an amine of formula R₁-NH-R₂'

The title E compound 4-[2-cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl chloride may be reacted with the desired amine of formula R₁-NH-R₂ according to methods well known in the art, e.g. using reaction conditions as described in Example 1 for the preparation of the title C compound.

Example	Structure	Chemical name	MS M+1 ⁺
29-1		4-(4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	644.83

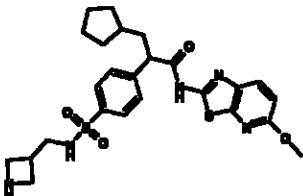
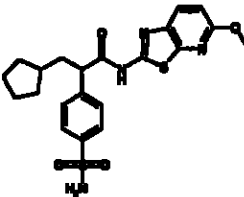
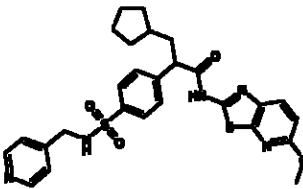
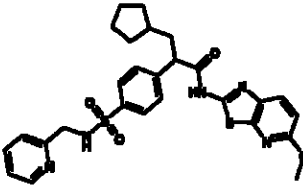
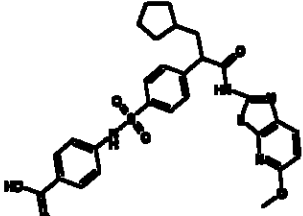
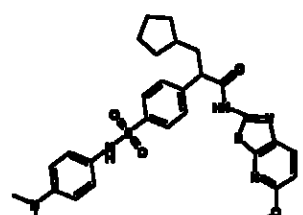
88
80

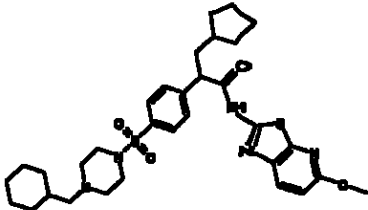
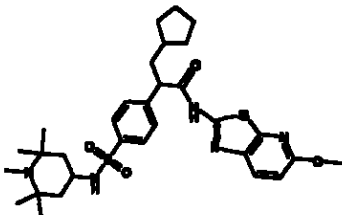
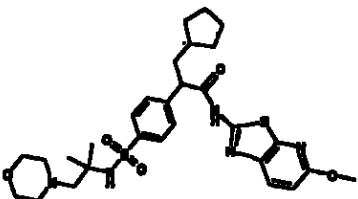
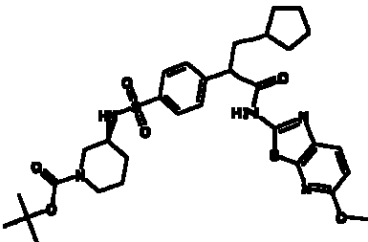
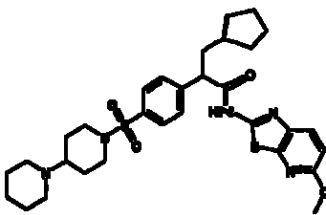
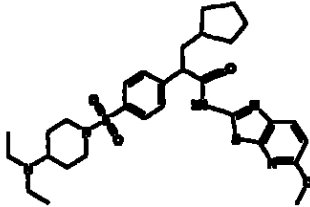
Example	Structure	Chemical name	MS M+1 ⁺
29-2		4-((4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino)-methyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	658.86
29-3		3-Cyclopentyl-2-{4-[(1-ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-sulfonyl]-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	572.77
29-4		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-{4-(piperidin-4-ylsulfonyl)-phenyl}-propanamide	544.71
29-5		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-{4-[(piperidin-4-ylmethyl)-sulfonyl]-phenyl}-propanamide	568.74
29-6		4-{4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl}-piperazine-1-yl)-acetic acid ethyl ester	616.78
29-7		3-Cyclopentyl-2-{4-[(3-hydroxy-5-hydroxymethyl-2-methyl-pyridin-4-ylmethyl)-sulfonyl]-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	612.74

81

81

Example	Structure	Chemical name	MS M+1 ⁺
29-8		3-(4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino)-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	616.78
29-9		(1-{4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl}-azetidin-3-yl)-carbamlic acid tert-butyl ester	616.78
29-10		3-((4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino)-methyl)-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	630.8
29-11		1-(4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid	569.68
29-12		2-(4-(Azetidin-3-ylsulfonyl)-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	516.68
29-13		2-(4-(3-Amino-azetidine-1-sulfonyl)-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	516.68

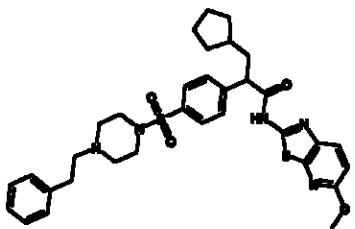
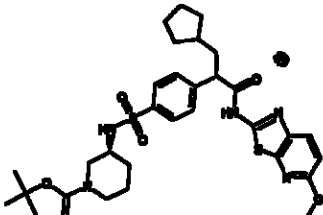
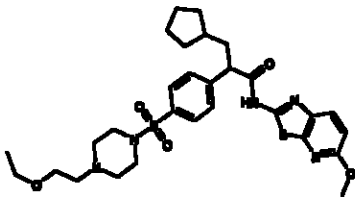
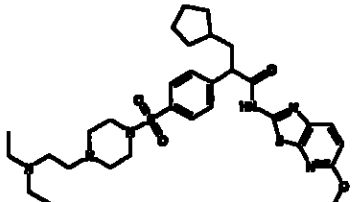
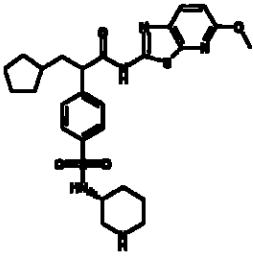
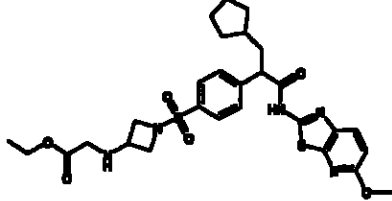
Example	Structure	Chemical name	MS M+1 ⁺
28-14		2-[4-[(Azetidin-3-ylmethyl)sulfamoyl]phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)propionamide	530.68
28-15		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-(4-sulfamoylphenyl)propionamide	481.58
28-16		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[(pyridin-4-ylmethyl)sulfamoyl]phenyl]propionamide	552.69
28-17		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[(pyridin-2-ylmethyl)sulfamoyl]phenyl]propionamide	552.69
28-18		4-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]ethyl]benzenesulfonylamino)benzoic acid	581.69
28-19		3-Cyclopentyl-2-[4-(4-dimethylaminophenylsulfamoyl)phenyl]-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)propionamide	580.75

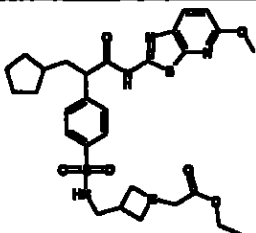
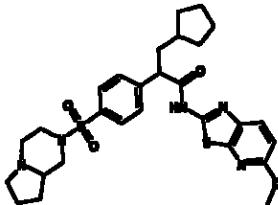
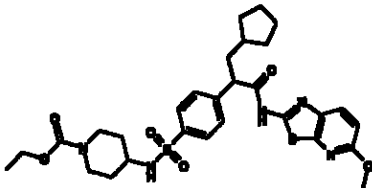
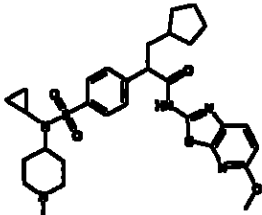
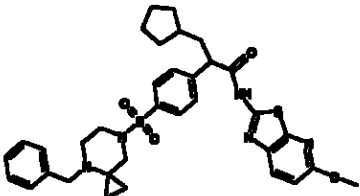
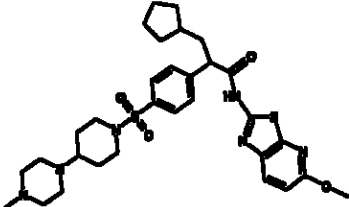
Example	Structure	Chemical name	MS M+1 ⁺
29-20		2-[4-(4-Cyclohexylmethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	626.86
29-21		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(1,2,2,6,6-pentamethyl-piperidin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-propanamide	614.85
29-22		3-Cyclopentyl-2-[4-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	602.79
29-23		(S)-3-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl]-benzenesulfonfylamino-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	644.83
29-24		2-[4-([1,4'-Bis(piperidin-1-yl)sulfonyl]-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	612.83
29-25		3-Cyclopentyl-2-[4-(4-diethylamino-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	600.82

84

Example	Structure	Chemical name	MS, M+1 ⁺
29-26		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide	598.8
29-27		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine-2-sulfonyl)-phenyl]-propionamide	584.78
29-28		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(pyridin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide	538.68
29-29		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-((S)-piperidin-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide	544.71
29-30		3-Cyclopentyl-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	572.77
29-31		2-[4-[4-(2-Cyano-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	583.75

Example	Structure	Chemical name	MS M+1 ⁺
29-32		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)sulfamoyl]-phenyl-propionamide	834.84
29-33		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(1-phenyl-2-pyrrolidin-1-ylethylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide	834.84
29-34		2-[4-(4-Cyclohexyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	612.83
29-35		3-Cyclopentyl-2-[4-(2-dimethylamino-2-pyridin-3-ylethylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	809.78
29-36		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)sulfamoyl]-phenyl]-propionamide	572.77
29-37		2-[4-(4-Cyclooctyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	640.89

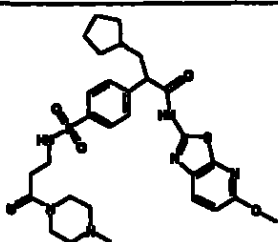
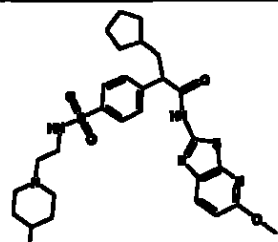
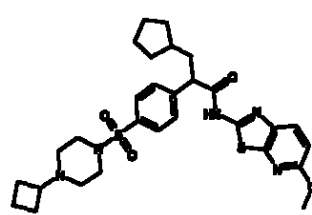
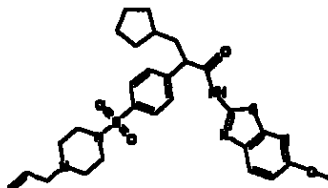
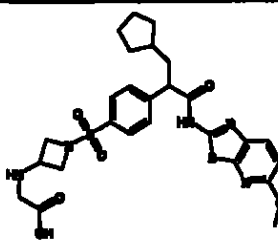
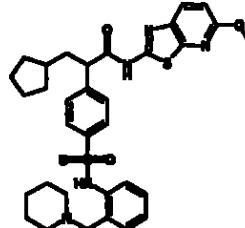
Example	Structure	Chemical name	MS M+1 ⁺
29-38		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-phenethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propanamide	634.84
29-39		(R)-3-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	644.83
29-40		3-Cyclopentyl-2-[4-[4-(2-ethoxy-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	602.79
29-41		3-Cyclopentyl-2-[4-[4-(2-diethylamino-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	629.86
29-42		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-((R)-piperidin-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-propanamide	544.71
29-43		(1-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-azetidin-3-ylamino)-acetic acid ethyl ester	602.75

Example	Structure	Chemical name	MS, M+1 ⁺
29-44		3-((4-(2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl)-benzenesulfonylamino)-methyl)-azetidin-1-yl)-acetic acid ethyl ester	616.78
29-45		3-Cyclopentyl-2-[4-(hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazine-2-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	570.75
29-46		4-{4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino}-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester	616.78
29-47		3-Cyclopentyl-2-[4-(cyclopropyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	598.8
29-48		2-[4-(4-Benzyl-4,7-diazaspiro[2.5]octane-7-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	648.85
29-49		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-propanamide	627.85

Example	Structure	Chemical name	MS M+1
29-50		3-Cyclopentyl-2-[4-(4-cyclopentyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	598.8
29-51		3-Cyclopentyl-2-[4-(4,7-diazaspiro[2.5]octane-7-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	658.72
29-62		3-((4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino)-methyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	658.88
29-63		(S)-1-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid	658.68
29-64		(R)-1-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid	658.68
29-65		3-Cyclopentyl-2-[4-[4-(2-diethylamino-acetyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	643.85

89
89

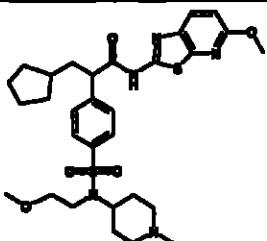
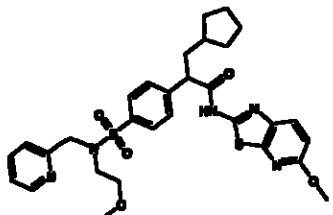
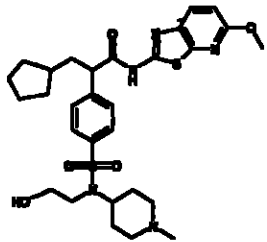
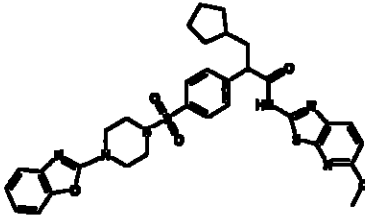
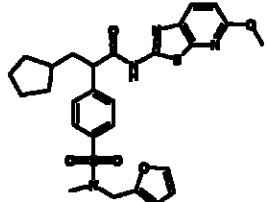
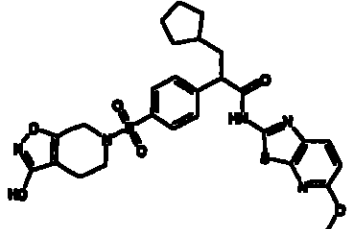
Example	Structure	Chemical name	MS; M+1
29-56		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-(4-((piperidin-3-ylmethyl)-sulfonyl)-phenyl)-propanamide	558.74
29-57		2-(4-Butyrylsulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	531.67
29-58		2-[4-(4-Cyanomethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	589.72
29-59		3-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl]-benzenesulfonylamino)-propionic acid ethyl ester	581.7
29-60		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-(4-[methyl-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)-sulfonyl]-phenyl)-propanamide	589.72
29-61		3-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl]-benzenesulfonylamino)-propionic acid	533.84

Example	Structure	Chemical name	MS M+1 ⁺
29-62		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-{4-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-oxo-propylsulfamoyl]-phenyl}-propionamide	815.78
29-63		3-Cyclopentyl-2-{4-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	588.77
29-64		2-{4-(4-Cyclobutyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl}-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	584.78
29-65		2-{4-(4-Allyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl}-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	570.75
29-66		(1-{4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl}-benzenesulfonyl)-azetidin-3-ylamino)-acetic acid	574.89
29-67		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-{4-(2-piperidin-1-ylmethyl-phenylsulfamoyl)-phenyl}-propionamide	634.84

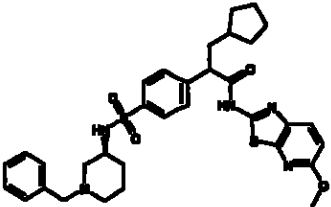
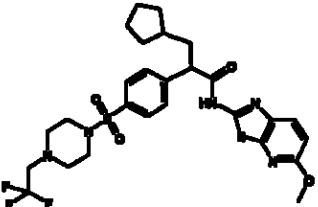
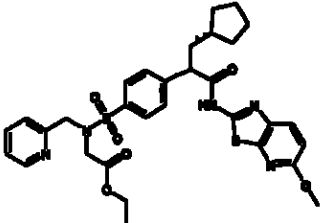
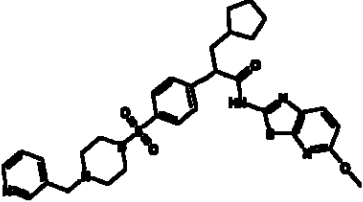
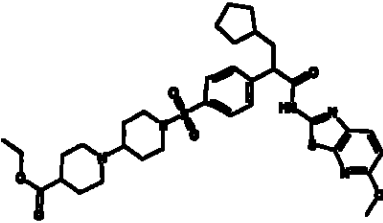
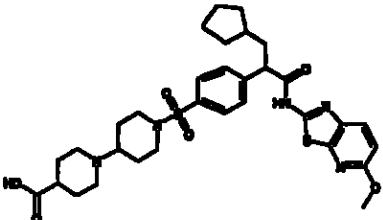
Example	Structure	Chemical name	MS M+1*
29-68		3-Cyclopentyl-2-{4-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-phenylsulfamoyl]-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	608.8
29-69		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-(4-propionylsulfamoyl-phenyl)-propionamide	517.64
29-70		[3-((4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl)-benzenesulfonylamino)-methyl]-azetidin-1-yl]-acetic acid	568.72
29-71		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl}-propionamide	626.59
29-72		3-Cyclopentyl-2-{4-(3-isopropylamino-azetidine-1-sulfonyl)-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	558.74
29-73		3-Cyclopentyl-2-{4-(1-isopropyl-azetidin-3-ylsulfamoyl)-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	558.74

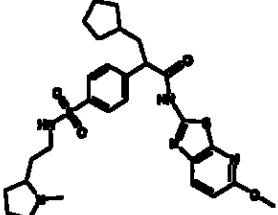
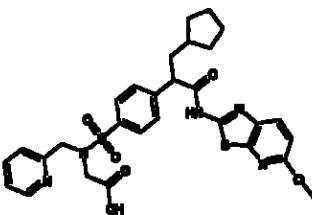
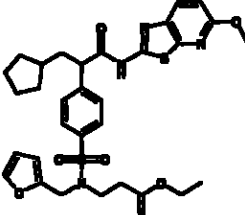
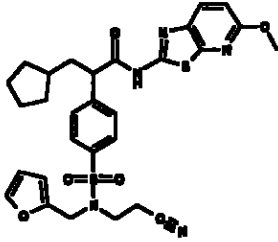
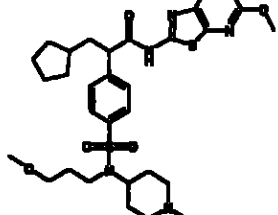
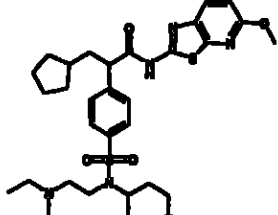
Example	Structure	Chemical name	MS; M+1 ⁺
29-74		3-Cyclopentyl-2-{4-[(1-isopropyl-azetidin-3-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	572.77
29-75		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-{4-[(oxazol-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl}-propionamide	542.85
29-76		3-Cyclopentyl-2-{4-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	838.83
29-77		2-{4-[4-(3-Cyano-propyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl}-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	587.78
29-78		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-{4-(tetrahydro-pyran-4-ylsulfamoyl)-phenyl}-propionamide	546.7
29-79		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-{4-[1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-azetidin-3-ylsulfamoyl]-phenyl}-propionamide	800.78

Example	Structure	Chemical name	MS, M+1*
29-80		4-(4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl)-3-hydroxymethyl-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	660.83
29-81		(S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-4-[4-[2-cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino]-butyric acid tert-butyl ester	718.91
29-82		(S)-2-Amino-4-[4-[2-cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino]-butyric acid	562.68
29-83		3-Cyclopentyl-2-[4-[4-(2-imidazol-1-yl-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	624.8
29-84		3-Cyclopentyl-2-[4-(2-hydroxymethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	560.71
29-85		4-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-piperazin-1-yl)-acetic acid	588.72

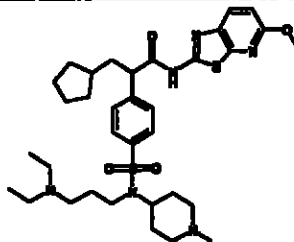
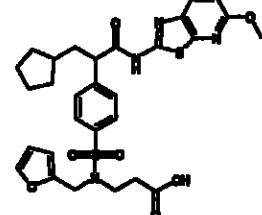
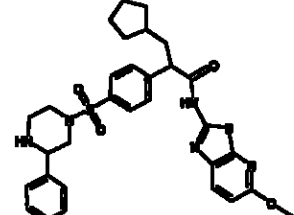
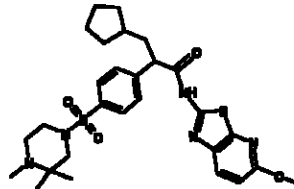
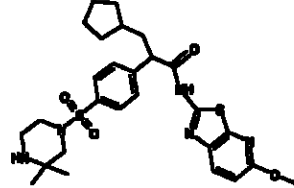
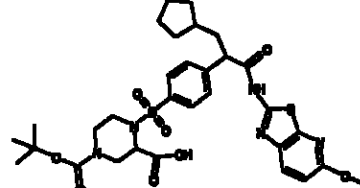
Example	Structure	Chemical name	MS M+1
29-86		3-Cyclopentyl-2-{4-[(2-methoxy-ethyl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-sulfamoyl]-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	616.82
29-87		3-Cyclopentyl-2-{4-[(2-methoxy-ethyl)-pyridin-2-ylmethyl-sulfamoyl]-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide hydrochloride	610.77
29-88		3-Cyclopentyl-2-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-sulfamoyl]-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	602.79
29-89		2-{4-(4-Benzooxazol-2-yl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl}-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	647.79
29-90		3-Cyclopentyl-2-{4-(furan-2-ylmethyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	555.69
29-91		3-Cyclopentyl-2-{4-(3-hydroxy-4,7-dihydro-6H-isoxazolo[5,4-c]pyridine-6-sulfonyl)-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	584.69

45
75

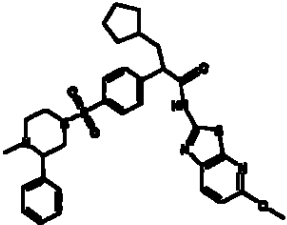
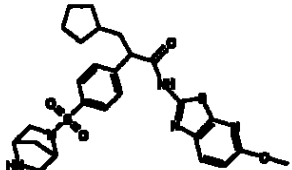
Example	Structure	Chemical name	MS M+1 ⁺
28-82		2-[4-((S)-1-Benzyl-piperidin-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	634.84
28-83		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide	612.71
28-84		((4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl)-benzenesulfonyl)-pyridin-2-ylmethyl-amino)-acetic acid ethyl ester hydrochloride	638.78
28-85		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-pyridin-3-ylmethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide hydrochloride	621.8
28-86		1-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl]-benzenesulfonyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-carboxylic acid ethyl ester hydrochloride	684.9
28-87		1-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl]-benzenesulfonyl]-[1,4']bipiperidinyl-4-carboxylic acid hydrochloride	650.84

Example	Structure	Chemical name	MS M+1 ⁺
29-98		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-({4-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-propionamide	572.77
29-99		((4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl)-pyridin-2-ylmethyl-amino)-acetic acid	610.73
29-100		3-({4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl}-furan-2-ylmethyl-amino)-propionic acid ethyl ester	641.78
29-101		2-{4-[(2-Cyano-ethyl)-furan-2-ylmethyl-sulfamoyl]-phenyl}-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	594.73
29-102		3-Cyclopentyl-2-{4-[(3-methoxy-propyl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-sulfamoyl]-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	630.85
29-103		3-Cyclopentyl-2-{4-[(2-diethylamino-ethyl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-sulfamoyl]-phenyl}-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	657.92

97

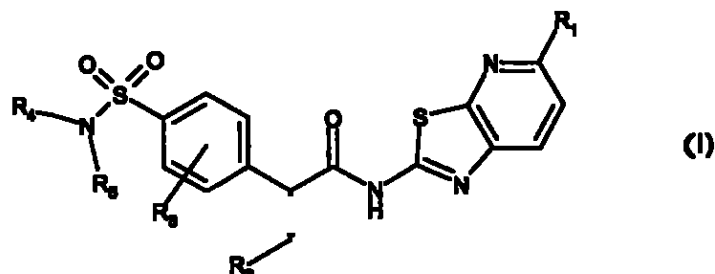
Example	Structure	Chemical name	MS M+1 ⁺
29-1 04		3-Cyclopentyl-2-[4-[(3-diethylamino-propyl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	671.94
29-1 05		3-[(4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl]-benzenesulfonyl]-furan-2-ylmethyl-amino)-propionic acid	613.73
29-1 06		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(3-phenyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide	606.76
29-1 07		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(3,3,4-trimethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide	572.77
29-1 08		3-Cyclopentyl-2-[4-(3,3-dimethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	558.74
29-1 09		4-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl]-benzenesulfonyl]-piperazine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester	674.81

98
98

Example	Structure	Chemical name	MS M+1 ⁺
29-110		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-methyl-3-phenyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propanamide	620.61
29-111		3-Cyclopentyl-2-[4-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide	542.7

What is claimed is

1 A compound of the formula



wherein

R_1 is hydrogen, halogen, cyano, nitro, optionally substituted alkyl, alkoxy, alkylthio, alkylthiono, sulfonyl, carboxy, carbamoyl, sulfamoyl or optionally substituted amino

R_2 is C_2-C_6 cycloalkyl or C_2-C_6 heterocyclyl

R_3 is hydrogen, halogen, cyano, lower alkyl or lower alkoxy

R_4 is hydrogen, optionally substituted alkyl or cycloalkyl

R_5 is $(CR_6R_7)_m-W$ in which

R_6 and R_7 are independently hydrogen, optionally substituted alkyl or cycloalkyl or

R_6 and R_7 combined are alkylene which together with the carbon atom to which they are attached form a 3- to 7-membered ring

m is zero or an integer from 1 to 5

W is $-NR_{10}-$ in which

R_8 is hydrogen, optionally substituted alkyl or heterocyclyl or

R_9 is $C(O)R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$ or $-C(O)NR_{10}R_{11}$ in which

R_{10} is optionally substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl

R_{11} is hydrogen or lower alkyl or

R_{11} and R_{10} combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered ring or

W is absent;

R_6 is hydrogen, optionally substituted C_1-C_7 alkyl, cycloalkyl, aryl or heterocyclyl or

R_6 and R_7 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered ring or

R_3 and R_4 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered ring or

R_3 and R_4 taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a 8- to 12-membered fused bridged or spiral bicyclic ring which may be optionally substituted or may contain 1 to 3 other heteroatoms selected from oxygen nitrogen and sulfur

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

2. A compound according to Claim 1 wherein

R_1 is hydrogen halogen cyano nitro alkoxy carboxy carbamoyl or optionally substituted amino

R_2 is C_3 - C_8 cycloalkyl or C_3 - C_8 heterocyclyl

R_3 is hydrogen halogen cyano lower alkyl or lower alkoxy

R_4 is hydrogen or lower alkyl

R_5 is $-(CR_6R_7)_m-W-R_8$ in which

R_6 and R_7 are independently hydrogen or optionally substituted lower alkyl

m is zero or an integer from 1 to 5

W is $-NR_9-$ in which

R_9 is hydrogen or lower alkyl or

R_9 is $-C(O)R_{10}$ $-C(O)OR_{10}$ or $-C(O)NR_{10}R_{11}$ in which

R_{10} is optionally substituted alkyl cycloalkyl, aryl heteroaryl aralkyl or heteroaralkyl

R_{11} is hydrogen or lower alkyl or

R_{11} and R_{10} combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring or

W is absent,

R_8 is hydrogen, optionally substituted C_1 - C_7 alkyl cycloalkyl aryl or heterocyclyl or

R_8 and R_9 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7 membered ring or

R_3 and R_4 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring

107
101

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

3 A compound according to Claim 2, wherein

R_4 is hydrogen or lower alkyl;

R_5 is $-(CR_6R_7)_m-W-R_8$ in which

R_6 and R_7 are independently hydrogen or optionally substituted lower alkyl

m is an integer from 2 to 5

W is $-NR_9-$ in which

R_9 is hydrogen or lower alkyl or

R_9 is $-C(O)R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$, or $-C(O)NR_{10}R_{11}$ in which

R_{10} is optionally substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl

R_{11} is hydrogen or lower alkyl or

R_{11} and R_{10} combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring or

R_8 is hydrogen, optionally substituted C_1 - C_7 alkyl, cycloalkyl, aryl or heterocyclyl or

R_8 and R_9 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

4 A compound according to Claim 3, wherein

R_1 is hydrogen, halogen, C_1 - C_4 alkoxy, carboxy or carbamoyl

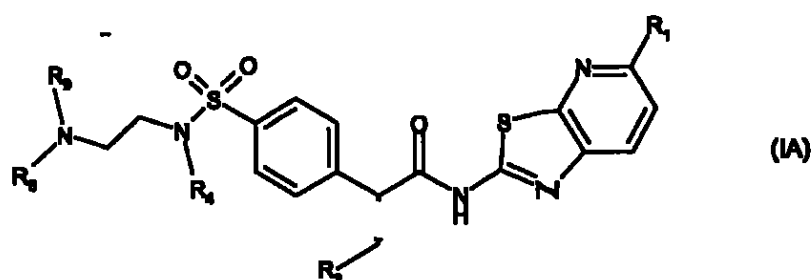
R_2 is C_3 - C_8 cycloalkyl

R_3 is hydrogen

R_6 and R_7 are hydrogen

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

5 A compound according to Claim 4 of the formula



wherein

R_1 is hydrogen, halogen, C_1 - C_4 alkoxy, carboxy or carbamoyl

R_2 is C_3 - C_8 cycloalkyl

R_3 is hydrogen or lower alkyl

R_4 is hydrogen, optionally substituted C_1 - C_7 alkyl, cycloalkyl, aryl or heterocyclyl

R_5 is hydrogen or lower alkyl or

R_5 is $-C(O)R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$, or $-C(O)NR_{10}R_{11}$ in which

R_{10} is optionally substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl

R_{11} is hydrogen or lower alkyl or

R_{11} and R_{10} combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring or

R_5 and R_6 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

6 A compound according to Claim 5 wherein

R_1 is methoxy

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

7 A compound according to Claim 5 wherein

R_2 is cyclopentyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

8 A compound according to Claim 5 wherein

R_1 is methoxy

R_2 is cyclopentyl

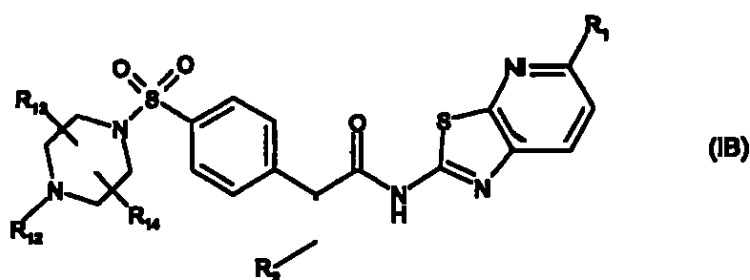
or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

9 A compound according to Claim 1 wherein

R_4 and R_5 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

10 A compound according to Claim 9 of the formula



wherein

R_1 is hydrogen, halogen, C_1 - C_4 alkoxy, carboxy or carbamoyl

R_2 is C_3 - C_6 cycloalkyl

R_{12} is hydrogen, optionally substituted lower alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl or

R_{12} is $-C(O)R_{15}$, $-C(O)OR_{15}$, or $-C(O)NR_{16}R_{18}$ in which

R_{15} is optionally substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl

R_{16} is hydrogen or lower alkyl or

R_{16} and R_{18} combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring;

R_{13} and R_{14} are independently hydrogen or lower alkyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

11 A compound according to Claim 10 wherein

R_1 is methoxy

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

12. A compound according to Claim 10 wherein

R_2 is cyclopentyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

13. A compound according to Claim 10 wherein

R_1 is methoxy

R_2 is cyclopentyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

14. A compound according to Claim 10 wherein

R_{12} is methyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

15. A compound according to Claim 10 wherein

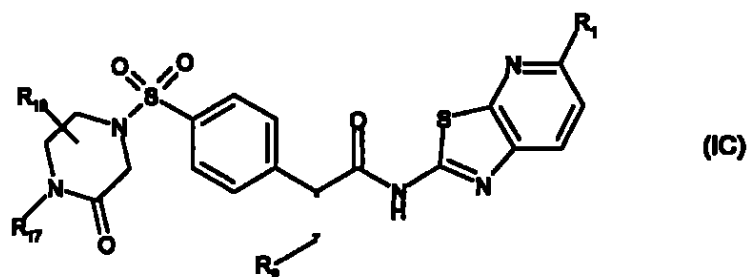
R_1 is methoxy

R_2 is cyclopentyl

R_{13} and R_{14} are independently hydrogen or methyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

16. A compound according to Claim 9 of the formula



wherein

R₁ is hydrogen, halogen, C₁-C₄ alkoxy, carboxy or carbamoyl

R₂ is C₃-C₈ cycloalkyl

R₁₇ is hydrogen, optionally substituted lower alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, exoalkyl or heteroaralkyl

R₁₈ is hydrogen or lower alkyl

or an enantiomer thereof, or an enantiomeric mixture thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

17 A compound according to Claim 16 wherein

R₁ is methoxy

or an enantiomer thereof, or an enantiomeric mixture thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

18 A compound according to Claim 16 wherein

R₂ is cyclopentyl

or an enantiomer thereof, or an enantiomeric mixture thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

19 A compound according to Claim 16 wherein

R₁ is methoxy

R₂ is cyclopentyl

or an enantiomer thereof, or an enantiomeric mixture thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

20 A compound according to Claim 16 wherein

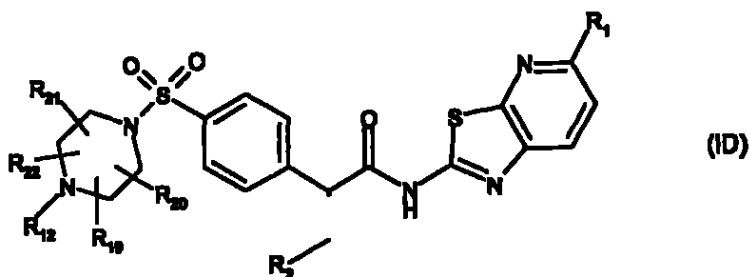
R₁ is methoxy

R₂ is cyclopentyl

R₁₈ is hydrogen or methyl

or an enantiomer thereof, or an enantiomeric mixture thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

21 A compound according to Claim 9 of the formula



wherein

R_1 is hydrogen, halogen, C_1 - C_4 alkoxy, carboxy or carbamoyl

R_2 is C_5 - C_8 cycloalkyl

R_{12} is hydrogen, optionally substituted lower alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl or

R_{12} is $-C(O)R_{15}$, $-C(O)OR_{15}$ or $-C(O)NR_{15}R_{16}$ in which

R_{15} is optionally substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl

R_{16} is hydrogen or lower alkyl or

R_{15} and R_{16} combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring

R_{19} , R_{20} , R_{21} and R_{22} are independently hydrogen, optionally substituted lower alkyl, cycloalkyl, aryl or heterocyclyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

22. A compound according to Claim 21 wherein

R_1 is methoxy

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

23. A compound according to Claim 21 wherein

R_2 is cyclopentyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

24. A compound according to Claim 21 wherein

R_1 is methoxy

R_2 is cyclopentyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

25 A compound according to Claim 21 wherein

R_{12} is methyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

26. A compound according to Claim 21 wherein

R_1 is methoxy

R_2 is cyclopentyl

R_{19} , R_{20} , R_{21} and R_{22} are methyl

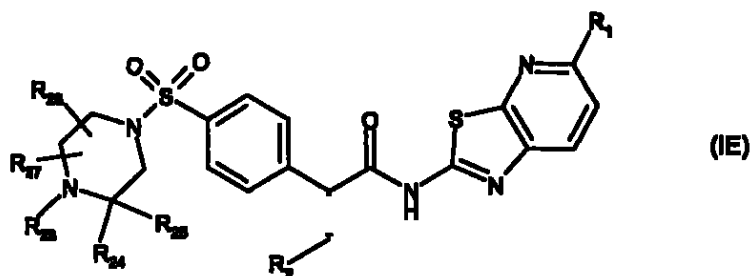
or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

27 A compound according to Claim 1 wherein

R_4 and R_5 taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a 8- to 12-membered fused bridged or spiral bicyclic ring which may be optionally substituted or may contain 1 to 3 other heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

28 A compound according to Claim 27 of the formula



wherein

R_1 is hydrogen, halogen, C_1 - C_4 alkoxy, carboxy or carbamoyl

R_2 is C_3 - C_8 cycloalkyl

R_{12} is hydrogen optionally substituted lower alkyl cycloalkyl aryl heteroaryl aralkyl or heteroaralkyl or

R_{23} is $-C(O)R_{15}$, $-C(O)OR_{15}$, or $-C(O)NR_{15}R_{16}$ in which

R_{15} optionally substituted alkyl cycloalkyl, aryl heteroaryl aralkyl or heteroaralkyl

R_{16} is hydrogen or lower alkyl or

R_{15} and R_{16} combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring or

R_{23} and R_{24} combined are alkylene which together with the nitrogen and carbon atoms to which they are attached form a 4- to 7-membered ring

R_{25} is hydrogen or

R_{25} and R_{26} combined are alkylene which together with the carbon atom to which they are attached form a 3- to 7-membered ring

R_{26} and R_{27} are independently optionally substituted lower alkyl cycloalkyl aryl or heterocyclyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

29 A compound according to Claim 28 wherein

R_1 is methoxy

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

30 A compound according to Claim 28 wherein

R_2 is cyclopentyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

31 A compound according to Claim 28, wherein

R_1 is methoxy

R_2 is cyclopentyl

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

32 A compound according to Claim 1 which is selected from

3-Cyclopentyl-2-(4-cyclopropylsulfamoyl-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-proplonamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(2-methoxy-ethylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-proplonamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(3-methoxy-benzylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-proplonamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-(4-phenylsulfamoyl-phenyl)-proplonamide

2-[4-(2-Carbamoyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-proplonamide

3-Cyclopentyl-2-(4-diisopropylsulfamoyl-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-proplonamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[(furan-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-proplonamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(phenyl-propyl-sulfamoyl)-phenyl]-proplonamide

3-Cyclopentyl-2-(4-dimethylsulfamoyl-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-proplonamide

3-Cyclopentyl-2-(4-diethylsulfamoyl-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-proplonamide

3-Cyclopentyl-2-(4-dipropylsulfamoyl-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-proplonamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[(pyridin-3-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-proplonamide

2-(4-Cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-proplonamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-proplonamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-proplonamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[(thiophen-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-proplonamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(pyridin-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-propanamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(2-fluoro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(4-methoxy-benzylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

2-(4-Benzylsulfamoyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

2-[4-(Benzyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propanamide

3-Cyclopentyl-2-(4-diethylsulfamoyl-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(4-ethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

2-[4-(4-Acetyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propanamide hydrochloride;

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-phenyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propanamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide;

2-[4-[4-(3-Chloro-phenyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

2-[4-(4-Benzyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(4-isopropyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-o-tolyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propanamide

N-[2-(2-[4-[4-(2-Chloro-phenyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-3-cyclopentyl-propionylamino)-thiazol-5-yl]-acetimidic acid methyl ester

3-Cyclopentyl-2-[4-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-pyridin-2-yl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-pyridin-4-yl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(2-piperidin-1-yl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[(2-dimethylamino-ethyl)-ethyl-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide hydrochloride

3-Cyclopentyl-2-[4-(2-dimethylamino-ethylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide hydrochloride

3-Cyclopentyl-2-[4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-propionamide hydrochloride

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[methyl-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-propionamide hydrochloride

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[methyl-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-propionamide

4-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-piperazin-1-yl)-acetic acid ethyl ester

3-Cyclopentyl-2-[4-[(2-diethylamino-ethyl)-methyl-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(2-hydroxy-ethylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-[4-(4-Carbamoylmethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide

4-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

4-[(4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino)-methyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

3-Cyclopentyl-2-[4-[(1-ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(piperidin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide,

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[(piperidin-4-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-propionamide

(4-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-piperazin-1-yl)-acetic acid ethyl ester

3-Cyclopentyl-2-[4-[(3-hydroxy-5-hydroxymethyl-2-methyl-pyridin-4-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino]-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

(1-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-azetidin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester

3-[(4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino)-methyl]-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

1-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid

2-[4-(Azetidin-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-[4-(3-Amino-azetidine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-[4-[(Azetidin-3-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide,

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-sulfamoyl-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[(pyridin-4-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-propionamide;

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[(pyridin-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-propionamide

4-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl]-benzenesulfonylamino)-benzoic acid

3-Cyclopentyl-2-[4-(4-dimethylamino-phenylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-[4-(4-Cyclohexylmethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(1,2,6,6-tetramethyl-piperidin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

(S)-3-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl]-benzenesulfonylamino)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

2-[4-[(1,4'-Bipiperidinyl-1'-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(4-diethylamino-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide

112

114

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(octahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine-2-sulfonyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(pyridin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-((S)-piperidin-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-[4-(4-(2-Cyano-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(1-phenyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide;

2-[4-(4-Cyclohexyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(2-dimethylamino-2-pyridin-3-yl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-sulfamoyl]-phenyl]-propionamide

2-[4-(4-Cyclooctyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide,

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-phenethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide

(R)-3-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl]-benzenesulfonylamino]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

3-Cyclopentyl-2-[4-[4-(2-ethoxy-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[4-(2-diethylamino-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide



3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-((R)-piperidin-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-propanamide

(1-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-azetidin-3-ylamino)-acetic acid ethyl ester

[3-((4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino)-methyl)-azetidin-1-yl]-acetic acid ethyl ester

3-Cyclopentyl-2-[4-(hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazine-2-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

4-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

3-Cyclopentyl-2-[4-(cyclopropyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-sulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

2-[4-(4-Benzyl-4,7-diaza-spiro[2,5]octane-7-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl]-propanamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(4-cyclopentyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(4,7-diaza-spiro[2,5]octane-7-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-((4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino)-methyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

(S)-1-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid

(R)-1-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid

3-Cyclopentyl-2-[4-[4-(2-diethylamino-acetyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propanamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[(piperidin-3-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-propanamide

2-(4-Butyrylsulfamoyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-[4-(4-Cyanomethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-{4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino}-propionic acid ethyl ester

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[methyl-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-propionamide

3-{4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino}-propionic acid

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-oxo-propylsulfamoyl]-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethylsulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-[4-(4-Cyclobutyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

2-[4-(4-Allyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

1-{4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl}-azetidin-3-ylamino}-acetic acid

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(2-piperidin-1-ylmethyl-phenylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-phenylsulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(propionylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide

3-{4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino}-methyl)-azetidin-1-yl]-acetic acid

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[4-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(3-isopropylamino-azetidine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(1-isopropyl-azetidin-3-ylsulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[(1-isopropyl-azetidin-3-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide,

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[(oxazol-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide;

2-[4-[4-(3-Cyano-propyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-propionamide;

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-azetidin-3-ylsulfamoyl]-phenyl]-propionamide

4-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-3-hydroxymethyl-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

(S)-2-tert Butoxycarbonylamino-4-[4-[2-cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino]-butyric acid tert-butyl ester

(S)-2-Amino-4-[4-[2-cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonylamino]-butyric acid

3-Cyclopentyl-2-[4-[4-(2-imidazol-1-yl-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(2-hydroxymethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

(4-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-piperazin-1-yl)-acetic acid

3-Cyclopentyl-2-[4-[(2-methoxy-ethyl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[(2-methoxy-ethyl)-pyridin-2-ylmethyl-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide hydrochloride

3-Cyclopentyl-2-[4-[(2-hydroxy-ethyl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-sulfamoyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide;

2-[4-(4-Benzooxazol-2-yl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(furan-2-ylmethyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(3-hydroxy-4,7-dihydro-5H-isoxazolo[5,4-c]pyridine-6-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide;

2-[4-[(S)-1-Benzyl-piperidin-3-ylsulfamoyl]-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide

((4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl)-pyridin-2-ylmethyl-amino)-acetic acid ethyl ester hydrochloride

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-pyridin-3-ylmethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide hydrochloride

1-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-[1,4'-bipiperidinyl-4-carboxylic acid ethyl ester hydrochloride;

1-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl]-[1,4'-bipiperidinyl-4-carboxylic acid hydrochloride

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylsulfamoyl]-phenyl]-propionamide

((4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl)-pyridin-2-ylmethyl-amino)-acetic acid

3-((4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl)-furan-2-ylmethyl-amino)-propionic acid ethyl ester

2-[4-[(2-Cyano-ethyl)-furan-2-ylmethyl-sulfamoyl]-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

119

3-Cyclopentyl-2-[4-[(3-methoxy-propyl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[(2-diethylamino-ethyl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-[(3-diethylamino-propyl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-sulfonyl]-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

3-[(4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl)-benzenesulfonyl]-furan-2-ylmethyl-amino)-propionic acid

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(3-phenyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(3,3,4-trimethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide

3-Cyclopentyl-2-[4-(3,3-dimethyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

4-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl]-benzenesulfonyl]-piperazine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-methyl-3-phenyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide and

3-Cyclopentyl-2-[4-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-sulfonyl)-phenyl]-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

or an enantiomer thereof or an enantiomeric mixture thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof

33 A method for the activation of glucokinase activity in mammals which method comprises administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1

34 A method for the treatment of conditions associated with glucokinase activity in mammals which method comprises administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1

35 A method according to Claim 34, which method comprises administering said compound in combination with a therapeutically effective amount of an anti-diabetic agent, a hypolipidemic agent, an anti-obesity agent or an anti-hypertensive agent

36 A method for the treatment of impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity which method comprises administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1

37 A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

38 A pharmaceutical composition according to Claim 37 for the treatment of impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity



39 A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 in combination with a therapeutically effective amount of an anti-diabetic agent, a hypolipidemic agent, an anti-obesity agent or an anti-hypertensive agent.

40 A pharmaceutical composition according to Claim 39 for the treatment of impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity

41 A pharmaceutical composition according to Claim 37 or 39 for use as medicament.

42 Use of a pharmaceutical composition according to Claim 37 or 39 for the preparation of a medicament for the treatment of conditions associated with glucokinase activity

43 Use of a compound according to Claim 1 for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of conditions associated with glucokinase activity



44 Use according to claim 42 or 43, wherein the condition associated with glucokinase activity is selected from impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity

45 A compound according to Claim 1 for use as a medicament.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/003456

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D513/04 A61K31/429

According to International Patent Classification (IPC) into both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EP0-Internal PAJ WPI Data CHEN ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/080585 A (BANYU PHARMACEUTICAL CO LTD NISHIMURA, TERUYUKI, IINO, TOMOHARU, NA) 2 October 2003 (2003-10-02) abstract page 85 compound 84	1-45
A	WO 02/46173 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 13 June 2002 (2002-06-13) claim 1	1-45
P X	WO 2004/050645 A (NOVARTIS AG, NOVARTIS PHARMA GMBH BEBERNITZ GREGORY RAYMOND) 17 June 2004 (2004-06-17) claim 5	1-45

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)
- "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 June 2005

Date of mailing of the international search report

22/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5518 Patenkamp 2
NL - 2280 HV The Hague
Tel (+31-70) 340-2540, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-2518

Authorized officer

Samsam Bakhtiary M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/003456

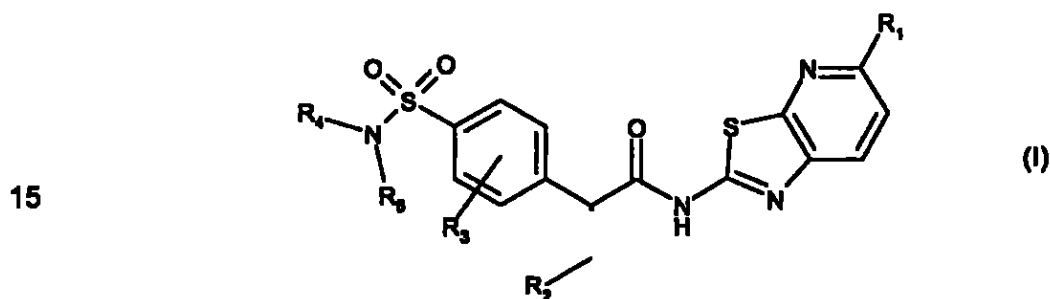
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03080585	A	02-10-2003	AU 2003221140 A1 CA 2488161 A1 EP 1496052 A1 WO 03080585 A1	08-10-2003 02-10-2003 12-01-2005 02-10-2003
WO 0246173	A	13-06-2002	AU 2190202 A BR 0115999 A CA 2429642 A1 CN 1476438 A WO 0246173 A1 EP 1341774 A1 JP 2004517087 T US 2002111372 A1 US 2002103241 A1 US 2002103199 A1 US 2002107396 A1 ZA 200303748 A	18-06-2002 30-09-2003 13-06-2002 18-02-2004 13-06-2002 10-09-2003 10-06-2004 15-08-2002 01-08-2002 01-08-2002 08-08-2002 16-08-2004
WO 2004050645	A	17-06-2004	AU 2003302279 A1 CA 2498089 A1 WO 2004050645 A1	23-06-2004 17-06-2004 17-06-2004

122

DERIVADOS DE SULFONAMIDA TIAZOLPIRIDINA COMO
ACTIVADORES DE GLUCOCINASA UTILES EN EL TRATAMIENTO
DE DIABETES DE TIPO 2

5 La presente invención se refiere a derivados de tiazolopiridina composiciones farmacéuticas que los contienen y a métodos para tratar condiciones mediadas por glucocinasa en particular tolerancia dañada a glucosa y diabetes de tipo 2 empleando dichos compuestos

10 Por consiguientes la presente invención proporciona compuestos de la fórmula



en donde

20 R_1 es hidrógeno halógeno ciano nitro alquilo opcionalmente sustituido alcoxi alquiltio alquiltiono sulfonilo carboxi carbamoilo sulfamoilo o amino opcionalmente sustituido

R_2 es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o heterociclilo de 3 a 6 átomos de carbono

25 R_3 es hidrógeno halógeno ciano alquilo inferior o alcoxi inferior

R_4 es hidrógeno alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo o

R_5 es $-(CR_6R_7)_m W R_8$ en donde

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno alquilo
5 opcionalmente sustituido o cicloalquilo o

R_6 y R_7 combinados son alquileo que junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros

m es cero o un entero de 1 a 5

W es NR_9 en donde

10 R_9 es hidrógeno alquilo opcionalmente sustituido o heterociclilo o

R_8 es $-C(O)R_{10}$ $C(O)OR_{10}$ o $-C(O)NR_{10}R_{11}$ en donde

R_{10} es alquilo opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo

15 R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior o

R_{11} y R_{10} combinados son alquileo que junto con el átomo de carbono a los cuales están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros o

W está ausente

20 R_8 es hidrógeno alquilo de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo o heterociclilo o

R_8 y R_9 combinados son alquileo que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros o

25 R_8 y R_4 combinados son alquileo que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros o

**R₃ y R₄ tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están
unidos forman un anillo fusionado en puente o bicíclico espiral de 6
a 12 miembros el cual puede estar opcionalmente sustituido o puede
contener de 1 a 3 átomos heterogéneos distintos seleccionados de
5 oxígeno nitrógeno y azufre
o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo**

**Los compuestos de la presente invención proporcionan agentes
farmacológicos que son activadores de glucocinasa y de esta
10 manera pueden ser empleados para el tratamiento de condiciones
mediadas por glucocinasa Por consiguiente los compuestos de la
fórmula (I) pueden ser empleados para la prevención y tratamiento
de tolerancia dañada a glucosa diabetes de tipo 2 y obesidad**

**A continuación se listan definiciones de varios términos
15 utilizados para describir los compuestos de la presente invención
Estas definiciones se aplican a los términos como se utilizan a través
de la especificación a menos que se limiten a otra cosa en casos
específicos ya sea individualmente o como parte de un grupo más
grande por ejemplo en donde un punto de unión de cierto grupo
20 esté limitado a un átomo específico dentro de ese grupo**

**El término alquilo opcionalmente sustituido se refiere a
grupos hidrocarburo de cadena recta o de cadena ramificada no
sustituido o sustituido teniendo 1 20 átomos de carbono de
preferencia 1 10 átomos de carbono Los grupos alquilo no
25 sustituidos ilustrativos incluyen metilo etilo propilo isopropilo n**

butilo t butilo isobutilo pentilo hexilo isohexilo heptilo 4 4
 dimetilpentilo octilo y similares Los grupos alquilo sustituido
 incluyen pero no se limitan a grupos alquilo sustituidos por uno o
 más de los siguientes grupos halógeno hidroxí alcanoilo alcoxi
 5 alcanoiloxi tiol alquiltio alquiltiono sulfonilo sulfamoilo
 carbamoilo ciano carboxi acilo arilo alquenilo alquinilo aralcoxi
 guanidino amino opcionalmente sustituido heterociclilo incluyendo
 imidazolilo furilo tienilo tiazolilo pirrolidilo piridilo pirimidilo y
 similares

10 El término alquilo inferior se refiere a aquellos grupos alquilo
 como se describió anteriormente teniendo 1-7 de preferencia 2 4
 átomos de carbono

El término halógeno o halo se refiere a fluor cloro bromo y
 yodo

15 El término alquenilo se refiere a cualquiera de los grupos
 alquilo anteriores que tienen por lo menos dos átomos de carbono y
 que además contienen un doble enlace de carbono a carbono en el
 punto de unión Se prefieren los grupos que tienen 2 4 átomos de
 carbono

20 El término alquinilo se refiere a cualquiera de los grupos
 alquilo anteriores teniendo por lo menos 2 átomos de carbono y
 además conteniendo un triple enlace de carbono a carbono en el
 punto de unión se prefieren los grupos que tienen 2 4 átomos de
 carbono

25 El término alquileno se refiere a un puente de cadena recta

de 4 6 átomos de carbono conectados a través de enlaces individuales por ejemplo $(CH_2)_x$ en donde x es 4-6 que puede ser interrumpido con uno o más átomos heterogéneos seleccionados de O S S(O) S(O)₂ o NR en donde R puede ser hidrógeno alquilo
 5 cicloalquilo arilo heterociclilo aralquilo heteroaralquilo acilo carbamoilo sulfonilo alcoxycarbonilo ariloxycarbonilo o aralcoxycarbonilo y similares y el alquileo además puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo heterociclilo oxo
 10 halógeno hidroxi carboxi alcoxi alcoxycarbonilo y similares



El término cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarburo monocíclico bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido de 3 12 átomos de carbono cada uno de los cuales puede contener uno o más dobles enlaces de carbono a carbono o el cicloalquilo puede ser
 15 sustituido por uno o más sustituyentes tales como alquilo halógeno oxo hidroxi alcoxi alcanilo acilamino carbamoilo alquilamino dialquilamino tiol alquiltio ciano carboxi alcoxycarbonilo sulfonilo sulfonamido sulfamoilo heterociclilo y similares

Los grupos hidrocarburo monocíclico ilustrativos incluyen pero
 20 no se limitan a ciclopropilo ciclobutilo ciclopentilo ciclopentenilo ciclohexilo y ciclohexenilo y similares

Los grupos hidrocarburo bicíclico ilustrativos incluyen bornilo indilo hexahidroindilo tetrahidronaftilo decahidronaftilo
 biciclo[2 1 1]hexilo biciclo[2 2 1]heptilo biciclo[2 2 1]heptenilo 6 6
 25 dimetilbiciclo[3 1 1]heptilo 2 6 6 trimetilbiciclo[3 1 1]heptilo

biciclo[2 2 2]octilo y similares

Los grupos hidrocarburo tricíclico ilustrativos incluyen adamantilo similares

El término alcoxi se refiere a alquilo O

5 El término alcanilo se refiere a alquilo C(O)

El término alcaniloxi se refiere a alquilo -C(O) O

Los términos alquilamino y dialquilamino se refieren a alquilo NH y (alquilo)₂N respectivamente

El término alcanilamino se refiere a alquilo C(O) NH

10 El término alquiltio se refiere a alquilo S-

El término trialquilsililo se refiere a (alquilo)₃Si

El término trialquilsililoxi se refiere a (alquilo)₃SiO

El término alquiltiono se refiere a alquilo S(O)-

El término alquilsulfonilo se refiere a alquilo-S(O)₂

15 El término alcoxicarbonilo se refiere a alquilo O-C(O)

El término alcoxicarboniloxi se refiere a alquilo O C(O)O

El término carbamoilo se refiere a H₂NC(O)- alquilo NHC(O)

(alquilo)₂NC(O) arilo NHC(O) alquilo(arilo NC(O) heteroarilo

NHC(O) alquilo(heteroarilo) NC(O) aralquilo NHC(O)

20 alquilo(aralquilo)-NC(O) y similares

El término sulfamoilo se refiere a H₂NS(O)₂- alquilo

NHS(O)₂ (alquilo)₂NS(O)₂ arilo-NHS(O)₂ alquilo(arilo) NS(O)₂

(arilo)₂NS(O)₂- heteroarilo NHS(O)₂ aralquilo NHS(O)₂

heteroarilo NHS(O)₂ y similares

25 El término sulfonamido se refiere a alquilo S(O)₂ NH arilo

$S(O)_2 NH$ aralquilo $S(O)_2 NH-$ heteroarilo $S(O)_2 NH$
heteroaralquilo $S(O)_2 NH$ alquilo- $S(O)_2-N$ (alquilo) arilo $S(O)_2$
 N (alquilo) aralquilo $S(O)_2 N$ (alquilo) heteroarilo $S(O)_2 N$ (alquilo)
heteroaralquilo $S(O)_2 N$ (alquilo) y similares

- 5 El término sulfonilo se refiere a alquilsulfonilo arilsulfonilo
heteroarilsulfonilo aralquilsulfonilo heteroaralquilsulfonilo y
similares

- El término amino opcionalmente sustituido se refiere a un
grupo amino primario o secundario que opcionalmente puede estar
10 sustituido por un sustituyente tal como acilo sulfonilo
alcoxicarbonilo cicloalcoxicarbonilo ariloxycarbonilo
heteroariloxycarbonilo aralcoxicarbonilo heteroaralcoxicarbonilo
carbamoilo y similares

- El término arilo se refiere a grupos hidrocarburo aromático
15 monocíclico o bicíclico que tienen de 6 12 átomos de carbono en la
porción del anillo tal como fenilo bifenilo naftilo y tetrahidronaftilo
cada uno de los cuales opcionalmente puede ser sustituido por 1 4
sustituyentes tales como alquilo opcionalmente sustituido
trifluorometilo cicloalquilo halógeno hidroxí alcoxi acilo
20 alcanorloxi ariloxi amino opcionalmente sustituido tiol alquiltio
ariltio nitro ciano carboxí alcoxicarbonilo carbamoilo alquiltiono
sulfonilo sulfonamido heterociclilo y similares

El término arilo monocíclico se refiere a fenilo opcionalmente
sustituido como se describió de acuerdo con arilo

- 25 El término aralquilo se refiere a un grupo arilo unido

directamente a través de un grupo alquilo tal como bencilo

El término aralcanoilo se refiere a aralquilo C(O)-

El término aralquiltio se refiere a aralquilo-S-

El término aralcoxi se refiere a un grupo arilo unido
5 directamente a través de un grupo alcoxi

El término arilsulfinilo se refiere a arilo S(O)₂

El término ariltio se refiere a arilo-S

El término aroílo se refiere a arilo S

El término aroíloxi se refiere a arilo C(O) O

10 El término aroilamino se refiere a arilo-C(O) NH

El término ariloxicarbonilo se refiere a arilo-O C(O)-

El término heterociclilo o heterociclo se refiere a un grupo
cíclico aromático o no aromático totalmente saturado o no saturado
opcionalmente sustituido por ejemplo el cual es un sistema de
15 anillo monocíclico de 4 a 7 miembros bicíclico de 7 a 12 miembros o
tricíclico de 10 a 15 miembros que tiene por lo menos un átomo
heterogéneo en por lo menos un anillo que contiene un átomo de
carbono Cada anillo del grupo heterocíclico conteniendo un átomo
heterogéneo que puede tener 1 2 o 3 átomos de carbono
20 heterogéneos seleccionados de átomos de nitrógeno átomos de
oxígeno y átomos de azufre en donde los átomos heterogéneos de
nitrógeno y azufre también pueden ser opcionalmente oxidados El
grupo heterocíclico puede estar unido a un átomo heterogéneo o a un
átomo de carbono

25 Los grupos heterocíclicos monocíclicos ilustrativos incluyen

- pirrolidinilo pirrolilo pirazolilo oxetanilo pirazolinilo imidazolilo
 imidazolinilo imidazolidinilo triazolilo oxazolilo oxazolidinilo
 isoxazolinilo isoxazolilo tiazolilo tiadiazolilo tiazolidinilo
 isotiazolilo isotiazolidinilo furilo tetrahidrofurilo tienilo
 5 oxadiazolilo piperidinilo piperazinilo 2 oxopiperazinilo 2
 oxopiperidinilo 2 oxopirrolodinilo 2-oxoazepinilo azepinilo 4
 piperidonilo piridilo pirazinilo pirimidinilo piridazinilo
 tetrahidropiranilo morfolinilo tiamorfolinilo sulfóxido de
 tiamorfolinilo tiamorfolinil sulfona 1 3 dioxolano y tetrahidro 1 1
 10 dioxotienilo 1 1 4 trioxo 1 2 5 tiadiazolidin 2-ilo y similares

- Los grupo heterocíclicos bicíclicos ilustrativos incluyen indolilo
 dihidroindolilo benzotiazolilo benzoxazinilo benzoxazolilo
 benzotienilo benzotiazinilo quinuclidinilo quinolinilo
 tetrahydroquinolinilo decahydroquinolinilo isoquinolinilo
 15 tetrahydroisoquinolinilo decahydroisoquinolinilo bencimidazolilo
 benzopiranilo indolizínilo benzofurilo cromonilo coumarinilo
 benzopiranilo cinolinilo quinoxalinilo indazolilo pirrolopiridilo
 furopiridinilo (tales como furo[2 3-c]piridinilo furo[3 2 b] piridinilo o
 furo[2 3-b]piridinilo) dihidroisoindolilo 1 3-dioxo 1 3 dihidroisoindol
 20 2 ilo dihidroquinazolinilo (tal como 3 4 dihidro 3 oxo quinazolinilo)
 ftalazinilo y similares

- Los grupos heterocíclicos tricíclicos ilustrativos incluyen
 carbazolo dibenzoazepinilo ditienoazepinilo benzindolilo
 fenantrolinilo acridinilo fenantridinilo fenoxazinilo fenotiazinilo
 25 xantenilo carbolinilo y similares

El término heterociclillo incluye grupos heterocíclicos sustituidos. Los grupos heterocíclicos sustituidos se refieren a grupos heterocíclicos sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de los siguientes:

- 5 (a) alquilo opcionalmente sustituido
(b) hidroxilo (o hidroxilo protegido)
(c) halógeno
(d) oxo es decir =O
(e) amino opcionalmente sustituido
- 10 (f) alcoxi
(g) cicloalquilo
(h) carboxi
(i) heterociclooxi
(j) alcóxicarbonilo tal como alcóxicarbonilo inferior no
15 sustituido
(k) mercapto
(l) nitro
(m) ciano
(n) sulfamóilo
- 20 (o) alcanóiloxi
(p) aróiloxi
(q) ariltio
(r) ariloxi
(s) alquiltio
- 25 (t) formilo

(u) carbamoilo

(v) aralquilo y

(w) arilo opcionalmente sustituido con alquilo cicloalquilo
alcoxi hidroxilo amino acilamino alquilamino

5 dialquilamino o halógeno

El heterocilooxi denota un grupo heterocíclico unido a través de un puente de oxígeno

El término heterocicloalquilo se refiere a grupos heterocíclicos no aromáticos como se describió anteriormente

10 El término heteroarilo se refiere a un heterociclo aromático por ejemplo arilo monocíclico o bicíclico tal como pirrolilo pirazolilo imidazolilo triazolilo oxazolilo isoxazolilo tiazolilo isotiazolilo furilo tienilo piridilo pirazinilo pirimidinilo piridazinilo indolilo benzotiazolilo benzoxazolilo benztienilo
15 quinolinilo isoquinolinilo bencimidazolilo benzofurilo y similares opcionalmente sustituido por ejemplo alquilo inferior alcoxi inferior o halógeno

El término heteroarilsulfonilo se refiere a heteroarilo $S(O)_2$

El término heteroarollo se refiere a heteroarilo $C(O)-$

20 El término heteroaroilamino se refiere a heteroarilo $C(O)NH$

El término heteroaralquilo se refiere a un grupo heteroarilo unido a través de un grupo alquilo

El termino heteroaralcanoilo se refiere a heteroaralquilo $C(O)$

25 El término heteroaralcanoilamino se refiere a heteroaralquilo

C(O)NH

El término **acilo** se refiere a **alcanoilo aroilo heteroarilo aralcanoilo heteroaralcanoilo y similares**

El término **acilamino** se refiere a **alcanoilamino aroilamino heteroarilamino aralcanoilamino heteroaralcanoilamino y similares**

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se refieren a sales formadas con ácidos principalmente sales de adición de ácido tales como de ácidos minerales ácidos carboxílicos orgánicos y ácidos sulfónicos orgánicos por ejemplo ácido clorhídrico ácido maleico y ácido metansulfónico respectivamente

Similarmente las sales farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención se refieren a sales formadas con bases principalmente sales catiónicas tales como sales de metal alcalino y de metal 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 sales con aminoácidos que proporcionan un grupo ácido que constituyen parte de la estructura

Como se describió anteriormente la presente invención proporciona derivados de tiazolopiridina de la fórmula (I) composiciones farmacéuticas que los contienen métodos para preparar dichos compuestos y métodos para tratar condiciones mediadas por glucocinasa a través de la administración de una

cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo

Los compuestos preferidos son de la fórmula (I) en donde

R_1 es hidrógeno halógeno ciano nitro alcoxi carboxi
5 carbamilo o amino opcionalmente sustituido

R_2 es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o heterociclilo de 3 a 6 átomos de carbono

R_3 es hidrógeno halógeno ciano alquilo inferior o alcoxi inferior

10 R_4 es hidrógeno o alquilo inferior

R_6 es $-(CR_6R_7)_m$ W R_8 en donde

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior
opcionalmente sustituido

m es cero o un entero de 1 a 5

15 W es $-NR_9$ en donde

R_9 es hidrógeno o alquilo inferior o

R_9 es $-C(O)R_{10}$ $C(O)OR_{10}$ o $-C(O)NR_{10}R_{11}$ en donde

R_{10} es alquilo opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo
heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo

20 R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior o

R_{11} y R_{10} combinados son alquileno que junto con el átomo de carbono a los cuales están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros o

W está ausente

25 R_8 es hidrógeno alquilo de 1 a 7 átomos de carbono

opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo o heterociclilo o

R_5 y R_6 combinados son alquileo que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros o

R_5 y R_4 combinados son alquileo que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Aun muy preferidos son los compuestos de la fórmula (I) en donde

10 R_4 es hidrógeno o alquilo inferior

R_5 es $-(CR_6R_7)_m W R_8$ en donde ,

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido

m es un entero de 2 a 5

15 W es $-NR_9$ en donde

R_9 es hidrógeno o alquilo inferior o

R_9 es $-C(O)R_{10}$ $C(O)OR_{10}$ o $-C(O)NR_{10}R_{11}$ en donde

R_{10} es alquilo opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo

20 R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior o

R_{11} y R_{10} combinados son alquileo que junto con el átomo de carbono a los cuales están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros

R_8 es hidrógeno alquilo de 1 a 7 átomos de carbono
25 opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo o heterociclilo o

R_5 y R_6 combinados son alquileo que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5 Los compuestos muy preferidos son los de la fórmula (I) en donde

R_1 es hidrógeno halógeno alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono carboxi o carbamoilo

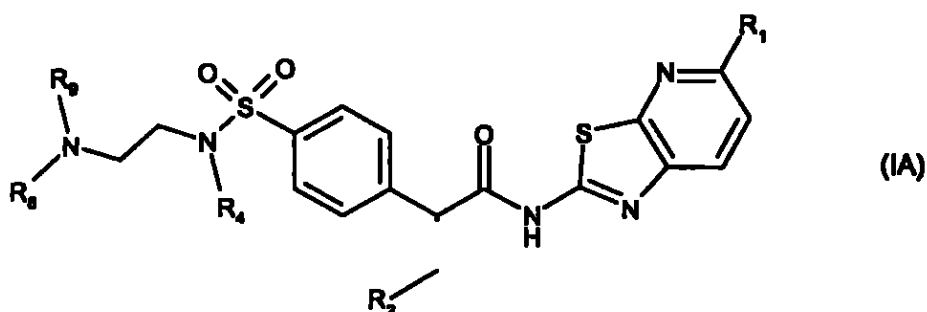
R_2 es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono

10 R_3 es hidrógeno

R_6 y R_7 son hidrógeno o

un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Muy preferidos son los compuestos de la fórmula (I) que tienen
15 la fórmula



20 en donde

R_1 es hidrógeno halógeno alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono carboxi o carbamoilo

25 R_2 es cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono

R_4 es hidrógeno o alquilo inferior

R_5 es hidrógeno alquilo de 1 a 7 átomos de carbono
opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo o heterociclilo

R_6 es hidrógeno o alquilo inferior o

5 R_6 es $-C(O)R_{10}$ $C(O)OR_{10}$ o $-C(O)NR_{10}R_{11}$ en donde

R_{10} es alquilo opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo
heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior o

10 R_{11} y R_{10} combinados son alquileo que junto con el átomo de
nitrógeno a los cuales están unidos forman un anillo de 5 a 7
miembros o

R_7 y R_8 combinados son alquileo que junto con el átomo de
nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros
o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Son preferidos los compuestos de la fórmula (IA) en donde

R_1 es metoxi

o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

20 También se prefieren los compuestos de la fórmula (IA) en
donde

R_2 es ciclopentilo

o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

25 También se prefieren los compuestos de la fórmula (IA) en

donde

R_1 es metoxi

R_2 es ciclopentilo

o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

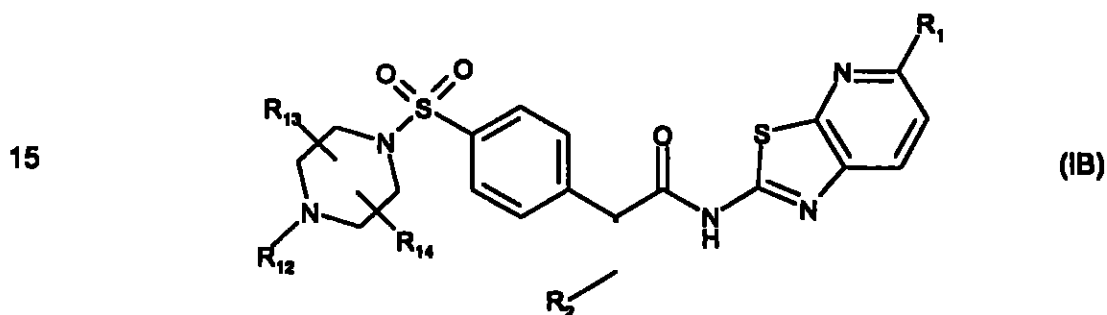
También se prefieren los compuestos de la fórmula (I) designados como el grupo A en donde

R_4 y R_6 combinados son alquileo que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros

10 o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Se prefieren los compuestos en el grupo A de la fórmula



en donde

20 R_1 es hidrógeno halógeno alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono carboxi o carbamoilo

R_2 es cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono

R_{12} es hidrógeno alquilo inferior opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo o

25 R_{12} es $-C(O)R_{15}$ $C(O)OR_{15}$ o $-C(O)NR_{15}R_{16}$ en donde

R_{15} es alquilo opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo

R_{16} es hidrógeno o alquilo inferior o

R_{16} y R_{15} combinados son alquileo que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros

R_{13} y R_{14} son independientemente hidrógeno o alquilo inferior o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Se prefieren los compuestos de la fórmula (IB) en donde

10 R_1 es metoxi

o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

También se prefieren los compuestos de la fórmula (IB) en donde

15 R_2 es ciclopentilo

o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

También se prefieren los compuestos de la fórmula (IB) en donde

20 R_1 es metoxi

R_2 es ciclopentilo

o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

También se prefieren los compuestos de la fórmula (IB) en donde

25

R_{12} es metilo

o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

También se prefieren los compuestos de la fórmula (IB) en
5 donde

R_1 es metoxi

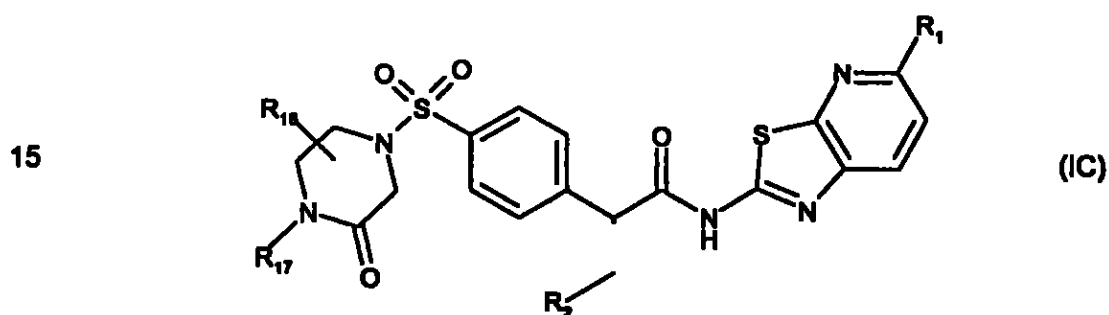
R_2 es ciclopentilo

R_{12} y R_{14} son independientemente hidrógeno o metilo

o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

También se prefieren los compuestos en el grupo A de la
fórmula



en donde

20 R_1 es hidrógeno halógeno alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono
carboxi o carbamoilo

R_2 es cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono

R_{17} es hidrógeno alquilo inferior opcionalmente sustituido
cicloalquilo arilo heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo

25 R_{14} es hidrógeno o alquilo inferior

o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Se prefieren los compuestos de la fórmula (IC) en donde

R_1 es metoxi

5 o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

También se prefieren los compuestos de la fórmula (IC) en
donde

R_2 es ciclopentilo

10 o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

También se prefieren los compuestos de la fórmula (IC) en
donde

R_1 es metoxi

15 R_2 es ciclopentilo

o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

También se prefieren los compuestos de la fórmula (IC) en
donde

20 R_1 es metoxi

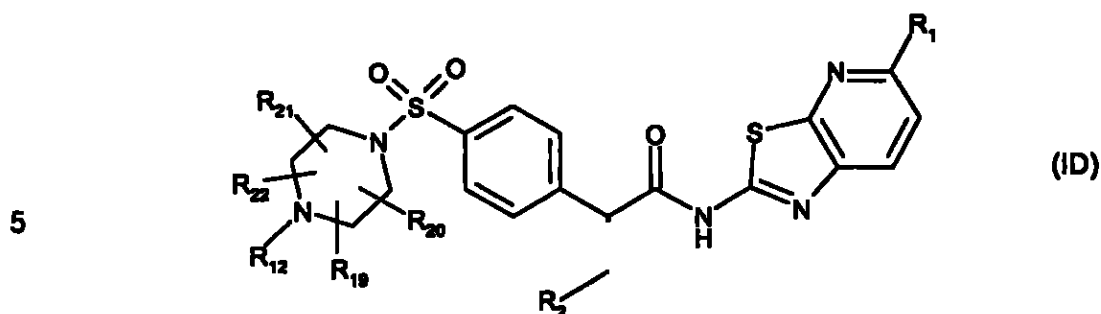
R_2 es ciclopentilo

R_{10} es hidrógeno o metilo

o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

25 También se prefieren los compuestos en el grupo A de la

fórmula



en donde

10 R_1 es hidrógeno halógeno alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono carboxi o carbamoilo

R_2 es cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono

R_{12} es hidrógeno alquilo inferior opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo o

R_{12} es $-C(O)R_{15}$ $C(O)OR_{15}$ o $-C(O)NR_{15}R_{16}$ en donde

15 R_{16} es alquilo opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo

R_{16} es hidrógeno o alquilo inferior o

R_{16} y R_{15} combinados son alquileno que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros

20 R_{19} R_{20} R_{21} y R_{22} son independientemente hidrógeno alquilo inferior opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo o heterociclilo o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Se prefieren los compuestos de la fórmula (ID) en donde

25 R_1 es metoxi

o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

También se prefieren los compuestos de la fórmula (ID) en
donde

5 R_2 es ciclopentilo

o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

También se prefieren los compuestos de la fórmula (ID) en
donde

10 R_1 es metoxi

R_2 es ciclopentilo

o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

También se prefieren los compuestos de la fórmula (ID) en
15 donde

R_{12} es metilo

o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

También se prefieren los compuestos de la fórmula (ID) en
20 donde

R_1 es metoxi

R_2 es ciclopentilo

R_{19} R_{20} R_{21} y R_{22} son metilo

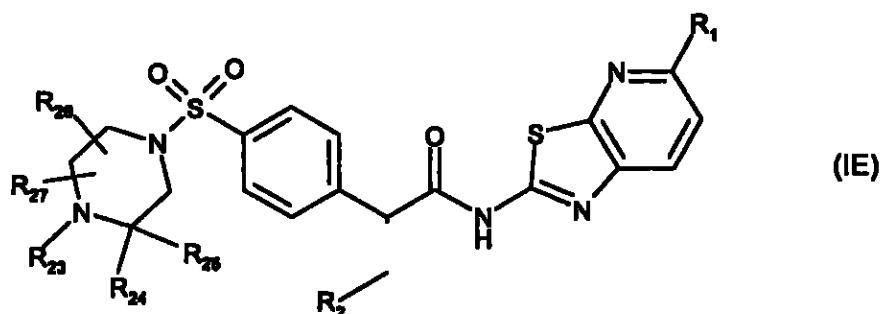
o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo
25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

145

También se prefieren los compuestos de la fórmula (I) designados como el grupo B en donde

R_4 y R_5 tomados juntos con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo fusionado en puente o bicíclico espiral de 8 a 12 miembros el cual puede estar opcionalmente sustituido o puede contener de 1 a 3 de otros átomos heterogéneos seleccionados de oxígeno nitrógeno y azufre o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Se prefieren los compuestos en el grupo B de la fórmula



en donde

R_1 es hidrógeno halógeno alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono carboxi o carbamilo

R_2 es cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono

R_{12} es hidrógeno alquilo inferior opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo o

R_{23} es $-C(O)R_{15}$ $C(O)OR_{15}$ o $-C(O)NR_{15}R_{16}$ en donde

R_{15} es alquilo opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo

R_{16} es hidrógeno o alquilo inferior o

R_{16} y R_{16} combinados son alquileo que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros o

R_{23} o R_{24} combinados son alquileo que junto con los átomos de nitrógeno y de carbono a los cuales están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros

R_{25} es hidrógeno o

R_{25} y R_{24} combinados son alquileo que junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros

10 R_{26} y R_{27} son independientemente alquilo inferior opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo o heterociclilo o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Se prefieren los compuestos de la fórmula (IE) en donde

15 R_1 es metoxi o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Se prefieren los compuestos de la fórmula (IE) en donde

R_2 es ciclopentilo

20 o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Se prefieren los compuestos de la fórmula (IE) en donde

R_1 es metoxi

R_2 es ciclopentilo

25 o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Los compuestos de la invención que dependen de la naturaleza de los sustituyentes poseen uno o más centros asimétricos. Los diaestereómeros resultantes isómeros ópticos es decir enantiómeros e isómeros geométricos y sus mezclas están abarcados por la presente invención. Se prefieren los compuestos de la presente invención en donde el sustituyente en el átomo de carbono adyacente al grupo amida obtenga la configuración R

Las modalidades particulares de la invención son

- 10 3 Ciclopentil 2 (4 ciclopropilsulfamoil fenil) N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il)propionamida
- 3 Ciclopentil 2-[4 (2 metoxi etilsulfamoil) fenil] N-(5-metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil 2 [4-(3 metoxi benzilsulfamoil) fenil] N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 15 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 (4 fenilsulfamoil fenil)propionamida
- 2 [4 (2 Carbamoil etilsulfamoil)-fenil]-3-ciclopentil-N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 20 3 Ciclopentil 2 (4 diisopropilsulfamoil fenil) N (5 metoxi-tiazolo[5 4 b]piridin 2 il)propionamida
- 3 Ciclopentil 2 {4 [(furan 2 ilmetil) sulfamoil] fenil} N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (fenil propil sulfamoil)fenil] propionamida
- 25

- 3 Ciclopentil 2 (4 dimetilsulfamoil fenil) N (5 metoxi tiazolo[5 4 b] piridin 2 il)propionamida
- 3 Ciclopentil 2 (4 dietilsulfamoil fenil) N (5-metoxi-tiazolo[5 4 b] piridin 2 il)propionamida
- 5 3 Ciclopentil 2 (4 dipropilsulfamoil fenil) N (5 metoxi tiazolo[5 4 b] piridin 2 il)propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2-{4 [(piridin 3 ilmetil) sulfamoil]fenil} propionamida
- 2 (4 Ciclohexilsulfamoil fenil) 3 ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il)propionamida
- 10 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4-(piperidine 1 sulfonil) fenil]propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin 2-il)-2 [4 (morfoline 4 sulfonil) fenil]propionamida
- 15 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-il) 2 {4-[(tiofen 2 ilmetil)sulfamoil] fenil} propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (piridin 3 ilsulfamoil) fenil]propionamida
- 3 Ciclopentil 2 [4 (2 fluoro benzilsulfamoil) fenil] N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin-2 il) propionamida
- 20 3 Ciclopentil 2 [4 (4 metoxi-benzilsulfamoil) fenil] N-(5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin2 il) propionamida
- 2 (4 Benzilsulfamoil fenil) 3 ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b] piridin 2 il)propionamida
- 25 2 [4 (Benzil metil sulfamoil) fenil] 3 ciclopentil N (5 metoxi

- tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il)-2 [4 (4 metil piperazin 1 sulfonil)fenil] propionamida
- 3 Ciclopentil 2 (4 dibutilsulfamoil fenil) N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il)propionamida
- 3 Ciclopentil 2 [4 (4 etil piperazin 1 sulfonil) fenil] N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 2 [4 (4 Acetil piperazin 1 sulfonil) fenil]-3 ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 10 clorhidrato de 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (piperazin 1 sulfonil) fenil]propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin-2 il) 2 [4 (4 fenil piperazin 1 sulfonil)fenil] propionamida
- 3 Ciclopentil 2-{4 [4-(2 metoxi fenil) piperazin 1 sulfonil] fenil} N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 15 2 {4 [4 (3 Cloro fenil) piperazin 1 sulfonil] fenil}-3 ciclopentil N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 2 [4 (4 Benzil piperazin 1 sulfonil) fenil] 3 ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il)-propionamida
- 20 3 Ciclopentil 2 [4 (4 isopropil piperazin 1 sulfonil) fenil] N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-il) 2 [4 (4 o tolil piperazin 1 sulfonil)fenil] propionamida
- N [2 (2 {4 [4 (2 Cloro fenil) piperazin 1 sulfonil] fenil} 3-ciclopentil propionilamino)tiazol 5 il] acetimidic acid metil ester
- 25

- 3 Ciclopentil 2 {4 [4 (4 fluoro fenil) piperazin 1 sulfonil] fenil} N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il)-2 [4 (4 piridin 2 il piperazin 1 sulfonil) fenil] propionamida
- 5 3 Ciclopentil 2 {4-[(2 hidroxi etil) metil-sulfamoil] fenil} N (6 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-il) 2-[4 (4 piridin 4 il piperazin 1 sulfonil) fenil] propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (2 piperidin 1 il etilsulfamoil)fenil] propionamida
- 10 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (2 pirrolidin 1 iletilsulfamoil) fenil] propionamida
- Clorhidrato de 3 Ciclopentil 2 {4-[(2 dimetilamino etil) etil sulfamoil] fenil} N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il)-propionamida
- 15 Clorhidrato de 3 Ciclopentil 2 [4 (2-dimetilamino etilsulfamoil) fenil] N (5 metoxi tiazolo[5 4b]piridin 2 il)-propionamida
- 3 Ciclopentil 2 {4 [4 (2 hidroxi etil) piperazin-1-sulfonil] fenil} N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- Clorhidrato de 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin 2 il) 2
- 20 {4 [metil (2 pirrolidin 1 il etil)sulfamoil] fenil) propionamida
- Clorhidrato de 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin 2 il) 2 {4 [metil (2 piperidin 1 il etil)sulfamoil] fenil} propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 {4 [metil (2 morfolin 4 il etil)sulfamoil] fenil} propionamida
- 25 éster etílico de ácido 4 {4 [2 Ciclopentil 1 (5-metoxi tiazolo[5 4

test

151

- b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonil} piperazin 1-il) acético
- 3 Ciclopentil 2 {4 [(2 dietilamino-etil) metil sulfamoil] fenil} N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil 2 [4 (2 hidroxí etilsulfamoil) fenil] N (5 metoxi tiazolo
- 5 [5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 2 [4 (4 Carbamoilmetil piperazin 1 sulfonil) fenil] 3 ciclopentil N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin 2 il)-2 [4 (pirrolidine 1 sulfonil) fenil]propionamida
- 10 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (piridin 2 ilsulfamoil) fenil]propionamida
- éster ter-butílico de ácido 4 {4 [2 Ciclopentil 1-(5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonilamino} piperidin 1 carboxílico
- 15 éster ter butílico de ácido 4 ({4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonilamino} metil) piperidine 1 carboxílico
- 3 Ciclopentil 2 {4 [(1 etil pirrolidin 2 ilmetil) sulfamoil] fenil} N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 20 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (piperidin 4 ilsulfamoil) fenil]propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi-tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 {4 [(piperidin 4 ilmetil)sulfamoil] fenil} propionamida
- éster etílico de ácido (4 {4 [2 Ciclopentil 1 (5-metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonil) piperazin 1 il) acético
- 25

3 Ciclopentil 2 {4 [(3 hidroxi 5 hidroximetil 2 metil piridin 4 ilmetil) sulfamoi]fenil} N (5 metoxi-tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida éster ter butílico de ácido 3 {4 [2 Ciclopentil 1 (5-metoxi-tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]benzenesulfonilamino} azetidín 1

5 carboxílico

éster ter butílico de ácido (1 {4 [2 Ciclopentil-1 (5-metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]benzenesulfonil} azetidín 3 il) carbámico

éster ter butílico de ácido 3 ({4 [2 Ciclopentil 1-(5 metoxi tiazolo

10 [5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonilamino) metil) azetidine 1 carboxílico

ácido 1 {4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonil} pirrolidine 2 carboxílico

2 {4 (Azetidín 3 ilsulfamoi) fenil} 3-ciclopentil N (5 metoxi tiazolo

15 [5 4 b]piridin 2 il)propionamida

2 {4 (3 Amino azetidine 1 sulfonil) fenil} 3 ciclopentil-N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida

2 {4 [(Azetidín 3 ilmetil) sulfamoi] fenil} 3 ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida

20 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il)-2 (4 sulfamoi fenil)propionamida

3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin-2 il) 2 {4 [(piridin 4 ilmetil) sulfamoi]fenil} propionamida

3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-il) 2-{4 [(piridin 2

25 ilmetil) sulfamoi]fenil} propionamida

ácido 4 {4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin-2
ilcarbamoil) etil]bencensulfonilamino}-benzoico

3 Ciclopentil 2 [4 (4 dimetilamino fenilsulfamoil) fenil] N (5 metoxi
tiazolo[5 4 b]piridin 2 il)-propionamida

5 2 [4 (4 Ciclohexilmetil piperazin 1 sulfonil) fenil] 3 ciclopentil N (5
metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida

3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (1 2 2 6 6
pentametil piperidin4 ilsulfamoil) fenil] propionamida

3 Ciclopentil 2 [4 (1 1 dimetil-2 morfolin-4-il etilsulfamoil) fenil] N

10 (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida

éster ter butílico de ácido (S) 3 {4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi
tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonilamino}
piperidin 1 carboxílico

2 [4 ([1 4]Bipiperidinil 1 sulfonil) fenil] 3 ciclopentil N (5 metoxi
15 tiazolo[5 4 b]piridin2 il) propionamida

3 Ciclopentil 2 [4 (4 dietilamino piperidin-1 sulfonil) fenil] N (5
metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida

3 Ciclopentil N (5-metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-il)-2 [4 (4 pirrolidin
1 il piperidin 1 sulfonil) fenil] propionamida

20 3 Ciclopentil-N-(5-metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2-[4 (octahidro
pirido[1 2 a]pirazin 2 sulfonil) fenil] propionamida

3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (piridin 4
ilsulfamoil) fenil]propionamida

3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 ((S)

25 piperidin 3 ilsulfamoil)fenil] propionamida

- 3 Ciclopentil 2-[4 (1 etil piperidin 3 ilsulfamoil) fenil] N (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin 2-il) propionamida
- 2 {4 [4 (2 Ciano etil)-piperazin 1-sulfonil] fenil} 3 ciclopentil N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 5 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (4 piperidin 1 ilmetil fenilsulfamoil) fenil] propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (1 fenil 2 pirrolidin 1 il etilsulfamoil) fenil] propionamida
- 2 [4 (4 Ciclohexil piperazin 1-sulfonil) fenil] 3 ciclopentil-N (5 metoxi tiazolo[5 4b]piridin 2 il) propionamida
- 10 3 Ciclopentil 2 [4 (2-dimetilamino 2 piridin 3 il-etilsulfamoil) fenil] N (5 metoxitiazolo[5 4-b]piridin 2-il) propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin-2 il) 2 {4 [metil (1 metil piperidin 4 il)sulfamoil] fenil} propionamida
- 15 2 [4 (4 Ciclooctil piperazin 1 sulfonil) fenil] 3 ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (4 fenetil piperazin 1 sulfonil) fenil] propionamida
- éster ter butílico de ácido (R) 3-{4 [2 Ciclopentil 1 (5-metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoi) etil]bencensulfonilamino}
- 20 piperidin 1 carboxílico
- 3 Ciclopentil 2 {4 [4 (2 etoxi-etil)-piperazin 1 sulfonil] fenil} N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin-2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil 2 {4 [4-(2 dietilamino etil) piperazin 1 sulfonil] fenil} N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 25

- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4-((R) piperidin 3 ilsulfamoil)fenil] propionamida
éster etílico de ácido (1 {4 [2 Ciclopentil-1 (5 metoxi-tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonil} azetidín 3 ilamino)
- 5 acético
éster etílico de ácido [3 ({4 [2 Ciclopentil 1 (5-metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonilamino} metil) azetidín 1 il) acético
- 3 Ciclopentil 2 [4 (hexahidro pirrolo[1 2 a]pirazin 2 sulfonil) fenil] N
10 (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
éster etílico de ácido 4-{4 [2 Ciclopentil 1 (5-metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonilamino} piperidin 1 carboxílico
- 3 Ciclopentil 2 {4 [ciclopropil (1 metil piperidin 4 il) sulfamoil] fenil}-
15 N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
2 [4 (4 Benzil 4 7 diaza spiro[2 5]octan 7 sulfonil) fenil] 3
ciclopentil N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
3 Ciclopentil N (5-metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 {4 [4 (4 metil piperazin 1 il)piperidin 1 sulfonil] fenil} propionamida
- 20 3 Ciclopentil 2 [4 (4 ciclopentil piperazin 1-sulfonil) fenil]-N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
3 Ciclopentil 2 [4 (4 7 diaza spiro[2 5]octan 7 sulfonil) fenil] N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il)-propionamida
éster ter butílico de ácido 3 ({4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi
25 tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil)-etil]bencensulfonilamino} metil)

piperidin 1 carboxílico

ácido (S) 1 {4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonil} pirrolidin 2 carboxílico

ácido (R) 1 {4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin 2

5 ilcarbamoil) etil]bencensulfonil) pirrolidin 2-carboxílico

3 Ciclopentil 2 {4 [4 (2 dietilamino acetil) piperazin 1 sulfonil] fenil} N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin-2 il) propionamida

3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il)-2 {4 [(piperidin 3 ilmetil)sulfamoil] fenil} propionamida

10 2 (4 Butirilsulfamoil fenil) 3 ciclopentil N (5-metoxi tiazolo [5 4 b]piridin 2 il)propionamida

2 [4 (4 Cianometil piperazin 1 sulfonil) fenil] 3 ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida

éster etílico de ácido 3 {4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi-tiazolo[5 4

15 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonilamino} propionico

3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 {4 [metil (1 metil 1H imidazol2 ilmetil) sulfamoil] fenil} propionamida

ácido 3 {4-[2 Ciclopentil-1 (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2

ilcarbamoil) etil]bencensulfonilamino} propionico

20 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-il) 2 {4 [3 (4 metil piperazin 1 il) 3 oxo propilsulfamoil] fenil} propionamida

3 Ciclopentil 2 {4 [2 (4 hidroxí piperidin 1 il) etilsulfamoil] fenil} N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida

2 [4 (4 Ciclobutil piperazin 1 sulfonil) fenil] 3 ciclopentil-N (5

25 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida

- 2 [4 (4-Alil piperazin-1 sulfonyl) fenil] 3-ciclopentil N (5 metoxi
 tiazolo[5 4 b]piridin-2-il) propionamida
 ácido (1 {4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin 2
 ilcarbamoyl) etil]benzenesulfonyl} azetidín 3-ilamino) acético
- 5 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (2 piperidin
 1 ilmetil fenilsulfamoyl) fenil] propionamida
 3 Ciclopentil 2 {4 [4 (2 dimetilamino etil) fenilsulfamoyl] fenil}-N (5
 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2-il) propionamida
 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 (4
 propionilsulfamoyl fenil)propionamida
- 10 ácido [3 ({4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2
 ilcarbamoyl) etil]benzenesulfonilamino} metil)-azetidín 1 il] acético
 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 {4 [4 (2 2 2
 trifluoro acetil)piperazin 1 sulfonyl] fenil} propionamida
- 15 3 Ciclopentil 2 [4 (3 isopropilamino azetidín 1 sulfonyl) fenil] N-(5
 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
 3 Ciclopentil 2 [4 (1 isopropil azetidín 3 il sulfamoyl) fenil] N (5
 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
 3 Ciclopentil 2 {4 [(1 isopropil azetidín 3 ilmetil) sulfamoyl]-fenil} N
 20 (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2-il) propionamida
 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin-2 il) 2 {4 [(oxazol 2
 ilmetil) sulfamoyl]fenil} propionamida
 3 Ciclopentil 2-{4 [4 (2 metansulfonyl etil) piperazin 1 sulfonyl]
 fenil} N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 25 2 {4 [4 (3 Ciano propil) piperazin 1-sulfonyl] fenil}-3 ciclopentil N (5

- metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-il) 2 [4 (tetrahidro piran 4 ilsulfamoil) fenil] propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2-{4 [1
- 5 (tetrahidro piran 4 il)azetidil 3 ilsulfamoil]-fenil} propionamida
éster ter butílico de ácido 4-{4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]benzenesulfonil} 3 hidroximetil piperazin 1 carboxílico
- éster ter butílico de ácido (S) 2 ter-Butoxicarbonilamino 4 {4 [2
- 10 ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin-2 ilcarbamoil) etil] bencensulfonilamino} butírico
- ácido (S) 2 Amino 4 {4 [2 ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonilamino}-butírico
- 3 Ciclopentil 2-{4 [4 (2 imidazol 1 il etil) piperazin 1-sulfonil]-fenil}
- 15 N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil 2 [4 (2 hidroximetil piperazin 1 sulfonil)-fenil] N-(5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- ácido (4 {4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonil}-piperazin 1 il) acético
- 20 3 Ciclopentil 2 {4 [(2 metoxi etil) (1 metil piperidin 4 il)-sulfamoil] fenil} N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il)-propionamida
- clorhidrato de 3 Ciclopentil 2 {4 [(2 metoxi etil)-piridin 2 ilmetil sulfamoil] fenil} N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2-il) propionamida
- 3 Ciclopentil 2 {4 [(2 hidroxil-etil) (1 metil piperidin 4 il) sulfamoil] fenil} N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 25

- 2 [4 (4 Benzooxazol 2 il piperazin 1 sulfonil) fenil] 3 ciclopentil N
(5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil 2 [4 (furan 2 ilmetil metil sulfamoil) fenil] N (5 metoxi
tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 5 3 Ciclopentil 2 [4 (3 hidroxi 4 7 dihidro 5H isoxazolo[5 4 c]piridin 6
sulfonil) fenil] N(5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 2 [4 ((S) 1 Benzil piperidin 3 ilsulfamoil)-fenil]-3 ciclopentil N (5
metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-il) propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 {4 [4 (2 2 2
10 trifluoro etil)piperazin-1 sulfonil] fenil} propionamida
- clorhidrato de éster etílico de ácido ({4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi
tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonil} piridin 2
ilmetil amino) acético
- clorhidrato de 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2
- 15 [4 (4 piridin 3 ilmetil piperazin 1-sulfonil) fenil] propionamida
- clorhidrtao de éster etílico de ácido 1 {4-[2 Ciclopentil 1 (5 metoxi
tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil)-etil]bencensulfonil} [1 4]
- bipiperidinil 4 carboxílico
- clorhidrato de ácido 1 {4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi-tiazolo[5 4
20 b]piridin 2 ilcarbamoil)-etil]bencensulfonil} [1 4]bipiperidinil 4
carboxílico
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 {4 [2-(1 metil
pirrolidin 2 il)etilsulfamoil] fenil} propionamida
- ácido ({4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2
25 ilcarbamoil) etil]bencensulfonil} piridin 2 ilmetil-amino) acético

éster etílico de ácido 3 ({4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonil}-furan-2-ilmetil amino) propionico

2 {4 [(2 Ciano etil) furan 2 ilmetil-sulfamoil] fenil} 3 ciclopentil N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida

3 Ciclopentil 2 {4 [(3 metoxi propil) (1 metil piperidin 4-il) sulfamoil] fenil} N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida

3 Ciclopentil 2 {4 [(2 dietilamino etil) (1 metil piperidin 4 il) sulfamoil] fenil} N (5 metoxi-tiazolo[5 4 b]piridin-2-il) propionamida

10 3 Ciclopentil 2 {4 [(3 dietilamino propil) (1 metil piperidin 4 il) sulfamoil] fenil} N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin-2 il) propionamida
ácido 3 ({4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-ilcarbamoil) etil]bencensulfonil} furan 2 ilmetil-amino) propionico

3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin 2-il) 2 [4 (3 fenil piperazin 1 sulfonil)fenil] propionamida

3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-il) 2-[4 (3 3 4 trimetil piperazin 1 sulfonil) fenil] propionamida

3 Ciclopentil 2 [4 (3 3 dimetil piperazin 1 sulfonil) fenil] N-(5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida 4-{4 [2 Ciclopentil 1

20 éster 1 ter butílico de ácido (5 metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonil} piperazin 1 3 dicarboxílico

3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (4 metil 3 fenil piperazin 1 sulfonil) fenil] propionamida y

3 Ciclopentil 2 [4 (2 5 diaza biciclo[2 2 1]heptan-2-sulfonil)-fenil] N
25 (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2-il) propionamida

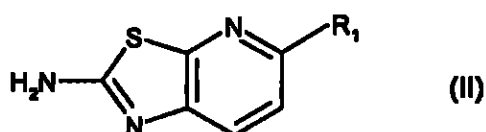
o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser preparados
utilizando métodos bien conocidos en la técnica por ejemplo de
5 acuerdo con el Método A o Método B presentados a continuación

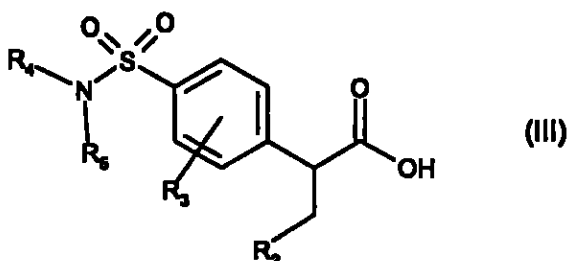
Método A

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser obtenidos
acoplado una amina de la fórmula

10



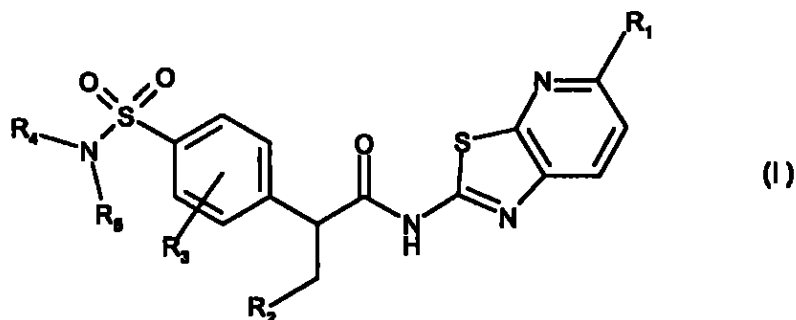
o sales de adición de los mismos en donde R_1 representa R_1 como
se definió antes o R_1 es un grupo que se convierte a R_1 con el
15 derivado activado de un ácido carboxílico de la fórmula



20

en donde R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados definidos aquí R_5
representa R_5 como se definió aquí anteriormente o R_5 es un grupo
que se convierte a R_5 para dar un compuesto de la fórmula

25



5

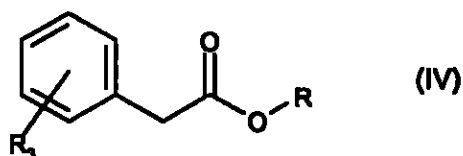
en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados definidos para las fórmula (II) y (III)

En la reacción de acoplamiento citada anteriormente un derivado activado de un ácido carboxílico por ejemplo aquellos que corresponde a ácidos carboxílicos de la fórmula (III) incluyen cloruros bromuros y fluoruros de ácido anhídridos mixtos ésteres alquílicos inferiores y sus ésteres activados y aductos formados con agentes de acoplamiento tales como cloruro de 1 etil 3 (3 dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) 1 hidroxí benzotriazol (HOBt) tetrafluoroborato de O (1 2 dihidro 2 oxo 1 piridil) N N N N tetrametiluronio hexafluorofosfato de benzotriazol 1 il oxo tris pirrolidino fosfonio (PyBOP) y similares Los anhídridos mixtos preferiblemente son de ácido piválico o hemiésteres alquílicos inferiores de ácidos carbónicos tales como análogos de etilo o isobutilo Los ésteres activados incluyen por ejemplo succinimido ftalimido o 4 nitrofenilésteres La reacción de un derivado activado de un ácido carboxílico por ejemplo aquellos que corresponde a ácidos carboxílicos de la fórmula (III) con una amina por ejemplo aquellos de la fórmula (II) puede ser realizada en presencia de una

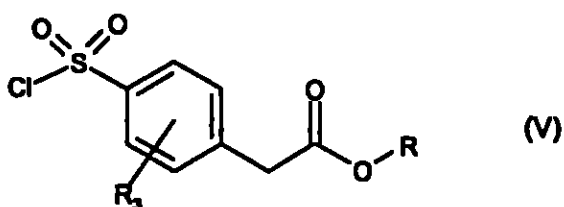
base tal como piridina trietilamina (TEA) diisopropiletilamina (DIEA) o N metilmorfolina (NMM) en un solvente orgánico inerte tal como diclorometano (DCM) N N dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano (THF) o una mezcla de sus solventes Los ácidos
5 carboxílicos de la fórmula (III) pueden ser convertidos a sus derivados activados utilizando los métodos descritos aquí o de acuerdo con métodos generalmente conocidos en la técnica por ejemplo un ácido carboxílico de la fórmula (III) puede ser tratado con un agente de cloración tal como cloruro de tionilo o cloruro
10 oxalilo para dar su cloruro de ácido correspondiente o través del tratamiento de un agente de acoplamiento tal como EDCI o HOBt o una mezcla de agentes de acoplamiento de los mismos

Son conocidas las aminas de la fórmula (II) y ácidos carboxílicos de la fórmula (III) o si son novedosos éstos pueden ser
15 preparados utilizando métodos descritos aquí en los ejemplos ilustrativos o sus modificaciones o utilizando métodos bien conocidos en la técnica Por ejemplo se pueden preparar compuestos de la fórmula (III) tratando un éster de la fórmula

20



en donde R_3 tiene el significado definido aquí anteriormente R es alquilo inferior de preferencia metilo etilo con ácido clorosulfónico
25 para dar un compuesto de la fórmula



5

en donde R_3 y R tienen los significados definidos aquí anteriormente
 opcionalmente en presencia de un solvente orgánico intrínseco De
 preferencia la reacción se realiza con un solvente orgánico
 intrínseco

10

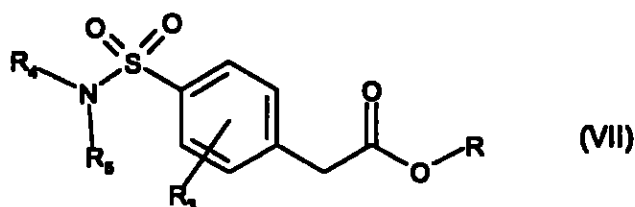
Un compuesto de la fórmula (V) después puede ser tratado con
 una amina de la fórmula



15

o una sal de adición de ácido del mismo en donde R_4 y R_5 tienen
 los significados definidos aquí anteriormente en presencia de una
 base tal como piridina TEA DIEA o NMM o en un solvente orgánico
 inerte tal como DCM DMF o THF o una mezcla de sus solventes
 para dar un compuesto de la fórmula

20



en donde R_3 R_4 R_5 tiene los significados definidos aquí
 anteriormente De preferencia la reacción se conduce a una

25

temperatura que varía de aproximadamente 4°C a la temperatura ambiente (RT) muy preferiblemente la temperatura de reacción es de aproximadamente 0°C

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

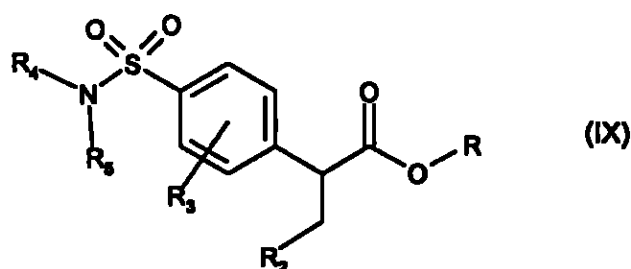
10



(VIII)

en donde R_2 tiene el significado definido aquí anteriormente y Lg representa un grupo saliente tal como cloro bromo yodo mesilato tosilato o triflato de preferencia yodo para dar un compuesto de la fórmula

15



20

en donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R tienen los significados definidos aquí anteriormente. El paso de alquilación de preferencia se conduce 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

25

mezcla de sus solventes

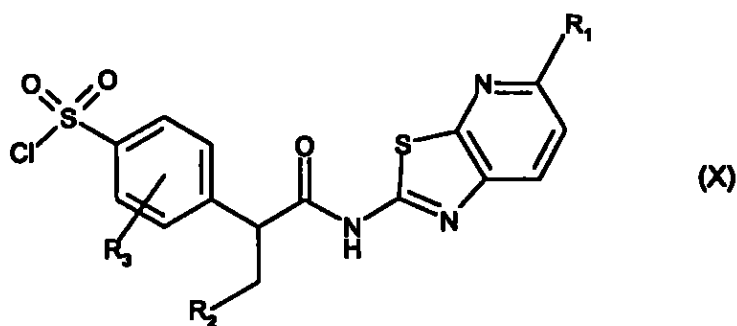
Un compuesto resultante de la fórmula (IX) después puede ser hidrolizado por ejemplo en presencia de una base acuosa tal como hidróxido de sodio de litio o de potasio y un solvente orgánico tal como THF o alcohol inferior de preferencia metanol o etanol para dar un ácido carboxílico de la fórmula (III) en donde R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados definidos aquí anteriormente

Un ácido carboxílico de la fórmula (III) después puede ser acoplado con una amina de la fórmula (II) bajo condiciones de reacción como se describe aquí anteriormente para dar un compuesto de la fórmula (I) en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados definidos aquí anteriormente por ejemplo a través de la conversión del ácido al cloruro de ácido correspondiente o en presencia de un agente de acoplamiento tal como EDCI HOBt o PyBOP o una mezcla de sus agentes de acoplamiento

Alternativamente los compuestos de la fórmula (I) pueden ser preparados como se describe más adelante

Método B

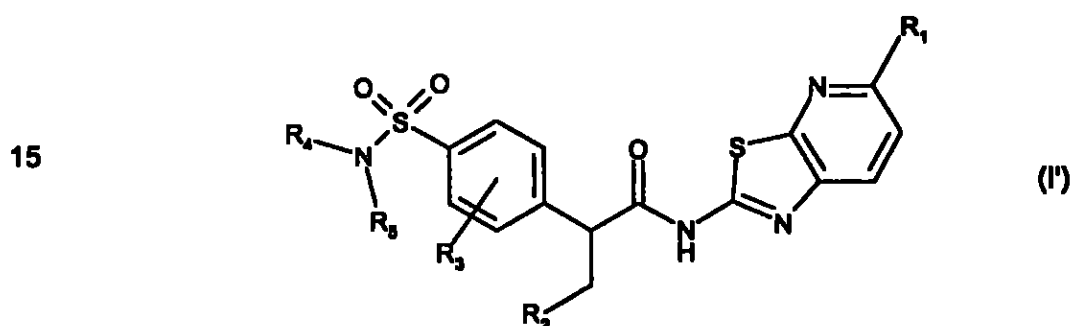
Se pueden obtener los compuestos de la fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



en donde R_2 y R_3 tienen los significados definidos aquí anteriormente y R_1 representa R_1 como se definió aquí anteriormente o R_1 es un grupo convertible a R_1 con un amina de la fórmula

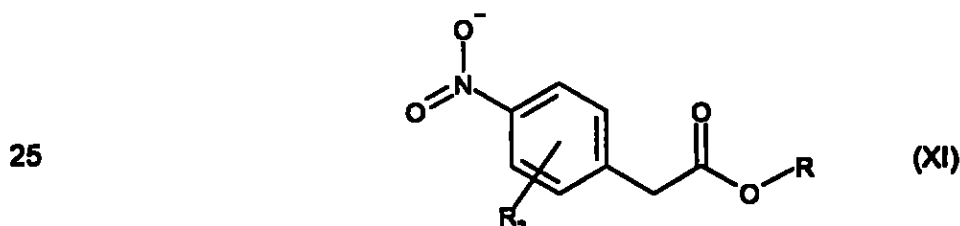


o una sal de adición de ácido de la misma en donde R_4 tiene el significado definido aquí y R_5 representa R_5 como se definió aquí anteriormente o R_5 es un grupo que se convierte a R_5 en presencia de una base tal como piridina TEA DIEA o NMM en un solvente inerte orgánico tal como DCM DMF o THF o una mezcla de sus solventes para dar un compuesto de la fórmula



en donde R_1 R_2 R_3 R_4 y R_5 tienen los significados definidos aquí anteriormente

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



en donde R_3 y R tienen los significados definidos aquí anteriormente con una base tal como hidruro de sodio LDA o LHMDs preferiblemente LDS seguido por la adición de un agente de alquilación de la fórmula

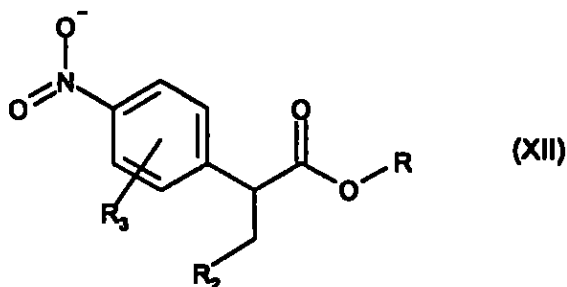
5



(VIII)

en donde R_2 tiene el significado definido aquí anteriormente y Lg representa un grupo saliente tal como cloro bromo yodo mesilato tosilato o triflato de preferencia yodo para dar un compuesto de la fórmula

10



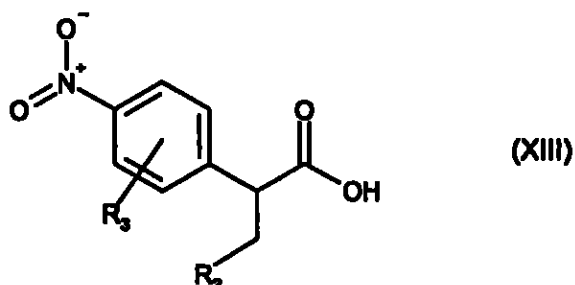
15

en donde R_2 R_3 y R tienen los significados definidos aquí anteriormente El paso de alquilación de preferencia se conduce en un solvente orgánico polar tal como THF DMF NMP DMPU o DMTP o en una mezcla de sus solventes

20

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

25

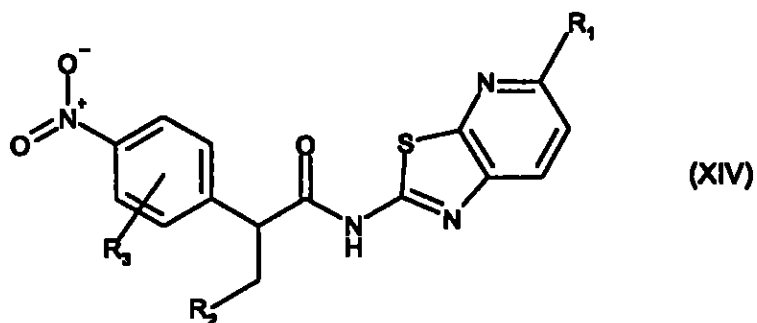


5

en donde R_2 y R_3 tienen los significados como los que se definen aquí

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

10



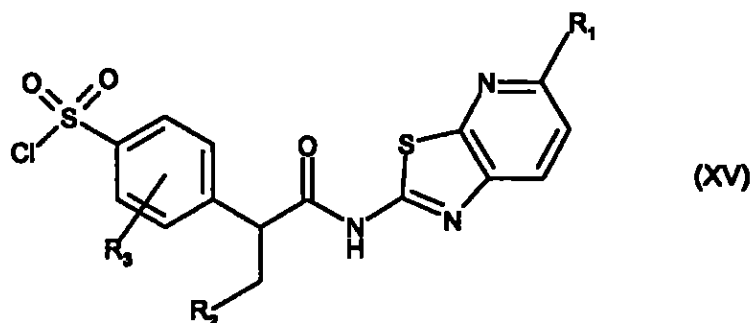
15

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

20

Un compuesto resultante de la fórmula (XIV) entonces puede ser convertido a un derivado de cloruro de sulfonilo de la fórmula

25



5

en donde R_1 , R_2 y R_3 tiene los significados definidos aquí anteriormente a través de la reducción del grupo nitro al grupo amino por ejemplo utilizando polvo de fierro en presencia de una mezcla de ácido acético y un alcohol inferior tal como etanol seguido por reacción de diazotización y subsecuente tratamiento con por ejemplo dióxido de azufre en presencia de cloruro de cobre (II) y ácido acético

Finalmente un derivado de cloruro de sulfonilo de la fórmula (XV) puede ser tratado con una amina de la fórmula



o una sal de adición del mismo en donde R_4 y R_5 tiene los significados definidos aquí anteriormente en 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 sus solventes para dar un compuesto de la fórmula (I) en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados definidos aquí anteriormente

Los procedimientos descritos aquí anteriormente pueden ser

172
171

conducidos bajo una atmósfera inerte de preferencia bajo una atmósfera de nitrógeno

En los compuestos de partida y los intermediarios que son convertidos a los compuestos de la presente invención en una forma descrita aquí los grupos funcionales presentes tales como los grupos amino tiol carboxilo e hidroxilo opcionalmente están protegidos a través de grupos de protección convencionales que son comunes en la química orgánica de preparación Los grupos protegidos amino tiol carboxilo e hidroxilo son aquellos que pueden ser convertidos bajo condiciones moderadas a grupos amino tiol carboxilo e hidroxilo libres sin que la estructura molecular sea destruida o se presenten otras reacciones laterales no deseadas

El propósito de introducir grupos de protección es el de proteger los grupos funcionales de las reacciones no deseadas con componentes de reacción bajo las condiciones utilizadas para realizar una transformación química deseada La necesidad y selección de grupos protectores para una reacción particular es conocida por aquellos expertos en la técnica y depende de la naturaleza del grupo funcional que será protegido (grupo hidroxilo grupo amino etc) la estructura y estabilidad de la molécula de la cual el sustituyente es una parte y las condiciones de reacción

Los grupos protectores bien conocidos que satisfacen estas condiciones y su producción y la remoción se describen en por ejemplo McOmie Protective Groups in Organic Chemistry Plenum Press London NY (1973) y Greene y Wuts Protective Groups in

172

Organic Synthesis John Wiley and Sons Inc NY (1999)

Las reacciones antes mencionadas se realizan de acuerdo con métodos estándares en presencia o ausencia de diluyentes preferiblemente tales como los que sean inertes a los reactivos y son sus solventes de catalizadores agentes de condensación u otros agentes respectivamente y/o atmósferas inertes a bajas temperaturas temperatura ambiente o temperaturas elevadas de preferencia en o cerca del punto de ebullición de los solventes usados y a una presión atmosférica o superatmosférica Los solventes preferidos catalizadores y condiciones de reacción se establecen en los ejemplos ilustrativos anexos

La invención además incluye cualquier variante de los procedimientos de la presente en donde un producto intermedio que se obtiene en cualquier etapa del mismo se utiliza como material de partida y los pasos restantes se realizan o en donde los materiales de partida se forman in situ bajo condiciones de reacción o en donde los componentes de reacción se utilizan en la forma de sus sales o antípodos ópticamente puros

Los compuestos de la invención e intermediarios también pueden ser convertidos entre sí de acuerdo con métodos generalmente conocidos per se

La invención también se refiere a cualquiera de los materiales de partida novedosos intermediarios y procedimientos para su fabricación

Dependiendo de la selección de los materiales de partida y

173
17A

métodos los nuevos compuestos pueden estar en la forma de uno de los posibles isómeros o sus mezclas por ejemplo como isómeros geométricos sustancialmente puros (cis o trans) diaestereómeros isómeros ópticos (antípodos) racematos o sus mezclas Los isómeros posibles antes mencionados o sus mezclas están dentro del alcance de esta invención

Cualquiera de las mezclas resultantes de isómeros pueden ser separadas con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes a los isómeros geométricos u ópticos puros diaestereómeros racematos por ejemplo a través de cromatografía y/o cristalización fraccional

Cualquiera de los racematos resultantes de los productos finales intermediarios por ejemplo los ácidos de las fórmulas (III) y (XIII) pueden ser resueltos a los antípodos ópticos a través de métodos conocidos por ejemplo a través de separación de sus sales diaestereoméricas obtenidas con un ácido ópticamente activo o base y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo por ejemplo los ácidos de las fórmulas (III) y (XIII) pueden ser resueltos utilizando 1 feniletilamina Además la porción diazopiridina puede ser empleada para resolver los compuestos de la presente invención a sus antípodos ópticos por ejemplo a través de cristalización fraccional o 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

174
~~175~~

también pueden ser resueltos a través de cromatografía quiral por ejemplo cromatografía de líquido de alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral

Finalmente los compuestos de la invención pueden ser ya sea
5 obtenidos en la forma libre o su forma de sal preferiblemente en una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o como un derivado de profármaco de los mismos

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden ser convertidos a sales con bases farmacéuticamente aceptables. Dichas sales incluyen sales de metal alcalino como sales de sodio litio y potasio sales metal alcalino térreo como sales de calcio y de magnesio sales de amonio a bases orgánicas por ejemplo sales de trimetilamina sales de dietilamina sales de tris(hidroximetil)metilamina sales de dicitclohexilamina y sales de N
10 metil D glucamina sales con aminoácidos como arginina lisina y similares. Las sales pueden ser formadas utilizando métodos convencionales ventajosamente en presencia de un solvente etéreo o alcohólico tal como un alcohol inferior. A partir de las soluciones ultimas las sales pueden ser precipitadas con éteres por ejemplo
15 éter dietílico. Las sales resultantes pueden ser convertidas a los compuestos libres a través de tratamiento con ácidos. Estas y otras sales también pueden ser utilizadas para la purificación de los compuestos obtenidos

Los compuestos de la invención en general pueden ser
25 convertidos a sales de adición de ácido especialmente sales

farmacéuticamente aceptables Estas se forman por ejemplo con ácidos inorgánicos tales como ácidos minerales por ejemplo ácido sulfurico ácido fosfórico o hidrohálico o con ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácidos (C₁ C₄) alcancarboxílicos que por ejemplo están no sustituidos o sustituidos por halógeno por ejemplo ácido acético tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados por ejemplo ácido oxálico succínico maleico o fumárico tales como ácidos hidroxicarboxílicos por ejemplo ácido glicólico láctico málico tartárico o cítrico tales como aminoácidos por ejemplo ácido aspártico o glutámico o con ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácidos (C₁ C₄) alquilsulfónicos por ejemplo ácido metansulfónico o ácidos arilsulfónicos que están no sustituidos o sustituidos (por ejemplo por halógeno) Se prefieren las sales formadas con ácido clorhídrico ácido maleico y ácido metansulfónico

Los derivados de profármaco de cualquier compuesto de la invención son derivados de dichos compuestos que después de la administración liberan el compuesto de origen in vivo a través de algun proceso químico fisiológico por ejemplo un profármaco que es llevado al pH fisiológico o a través de una acción enzimática es convertido al compuesto de origen o padre Los derivados de profármaco ilustrativos son por ejemplo éteres de ácidos carboxílicos libres y derivados S acilo y O acilo de tioles alcoholes o fenoles en donde el acilo tiene el significado definido aquí Se prefieren los derivados de éster farmacéuticamente aceptables que

176
177

se pueden convertir a través de solvólisis bajo condiciones fisiológicas al ácido carboxílico de origen por ejemplo ésteres alquílicos inferiores ésteres cicloalquílicos ésteres alquénílicos inferiores ésteres de bencílicos ésteres alquílicos inferiores mono o di sustituidos tales como el ω (amino mono o di alquilamino inferior carboxi alcoxycarbonilo inferior) ésteres alquilo inferior los ésteres α (alcanoiloxi inferior alcoxycarbonilo inferior o alquilaminocarbonilo di inferior) tales como el éster pivaloiloiloximetílico y similares convencionalmente utilizados en la técnica

En vista de la estrecha relación entre los compuestos libres los derivados de profármaco y los compuestos en la forma de sus sales cada vez que un compuesto sea referido en este compuesto un derivado de profármaco y una sal correspondientemente también se pretende siempre que sea posible o apropiado bajo las circunstancias

Los compuestos incluyendo sus sales también se pueden obtener en la forma de sus hidratos o incluir otros solventes usados para su cristalización

Como se describió aquí anteriormente los compuestos de la presente invención se pueden emplear para el tratamiento de condiciones mediadas por actividad de glucocinasa dichos compuestos de esta manera pueden ser empleados terapéuticamente para el tratamiento de tolerancia daña a glucosa diabetes de tipo 2 y obesidad

177
+78

La presente invención además proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquellas adecuadas para administración enteral tal como oral o rectal transdérmica y parenteral a mamíferos incluyendo seres humanos para el tratamiento de condiciones mediadas por actividad de glucocinasa. Dichas condiciones incluyen tolerancia dañada a glucosa diabetes de tipo 2 y obesidad

De esta manera los compuestos farmacológicamente activos de la invención pueden ser empleados en la fabricación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva del mismo junto con o en mezcla con excipientes o vehículos adecuados ya sea para aplicación enteral o parenteral. Se prefieren las tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

- a) diluyentes por ejemplo lactosa dextrosa sacarosa manitol sorbitol celulosa y/o glicina
- b) lubricantes por ejemplo sílice talco ácido esteárico su sal de magnesio de calcio y/o glicol polietilénico también para tabletas
- c) aglutinantes por ejemplo silicato de magnesio aluminio pasta de almidón gelatina tragacanto metilcelulosa carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona si se desea

178
199

d) agentes de desintegración por ejemplo almidones agar ácido algínico o su sal de sodio o mezclas efervescentes y/o

e) adsorbentes colorantes saborizantes y edulcorantes

Las composiciones inyectables de preferencia son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones gradas

Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener auxiliares tales como agentes conservadores de estabilización humectantes o emulsificantes promotores de solución sales para regular la presión osmótica y/o reguladores de pH Además también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezclado granulación o revestimiento respectivamente y contienen aproximadamente 0.1 75% de preferencia alrededor de 1 50% del ingrediente activo

Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención con el vehículo Los vehículos ventajosos incluyen solventes farmacéuticamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel de huésped Característicamente los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un

periodo prolongado de tiempo y medios para asegurar el dispositivo a la piel

Por consiguiente la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas como se describió anteriormente para el tratamiento de condiciones mediadas por actividad de glucocinasa de preferencia tolerancia dañada a glucosa diabetes de tipo 2 y obesidad

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se definió anteriormente ya sea solo en combinación con otro agente terapéutico por ejemplo cada uno a una dosis terapéutica efectiva segun se reporta en la técnica Dichos agentes terapéuticos incluyen

a) agentes antidiabéticos tales como insulina derivados de insulina y miméticos secretagogues de insulina tales como sulfonilureas por ejemplo Glipizide glyburide y Amaril ligandos de receptor de sulfonilurea insulínica tales como meglitinidas por ejemplo nateglinina y repaglinida inhibidores de fosfatasa 1B de tirosina de proteína (PTP 1B) tales como inhibidores de PTP 112 GSK3 (glicogen sintasa cinasa 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 de co transporte de glucosa dependiente de sodio tales como T 1095 inhibidores de glicogen fosforilasa A tales como BAY R3401 biguanidas tales como metformina inhibidores de alfa glucosidasa tales como ascarbosa

GLP 1 (péptido 1 de tipo glucagon) análogos de GLP 1 tales como Exendin 4 y miméticos de GLP 1 e inhibidores de DPPIV (dipeptidil peptidasa IV) tales como LAF237

- b) agentes hipolipidémicos tales como inhibidores de reductasa de coenzima A de 3 hidroxil 3-metil glutarilo (HMG CoA) por ejemplo lovastatina pitavastatina simvastatina pravastatina cerivastatina mevastatina velostatina fluvastatina dalvastatina atorvastatina rosuvastatina y rivastatina inhibidores de sintasa de escualeno ligandos FXR (receptor farnesoido X) y LXR (receptor X del hígado)
- 10 colestiramina fibratos ácido nicotínico y aspirina
- c) agentes anti obesidad tales como orlistat y
- d) agentes anti hipertensivos por ejemplo diuréticos de lazo tales como ácido etacrínico furosemida y dorsemida inhibidores de enzima de conversión de angiotensina (ACE) tales como benazepril
- 15 captopril enalapril fosinopril lisinopril moexipril perinodopril quinapril ramipril y trandolapril inhibidores de la bomba de membrana Na K ATPase tales como digoxina inhibidores de endopeptidasa neutros (NEP) inhibidores de ACE/NEP tales como omapatrilal sampatrilal y fasidotril antagonistas de angiotensina II
- 20 tales como candesartan eprosartan irbesartan losartan telmisartan y valsartan en particular valsartan inhibidores de renina tales como diltiazem zalcitabine terfenadine alicine RO 66 1132 y RO 66 1168 bloqueadores del receptor β adrenérgico tales como acebutolol atenolol betaxolol bisoprolol metoprolol nadolol propranolol
- 25 sotalol y timolol agentes inotrópicos tales como digoxina

dobutamina y milrinona bloqueadores del canal de calcio tales como amlodipina bepridil diltiazem felodipina nicardipina nimodipina nifedipina nisoldipina y verapamil antagonistas de receptor de aldosterona e inhibidores de sintasa de aldosterona

5 Otros compuestos anti diabéticos específicos se describen por Patel Mona en Expert Opin Invest Drugs 2003 12(4) 623 633 en las Figuras 1 a 7 que se incorporan aquí por referencia Un compuesto de la presente invención puede ser administrado ya sea simultáneamente antes o después del otro ingrediente activo o
10 separadamente a través de la misma ruta o de una ruta diferente de administración o junto con la misma formulación farmacéutica

La estructura de los agentes terapéuticos identificados por numeros de código nombres genéricos o nombres comerciales o puede ser tomada de la edición actual del compendio estándar The
15 Merck Index o de base de datos por ejemplo patentes internacionales (por ejemplo IMS World Publications) Su contenido correspondiente se incorpora aquí por referencia

Por consiguiente la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad
20 terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente terapéutico de preferencia seleccionado de anti diabéticos agentes hipolipidémicos agentes anti obesidad o agentes anti hipertensores muy preferiblemente de antidiabéticos o agentes
25 hipolipidémicos como se describió anteriormente

La presente invención además se refiere a composiciones farmacéuticas como se describió anteriormente para utilizarse como un medicamento

La presente invención más aun se refiere al uso de composiciones o combinaciones farmacéuticas como se describió anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de condiciones mediadas por actividad de glucocinasa de preferencia tolerancia dañada a glucosa diabetes de tipo II y obesidad

10 De esta manera la presente invención también se refiere a un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse como un medicamento para el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento mediadas por actividad de glucocinasa y a una composición
15 farmacéutica para utilizarse en condiciones mediadas por la actividad de glucocinasa que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para los mismos

20 La presente invención además proporciona un método para la preparación y/o tratamiento de condiciones mediadas por actividad de glucocinasa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención

Una dosis unitaria para un mamífero de aproximadamente 50 70
25 kg puede contener de entre aproximadamente 1 mg y 1000 mg

ventajosamente de entre aproximadamente 5 500 mg del ingrediente activo La dosis terapéuticamente efectiva del compuesto activo compuesto activo depende la especie del animal de sangre caliente (mamífero) el peso del cuerpo la edad y la condición del individuo
5 de la forma de administración y del compuesto involucrado

De acuerdo con lo anterior la presente invención también proporciona una combinación terapéutica por ejemplo un equipo equipo de partes por ejemplo para utilizarse en cualquier método como se definió aquí que comprende un compuesto de la fórmula (I)
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se utilizará concomitantemente o en secuencia con por lo menos una composición farmacéutica que comprende al menos otro agente terapéutico de preferencia seleccionado de agentes anti diabéticos agentes hipolipidémicos agentes anti obesidad y agentes anti
15 hipertensores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo El equipo puede comprender instrucciones para su administración

Similarmente la presente invención proporciona un equipo de partes que comprende (i) una composición farmacéutica de la invención y (ii) una composición farmacéutica que comprende un
20 compuesto seleccionado de un agente anti diabético un agente hipolipidémico un agente anti obesidad y un agente anti hipertensor o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la forma de dos unidades separadas de los componentes (i) a (ii)

Asimismo la presente invención proporciona un método como
25 se definió anteriormente que comprende la co administración por

ejemplo concomitantemente o en secuencia de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una segunda sustancia de fármaco dicha segunda sustancia de fármaco siendo un agente anti diabético un agente hipolipidémico un agente anti obesidad o un agente anti hipertensor por ejemplo como se indicó anteriormente

De preferencia un compuesto de la invención se administra a un mamífero con la necesidad del mismo

10 De preferencia un compuesto de la invención se utiliza para el tratamiento de una enfermedad que responde a la modulación de actividad de glucocinasa

Preferiblemente la condición asociada con actividad de glucocinasa se selecciona de tolerancia dañada a glucosa diabetes de tipo 2 y obesidad

Finalmente la presente invención proporciona un método o uso que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I) en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti diabético un agente hipolipidémico un agente anti obesidad o un agente anti-hipertensor

Finalmente la presente invención proporciona un método o uso que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I) en la forma de una composición farmacéutica como se describe aquí

Como se utiliza a través de la especificación y en las reivindicaciones el término tratamiento abarca todas las diferentes

formas o modos de tratamiento como es conocido por aquellos expertos en la técnica y en particular incluye tratamiento preventivo curativo de retraso de progresión y paliativo

Las propiedades antes citadas se pueden demostrar en pruebas in Vitro e in vivo utilizando ventajosamente mamíferos por ejemplo ratones ratas perros monos u órganos tejidos y preparaciones aisladas de los mismos. Dichos compuestos pueden ser aplicados in Vitro en la forma de soluciones por ejemplo preferiblemente soluciones acuosas e in vivo ya sea enteral parenteral ventajosamente intravenosamente por ejemplo como una suspensión o en solución acuosa. La dosis in Vitro puede variar de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-2} molares y 10^{-9} molares. Una cantidad terapéuticamente efectiva in vivo puede variar dependiendo de la ruta de administración de entre aproximadamente 0.1 mg/kg y 1000 mg/kg de preferencia de entre aproximadamente 1 mg/kg y 100 mg/kg.

La actividad de los compuestos de acuerdo con la invención puede ser determinada a través de los siguientes métodos o de métodos bien conocidos en la técnica.

La activación de glucocinasa in Vitro puede ser determinada midiendo la activación de GST GK recombinante a través de un compuesto de la presente invención en ausencia o en presencia de GKRP un inhibidor de GK de proteína de 68 000 Da. En estos ensayos la formación de glucosa 6 fosfato es acoplada directamente a la formación de ThioNADH. El GST GK cataliza la reacción de

glucosa y Mg ATP para producir glucosa-6 fosfato y ADP La deshidrogenasa de glucosa 6 fosfato (G6PDH) reduce tionicotinamida (thioNAD) a thioNADH El ensayo mide la formación de NADH a 405 nM

5 Los componentes de ensayo de GK básicos son los siguientes 25 mM HEPES (pH 7.1) 25 mM KCl 2.5 mM MgCl₂ 1 mM ATP (Sigma A 5394) 1 mM DTT 1 mM thioNAD (Sigma T 7375) 80 unidades/ml G6PDH (Sigma G 5885) 10 mM glucosa y 8.7 mg/ml GST GK (110 nM) Para determinar la inversión de la inhibición de GK a través de
10 GKRP se agregaron a estos componentes de ensayo 20 µM de fructosa 1 fosfato (F 6 P) y 25 µM de GKRP recombinante (370 nM) Se utilizó 1 µM de F 1 P como un control en el ensayo de GK/GKR El F 1 P invierte la inhibición de GST GK a través de GKRP

El ensayo se realizó en placas de fondo redondo de 96
15 cavidades estándares y el volumen total de ensayo fue de 25 µl Los compuestos se diluyeron en serie a 100% de DMSO y se agregaron a la placa de ensayo 0.5 µl del compuesto diluido en 100% de DMSO Se agregaron reactivos de ensayo (24.5 µl) utilizando una plataforma robótica Zymark Se agregó (5 µl) regulador de pH conteniendo
20 HEPES MgCl₂ KCl thioNAD G6PDH F 6 P glucosa GKRP y GST GK utilizando la pipeta manual de 8 canales Zymark La reacción después se inició agregando 19.5 µl de regulador de pH conteniendo HEPES MgCl₂ KCl DTT y ATP utilizando la estación de adición de reactivo/módulo de adición de reactivo de Zymark Las placas
25 después se suministraron a través del brazo XP de Zymark al lector

de placa Thermomax y se leyeron cinéticamente durante 3 minutos a 405 nm a temperatura ambiente. Las unidades se expresaron como densidad mili-óptica por minuto (mOD/min)

La activación de glucocinasa en hepatocitos de rata se puede
5 determinar como sigue

Se aislaron hepatocitos a través de perfusión con colagenasa de los hígados de ratas macho con ayuno nocturno Harlan Sprague Dawley (Charles River Laboratorios Raleigh NC) como se describió previamente (ver Berry y otros J Cell Biol Vol 43 págs 506 520
10 (1969)) Las células se lavaron 3 veces cada vez con 100 ml de medio Eagle modificado con Dulbecco libre de glucosa (DMEM Gibco BRL) conteniendo suero de bovino fetal al 5% (FBS) y después se suspendieron en DMEM libre de glucosa/FBS al 5%. Las células se colocaron en placas de 24 cavidades cubiertas con colágeno (Becton
15 Dickinson) a una densidad de 3×10^5 células/cavidad en 1 ml del medio E de William (Sigma) suplementado con FBS al 5% y se incubaron a 37°C en CO₂ al 5%/aire al 95%. Después de la unión de la célula (aproximadamente 4 horas) el medio se reemplazó con DMEM libre de suero conteniendo 5 mM de glucosa y 10 mM de
20 dexametasona (Sigma) y las células se cultivaron durante 16 20 horas más antes de uso

La velocidad de fosforilación de glucosa se determinó a través de la liberación de ³H₂O a partir de [2-³H]glucosa. El medio de los hepatocitos cultivados se removió y las células se pre-incubaron en
25 150 µl de DMEM libre de suero fresco conteniendo 5 mM de glucosa

y compuesto (1 10 y 30 μM o DMSO durante 3 horas a 37°C . La concentración final de DMSO fue de 0.2%. El medio después se removió y se agregaron 150 μl de una mezcla fresca de DMEM/5 mM de glucosa conteniendo el compuesto o DMSO y 1 μCi o [2- ^3H]glucosa (NEN). Como un control positivo para la estimulación de fosforilación de glucosa, las células se pre incubaron en un medio de DMEM libre de suero/5 mM de glucosa conteniendo DMSO durante 3 horas y después se incubaron durante 1 hora en un medio con glucosa marcada conteniendo 0.5 mM de fructosa/DMSO (precursor de F-1-P, AnalaR® de BDH). Todas las condiciones se probaron por cuadruplicado, en donde una cavidad por placa recibió 200 μl del medio apropiado más glucosa marcada (en lugar de 150 μl) de los cuales 50 μl inmediatamente se removieron y se colocaron en tubo de microfuga de 1.2 ml (Costar) conteniendo 10 μl de 1 N de HCl. Esta muestra se utilizó como un punto de tiempo de 0 minutos para determinar la liberación anterior de $^3\text{H}_2\text{O}$ (valores de intercambio). Después de la adición de los medios de glucosa marcada, los hepatocitos se incubaron a 37°C en un oscilador de movimiento lento durante 1 hora.

Al término de la incubación, 50 μl del medio de cultivo se recogieron en tubos de microfuga conteniendo 10 μl de 1 N de clorhidrato y la determinación de $^3\text{H}_2\text{O}$. Los tubos se dejaron destapados y cada uno se colocó dentro de un frasco de cintilación de vidrio de 20 ml (Wheaton) conteniendo 1.5 ml de agua desionizada. Los frascos se taparon herméticamente y se incubaron

a 37°C en un incubador seco durante 2 días ($^3\text{H}_2\text{O}$ de la mezcla de reacción se equilibrará con el agua en el frasco) Se generó una curva estandar utilizando [^3H] H_2O (NEN) para corregir el intercambio Se agregaron alícuotas de 50 μl de diluciones en serie del agua marcada a 10 μl de 1 N de clorhidrato y se realizó el intercambio como se describió para las muestras (típicamente alrededor de 90% de intercambio fue observado) Los tubos de microfuga después se removieron de los frascos cuidadosamente para reducir al mínimo la remoción de cualquier agua del frasco y después se agregaron a cada frasco 18 ml de cóctel de cintilación (Ready Safe Beckman Coulter) La etiqueta ^3H recupera de [$2\ ^3\text{H}$]glucosa en el agua se determinó utilizando un contador de cintilación modelo LS500 de Beckman y las cuentas (menos de punto de tiempo 0) se corrigieron para la recuperación de $^3\text{H}_2\text{O}$ La cantidad de glucosa des titulada en nanomoles/H por 10^6 células se calculó y los resultados se expresaron como un porcentaje de incremento sobre el control de DMSO

Ilustrativo de la invención el compuesto del Ejemplo 1 demuestra una EC_{50} de aproximadamente 251 nM en el ensayo in Vitro midiendo la activación de GST GK recombinante

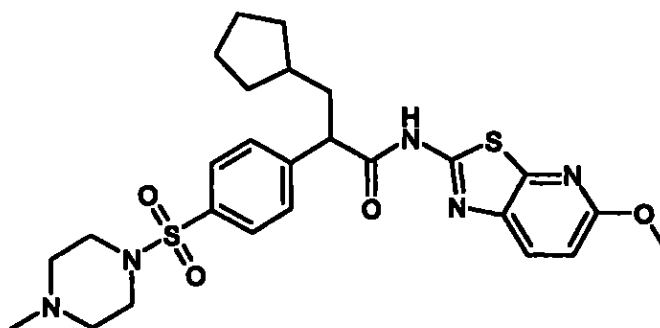
Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no pretenden ser contruidos como limitaciones de la misma Sino se menciona de otra manera todas las evaporaciones se realizaron bajo presión reducida de preferencia de entre aproximadamente 50 mmHg y 100 mmHg La estructura de los productos finales

intermediarios y materiales de partida se confirmó a través de métodos analíticos estándares 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

Los siguientes ejemplos se pueden preparar de acuerdo con el Método A

EJEMPLO 1

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



A Ester etílico de ácido fenilacético

Una solución de ácido fenilacético (50 g 0.36 moles) en 150 ml de etanol se trató con una cantidad catalítica de ácido sulfurico (4 ml) La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 4 horas La reacción después se concentró al vacío El residuo se disolvió en 300 ml de éter dietílico y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (2 x 50 ml) y agua (1 x 100 ml) La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio se filtró y se concentró al

vacío para dar éster etílico de ácido fenilacético como un aceite incoloro ^1H NMR (400 MHz CDCl_3) 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 $[\text{M}+1]^+$

5 **B Ester etílico de ácido (4 clorosulfonil fenil)-acético**

A una solución de ácido clorosulfónico fría (83.83 g 48 ml 0.71 moles) bajo nitrógeno se agregó el compuesto del título A éster etílico de ácido fenilacético (59 g 0.35 moles) durante un periodo de 1 hora. La temperatura de reacción se llevó a temperatura ambiente (28°C) después se calentó a 70°C manteniéndolo a esta temperatura durante 1 hora mientras se agitaba. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vació sobre una solución de cloruro de sodio acuoso saturada (200 ml) seguido por extracción con DCM (2 x 200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (5 x 100 ml) seguido por una solución de cloruro de sodio acuoso saturada (1 x 150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio se filtró y se concentró al vacío para dar éster etílico de ácido (4 clorosulfonil fenil)acético crudo. Una cromatografía de columna adicional sobre gel de sílice (60-120 mallas) utilizando hexano al 100% proporcionó el éster etílico de ácido (4-clorosulfonil fenil)acético puro como un aceite incoloro.

C Ester etílico de ácido [4 (4 metil piperazin 1 sulfonil) fenil] acético

25 Una solución de N metilpiperazina (9.23 g 10.21 ml 0.092

moles) DIEA (13 g 17.4 ml 0.10 moles) y DCM 80 ml se enfrió a 0°C y esto se agregó una solución del compuesto del título B éster etílico de ácido (4 clorosulfonyl fenil) acético (22 g 0.083 moles) en 50 ml de DCM en 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y la mezcla de reacción se lavó con 100 ml de agua seguido por 0.1 M de una solución de ácido clorhídrico acuosa (1 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio se filtró y se concentró bajo vacío para dar éster etílico de ácido [4 (4 metil piperazin 1 sulfonyl)-fenil] acético crudo. La cromatografía de columna sobre gel de sílice (60 120 mallas) utilizando acetato de etilo proporcionó éster etílico de ácido [4 (4 metil piperazin 1 sulfonyl) fenil] acético como un sólido cristalino blanco. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 1.3 (t J=7.4 3H) 2.3 (s 3H) 2.5 (m 4H) 3.0 (br s 4H) 3.7 (s 2H) 4.2 (q J=7.4 2H) 7.4 (d J=8.3 2H) 7.7 (d J=7.3 2H) MS 327 [M+1]

D Ester etílico de ácido 3 ciclopentil 2 [4 (4 metil piperazin 1-sulfonyl) fenil] proplónico

Una solución del compuesto del título C éster etílico de ácido [4 (4 metil piperazin 1 sulfonyl) fenil] acético (15 g 0.046 moles) en una mezcla de 60 ml de THF y 10 ml de DMTP se enfrió a -78°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a -78°C durante 45 minutos y a esto se agregó LDA (25.6 ml 6.40 g 0.059 moles solución al 25% en THF/hexano). Se agregó una solución de yodometilciclopentano (11.60 g 0.055 moles) en una mezcla de 2 ml

de DMTP y 20 ml de THF durante un periodo de 15 minutos a 78°C y la mezcla de reacción se agitó a 78°C durante 3 horas más seguido por agitación a 25°C durante 12 horas. La mezcla de reacción después se extinguió a través de la adición gota a gota de una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó en 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La solución orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (2 x 150 ml) se secó sobre sulfato de sodio se filtró y se concentró al vacío.

10 La cromatografía de columna sobre gel de sílice (60 120 mallas) utilizando acetato de etilo al 50% en hexano como un eluyente dio éster etílico de ácido 3 ciclopentil 2 [4 (4 metil piperazin 1 sulfonil) fenil] propiónico como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 0.9 2.1 (m 11H) 1.2 (t J=7.1 3H) 2.3 (s 3H) 2.5 (br s 4H) 3.0 (br s 4H) 3.6 (m 1H) 4.1 (q J=7.1 2H) 7.5 (d J=8.3 2H) 7.7 (d J=8.3 2H). MS 409 [M+1]⁺.

E Ácido 3 ciclopentil 2 [4 (4 metil piperazin 1 sulfonil) fenil] propiónico

20 Una solución del compuesto del título D éster etílico de ácido 3 ciclopentil 2 [4 (4 metil piperazin 1 sulfonil) fenil] propiónico (14 g 0.034 moles) en metanol agua (30 ml 10 ml) e hidróxido de sodio (4.11 g 0.10 moles) se agitó a 60°C durante 8 horas en un baño de aceite. El metanol después se removió al vacío a 45 50°C. El residuo se diluyó con 25 ml de agua y se extrajo con éter (1 x 40 ml). La

capa acuosa se acidificó a un pH de 5 con 3 N de una solución de ácido clorhídrico acuosa. El sólido precipitado se recogió a través de filtración al vacío, se lavó con 20 ml de agua, seguido por 20 ml de alcohol isopropílico. Finalmente, la torta sólida se lavó con 100 ml de hexano y se secó bajo vacío a 40°C durante 6 horas para dar ácido 3 ciclopentil 2 [4 (4 metil piperazin-1-sulfonyl) fenil] propiónico como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.120 (m, 11H), 2.4 (s, 3H), 2.7 (br s, 4H), 3.1 (br s, 4H), 3.6 (m, 1H), 7.5 (d, J=8.3, 2H), 7.6 (d, J=8.3, 2H). MS 381 [M+1]⁺.

10

F 5 metoxi tiazolo[5,4-b]piridin 2 ilamina

Una solución de 6 metoxi piridin 3 ilamina (5.0 g, 0.0403 moles) en 10 ml de ácido acético se agregó lentamente a una solución de tiocianato de potasio (20 g, 0.205 moles) en 10 ml de ácido acético a 0°C, seguido por una solución de bromuro (2.5 ml, 0.0488 moles) en 5 ml de ácido acético. La reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y después se dejó calentar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió a través de filtración y se lavó con ácido acético. Después se dividió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. El material insoluble se removió a través de filtración y la capa orgánica se evaporó y se secó para dar 5 metoxi tiazolo[5,4-b]piridin 2 ilamina como un sólido color canela.

25

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

Una solución del compuesto de título E ácido 3 ciclopentil 2 [4 (4 metil piperazin 1 sulfonil) fenil] propiónico (5 g 0 013 moles) en 250 ml de DCM se enfrió a 0°C y después se cargó hidrato de HOBt (2 66 g 0 019 moles) seguido por clorhidrato de EDCI (6g 0 031 moles) La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 horas Después esa solución del compuesto del título F 5-metoxi tiazol[5 4 b]piridin 2 ilamina (2 36 g 0 014 moles) y DIEA (8 ml 0 046 moles) en una mezcla de 60 ml de DCM y 20 ml de DMF se agregó gota a gota durante 30 minutos La temperatura de reacción se mantuvo a 0°C durante 3 horas después a temperatura ambiente (28°C) durante 3 días La reacción se diluyó con 60 ml de agua y la capa se separó y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada (2 x 50 ml) seguido por lavado con agua (2 x 50 ml) y una solución acuosa de cloruro de sodio saturada (1 x 150 ml) Finalmente la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio se filtró y se evaporó bajo vacío El producto crudo se purificó utilizando cromatografía de columna sobre gel de sílice (60 120 mallas) utilizando acetato de etilo al 40% en hexano como un eluyente para dar 3 ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (4-metil piperazin 1 sulfonil) fenil] propionamida como un sólido blanco ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 0 9 2 1 (m 11H) ~ 2 2 (s 3H) 2 5 (br s 4H) 3 1 (br s 4H) 3 7 (m 1H) 4 0 (s 3H) 6 8 (d J=8 8 1H) 7 5 (d J=8 3 2H) 7 7 (d J=8 3 2H) 7 8 (d J=8 8 1H) 8 6 (s 1H) MS 617 [M+1]⁺

H Diclorhidrato de 3 ciclopentil N-(5 metoxi tiazolo[5,4 b]piridin 2 il) 2-[4 (4 metil piperazin 1 sulfonil) fenil] propionamida

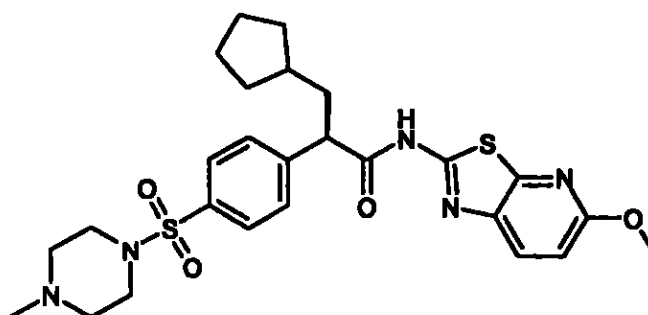
El compuesto del título G 3 ciclopentil-2 (4 metil piperazinil sulfonil)fenil N (5 metoxi tiazol[5 4-b]piridin 2 il)propionamida (2 8 g 0 0051 moles) se agregó a una solución enfriada de ácido clorhídrico al 10% en 3 75 ml de isopropanol. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se separó se tituló con 10 ml de isopropanol y se recogió a través de filtración al vacío y se lavó con 50 ml de hexano. El sólido se secó a 70°C durante 48 horas para dar diclorhidrato de 3 ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin-2 il)-2 [4 (4-metil piperazin 1 sulfonil) fenil] propionamida como un sólido blanquecino.

15

EJEMPLO 2

(R) 3 ciclopentil N (5 metoxi-tiazolo[5.4-b]piridin 2 il) 2 [4 (4 metil piperazin 1 sulfonil) fenil] propionamida

20



El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 1 empleando el siguiente de resolución adicional

25

El compuesto del título E racémico del Ejemplo 1 ácido 3
 ciclopentil 2 [4 (4 metil piperazin 1-sulfonil)-fenil]-propiónico (10 g
 0 026 moles) en 500 ml de 1 4 dioxano se trató en un matraz de 1
 litro de 3 cuellos equipado con un manto de calentamiento
 5 condensador de agua tubo de seguridad de cloruro de calcio y
 agitador magnético con 3 18 g (0 026 moles) de (R) (+)
 feniletilamina Esta mezcla de reacción después se llevó a reflujo a
 100°C durante 1 hora La solución de reacción clara se enfrió a
 temperatura ambiente (27°C) y se agitó durante 10 horas La sal
 10 cristalizada se recogió a través de filtración bajo vacío se lavó con
 5 ml de hexano y se secó bajo vacío para dar la sal A

La sal A se disolvió en 500 ml de 1 4-dioxano y se calentó a
 100°C durante 1 hora La solución de reacción clara se enfrió
 temperatura ambiente (27°C) y se agitó durante 10 horas El
 15 producto cristalizado se recogió a través de filtración bajo vacío se
 lavó con 50 ml de hexano y se secó bajo vacío para dar la sal B

La sal B se disolvió en 290 ml de 1 4 dioxano y se calentó a
 100°C durante 1 hora La solución de reacción clara se enfrió a
 temperatura ambiente (27°C) y se agitó durante 10 horas El
 20 producto cristalizado se recogió a través de filtración bajo vacío se
 lavó con 30 ml de hexano y se secó bajo vacío para dar la sal C

La sal C se disolvió en 100 ml de 1 4 dioxano y se calentó a
 100°C durante 1 hora La solución de reacción clara se enfrió a
 temperatura ambiente (27°C) y se agitó durante 10 horas El
 25 producto cristalizado se recogió a través de filtración bajo vacío se

lavó con 30 ml de hexano y se secó bajo vacío para dar la sal D

La sal D se trató con una solución de ácido clorhídrico acuosa (20 ml 1 ml de ácido clorhídrico concentrado diluido con 100 ml de agua) y se agitó durante 5 minutos. El sólido blanco se precipitó y se recogió a través de filtración al vacío. Se lavó con 10 ml de agua fría, 5 ml de isopropanol y 20 ml de hexano y se secó bajo vacío para producir la sal de clorhidrato de ácido (R) (-) 3 ciclopentil 2-[4 (4 metil piperazin 1 sulfonyl) fenil] propiónico sal E

La sal E se neutralizó agitando con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (10 ml 1 g de bicarbonato de sodio disuelto en 120 ml de agua) durante 5 minutos. El sólido precipitado se recogió a través de filtración, se lavó con 10 ml de agua fría, 100 ml de hexano y se secó para dar ácido (R) (-) 3 ciclopentil 2-[4-(4-metil piperazin 1 sulfonyl) fenil] propiónico p f 202 2 203 4°C

Alternativamente el compuesto del título se puede obtener a través de la reacción usando el compuesto del título racémico del Ejemplo 1 utilizando el siguiente método de HPLC quiral de preparación

Columna Chiralcel OD R (250 x 20 mm) Daicel make Japón

Solvente A agua metano acetonitrilo (10 80 10 v/v/v)

Solvente B agua metanol acetonitrilo (05 90 05 v/v/v)

Utilizando una elusión de gradiente programa de gradiente (tiempo min / %B) 0/0 20/0 50/100 55/0 70/0

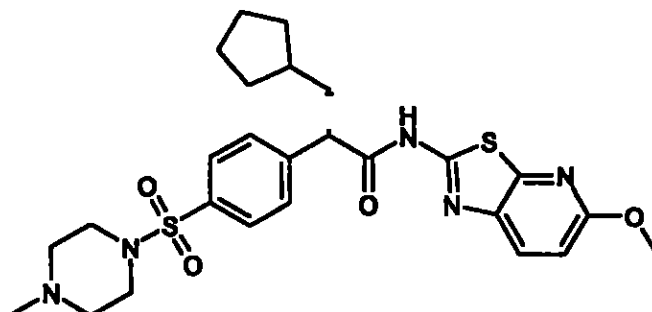
Velocidad de flujo 6 0 ml/min y

Detección a través de UV a 305 nm

EJEMPLO 3

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

5



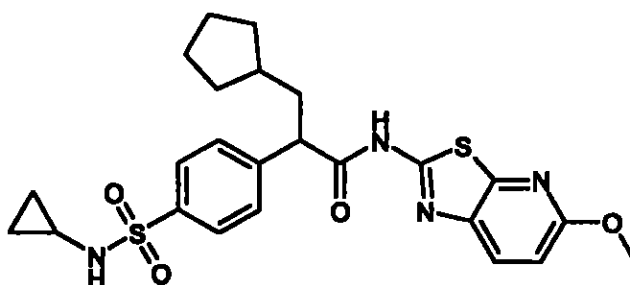
10

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 2

EJEMPLO 4

3 Ciclopentil-2 (4 ciclopropilsulfamoyl fenil) N (5 metoxi tiazolo[5,4 b]piridin 2-il) propionamida

15



20

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1

MS e/z (ES) 499 (M 1 100%) p f 235 237°C ¹H NMR (CDCl₃) δ
12.68 (s 1H) 8.03 (d J=8.8 1H) 7.89 (d J=2.4 1H) 7.80 (d
J=8.4 2H) 7.63 (d J=8.4 2H) 6.91 (d J=8.8 1H) 4.08 (t J=7.2
1H) 3.91 (s 3H) 2.14 2.19 (m 1H) 2.05 2.08 (m 1H) 1.71 1.85
25 (m 3H) 1.56 1.62 (m 3H) 1.42 1.45 (m 2H) 1.09 1.16 (m 2H)

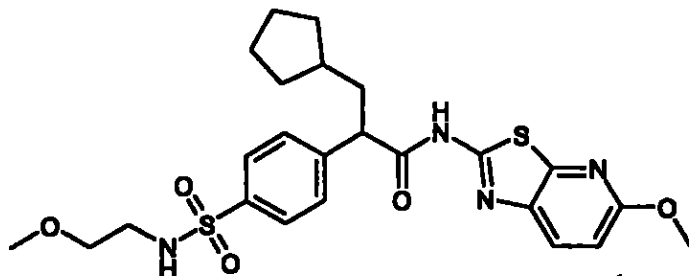
200
201

78

0.44 0.48 (m, 2H) 0.34 0.38 (m, 2H)

EJEMPLO 5

3-(Ciclopentil-2-[4-(2-metoxietilsulfamilo)-fenil]-N-(5-metoxi-
tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)propionamida

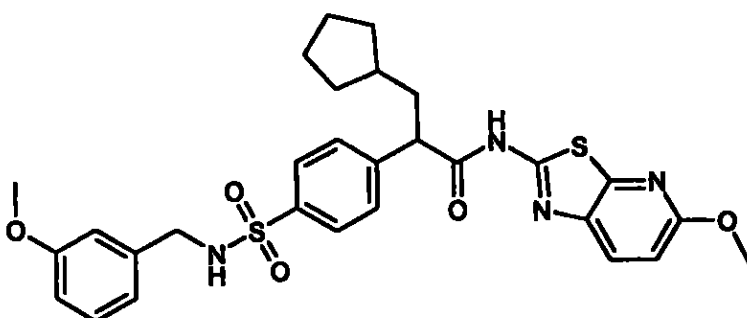


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1

MS e/z (ES) 519 (M+1⁺ 100%) p f 209 211°C ¹H NMR (CDCl₃) δ
12.66 (s, 1H) 8.03 (d, J=8.8, 1H) 7.78 (d, J=8.4, 2H) 7.69 (t, J=5.6,
1H) 7.61 (d, J=8.4, 2H) 6.90 (d, J=8.8, 1H) 4.06 (t, J=7.6, 1H) 3.91
(s, 3H) 3.24 3.27 (m, 2H) 3.09 (s, 3H) 2.87-2.91 (m, 2H) 2.10 2.18
(m, 1H) 1.78 1.85 (m, 1H) 1.65 1.75 (m, 2H) 1.56 1.61 (m, 3H)
1.42 1.45 (m, 2H) 1.09 1.18 (m, 2H)

EJEMPLO 6

3-(Ciclopentil-2-[4-(3-metoxibencilsulfamilo)-fenil]-N-(5-metoxi-
tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)propionamida



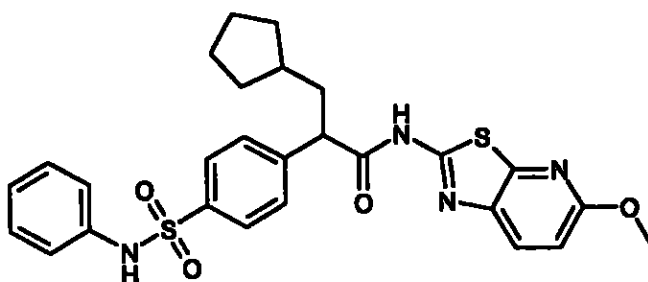
201
~~202~~

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1
MS e/z (ES) 579 (M 1 100%) p f 179 181°C ¹H NMR (CDCl₃) δ
12.67 (s 1H) 8.15 (t J=6.4 1H) 8.04 (d J=8.8 1H) 7.72 (d J=8.0
2H) 7.55 (d J=8.4 2H) 7.08 (t J=8.0 1H) 6.91 (d J=8.8 1H)
5 6.70 6.75 (m 2H) 6.63 6.68 (m 1H) 4.04 (t J=7.6 1H) 3.98 (d
J=6.0 2H) 3.91 (s 3H) 3.63 (s 3H) 2.10 2.19 (m 1H) 1.70 1.88
(m 3H) 1.50 1.60 (m 3H) 1.40 1.48 (m 2H) 1.10-1.22 (m 2H)

EJEMPLO 7

10 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5,4 b]piridin 2 il) 2 (4
fenilsulfamoil fenil)propionamida

15



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1
MS e/z (ES) 535 (M 1 100%) p f 223-226 C ¹H NMR (CDCl₃) δ
12.65 (s 1H) 10.30 (s 1H) 8.02 (d J=8.8 1H) 7.75 (d J=8.4 2H)
20 7.56 (d J=8.4 2H) 7.15 7.24 (m 2H) 7.05 7.09 (m 2H) 6.95 7.04
(m 1H) 6.90 (d J=8.8 1H) 4.06 (t J=7.6 1H) 3.90 (s 3H) 2.07
2.15 (m 1H) 1.65 1.76 (m 3H) 1.50 1.58 (m 3H) 1.40 1.48 (m
2H) 1.10 1.22 (m 2H)

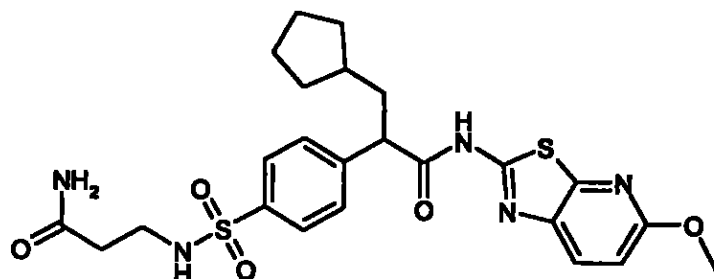
25

202
202

EJEMPLO 8

2-[4-(2-Carbamoyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)propionamide

5

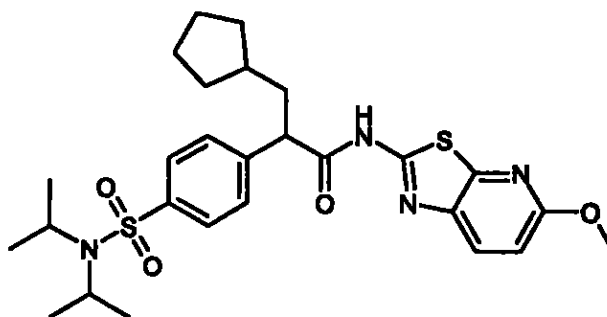


10 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1
MS m/z (ES) 532.1 (M+1 100%) ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.69 (s, 1H)
8.03 (d, J=8.8, 1H) 7.78 (d, J=8.4, 2H) 7.62 (d, J=8.0, 2H) 7.23
(s, 2H) 6.89 (d, J=8.8, 1H) 6.82 (s, 1H) 4.07 (t, J=7.6, 1H) 3.91 (s
3H) 2.85 2.94 (m, 2H) 2.21 (t, J=7.2, 2H) 2.23 2.29 (m, 1H) 2.14
15 2.20 (m, 1H) 1.68 1.85 (m, 2H) 1.55 1.64 (m, 3H) 1.42 1.48 (m
2H) 1.11 1.18 (m, 2H)

EJEMPLO 9

3-Cyclopentyl-2-[4-diisopropylsulfamoyl-phenyl]-N-(5-methoxythiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)propionamide

20



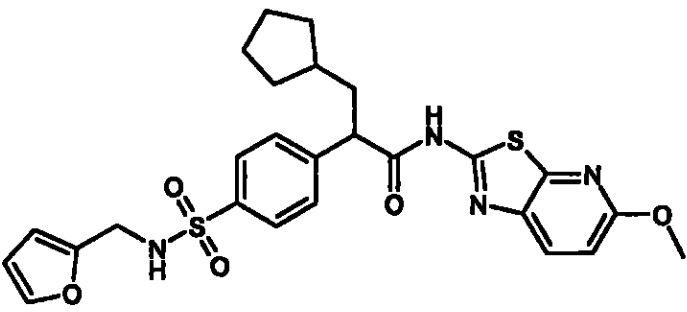
25

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1
 MS e/z (ES) 545.5 (M+1 100%) p f 83-85°C ¹H NMR (CDCl₃) δ
 12.68 (s 1H) 8.02 (d J=8.8 1H) 7.81 (d J=8.4 2H) 7.59 (d
 J=8.4 2H) 6.90 (d J=8.8 1H) 4.05 (t J=7.6 1H) 3.90 (s 3H)
 3.69 (m 2H) 2.11 2.17 (m 1H) 1.76 1.80 (m 1H) 1.68 1.70 (m
 2H) 1.55 1.61 (m 3H) 1.40 1.44 (m 2H) 1.22 1.24 (m 1H) 1.15
 (d J=6.8 12H) 0.83 0.85 (m 1H)

EJEMPLO 10

10 3 Ciclopentil 2-(4 [(furan 2 ilmetil) sulfamol]-fenil) N (5 metoxi
tiazolo[5,4 b]piridin 2 il) proplonamida

15



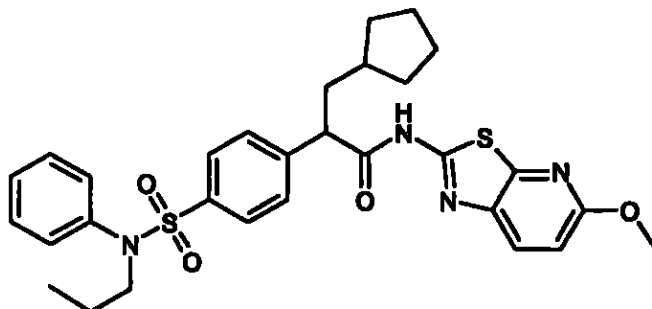
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1
 MS e/z (ES) 541 (M+1 100%) p f 244-247°C ¹H NMR (CDCl₃) δ
 12.66 (s 1H) 8.15 (m 1H) 8.03 (d J=8.8 1H) 7.73 (d J=8.0 2H)
 7.56 (d J=8.0 2H) 7.37 (s 1H) 6.92 (d J=8.8 1H) 6.16 (s 1H)
 6.08 (s 1H) 4.00 (m 3H) 3.90 (s 3H) 2.11 2.14 (m 1H) 1.70 1.83
 (m 3H) 1.50 1.60 (m 2H) 1.40 1.45 (m 2H) 1.10 1.16 (m 3H)

25

EJEMPLO 11

3 Ciclopentil N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2 il)-2 [4 (fenil propil sulfamoi)fenil] proplonamida

5



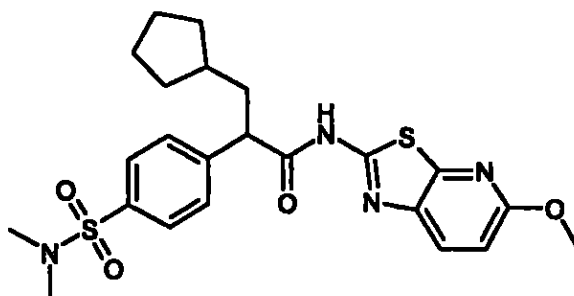
10

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1
MS e/z (ES) 579 (M+1 100%) p f 83 85°C ¹H NMR (CDCl₃) δ
5.12 6.9 (s 1H) 8.03 (d J=8.8 1H) 7.55 7.61 (m 4H) 7.28 7.35 (m
2H) 7.03 7.05 (m 2H) 6.91 (d J=8.8 1H) 4.07 (t J=7.2 1H) 3.91
(s 3H) 3.48 3.52 (t J=6.8 2H) 2.12 2.19 (m 1H) 1.69 1.82 (m
15 3H) 1.56 1.61 (m 3H) 1.43 1.46 (m 2H) 1.27 1.33 (m 3H) 1.12
1.14 (m 2H) 0.79 0.83 (t J=7.2 3H)

EJEMPLO 12

**3 Ciclopentil 2 (4 dimetilsulfamoi fenil) N (5 metoxi thiazolo[5,4
b]piridin 2 il) proplonamida**

20



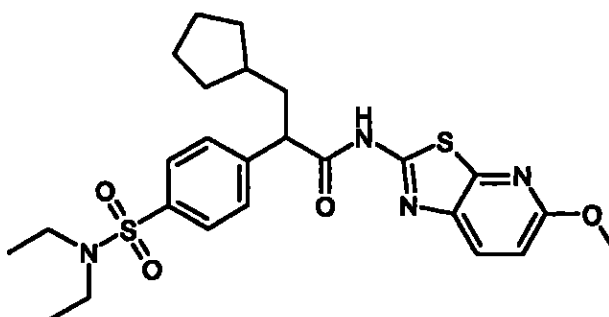
25

205 286

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1
 MS e/z (ES) 487 (M 1 100%) p f 229-234 C ¹H NMR (CDCl₃) δ
 12.70 (s 1H) 8.03 (d J=8.8 1H) 7.75 (d J=8.4 2H) 7.67 (d
 J=8.4 2H) 6.91 (d J=8.8 1H) 4.09 (t J=7.6 1H) 3.91 (s 3H)
 5 2.60 (s 6H) 2.14 2.21 (m 1H) 1.68 1.83 (m 3H) 1.50 1.65 (m
 3H) 1.40 1.48 (m 2H) 1.08 1.18 (m 2H)

EJEMPLO 13

3 Ciclopentil 2 (4 dietilsulfamoyl fenil) N (5 metoxi tiazolo[5,4-
b]piridin 2 il)propionamida

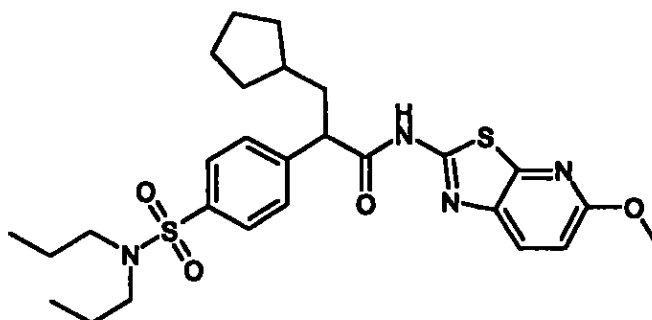


El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1
 MS e/z (ES) 515 (M 1 100%) p f 150-152°C ¹H NMR (CDCl₃) δ
 12.69 (s 1H) 8.03 (d J=8.8 1H) 7.78 (d J=8.0 2H) 7.61 (d
 J=8.0 2H) 6.91 (d J=8.8 1H) 4.06 (t J=7.6 1H) 3.90 (s 3H)
 20 3.12 (q J=7.2 4H) 2.10 2.21 (m 1H) 1.68-1.90 (m 3H) 1.50 1.65
 (m 3H) 1.40 1.48 (m 2H) 1.08 1.20 (m 2H) 1.00 1.06 (m 6H)

EJEMPLO 14

3 Ciclopentil 2 (4 dipropilsulfamoyl fenil) N-(5 metoxi tiazolo[5,4 b]piridin 2 il) prolonamida

5



10

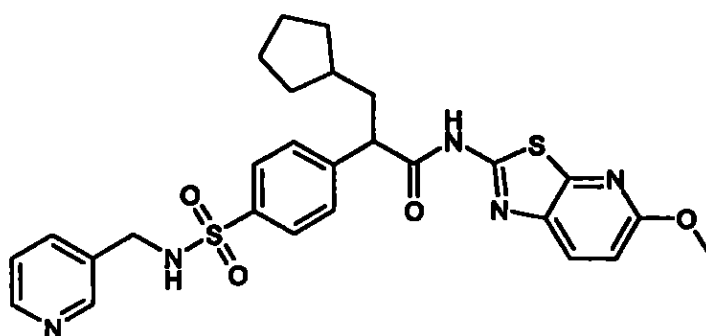
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1
MS m/z (ES) 545 (M+1 100%) p f 84 86°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.67
(s 1H) 8.03 (d J=8.8 1H) 7.79 (d J=8.4 2H) 7.62 (d J=8.4 2H)
6.90 (d J=8.8 1H) 4.07 (t J=7.2 1H) 3.90 (s 3H) 2.99 (t J=7.2
4H) 2.10 2.20 (m 1H) 1.68 1.84 (m 3H) 1.54 1.62 (m 3H) 1.35
1.51 (m 6H) 1.08 1.16 (m 2H) 0.74-0.81 (m 6H)

15

EJEMPLO 15

**3 Ciclopentil N (5 metoxi-tiazolo[5,4 b]piridin 2-il) 2-(4 [(piridin
3-ilmetil)sulfamoyl] fenil) prolonamida**

20



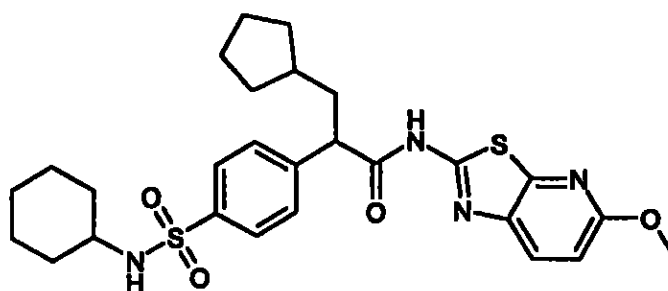
25

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1
 MS e/z (ES) 550 (M 1 100%) p f 227 229°C ¹H NMR (CDCl₃) δ
 12.67 (s 1H) 8.38 (s 1H) 8.25 8.32 (m 2H) 8.04 (d J=8.4 1H)
 7.74 (d J=8.0 2H) 7.51 7.58 (m 3H) 7.12 7.21 (m 1H) 6.91 (d
 5 J=8.8 1H) 4.02 4.06 (m 3H) 3.91 (s 3H) 2.10 2.18 (m 1H) 1.70
 1.83 (m 3H) 1.60 1.80 (m 3H) 1.40 1.50 (m 2H) 1.10 1.22 (m
 2H)

EJEMPLO 16

10 2 (4-Ciclohexilsulfamoi fenil) 3 ciclopentil-N-(5 metoxi
tiazolo[5,4 b]piridin 2 yl) proplonamida

15



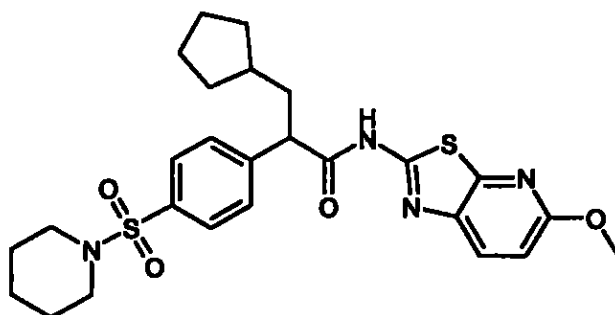
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1
 MS e/z (ES) 541.6 (M 1 100%) p f 228 23°C ¹H NMR (CDCl₃) δ
 20 12.69 (s 1H) 8.02 (d J=8.8 1H) 7.79 (d J=8.4 2H) 7.59 (m 3H)
 6.91 (d J=8.8 1H) 4.05 (t J=6.8 1H) 3.90 (s 3H) 2.70 3.00 (m
 1H) 2.2 2.2 (m 1H) 1.75 1.85 (m 1H) 1.52 1.70 (m 2H) 1.52 1.68
 (m 7H) 1.40 1.50 (m 3H) 1.06 1.20 (m 7H)

25

EJEMPLO 17

3 Ciclopentil N-(5-metoxi tiazolo[5,4-b]piridin 2 il) 2 [4 (piperidin 1 sulfonil)fenil] propionamida

5



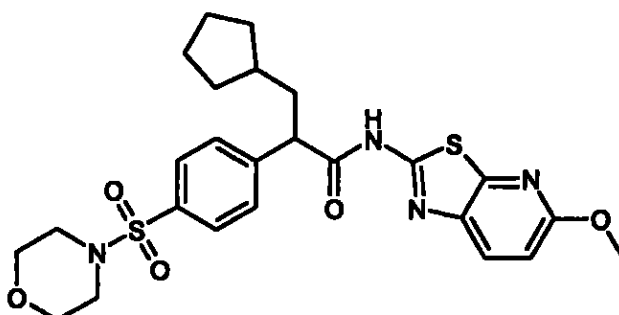
10

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1
MS e/z (ES) 527 (M 1 100%) p f 184 18°C ¹H NMR (CDCl₃) δ
12.71 (s 1H) 8.03 (d J=8.8 1H) 7.64 7.74 (m 4H) 6.91 (d J=8.8
1H) 4.08 (t J=7.2 1H) 3.90 (s 3H) 2.86 (m 5H) 2.13 2.21 (m 1H)
1.63 1.76 (m 3H) 1.45 1.60 (m 8H) 1.39 1.43 (m 2H) 1.07 1.21
15 (m 2H)

EJEMPLO 18

3 Ciclopentil N-(5 metoxi tiazolo[5,4-b]piridin 2 il) 2 [4 (morfolin 4-sulfonil)fenil]-propionamida

20



25

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1

209
210

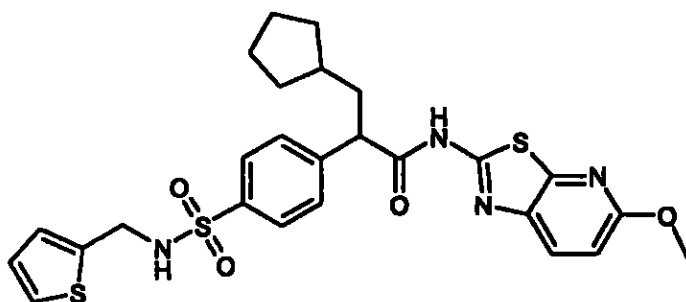
87

MS e/z (ES) 529 (M 1 100%) p f 120 123 C ¹H NMR (CDCl₃) δ
12.70 (s 1H) 8.04 (d J=8.4 1H) 7.68 7.77 (m 4H) 6.91 (d J=8.8
1H) 4.11 (t J=6.8 1H) 3.91 (s 3H) 3.61 (m 4H) 2.85 (m 4H)
2.16 2.20 (m 1H) 1.79 1.83 (m 1H) 1.72 1.78 (m 2H) 1.5 1.70 (m
5 3H) 1.40 1.44 (m 2H) 1.08 1.20 (m 2H)

EJEMPLO 19

3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5,4 b]piridin 2-il) 2 {4 [(tiofen 2
ilmetil)sulfamol] fenil} proplonamida

10



15

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1

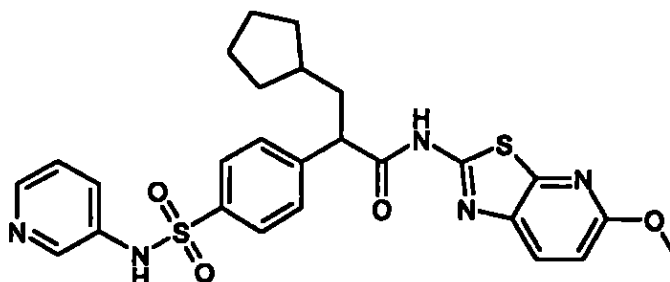
MS e/z (ES) 555 (M 1 100%) p f 263 268°C ¹H NMR (CDCl₃) δ
8.18 (s 1H) 7.70 (d J=8.0 2H) 7.55 7.61 (m 3H) 7.34 (d J=3.6
1H) 6.87 (m 2H) 6.61 (d J=8.4 1H) 4.14 (s 2H) 3.83 (s 3H)
20 3.68 (t 1H) 2.04-2.11 (m 1H) 1.68-1.74 (m 3H) 1.50 1.65 (m 3H)
1.37 1.45 (m 2H) 1.10 1.20 (m 2H)

25

EJEMPLO 20

**3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5,4 b]piridin 2-II) 2 [4 (piridin 3
[sulfamoi]fenil) prolonamida**

5



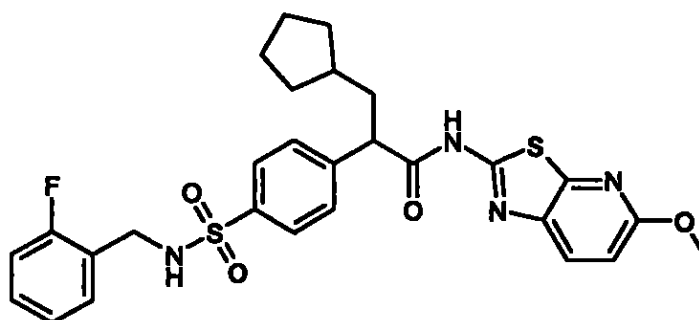
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1

10 MS e/z (ES) 536 (M⁺ 100%) p f 125 1273°C ¹H NMR (CDCl₃) δ
12.66 (s 1H) 10.58 (s 1H) 8.20 8.28 (m 2H) 8.02 (d J=8.8 1H)
7.77 (d J=8.0 2H) 7.58 (d J=8.0 2H) 7.46 7.51 (m 1H) 7.21
7.30 (m 1H) 6.90 (d J=8.8 1H) 4.01 (m 1H) 3.90 (s 3H) 2.08
2.18 (m 1H) 1.60 1.80 (m 3H) 1.50 1.68 (m 3H) 1.40 1.48 (m
15 2H) 1.10 1.22 (m 2H)

EJEMPLO 21

**3 Ciclopentil 2 [4 (2 fluoro bencilsulfamoi] fenil)-N (5 metoxi
tiazolo[5,4-b]piridin 2 II) prolonamida**

20



25

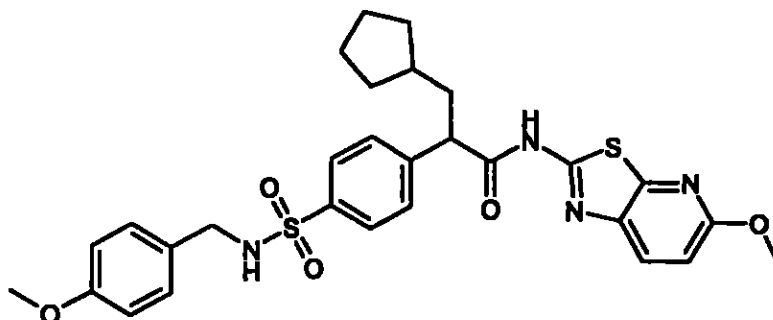
211 

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1
 MS e/z (ES) 567 (M 1 100%) p f 238-240 C ¹H NMR (CDCl₃) δ
 12.67 (s 1H) 8.19 (t J=5.6 1H) 8.02 (d J=8.8 1H) 7.73 (d J=8.0
 2H) 7.54 (d J=8.0 2H) 7.24 (t J=6.4 1H) 7.00 7.18 (m 1H) 6.96
 5 7.09 (m 2H) 6.91 (d J=8.8 1H) 4.04 (m 3H) 3.91 (s 3H) 2.08
 2.18 (m 1H) 1.60 1.90 (m 3H) 1.50 1.68 (m 3H) 1.40 1.48 (m
 2H) 1.10 1.22 (m 2H)

EJEMPLO 22

10 3-Cilopentil-2-[4-(4-metoxibencil-sulfamoyl)-fenil]-N-(5-metoxi-
triazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida

15



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1
 MS e/z (ES) 565 (M 1 100%) p f 170 172 C ¹H NMR (CDCl₃) δ
 12.64 (s 1H) 9.91 (s 1H) 8.02 (d J=8.8 1H) 7.67 (d J=8.0 2H)
 20 7.54 (d J=8.4 2H) 6.91 (d J=8.8 2H) 6.63-6.78 (m 3H) 3.95 4.04
 (m 1H) 3.91 (s 3H) 3.63 (s 3H) 2.10 2.18 (m 1H) 1.70 1.83 (m
 3H) 1.60 1.80 (m 3H) 1.40 1.50 (m 2H) 1.10 1.22 (m 2H)

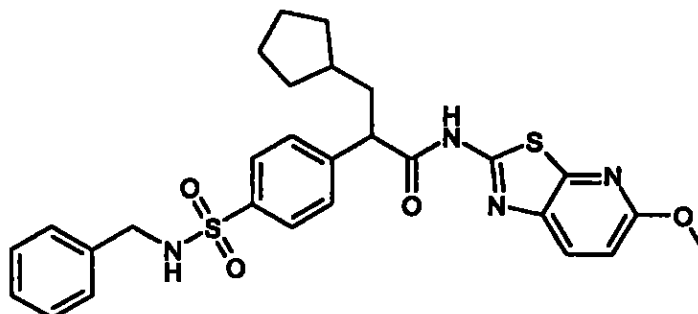
25

212
217

EJEMPLO 23

2 (4 Bencil-sulfamoi-fenil) 3 ciclopentil N (5 metoxi-tiazolo[5.4-b]piridin 2 il)propionamida

5



10

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1

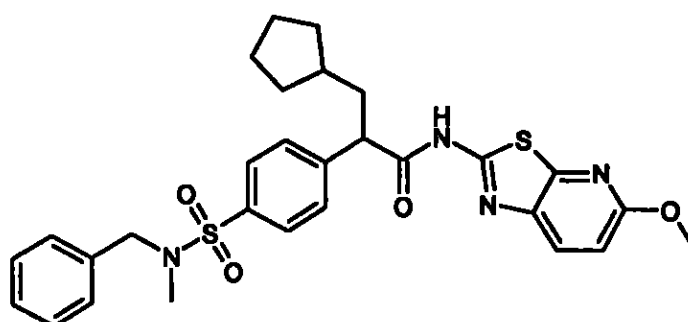
MS e/z (ES) 549 (M 1 100%) p f 237 240 C ¹H NMR (CDCl₃) δ
12.68 (s 1H) 8.16 (t J=6.4 1H) 8.02 (d J=8.8 1H) 7.74 (d J=8.4
2 H) 7.56 (d J=8.4 2H) 7.01 7.30 (t 5H) 6.91 (d J=8.8 1H) 3.92
4.10 (m 3H) 3.91 (s 3H) 2.08 2.18 (m 1H) 1.60 1.90 (m 3H)
1.50 1.68 (m 3H) 1.40 1.48 (m 2H) 1.10-1.22 (m 2H)

15

EJEMPLO 24

**2 [4 (Bencil metil-sulfamoi) fenil] 3 ciclopentil N (5 metoxi
tiazolo[5.4-b]piridin 2 il) propionamida**

20



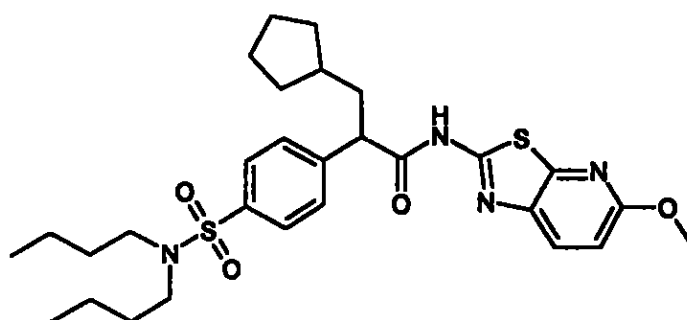
25

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1
 MS e/z (ES) 565 (M+1⁺ 100%) p f 206 208°C ¹H NMR (CDCl₃) δ
 5 512 73 (s 1H) 8 04 (d J=8 8 1H) 7 85 (d J=8 0 2H) 7 67 (d
 J=8 0 2H) 7 26 7 32 (m 5H) 6 91 (d J=8 8 1H) 4 08 4 13 (m 3H)
 5 3 90 (s 3H) 2 54 (s 3H) 2 14 2 21 (m 1H) 1 71-1 82 (m 3H)
 1 50 1 65 (m 3H) 1 40 1 49 (m 2H) 1 10 1 25 (m 2H)

EJEMPLO 25

3 Ciclopentil 2 (4 dibutilsulfamoil fenil) N (5-metoxi-thiazolo[5,4-
b]piridin 2 il)proplonamida

10



15

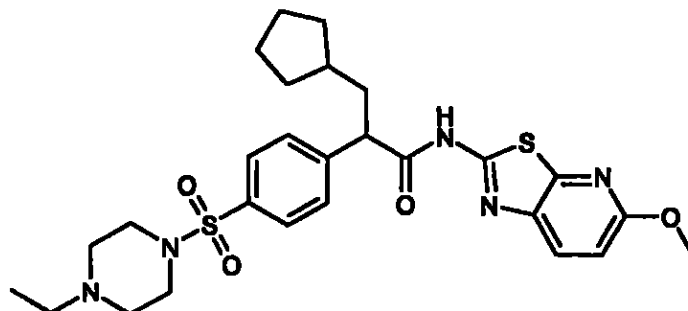
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1
 MS e/z (ES) 573 4 (M+1⁺ 100%) p f 65 67°C ¹H NMR (CDCl₃) δ
 12 66 (s 1H) 8 02 (d J=8 8 1H) 7 78 (d J=8 4 2H) 7 62 (d
 20 J=8 4 2H) 6 90 (d J=8 8 1H) 4 06 (t J=7 6 1H) 3 90 (s 3H)
 3 04 (t J=7 6 4H) 2 10-2 15 (m 1H) 1 79 1 85 (m 1H) 1 65 1 76
 (m 2H) 1 55 1 60 (m 3 H) 1 32 1 44 (m 6H) 1 13 1 30 (m 6H)
 0 78 0 82 (m 6H)

25

EJEMPLO 26

**3-Ciclopentil 2-[4-(4-etil piperazin-1-sulfonil)-fenil] N-(5-metoxi-
tiazolo[5,4-b]piridin-2-il) propionamida**

5



10

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1

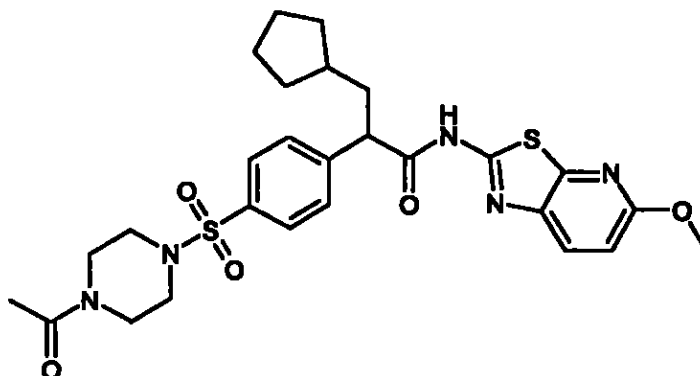
MS e/z (ES) 556 (M⁺ 100%) p f 106 10 C ¹H NMR (CDCl₃) δ
12.71 (s, 1H) 8.03 (d, J=8.8, 1H) 7.66-7.75 (m, 4H) 6.91 (d, J=8.4,
1H) 4.09 (t, J=7.6, 1H) 3.91 (s, 3H) 2.85-2.88 (m, 4H) 2.34-2.38
(m, 4H) 2.23-2.29 (m, 2H) 2.14-2.21 (m, 1H) 1.70-1.83 (m, 3H)
1.55-1.61 (m, 3H) 1.42-1.45 (m, 2H) 1.11-1.18 (m, 2H) 0.86-0.91
(m, 3H)

15

EJEMPLO 27

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

20



25

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1
MS e/z (ES) 572 (M+1⁺ 100%) p f 215-217°C ¹H NMR (CDCl₃) δ
12 72 (s 1H) 8 03 (d J=8 8 1H) 7 66 7 76 (m 4H) 6 91 (d J=8 4
1H) 4 09 (m 1H) 3 90 (s 3H) 3 47 3 50 (m 4H) 2 84 2 91 (m 4H)
5 2 142 20 (m 1H) 1 91 (s 3H) 1 70 1 81 (m 2H) 1 50 1 59 (m 3H)
1 40 1 49 (m 2H) 1 081 14 (m 3H)

Los siguientes compuestos también pueden ser preparados de
acuerdo con el Método A

10

EJEMPLO 28

15

20

25

Ejemplo	Estructura	Nombre Químico	MS, M+1 ⁺
28-1		Clorhidrato de 3-Ciclopentil-N (5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin- 2-il)-2-[4-(piperazin-1-sulfonil)- fenil]propanamida	530 68
28-2		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2-[4- (4-fenil-piperazin-1-sulfonil)- fenil]-propanamida	606 78
28-3		3-Ciclopentil-2-[4-(2 metoxi- fenil)-piperazin-1 sulfonil]-fenil)-N (5-metoxi- tiazolo[5 4-b]piridin-2-il) propanamida	636 81

5

10

15

20

25

28-4		2-[4-[4 (3-Cloro-fenil) piperazin 1-sulfonil]-fenil]-3-ciclopentil-N-(5-metox-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il) propionamida	841 23
28-5		2-[4-(4-Benzil-piperazin-1 sulfonil)-fenil]-3-ciclopentil N (5-metox tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-propionamida	820 81
28-6		3-Ciclopentil-2-[4-(4-isopropil-piperazin 1-sulfonil)-fenil] N-(5-metox-tiazolo[5 4 b]piridin-2 il)-propionamida	572 77
28-7		3-Ciclopentil-N-(5-metox tiazolo[5 4-b]piridin-2 il)-2-[4-(4-o-tolil-piperazin-1-sulfonil) fenil]-propionamida	820 81
28-8		Éster metílico de ácido N-[2 (2 [4-[4-(2-Cloro-fenil) piperazin 1-sulfonil]-fenil]-3 ciclopentil-propionilamino)-tiazol-5-il]-acetimidico	841 23
28-9		3-Ciclopentil-2-[4-[4-(4-fluoro fenil)-piperazin-1-sulfonil] Fenil]-N-(5-metox-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il) propionamida	824 77

258
217

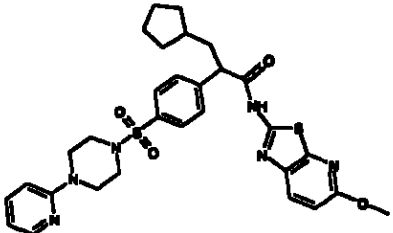
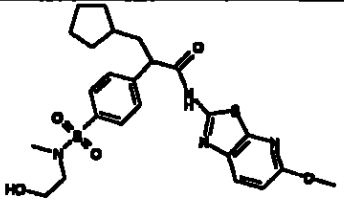
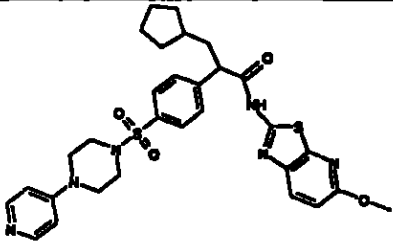
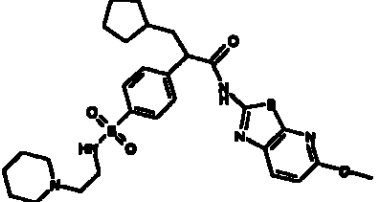
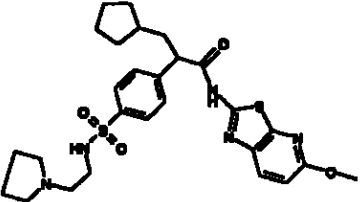
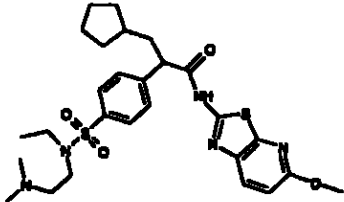
5

10

15

20

25

28-10		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2 -[4-(4-piridin 2-il-piperazin-1 sulfonil)-fenil]-propionamida	607 77
28-11		3-Ciclopentil-2-[4-[(2 hidrox etil)-metil-sulfamoi] Fenil]-N-(5-metoxi-tiazolo-[5 4- b]piridin-2-il)-propionamida	519 66
28-12		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2-[4- (4-piridin-4-il-piperazin 1 sulfonil)-fenil]-propionamida	607 77
28 13		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2-[4- (2-piperidin-1-il-etil)sulfamoi]- fenil]-propionamida	572 77
28-14		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2 -[4-(2-pirrolidin 1 il- etil)sulfamoi]-fenil] Propionamida	558 74
28-15		Clorhidrato de 3-Ciclopentil-2 -[4-[(2-dimetilamino-etil)-etil sulfamoi]-fenil]-N-(5- metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin- 2-il)-propionamida	560 76

28-16		Clorhidrato de 3-Ciclopentil-2- [4-(2-dimetilamino-etil)sulfamoi] fenil]-N-(5-metoxi- tiazolo[5,4-b]piridin-2-il) propionamida	532 7
28-17		3-Ciclopentil-2-[4-(2- hidrox-etil)-piperazin-1 sulfonil] fenil]-N-(5-metoxi- tiazolo[5,4-b]piridin-2-il) propionamida	574 74
28-18		Clorhidrato de 3-Ciclopentil-N (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin- 2-il)-2-[4-(metil-(2-pirrolidin-1- il)-etil)-sulfamoi]-fenil] propionamida	572 77
28-19		Clorhidrato de 3-Ciclopentil-N (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin- 2-il)-2-[4-(metil-(2-piperidil-1- il)-etil)-sulfamoi]-fenil] propionamida	588 79
28-20		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi- tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4- (metil-(2-morfolin-4-il)-etil)- sulfamoi]-fenil] propionamida	588 77
28-21		Èster etilico de àcido 4-[4-(2- Ciclopentil 1-(5metoxi- tiazolo[5,4-b]piridin- 2-licarbamoi]-etil)- benzenesulfonil]-piperazin-1 il]-acètic	616 78
28-22		3-Ciclopentil-2-[4-(2- dietilamino-etil)-metil sulfamoi]-fenil]-N-(5- metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin- 2-il)-propionamida	574 78

228
219

5

10

28-23		3-Ciclopentil-2-{4-(2-hidroxi etilsulfamoi)-fenil}-N-(5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-proplonamida	605 63
28-24		2-{4-(4-Carbamolimetil piperazin 1-sulfona)-fenil}-3 Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il) proplonamida	587 74
28-25		3-Ciclopentil N-(5-metoxi tiazolo[5 4-b]piridin-2 il)-2-{4 (pirolidin-1-sulfoni)-fenil}-proplonamida	515 87
28-26		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2-{4-(piridin-2- il-sulfamoi) fenil} proplonamida	538 88

15

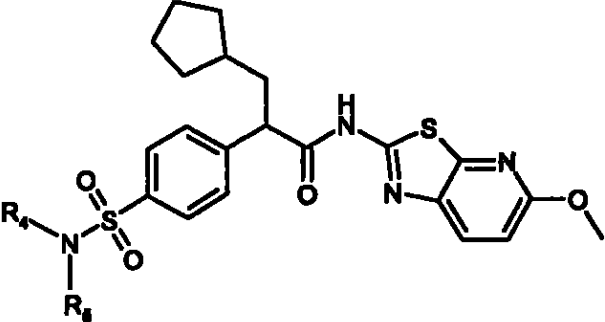
Los siguientes ejemplos se pueden preparar de acuerdo con el
Método B

EJEMPLO 29

20

4 [2 ciclopentil 1 (5 metoxi tiazol[5.4 b]piridin 2-ilcarbamoi) etil] bencensulfonamida de la fórmula

25



221
220

A Ester etílico de ácido 3 ciclopentil-2 (4-nitro fenil) propiónico

A un matraz de fondo redondo de 1 litro conteniendo 250 ml de 9:1 de THF/DMPU a 78°C se agregó bajo nitrógeno 11 ml (78.6 mmoles) de DIEA anhidro seguido por la rápida adición de 32 ml de 2.5 M de N-BuLi en hexanos. Después de 10 minutos a 78°C se agregó gota a gota durante 30 minutos una solución de 15.4 g (74 mmoles) de ácido p-nitro fenilacético éster etílico en 100 ml de 9:1 de THF/DMPU. Se dio como resultado una solución de color púrpura oscuro y la mezcla de reacción se agitó a 78°C durante 30 minutos y después se agregó yoduro de ciclopentil metilo (17.6 g 78 mmoles) en 50 ml de 9:1 de THF/DMPU. La mezcla se agitó mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vació en 1 litro de 1 N de HCl (acuoso) y se extrajo dos veces con éter metil t-butilico (MTBE). Los extractos de MTBE combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se redujeron a un aceite de color naranja. La cromatografía de vaporización instantánea sobre sílice eluyendo con 4:1 de hexano/MTBE produce el éster etílico de ácido 3 ciclopentil-2 (4-nitro fenil) propiónico como un aceite, de color naranja. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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, 1H, J=7.8), 4.1 (m, 2H), 7.51 (d, 2H, J=8.8), 8.19 (d, 2H, J=8.8).

B Ácido 3 ciclopentil 2 (4 nitro fenil) propiónico

El compuesto del título A éster etílico de ácido 3 ciclopentil 2 (4 nitro fenil) propiónico (3.6 g 12.3 mmoles) se disolvió en 25 ml de metanol y se agregó NaOH acuoso (0.70 g 17.5 mmoles en 4 ml de agua) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El metanol se removió bajo presión reducida y el residuo se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con éter. La capa acuosa después se acidificó con 1 N de clorhidrato (acuoso) y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro se filtraron y se redujeron bajo vacío a un aceite de color naranja crudo. El aceite crudo se tituló con 100 ml de hexano/10-15 ml de éter para producir ácido 3 ciclopentil 2 (4 nitro fenil) propiónico como un sólido. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) 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)

C 3 ciclopentil N (5 metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin 2 il) 2 (4 nitro fenil) proplonamida

El compuesto del título B ácido 3 ciclopentil 2 (4 nitro fenil) propiónico (7.5 g 28.5 mmoles) se disolvió en 25 ml de cloruro de tionilo y una gota de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5-6 horas. El exceso de cloruro de tionilo se removió bajo presión reducida. El residuo después se recogió en DCM y se agregó gota a gota una solución de 5.2 g (28.5 mmoles) de

222

aminotiazol en 25 ml de piridina. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas antes de evaporarse para remover la piridina. El residuo se dividió entre acetato de etilo y salmuera; se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado; salmuera se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; se filtraron y después se redujeron a un sólido de color naranja café. Esto después se secó al vacío para dar 3 ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-(4-nitro-fenil) propionamida como una espuma. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

D 2-(4-amino-fenil)-3-ciclopentil N (5 metoxi tiazol[5,4-b]piridin-2-il) propionamida

El compuesto del título C 3-ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-(4-nitro-fenil) propionamida (12 g, 28.2 mmoles) se diluyó con 160 ml de etanol y 150 ml de ácido acético. Se agregaron 8 g de polvo de hierro (325 mallas, 0.14 moles) y la mezcla se calentó a reflujo. Una vez que comenzó el reflujo, la mezcla se agitó vigorosamente y después se quitó el calentamiento y la mezcla se dejó enfriar lentamente. Los solventes se removieron y el residuo se trató con 250 ml de agua. Se agregó cuidadosamente bicarbonato de sodio saturado para llevar a la mezcla a un pH de 8.9. La mezcla se extrajo con acetato de etilo; se lavó con salmuera; se secó y se

224
223

evaporó para dar un sólido de color naranja el cual se tituló a partir de hexano. El sólido resultante se recogió a través de filtración para dar 2 (4 amino fenil)-3 ciclopentil N (5 metoxi-tiazol[5,4-b]piridin 2 il) propionamida. ^1H NMR (400 MHz CDCl_3) 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, $J=7.8$), 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, $J=8.8$).

E Cloruro de 4-[2-ciclopentil-1 (5 metoxi tiazolo[5,4-b]piridin 2 il) carbamoyl) etil] bencensulfonilo

El compuesto del título D 2 (4 amino fenil)-3 ciclopentil N (5 metoxi tiazol[5,4-b]piridin 2 il) propionamida (2.0 g, 5.1 mmoles) se disolvió en 50 ml de ácido acético y 20 ml de clorhidrato concentrado y la mezcla se enfrió a 0°C . Se agregó gota a gota una solución de 0.35 g (5.1 mmoles) de NaNO_2 en 5 ml de agua y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de color amarillo resultante después se agregó a 180 ml de una solución verde (preparada haciendo burbujear 75 g de gas dióxido de azufre en 740 ml de ácido acético glacial seguido por la adición de 30 g de CuCl_2 en 35.40 ml de agua). La mezcla resultante se filtró a través de un papel filtro para obtener una solución verde clara y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche (la solución negra verde inicial se transformó a una solución verde claro después de 24 horas). La mezcla resultante se vació en 500 g de hielo y los sólidos precipitados se recogieron a través de filtración se lavaron con agua.

y después se disolvieron en acetato de etilo se lavaron con salmuera se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro se filtraron y se evaporaron para dar una espuma amarilla Este material se cromatografió por vaporización instantánea sobre sílice eluyendo con

5 7 3 de hexano/acetato de etilo para dar cloruro de Cloruro de 4[2 ciclopentil 1 (5 metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin 2 ilcarbamoil) etil] bencensulfonilo como una espuma de color amarillo estable ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 1 0 1 1 (m 2H) 1 4 1 8 (m 5H) 1 8 1 9 (m 2H) 2 1 2 25 (m 2H) 3 7 (t 1H J=7 8) 4 01 (s 3H) 6 8 (d 1H J=8 8) 7 5 (d 2H J=8 6) 7 8 (d 1H J=8 8) 8 19 (d 2H J=8 6) 9 3 (s 1H)

G Acoplamiento de cloruro de 4[2 ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5,4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil] bencensulfonilo con una

15 amina de la fórmula R₄ NH R₅'

El compuesto del título E cloruro de Cloruro de 4 [2 ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin 2 ilcarbamoil) etil] bencensulfonilo se puede hacer reaccionar con la amina deseada de la fórmula R₄ NH R₅ de acuerdo con métodos bien conocidos en la

20 técnica por ejemplo utilizando condiciones de reacción como se describe en el Ejemplo 1 para la preparación del compuesto del título C

225

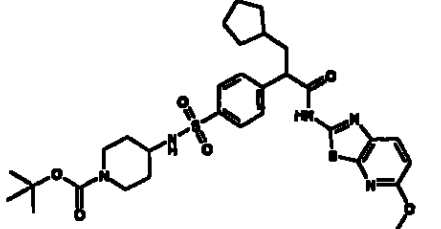
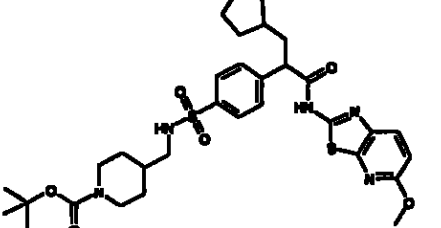
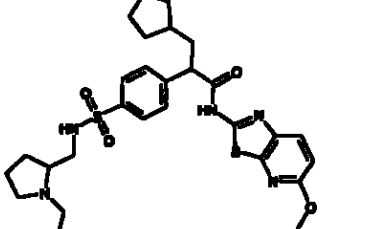
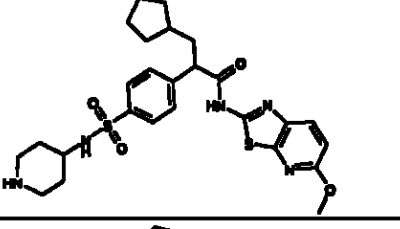
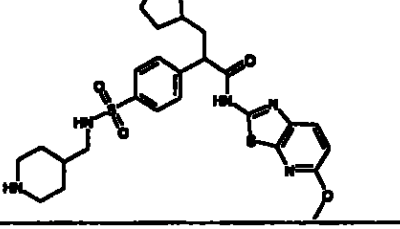
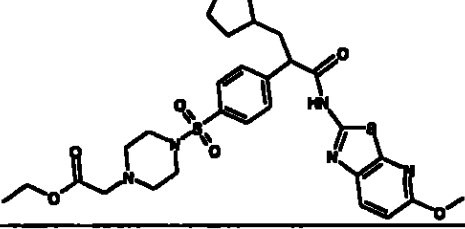
5

10

15

20

25

Ejemplo	Estructura	Nombre Químico	MS, M+1*
29-1		éster ter-butilico de ácido 4-((4-((2-Ciclopentil-1-(5 metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-licarbamoli)-etil)-bencenesulfonilamino)-piperidin-1-carboxilico	644 83
29-2		éster ter-butilico de ácido 4-((4-((2-Ciclopentil-1-(5 metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-licarbamoli)-etil)-bencenesulfonilamino)-metil)-piperidin-1-carboxilico	658 86
29-3		3-Ciclopentil-2-((1-etil-pirolidin-2-ilmetil)-sulfamoli)-fenil)-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 il)-propionamida	572 77
29-4		3-Ciclopentil N-(5-metoxi tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2 [(4-(piperidin-4-ilsulfamoli)-fenil)-propionamida	544 71
29-5		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2-[(4-((piperidin-4-ilmetil)-sulfamoli)-fenil)-propionamida	558 74
29-6		éster etílico de ácido (4-(4-((2-Ciclopentil-1-(5 metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-licarbamoli)-etil)-bencenesulfonil)-piperazin 1 il)-acético	616 78

227
226

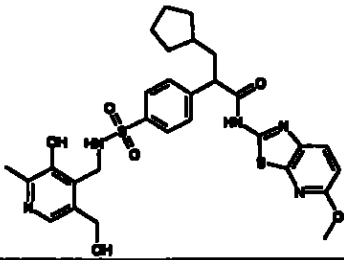
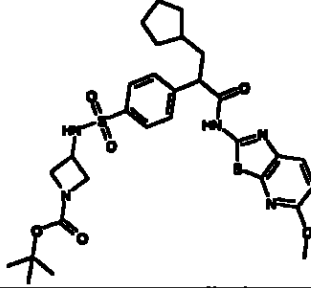
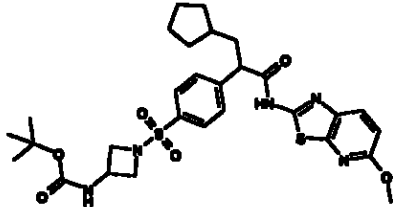
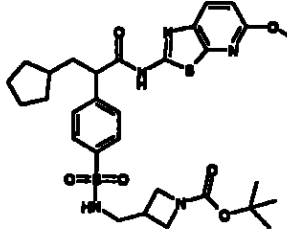
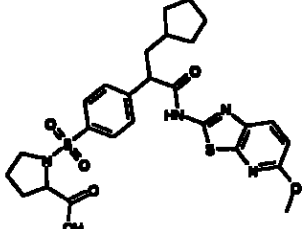
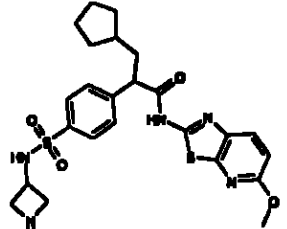
5

10

15

20

25

29-7		3-Ciclopentil-2-(4-((3-hidroxi-5-hidroxi-metil-2-metil-piridin-4-il-metil)-sulfamoi)-fenil)-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il) - propionamida	612 74
29-8		Èster ter-butílico de ácido 3-(4-[2-Ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il-carbamoi)-etil]-Bencensulfonilamino)-azetidín-1-carboxílico	616 78
29-9		Èster ter-butílico de ácido (1 {4-[2-Ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 il-carbamoi)-etil]-bencensulfonil)-azetidín-3-il)-carbámico	616 78
29-10		èster ter-butílico de ácido 3-((4-[2-Ciclopentil 1-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il-carbamoi)-etil]-bencensulfonilamino)-metil)-azetidín-1-carboxílico	630 8
29-11		Àcido 1-(4-[2-Ciclopentil-1-(5-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il-carbamoi)-etil]-Bencensulfonil)-pirrolidin 2-carboxílico	556 68
29 12		2-(4-(Azetidín-3-il-sulfamoi)-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 il)-propionamida	516 68

228
227

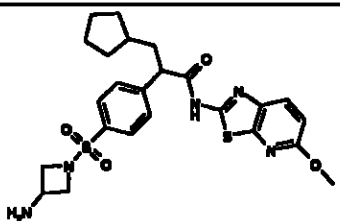
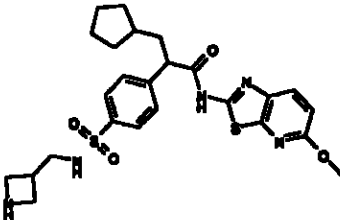
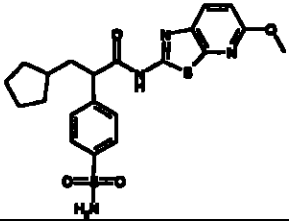
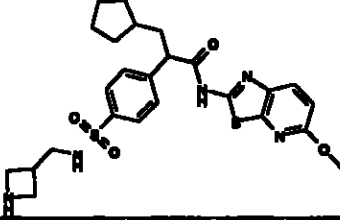
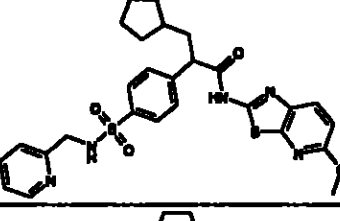
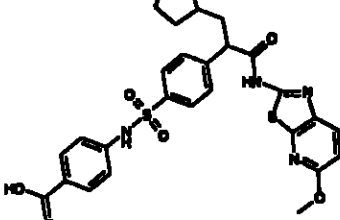
5

10

15

20

25

29-13		2-[4-(3-Amino-azetidin 1 sulfonyl)-fenil]-3-ciclopentil N-(6-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-propionamida	516 88
29-14		2-{4-[(Azetidin-3-ilmetil)-sulfamoli]-fenil}-3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 il)-propionamida	530 88
29-15		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2-(4-sulfamoli-fenil)-propionamida	481 58
29-16		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2-{4-[(piridin-4-ilmetil)-sulfamoli]-fenil}-propionamida	552 89
29-17		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2-{4-[(piridin 2 ilmetil)-sulfamoli]-fenil}-propionamida	552 89
29-18		Ácido 4-[4-[2-Ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-licarbamoli)-etil]-bencensulfonilamino]-benzoico	581 89

229
228

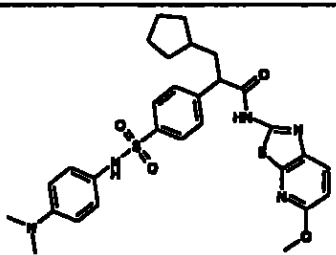
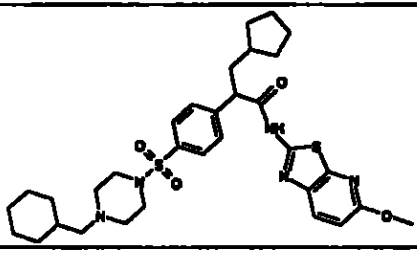
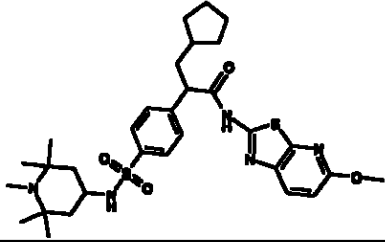
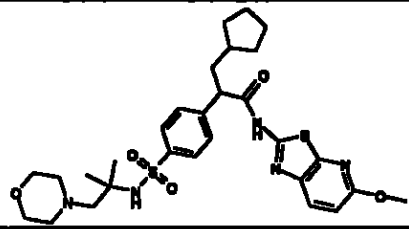
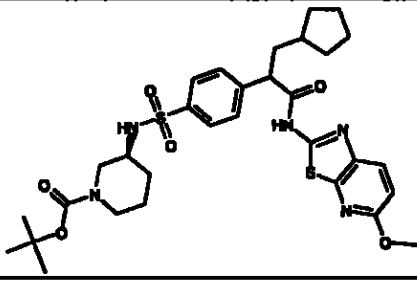
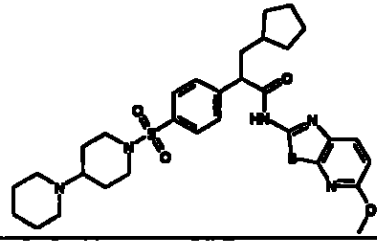
5

10

15

20

25

29-19		3-Ciclopentil-2-{4-(4-dimetilamino-fenilsulfamoli)-fenil}-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-1)-propionamida	580 75
29-20		2-{4-(4-Cicloheximetil-pipersazina-1-sulfonil)-fenil}-3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-1)-propionamida	626 86
29 21		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-1)-2-{4-(1 2 2 6 6-pentametil-piperidin -4-ilsulfamoli)-fenil}-propionamida	614 85
29-22		3-Ciclopentil-2-{4-(1 1 dimetil 2-morfolin-4-iletisulfamoli)-fenil}-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-1)-propionamida	602 79
29-23		Èster ter butílico de àcido (S)-3-{4-[2-Ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-1-carbamoli)-etil]-Bencensulfonilamino}-piperidin-1-carboxílico	644 83
29-24		2-{4-[(1 4')Bipiperidinil-1 sulfonil] fenil}-3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 1)-propionamida	612 83

230
229

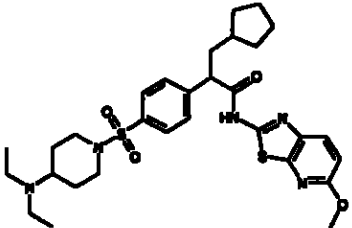
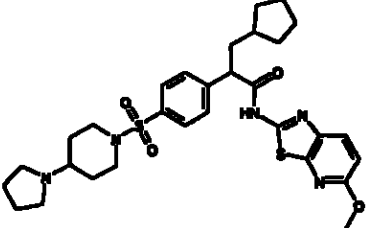
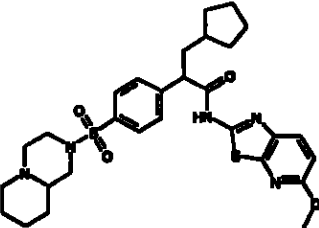
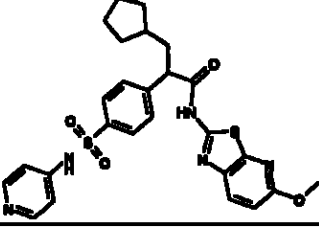
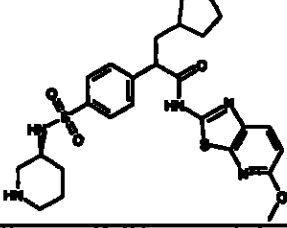
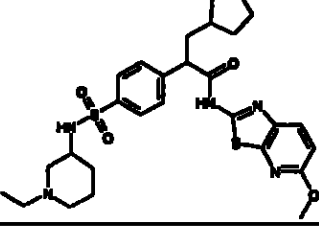
5

10

15

20

25

29-25		3-Ciclopentil-2-[4-(4-diethylamino-piperidin-1 sulfonil)-fenil]-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-propionamida	600 82
29-26		3-Ciclopentil N-(5-metoxi tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2 [4-(4-pirrolidin 1 il-piperidin-1 sulfonil)-fenil]-propionamida	598 8
29-27		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 il)-2-[4-(octahidro-pirido[1 2 a]pirazine-2-sulfonil)-fenil]-propionamida	584 78
29-28		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2-[4-(piridin-4 il-sulfamoi)-fenil]-propionamida	538 68
29-29		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2 [4-((S)-piperidin-3-il-sulfamoi)-fenil]-propionamida	544 71
29-30		3-Ciclopentil-2-[4-(1-etil-piperidin-3-il-sulfamoi)-fenil]-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-propionamida	572 77

230

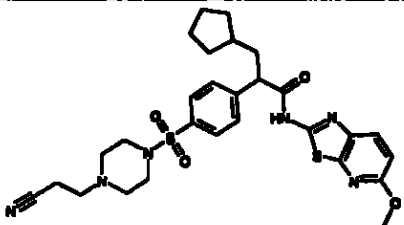
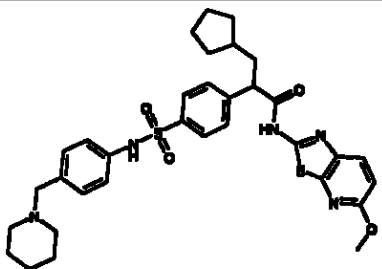
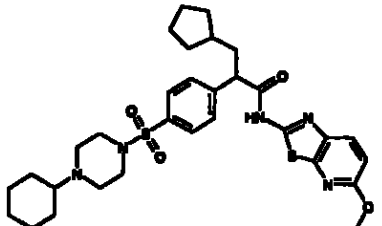
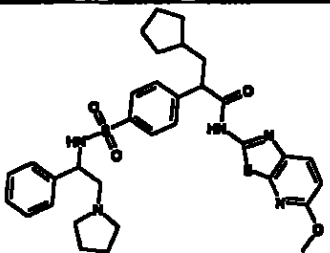
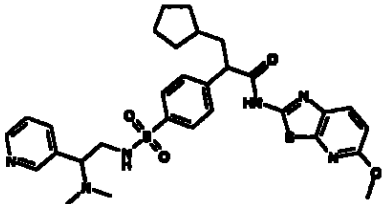
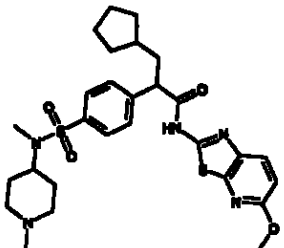
5

10

15

20

25

29-31		2-[4-(4-(2-Ciano-etil)-piperazine-1-sulfonyl)-fenil]-3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 il)propionamida-	583 75
29-32		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 il)-2-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)sulfamoli)-fenil]-propionamida	634 84
29-33		3-Ciclopentil-N (5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 il)-2-[4-(1 fenil-2-pirolidin 1 il-etisulfamoli)-fenil]-propionamida	634 84
29-34		2 [4-(4-Ciclohexil-piperazine-1-sulfonyl)-fenil]-3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin 2-il)-Propionamida	612 83
29-35		3-Ciclopentil-2-[4-(2-dimetilamino-2-piridin-3-il-etilsulfamoli)-fenil]-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-propionamida	609 79
29-36		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2-[4-(metil-(1-metil-piperidin-4-il)-sulfamoli)-fenil]propionamida	572 77

231

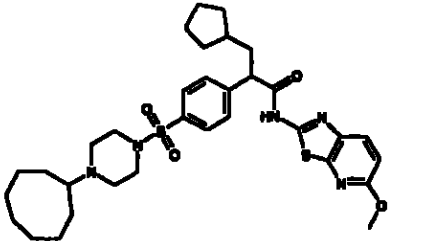
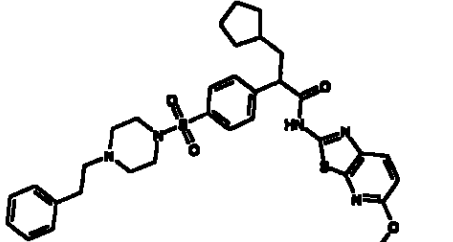
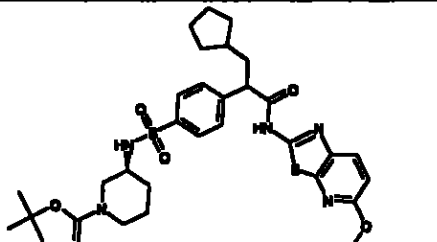
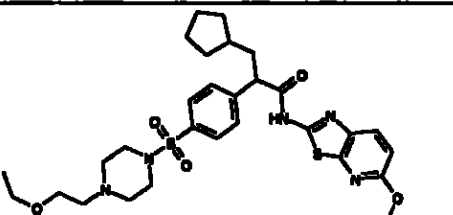
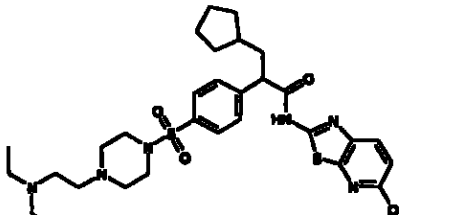
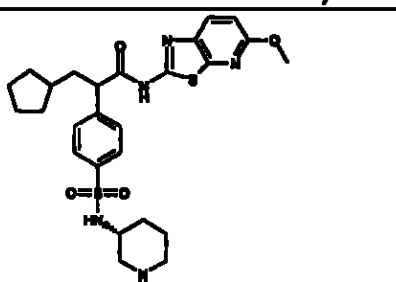
5

10

15

20

25

28-37		2-[4-(4-Ciclooctil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida	640 89
28-38		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2 il)-2-[4-(4-fenil-piperazin 1 sulfonil)-fenil]-propionamida	634 84
28-39		Èster ter-butílico de ácido (R)-3-[4-[2-Ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-carbamoi]-etil]-bencensulfonilamino)-piperidin-1-carboxilico	644 83
28-40		3-Ciclopentil-2-[4-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1 sulfonil]-fenil]-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida	602 79
28-41		3-Ciclopentil-2-[4-[4-(2 dietilamino-etil)-piperazine-1-sulfonil] fenil]-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2 il)-propionamida	629 88
28-42		3-Ciclopentil-N (5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-[4-((R)- piperidin-3-il-sulfamoi fenil)-propionamida	544 71

232

5

10

15

20

25

29-43		éster etílico de ácido (1-(4-[2 Ciclopentil-1-(5- metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin- 2-ilcarbamoyl)-etil]- bencensulfonyl)-azetidín 3 ilamino)-acético	602 75
29-44		éster etílico de ácido [3-((4-[2 Ciclopentil-1-(5-metoxi- tiazolo[5 4-b]piridin- 2-ilcarbamoyl)-etil]- bencensulfonylamino)- metil)-azetidín-1-il]-acético	616 78
29-45		3-Ciclopentil-2-(4-(hexahidro- pirrolo[1 2-a]pirazina-2 sulfonyl)-fenil)-N-(5- metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin- 2 il) propionamida	570 75
29-46		Éster etílico de ácido 4-(4-[2 Ciclopentil-1-(5- metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin- 2-ilcarbamoyl)-etil]- bencensulfonylamino)- piperidin-1-carboxílico	616 78
29-47		3-Ciclopentil-2-(4- [ciclopropil-(1-metil- piperidin-4-il)-sulfamoyl]- fenil)-N-(5-metoxi- tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)- propionamida	598 8
29-48		2-(4-(4-Benzil-4 7-diaza- spiro[2 5]octano-7-sulfonyl)- fenil)-3-ciclopentil-N-(5- metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin- 2 il)-propionamida	646.65

22A
233

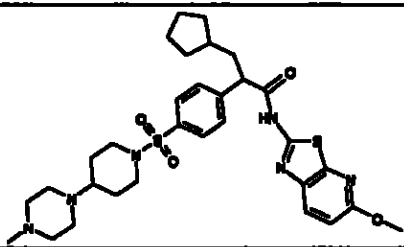
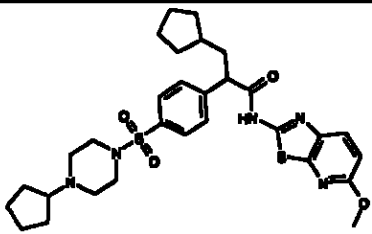
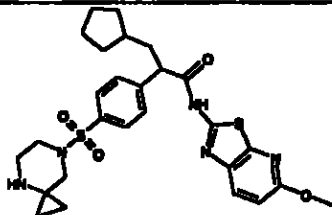
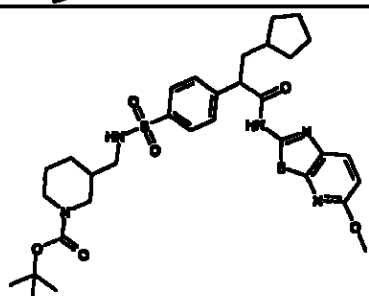
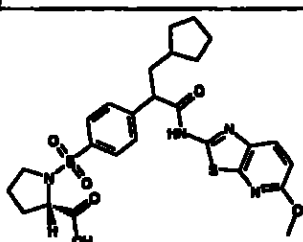
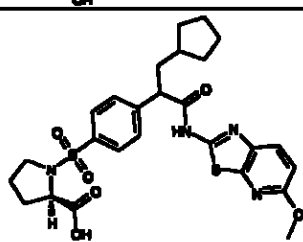
5

10

15

20

25

29-49		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2-((4-(4-metil-piperazin 1 il)-piperidin-1-sulfonyl)-fenil)-propionamida	827 85
29-50		3-Ciclopentil-2-(4-(4-ciclopentil-piperazina-1 sulfonyl) fenil) N-(5 metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-propionamida	598 8
29-51		3-Ciclopentil-2-(4-(4 7-diaza spiro[2 5]octane-7-sulfonyl) fenil)-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-propionamida	556 72
29-52		éster ter-butílico de ácido 3-((4-(2-Ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il-carbamoyl)-etil)-Bencensulfonylamino)-metil)-piperidin-1-carboxílico	656 86
29-53		Ácido (S)-1-(4-(2 Ciclopentil-1 (5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il-carbamoyl)-etil)-bencensulfonyl)-pirrolidin-2 carboxílico	559 68
29-54		Ácido (R)-1-(4-(2-Ciclopentil-1 (5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 il-carbamoyl)-etil) bencensulfonyl)-pirrolidin-2 carboxílico	559 68

235
234

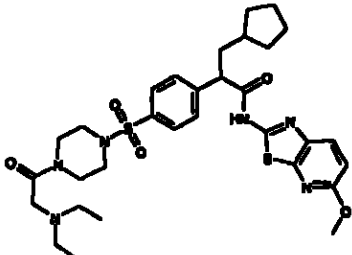
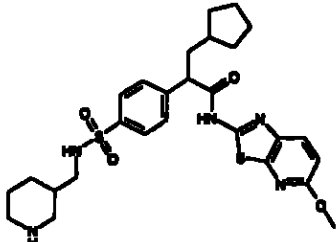
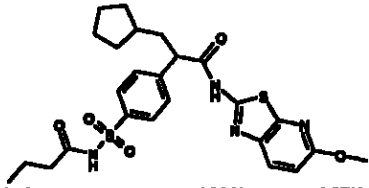
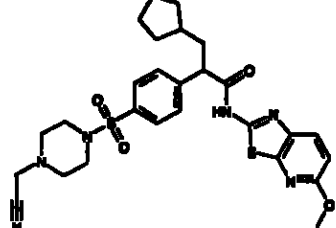
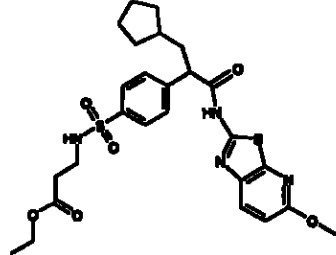
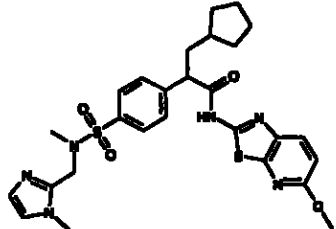
5

10

15

20

25

29-55		3-Ciclopentil-2-[4-[2-diethylamino-1-sulfonil]-piperazin-1-sulfonil]-fenil]-N-(5-metox-tiazolo[5 4-b]piridin-2 il) propionamida	643 85
29-56		3-Ciclopentil-N-(5-metox-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2-(4-[(piperidin-3-ilmetil)-sulfamoi]-fenil)-propionamida	558 74
29-57		2-(4-Butirilsulfamoi-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metox-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-propionamida	531 67
29-58		2-[4-(4-Cianometil-piperazine-1-sulfonil)-fena]-3-ciclopentil-N-(5-metox-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-propionamida	569 72
29-59		éster etílico de ácido 3-[4-[2-Ciclopentil-1-(5-metox-tiazolo[5 4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-etil]-bencensulfonilamino]-propionico	561 7
29-60		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 il)-2-[4-[metil-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-sulfamoi]-fenil) propionamida	569 72

235
235

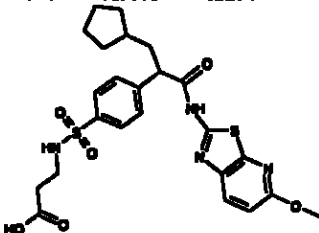
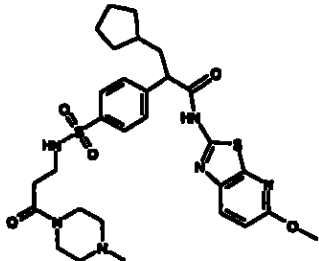
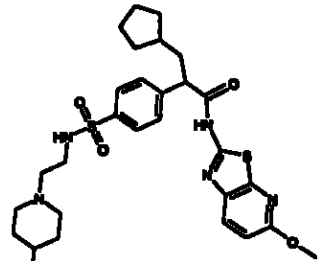
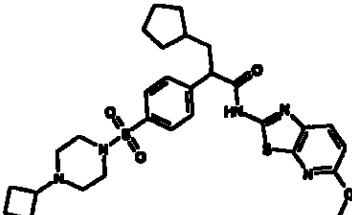
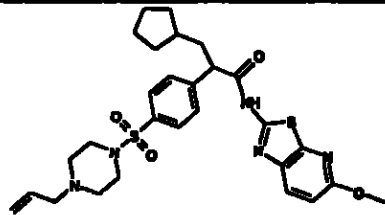
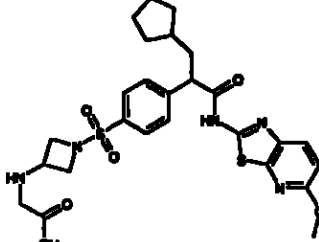
5

10

15

20

25

29-81		Ácido 3-(4 [2-Ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 ilcarbamoi)-etil]-bencensulfonilamino)-propionico	533 84
29-82		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-(4-{3-(4-metil piperazin 1 il)-3-oxo-propilsulfamoi}-fenil)-propionamida	615 79
29-83		3-Ciclopentil-2-(4-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etilsulfamoi]-fenil)-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 il)-propionamida	588.77
29-84		2-(4-(4-Cicooctil-piperazine-1-sulfoni)-fenil)-3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-propionamida	584 78
29-85		2-(4-(4-Alil-piperazine-1 sulfoni)-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-propionamida	670 75
29-86		Ácido (1-(4-[2-Ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 ilcarbamoi)-etil]-bencensulfoni)-azetidil 3-ilamino)-acético	574 69

277
236

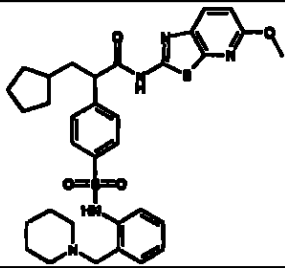
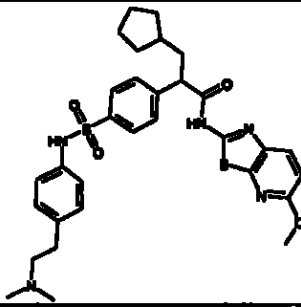
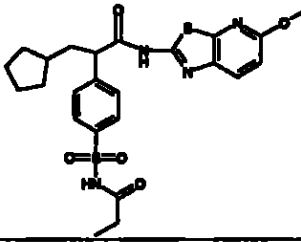
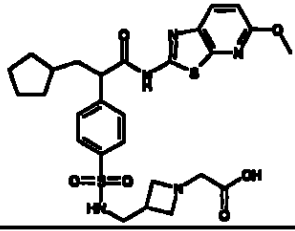
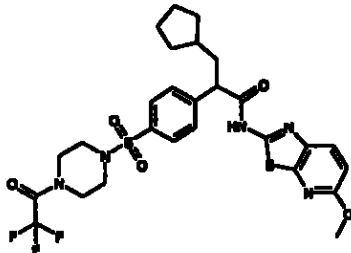
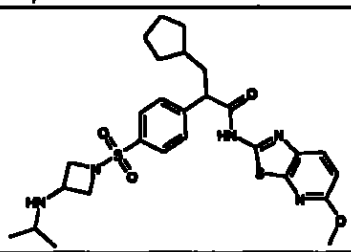
5

10

15

20

25

29-67		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2-[4-(2-piperidin-1-ilmetil)-fenilsulfamoli]-fenil-propionamida	634 84
29-68		3-Ciclopentil-2-[4-[4-(2 dimetilamino-etil)-fenilsulfamoli]-fenil]-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin 2-il)-propionamida	608 8
29-69		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2-(4-propionilsulfamoli)-fenil-propionamida	517 64
29-70		Ácido [3-((4-[2-Ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-carbamoli)-etil]-Bencensulfonilamino)-metil)-azetidin 1 il]-acético	588 72
29-71		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin 2-il)- 2 [4-[4-(2 2 2-trifluoro-acetil)-piperazín 1-sulfonil]-fenil]-propionamida	626.69
29-72		3-Ciclopentil-2-[4-(3-isopropilamino-azetidine-1 sulfonil)-fenil]-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 il)-propionamida	558 74

238
237

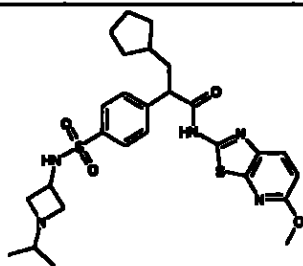
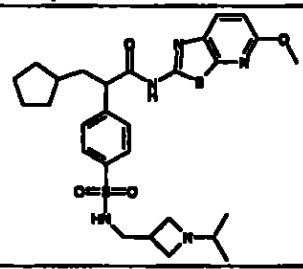
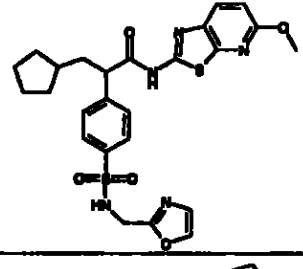
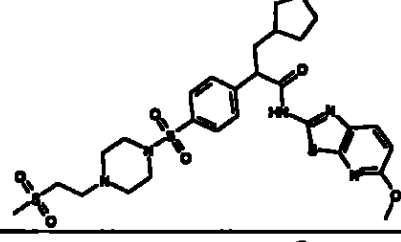
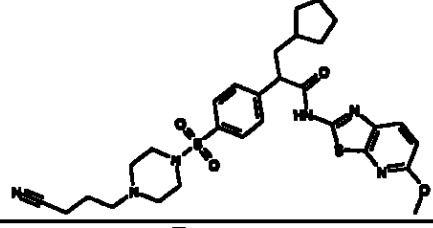
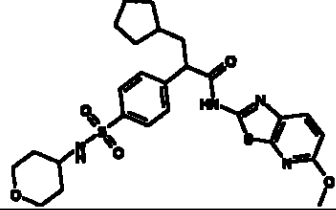
5

10

15

20

25

28-73		3-Ciclopentil-2-[4-(1 isopropil-azetidil-3-ilsulfamoli)-fenil]-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-propionamida	558 74
28-74		3-Ciclopentil-2-[4-((1 isopropil-azetidil 3-ilmetil)-sulfamoli)-fenil]-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 il)-propionamida	572 77
28-75		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2 {4-((oxazol-2-ilmetil)-sulfamoli)-fenil} propionamida	542 85
28-76		3-Ciclopentil-2-[4-[4-(2 metanesulfonil-etil)-piperazin 1-sulfonil]-fenil]-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-propionamida	638 83
28-77		2-[4-[4-(3-Clano-propil) piperazin-1-sulfonil]-fenil]-3-ciclopentil-N (5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-propionamida	597 78
28-78		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2-[4-(tetrahidro-piran-4-ilsulfamoli)-fenil]-propionamida	545 7

238

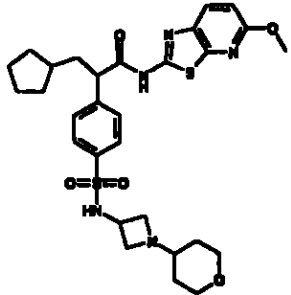
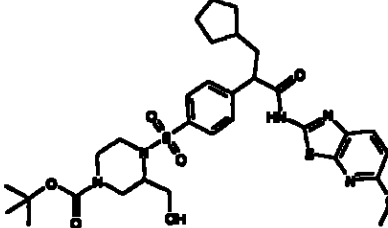
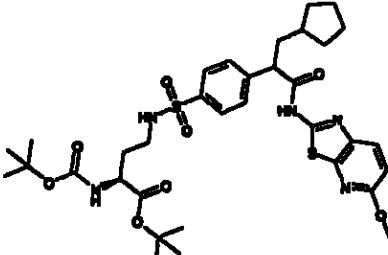
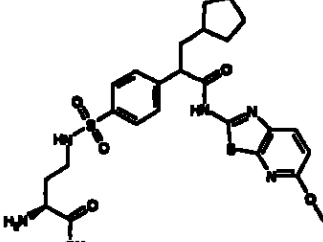
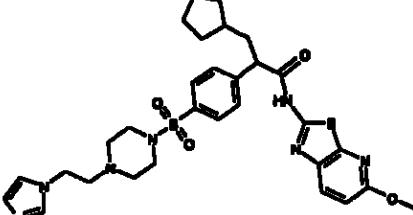
5

10

15

20

25

29-79		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2-(4-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-azetidil-3-lisulfamoi]-fenil)-propanamida	600 78
29-80		éster ter-butílico de ácido 4-[2-Ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-ilcarbamoi)-etil]-bencenosulfonil]-3-hidroximetil-piperazin 1 carboxílico	660 83
29-81		éster ter-butílico de ácido (S)-2-ter-Butoxicarbonilamino-4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-ilcarbamoi)-etil]-bencenosulfonilamino)-butírico	718 91
29-82		Ácido (S)-2-Amino-4-[2-ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-ilcarbamoi)-etil]-bencenosulfonilamino)-butírico	562 68
29-83		3-Ciclopentil-2-[4-(2-imidazo[1 2-a]piridin-1-sulfonil)-etil]-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-propanamida	624 8

~~238~~
239

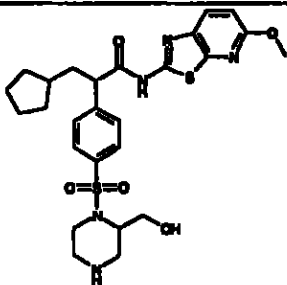
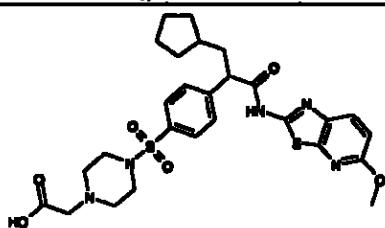
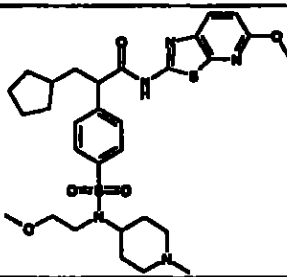
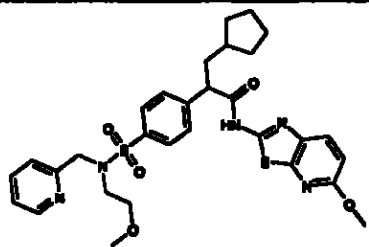
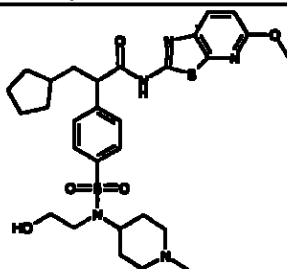
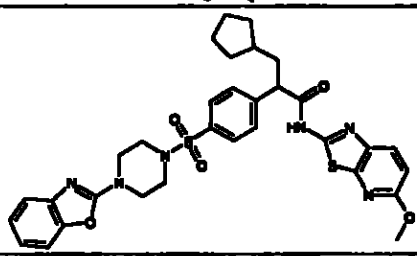
5

10

15

20

25

29-84		3-Ciclopentil-2-{4-(2 hidroximetil-piperazin-1 sulfonil)-fenil}-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida	580 71
29-85		Acido 4-{4-[2-Ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il-carbamoyl)-etil)-Bencensulfonil]-piperazin-1 il}-acetico	588 72
29-86		3-Ciclopentil-2-{4-[(2 metoxi-etil)-(1 metil-piperidin-4-il)-sulfamoyl]-fenil}-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida	618 82
29-87		Clorhidrato de 3-Ciclopentil-2-{4-[(2-metoxi-etil)-piridin-2-il-metil-sulfamoyl]-fenil}-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida	610 77
29-88		3-Ciclopentil-2-{4-[(2-hidrox-etil)-(1-metil-Piperidin-4-il)-sulfamoyl]-fenil}-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida	602 79
29-89		2-{4-[4-Benzooxazol-2-il-piperazin-1-sulfonil]-fenil}-3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2 il)-propionamida	647 79

24
240

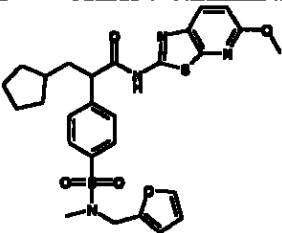
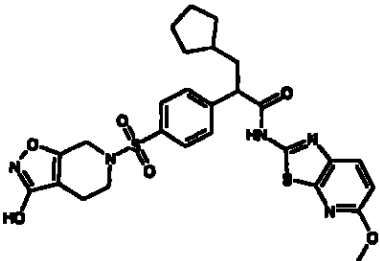
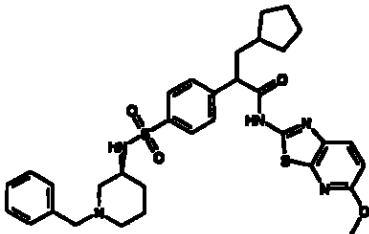
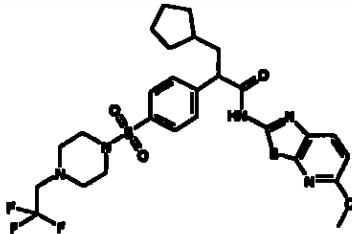
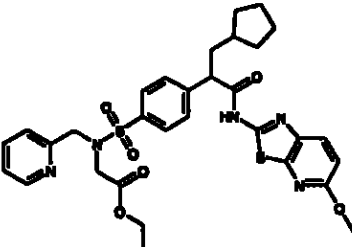
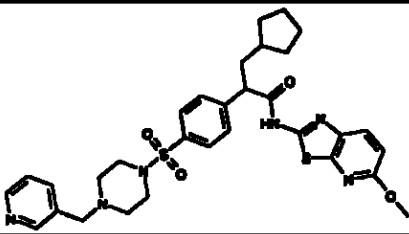
5

10

15

20

25

29-90		3-Ciclopentil-2-[4-(furan-2-ilmetil-metil-sulfamoi)-fenil]-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-propionamida	555 69
29-91		3-Ciclopentil-2-[4-(3-hidroxi-4 7-dihidro-5H-isoxazolo[5 4 c]piridin-6-sulfonil) fenil]-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-propionamida	564 69
29-92		2-[4-((6)-1-Benzil-piperidin-3-ilsulfamoi)-fenil]-3-ciclopentil N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-propionamida	634 64
29-93		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 il)-2-[4-(2 2 2-trifluoro-etil)-piperazin 1-sulfonil]-fenil-propionamida	612 71
29-94		Clorhidrato de éster etílico de ácido ((4-[2-Ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-licarbamoi)-etil]-bencensulfonil)-piridin-2-ilmetil-amino)-acético	638.78
29-95		Clorhidrato de 3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 il)-2-[4-(4-piridin-3-ilmetil-lerazine-1-sulfonil)fenil]-propionamida	621 8

242
241

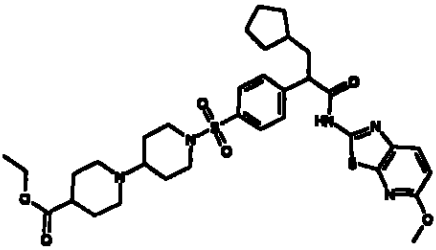
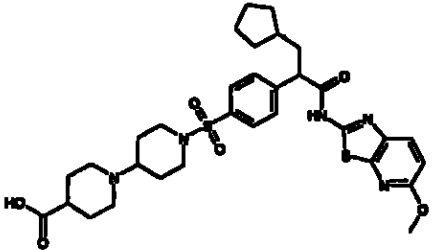
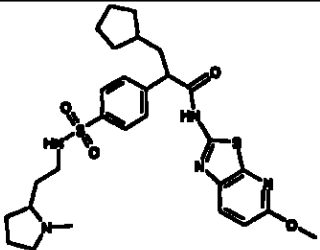
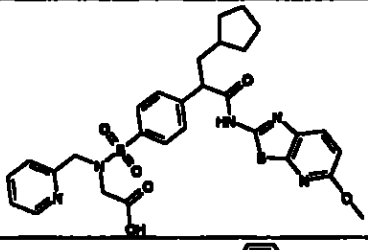
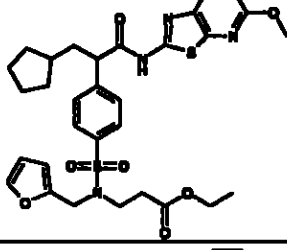
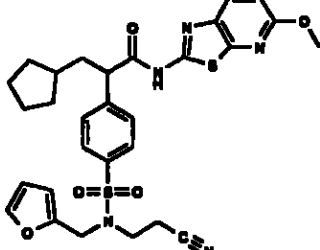
5

10

15

20

25

29-96		Clorhidrato de éster etílico de ácido 1-(4-[2-Ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 ilcarbamoi)-etil]-bencensulfoni)-[1 4]bipiperidinil-4-carboxílico	684 9
29-97		Clorhidrato de ácido 1-(4-[2-Ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 ilcarbamoi)-etil]-bencensulfoni)-[1 4]bipiperidinil-4-carboxílico	656 84
29-98		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 il)-2-(4-[2-(1-metil-pirrolidin-2 il)-etilsulfamoi]-fenil)-propionamida	572 77
29-99		Ácido ((4-[2-Ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 ilcarbamoi)-etil]-bencensulfoni)-piridin-2 ilmetil-amino)-acético	610 73
29-100		Éster etílico de ácido 3-((4-[2-Ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 ilcarbamoi)-etil]-bencensulfoni)-furan-2 tamino)-propionico	641 78
29-101		2-(4-((2-Ciano-etil)-furan-2 ilmetil-sulfamoi)-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2 il)-propionamida	594 73

242

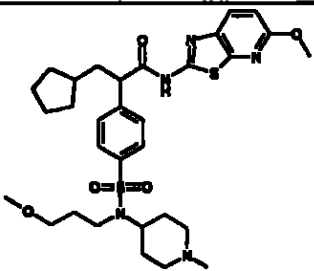
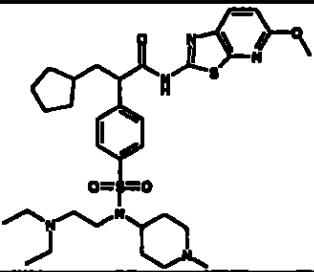
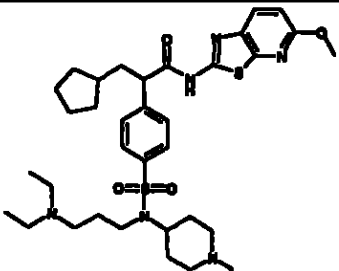
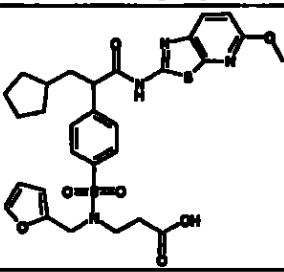
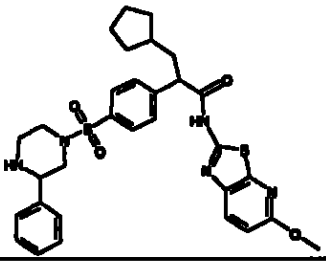
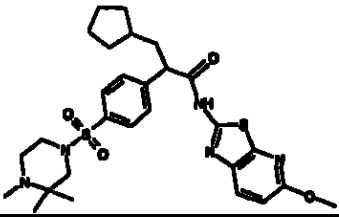
5

10

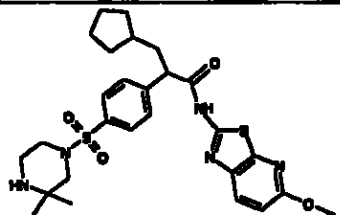
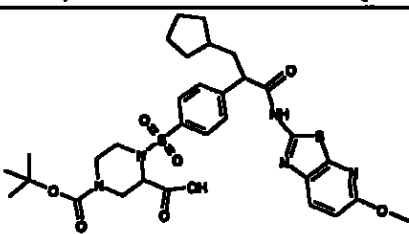
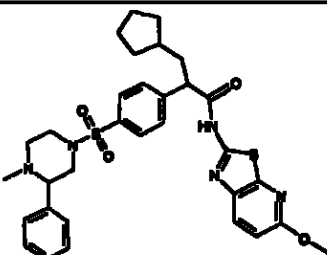
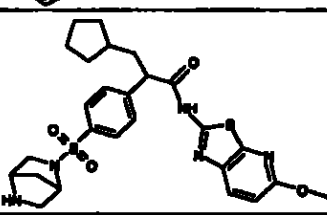
15

20

25

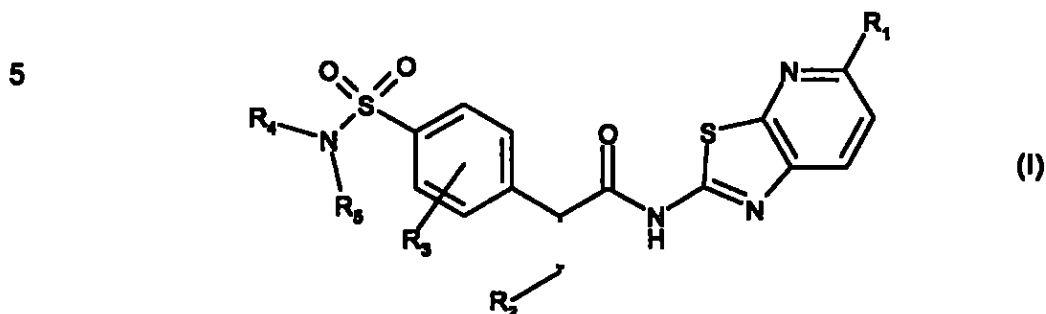
28-102		3-Ciclopentil-2-{4-[(3-metoxi-propil)-(1-metil-piperidin-4-il)-sulfamoi]-fenil}-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-propionamida	630 85
28-103		3-Ciclopentil-2-{4-[(2 dietilamino-etil)-(1-metil-piperidin-4-il)-sulfamoi]-fenil}-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin 2 il)-propionamida	657 92
28-104		3-Ciclopentil-2-{4-[(3-dietilamino-propil)-(1-metil-piperidin-4-il)-sulfamoi]-fenil}-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-propionamida	671 94
28-105		Ácido 3-((4-[2-Ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5 4 b]piridin-2-ilcarbamoi]-etil)-Bencensulfoni)-furan-2 ilmetil-amino)-propionico	613 73
28-106		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin 2 il)-2-{4-(3-fenil-piperazin-1 sulfoni)-fenil}-propionamida	606.76
28-107		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2-{4-(3 3 4 trimetil-piperazin 1 sulfoni)-fenil}-propionamida	572 77

243

29-108		3-Ciclopentil-2-{4-(3 3-dimetil-piperazin 1 sulfonil)-fenil}-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida	558 74
29-109		Éster ter-butílico de ácido 4-{4-[2-Ciclopentil-1-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-ilcarbamol)-etil]-Bencenesulfonil}-p iperezina-1 3-dicarboxílico	674 81
29-110		3-Ciclopentil-N-(5-metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-il)-2-{4-(4-metil-3-fenil-piperazin 1-sulfonil) fenil}-propionamida	620 81
29-111		3-Ciclopentil-2-{4-(2 5-diaza biciclo[2 2 1]heptana-2-sulfonil)-fenil}-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2 il)-propionamida	542 7

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la fórmula



10 en donde

R_1 es hidrógeno halógeno ciano nitro alquilo opcionalmente sustituido alcoxi alquiltio alquiltiono sulfonilo carboxi carbamoilo sulfamoilo o amino opcionalmente sustituido

15 R_2 es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o heterociclilo de 3 a 6 átomos de carbono

R_3 es hidrógeno halógeno ciano alquilo inferior o alcoxi inferior

R_4 es hidrógeno alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo o

20 R_5 es $-(CR_6R_7)_m$ W R_8 en donde

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo o

R_6 y R_7 combinados son alquileno que junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros

25 m es cero o un entero de 1 a 5

245

W es NR_9 en donde

R_9 es hidrógeno alquilo opcionalmente sustituido o heterociclilo o

R_9 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ en donde

5 R_{10} es alquilo opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior o

R_{11} y R_{10} combinados son alquileno junto con el átomo de carbono a los cuales están unidos forman un anillo de 4 a 7
10 miembros o

W está ausente

R_8 es hidrógeno alquilo de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo o heterociclilo o

R_8 y R_9 combinados son alquileno que junto con el átomo de
15 nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros o

R_8 y R_4 combinados son alquileno que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros o

R_8 y R_4 tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están
unidos forman un anillo fusionado en puente o bicíclico espiral de 6
20 a 12 miembros el cual puede estar opcionalmente sustituido o puede
contener de 1 a 3 átomos heterogéneos distintos seleccionados de
oxígeno nitrógeno y azufre

o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

~~246~~
246

2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R_1 es hidrógeno halógeno ciano nitro alcoxi carboxi carbamilo o amino opcionalmente sustituido

5 R_2 es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o heterociclilo de 3 a 6 átomos de carbono

R_3 es hidrógeno halógeno ciano alquilo inferior o alcoxi inferior

R_4 es hidrógeno o alquilo inferior

10 R_5 es $-(CR_6R_7)_m$ W R_8 en donde

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido

m es cero o un entero de 1 a 5

W es $-NR_9$ en donde

15 R_9 es hidrógeno o alquilo inferior o

R_9 es $-C(O)R_{10}$ $C(O)OR_{10}$ o $-C(O)NR_{10}R_{11}$ en donde

R_{10} es alquilo opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior o

20 R_{11} y R_{10} combinados son alquileo que junto con el átomo de carbono a los cuales están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros o

W está ausente

25 R_8 es hidrógeno alquilo de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo o heterociclilo o

R_2 y R_3 combinados son alquileo que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros o

R_3 y R_4 combinados son alquileo que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros o
 5 un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde

R_4 es hidrógeno o alquilo inferior

10 R_5 es $-(CR_6R_7)_m$ W R_8 en donde

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido

m es un entero de 2 a 5

W es $-NR_9$ en donde

15 R_9 es hidrógeno o alquilo inferior o

R_9 es $-C(O)R_{10}$ $C(O)OR_{10}$ o $-C(O)NR_{10}R_{11}$ en donde

R_{10} es alquilo opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior o

20 R_{11} y R_{10} combinados son alquileo que junto con el átomo de carbono a los cuales están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros

R_8 es hidrógeno alquilo de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo o heterociclilo o

25 R_8 y R_9 combinados son alquileo que junto con el átomo de

nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

4 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en
5 donde

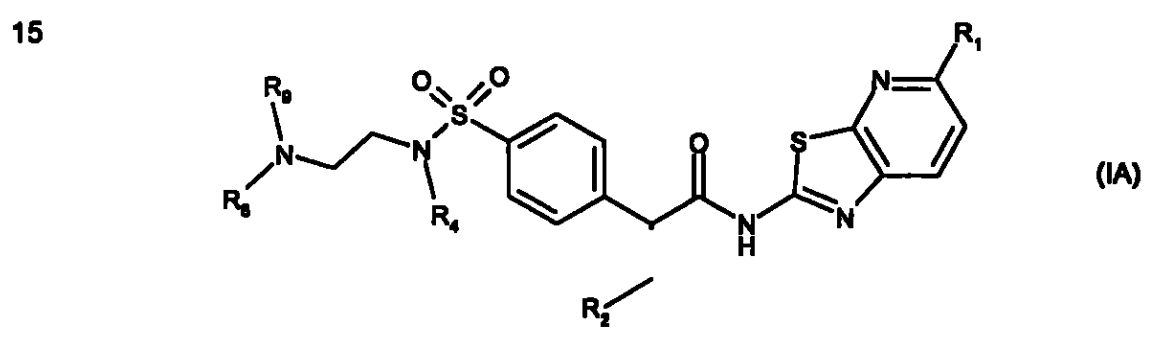
R₁ es hidrógeno halógeno alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono carboxi o carbamoilo

R₂ es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono

R₃ es hidrógeno

10 R₆ y R₇ son hidrógeno o
un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismos
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5 - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 de la
fórmula



20 en donde

R₁ es hidrógeno halógeno alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono carboxi o carbamoilo

R₂ es cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono

R₄ es hidrógeno o alquilo inferior

25 R₆ es hidrógeno alquilo de 1 a 7 átomos de carbono

opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo o heterociclilo

R_9 es hidrógeno o alquilo inferior o

R_9 es $-C(O)R_{10}$ $C(O)OR_{10}$ o $-C(O)NR_{10}R_{11}$ en donde

R_{10} es alquilo opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo

5 heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior o

R_{11} y R_{10} combinados son alquileno que junto con el átomo de nitrógeno a los cuales están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros o

10 R_9 y R_9 combinados son alquileno que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

6 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en
15 donde

R_1 es metoxi

o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

7 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en
20 donde

R_2 es ciclopentilo

o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

8 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en
25 donde

R_1 es metoxi

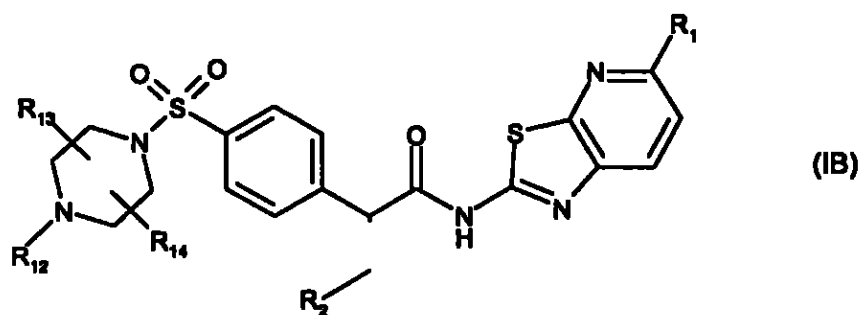
R_2 es ciclopentilo

o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5 9 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R_4 y R_5 combinados son alquileo que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

10 10 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 de la fórmula



en donde

R_1 es hidrógeno halógeno alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono carboxi o carbamoilo

R_2 es cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono

R_{12} es hidrógeno alquilo inferior opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo o

R_{12} es $-C(O)R_{15}$ $C(O)OR_{15}$ o $-C(O)NR_{15}R_{16}$ en donde

R_{15} es alquilo opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo

251
251

heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo

R_{16} es hidrógeno o alquilo inferior o

R_{16} y R_{15} combinados son alquileno que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros

- 5 R_{13} y R_{14} son independientemente hidrógeno o alquilo inferior o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

11 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en donde

- 10 R_1 es metoxi o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

12 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en donde

- 15 R_2 es ciclopentilo o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

13 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en donde

- 20 R_1 es metoxi
 R_2 es ciclopentilo o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

- 25 14 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en donde

R_{12} es metilo

o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

15 15 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en donde

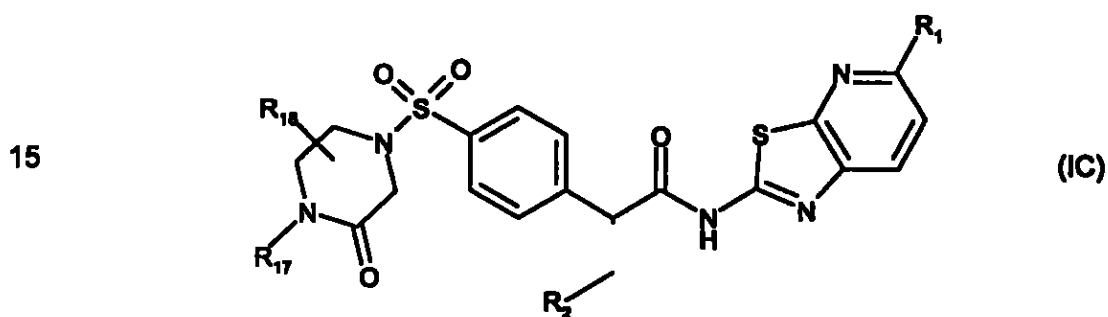
R_1 es metoxi

R_2 es ciclopentilo

R_{13} y R_{14} son independientemente hidrógeno o metilo

10 o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

16 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 de la fórmula



en donde

20 R_1 es hidrógeno halógeno alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono carboxi o carbamoilo

R_2 es cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono

R_{17} es hidrógeno alquilo inferior opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo

25 R_{18} es hidrógeno o alquilo inferior

o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

17 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 en
donde

5 R_1 es metoxi

o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

18 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 en
donde

10 R_2 es ciclopentilo

o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

19 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 en
donde

15 R_1 es metoxi

R_2 es ciclopentilo

o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

20 20 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 en
donde

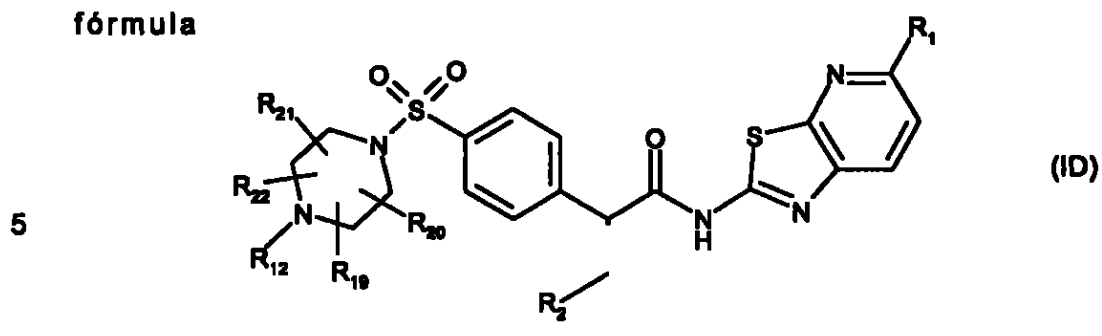
R_1 es metoxi

R_2 es ciclopentilo

R_{1a} es hidrógeno o metilo

o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o
25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

21 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 de la fórmula



en donde

10 R_1 es hidrógeno halógeno alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono carboxi o carbamoilo

R_2 es cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono

R_{12} es hidrógeno alquilo inferior opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo o

R_{12} es $-C(O)R_{15}$ $C(O)OR_{15}$ o $-C(O)NR_{15}R_{19}$ en donde

15 R_{15} es alquilo opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo

R_{19} es hidrógeno o alquilo inferior o

R_{19} y R_{15} combinados son alquileo que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros

20 R_{19} R_{20} R_{21} y R_{22} son independientemente hidrógeno alquilo inferior opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo o heterociclilo o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

22 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 en
25 donde

255

R_1 es metoxi

o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

23 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 en
5 donde

R_2 es ciclopentilo

o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

24 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 en
10 donde

R_1 es metoxi

R_2 es ciclopentilo

o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

25 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 en
15 donde

R_{12} es metilo

o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

26 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 en
20 donde

R_1 es metoxi

R_2 es ciclopentilo

R_{19} R_{20} R_{21} y R_{22} son metilo

25 o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o

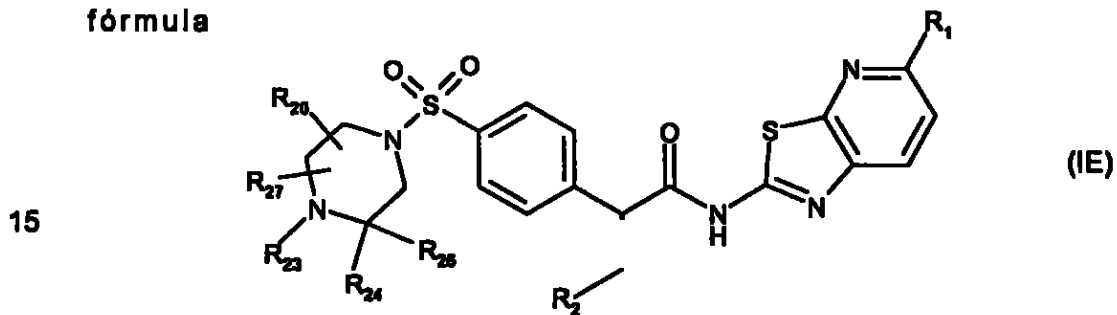
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

27 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R_4 y R_5 tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están
5 unidos forman un anillo fusionado en puente o bicíclico espiral de 8 a 12 miembros el cual puede estar opcionalmente sustituido o puede contener de 1 a 3 de otros átomos heterogéneos seleccionados de oxígeno nitrógeno y azufre

o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o
10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

28 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 de la fórmula



en donde

R_1 es hidrógeno halógeno alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono carboxi o carbamoilo

20 R_2 es cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono

R_{12} es hidrógeno alquilo inferior opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo o

R_{23} es $-C(O)R_{15}$ $C(O)OR_{15}$ o $-C(O)NR_{15}R_{16}$ en donde

R_{15} es alquilo opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo
25 heteroarilo aralquilo o heteroaralquilo

R_{16} es hidrógeno o alquilo inferior o

R_{16} y R_{15} combinados son alquileo que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros o

R_{23} o R_{24} combinados son alquileo que junto con los átomos
5 de nitrógeno y de carbono a los cuales están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros

R_{25} es hidrógeno o

R_{25} y R_{24} combinados son alquileo que junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros

10 R_{26} y R_{27} son independientemente alquilo inferior opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo o heterociclilo o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

15 29 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28 en donde

R_1 es metoxi

o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

20 30 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28 en donde

R_2 es ciclopentilo

o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

25 31 - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28 en donde

R_1 es metoxi

R_2 es ciclopentilo

o un enantiómero del mismo una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5 32 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual se selecciona de

3 Ciclopentil 2-(4 ciclopropilsulfamoil fenil) N (5-metoxi-tiazolo[5 4 b]piridin 2 il)propionamida

3 Ciclopentil 2 [4 (2 metoxi etilsulfamoil) fenil] N-(5-metoxi
10 tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida

3 Ciclopentil 2 [4 (3 metoxi benzilsulfamoil) fenil] N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-il) propionamida

3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 (4 fenilsulfamoil fenil)propionamida

15 2 [4 (2 Carbamoil etilsulfamoil) fenil] 3 ciclopentil-N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida

3 Ciclopentil 2 (4-diisopropiisulfamoil-fenil) N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il)propionamida

3 Ciclopentil 2 {4 [(furan 2 ilmetil) sulfamoil] fenil} N (5 metoxi
20 tiazolo[5 4b]piridin 2 il) propionamida

3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin-2 il)-2 [4 (fenil propil sulfamoil)fenil] propionamida

3 Ciclopentil 2 (4 dimetilsulfamoil fenil)-N-(5 metoxi tiazolo[5 4 b] piridin 2 il)propionamida

25 3 Ciclopentil 2 (4 dietilsulfamoil fenil) N (5 metoxi-tiazolo[5 4 b]

- piridin 2 il)propionamida
- 3 Ciclopentil 2 (4 dipropilsulfamoil fenil) N (5-metoxi tiazolo[5 4 b] piridin 2 il)propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-il) 2 {4-[(piridin 3
- 5 ilmetil) sulfamoil]fenil} propionamida
- 2 (4 Ciclohexilsulfamoil fenil) 3 ciclopentil-N-(5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il)propionamida
- 3 Ciclopentil N-(5-metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (piperidine 1 sulfonil) fenil]propionamida
- 10 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (morfoline 4 sulfonil) fenil]propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 {4 [(tiofen 2 ilmetil)sulfamoil]-fenil} propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin-2 il)-2 [4 (piridin 3
- 15 ilsulfamoil) fenil]propionamida
- 3 Ciclopentil 2 [4 (2 fluoro benzilsulfamoil) fenil] N (5-metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-il) propionamida
- 3 Ciclopentil 2 [4-(4 metoxi benzilsulfamoil) fenil] N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin2 il) propionamida
- 20 2 (4 Benzilsulfamoil-fenil) 3-ciclopentil-N (5-metoxi tiazolo[5 4 b] piridin 2 il)propionamida
- 2 [4 (Benzil metil sulfamoil) fenil] 3 ciclopentil N-(5-metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il)-propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (4 metil
- 25 piperazin 1 sulfonil)fenil] propionamida

- 3 Ciclopentil 2 (4-dibutilsulfamoil fenil) N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il)propionamida
- 3 Ciclopentil 2 [4 (4 etil piperazin 1 sulfonil)-fenil] N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 5 2 [4 (4-Acetil-piperazin 1 sulfonil) fenil] 3-ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- clorhidrato de 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin 2 il) 2 [4 (piperazin 1 sulfonil) fenil]propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (4 fenil piperazin 1 sulfonil)fenil] propionamida
- 10 3 Ciclopentil 2-{4 [4 (2 metoxi-fenil) piperazin 1-sulfonil] fenil} N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin-2 il)-propionamida
- 2 {4 [4 (3 Cloro-fenil)-piperazin 1 sulfonil] fenil} 3 ciclopentil N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il)-propionamida
- 15 2 [4 (4 Benzil piperazin 1 sulfonil) fenil]-3 ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil 2 [4-(4 isopropil piperazin 1 sulfonil) fenil]-N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin-2 il) 2 [4 (4 o tolil piperazin 1 sulfonil)fenil] propionamida
- 20 N [2 (2 {4-[4 (2 Cloro fenil) piperazin-1-sulfonil]-fenil} 3-ciclopentil-propionilamino)tiazol-5 il] acetimidic acid metil ester
- 3 Ciclopentil 2 {4-[4 (4 fluoro fenil) piperazin 1-sulfonil] fenil} N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 25 3 Ciclopentil N (5-metoxi tiazolo[5 4-b]piridin-2-il) 2-[4 (4 piridin 2

- il piperazin 1 sulfonil) fenil] propionamida
- 3 Ciclopentil 2 {4 [(2 hidroxí etil) metil-sulfamoil] fenil} N (6 metoxi
tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil N (5-metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-il) 2-[4 (4 piridin 4
5 il piperazin 1-sulfonil) fenil] propionamida
- 3 Ciclopentil-N-(5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (2 piperidin
1 il etilsulfamoil)fenil]-propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin-2 il)-2 [4-(2 pirrolidin
1 iletilsulfamoil)-fenil] propionamida
- 10 Clorhidrato de 3 Ciclopentil 2 {4 [(2 dimetilamino etil) etil sulfamoil]-
fenil} N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il)-propionamida
- Clorhidrato de 3 Ciclopentil 2 [4 (2 dimetilamino-etilsulfamoil) fenil]
N (5 metoxi tiazolo[5 4b]piridin 2-il) propionamida
- 3 Ciclopentil 2 {4 [4 (2 hidroxí etil) piperazin 1 sulfonil] fenil} N (5
15 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2-il)-propionamida
- Clorhidrato de 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin 2 il) 2
{4 [metil (2 pirrolidin 1 il etil)sulfamoil] fenil) propionamida
- Clorhidrato de 3 Ciclopentil N (5-metoxi tiazolo[5 4-b]piridin 2 il) 2
{4 [metil (2 piperidin 1 il etil)sulfamoil] fenil)-propionamida
- 20 3 Ciclopentil N-(5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il)-2 {4 [metil (2
morfolin 4 il etil)sulfamoil] fenil} propionamida
- éster etílico de ácido 4 {4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4
b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonil} piperazin 1 il) acético
- 3 Ciclopentil 2-{4 [(2 dietilamino-etil) metil-sulfamoil] fenil} N (5
25 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il)-propionamida

- 3 Ciclopentil 2 [4 (2 hidroxí etilsulfamoil) fenil] N (5 metoxí tiazolo [5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 2 [4 (4 Carbamoilmetil piperazin 1-sulfonil) fenil] 3 ciclopentil N (5 metoxítiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 5 3 Ciclopentil N (5 metoxí tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (pirrolidine 1 sulfonil) fenil]propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxí-tiazolo[5 4 b]piridin-2-il)-2 [4 (piridin 2-ilsulfamoil)-fenil]propionamida
- éster ter butílico de ácido 4 {4-[2 Ciclopentil 1 (5 metoxí tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonilamino} piperidin-1-carboxílico
- 10 éster ter butílico de ácido 4 ({4 [2 Ciclopentil-1-(5 metoxí-tiazolo[5 4-b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonilamino} metil) piperidine 1 carboxílico
- 15 3 Ciclopentil 2 {4 [(1 etil pirrolidin 2 ilmetil) sulfamoil]-fenil} N-(5 metoxítiazolo[5 4-b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil N (5-metoxí tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (piperidin-4 ilsulfamoil) fenil]propionamida
- 3 Ciclopentil N (5-metoxí tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 {4 [(piperidin 4 ilmetil)sulfamoil] fenil} propionamida
- 20 éster etílico de ácido (4 {4 [2 Ciclopentil-1-(5 metoxí tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonil) piperazin 1 il) acético
- 3 Ciclopentil 2 {4 [(3 hidroxí 5-hidroximetil 2 metil-piridin 4 ilmetil) sulfamoil]fenil} N (5 metoxí tiazolo[5 4 b]piridin-2 il) propionamida
- 25 éster ter butílico de ácido 3 {4 [2-Ciclopentil 1 (5 metoxí tiazolo[5 4

b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]benzenesulfonilamino} azetidín 1
carboxílico

éster ter butílico de ácido (1 {4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi
tiazolo[5 4-b]piridin 2-ilcarbamoil) etil]benzenesulfonil} azetidín 3 il)

5 carbámico

éster ter butílico de ácido 3-({4 [2-Ciclopentil 1-(5 metoxi tiazolo
[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonilamino)-metil)
azetidine 1 carboxílico

ácido 1 {4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2

10 ilcarbamoil) etil]bencensulfonil} pirrolidine 2 carboxílico

2 [4 (Azetidín 3 ilsulfamoil) fenil] 3 ciclopentil-N-(5 metoxi tiazolo
[5 4 b]piridin 2 il)propionamida

2 [4 (3 Amino azetidine-1 sulfonil) fenil] 3-ciclopentil N (5 metoxi
tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida

15 2 {4 [(Azetidín 3 ilmetil) sulfamoil] fenil} 3 ciclopentil-N (5 metoxi
tiazolo[5 4 b]piridin 2-il) propionamida

3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2-(4 sulfamoil
fenil)propionamida

3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2-{4 [(piridin 4
ilmetil) sulfamoil]fenil} propionamida

20 3 Ciclopentil-N-(5-metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2-{4 [(piridin 2
ilmetil) sulfamoil]fenil} propionamida

ácido 4 {4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2
ilcarbamoil) etil]bencensulfonilamino} benzoico

25 3 Ciclopentil 2 [4 (4 dimetilamino fenilsulfamoil) fenil] N (5 metoxi-

~~268~~
269

- tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 2 [4 (4 Ciclohexilmetil piperazin 1 sulfonil)-fenil] 3 ciclopentil N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (1 2 2 6 6 pentametil piperidin-4-il-sulfamoi) fenil] propionamida
- 3 Ciclopentil 2 [4 (1 1 dimetil-2 morfolin-4-il etilsulfamoi) fenil] N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- éster ter butílico de ácido (S) 3 {4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il-carbamoi) etil]bencensulfonilamino}
- 10 piperidin 1 carboxílico
- 2 [4 ([1 4]Bipiperidinil 1 sulfonil) fenil] 3 ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil 2-[4 (4 dietilamino piperidin 1 sulfonil) fenil] N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 15 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin-2-il) 2 [4 (4 pirrolidin 1 il piperidin 1 sulfonil) fenil] propionamida
- 3 Ciclopentil N (5-metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-il) 2 [4 (octahidro pirido[1 2 a]pirazin 2 sulfonil) fenil]-propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin 2-il) 2 [4 (piridin 4
- 20 il-sulfamoi) fenil]propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2-[4 ((S) piperidin 3 il-sulfamoi)fenil] propionamida
- 3 Ciclopentil 2 [4 (1 etil piperidin 3 il-sulfamoi)-fenil] N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 25 2 {4 [4 (2 Ciano etil) piperazin 1 sulfonil] fenil}-3 ciclopentil N (5

metoxitiazolo[5 4-b]piridin 2 il)-propionamida

3 Ciclopentil N-(5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin-2 il)-2 [4 (4 piperidin 1 ilmetil fenilsulfamoil) fenil] propionamida

3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2-[4 (1 fenil 2

5 pirrolidin 1 il etilsulfamoil)-fenil] propionamida

2 [4 (4 Ciclohexil piperazin 1 sulfonil) fenil] 3 ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4b]piridin 2 il) propionamida

3 Ciclopentil 2 [4 (2 dimetilamino 2 piridin 3 il-etilsulfamoil) fenil] N (5 metoxitiazolo[5 4-b]piridin 2-il) propionamida

10 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin-2 il) 2 {4 [metil (1 metil piperidin 4 il)sulfamoil] fenil}-propionamida

2 [4 (4 Ciclooctil piperazin 1 sulfonil) fenil] 3 ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida

3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2-[4 (4 fenetil

15 piperazin 1 sulfonil) fenil] propionamida

éster ter-butílico de ácido (R)-3 {4-[2-Ciclopentil 1-(5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil)-etil]bencensulfonilamino} piperidin 1 carboxílico

3 Ciclopentil 2 {4 [4 (2 etoxi etil) piperazin 1-sulfonil]-fenil} N (5

20 metoxitiazolo[5 4-b]piridin 2 il)-propionamida

3 Ciclopentil 2 {4 [4 (2-dietilamino etil) piperazin 1 sulfonil] fenil} N-(5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin-2 il) propionamida

3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-il) 2 [4 ((R) piperidin 3 ilsulfamoil)fenil] propionamida

25 éster etílico de ácido (1 {4 [2 Ciclopentil 1-(5 metoxi tiazolo[5 4

- b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonil}-azetidín 3 ilamino)
acético
- éster etílico de ácido [3 ({4 [2-Ciclopentil 1-(5 metoxi tiazolo[5 4
b]piridin-2 ilcarbamoil)-etil]bencensulfonilamino} metil) azetidín 1-il]
5 acético
- 3 Ciclopentil 2 [4 (hexahidro pirrolo[1 2 a]pirazin 2 sulfonil) fenil] N
(5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- éster etílico de ácido 4 {4 [2 Ciclopentil 1 (5-metoxi tiazolo[5 4
b]piridin 2-ilcarbamoil) etil]bencensulfonilamino} piperidin 1
- 10 carboxílico
- 3 Ciclopentil 2 {4 [ciclopropil (1 metil-piperidin-4 il) sulfamoil] fenil}
N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 2 [4 (4 Benzil 4 7 diaza spiro[2 5]octan-7-sulfonil)-fenil] 3
ciclopentil N (5-metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il)-propionamida
- 15 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin-2 il)-2 {4 [4 (4 metil
piperazin 1 il)piperidin 1 sulfonil] fenil} propionamida
- 3 Ciclopentil 2 [4 (4 ciclopentil piperazin-1 sulfonil) fenil] N (5
metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il)-propionamida
- 3 Ciclopentil-2 [4 (4 7 diaza-spiro[2 5]octan-7-sulfonil)-fenil] N (5-
20 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- éster ter butílico de ácido 3 ({4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi
tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonilamino) metil)
piperidin 1 carboxílico
- ácido (S) 1 {4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi-tiazolo[5 4 b]piridin 2
25 ilcarbamoil) etil]bencensulfonil} pirrolidin 2 carboxílico

- ácido (R) 1 {4 [2 Ciclopentil 1-(5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin-2-ilcarbamoil) etil]bencensulfonil) pirrolidin-2 carboxílico
- 3 Ciclopentil 2 {4 [4 (2 dietilamino acetil) piperazin 1 sulfonil] fenil)-N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 5 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin-2 il)-2 {4 [(piperidin 3 ilmetil)sulfamoil]-fenil} propionamida
- 2 (4 Butirilsulfamoil fenil) 3-ciclopentil N (5 metoxi-tiazolo [5 4 b]piridin 2 il)propionamida
- 2 [4 (4 Cianometil piperazin-1 sulfonil) fenil]-3 ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin-2 il) propionamida
- 10 éster etílico de ácido 3 {4 [2 Ciclopentil 1-(5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonilamino}-propionico
- 3 Ciclopentil N-(5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin-2 il) 2 {4 [metil (1 metil 1H imidazol2 ilmetil)-sulfamoil] fenil}-propionamida
- 15 ácido 3 {4 [2 Ciclopentil-1 (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil) etil]bencensulfonilamino} propionico
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-il) 2 {4-[3 (4 metil piperazin 1 il) 3 oxo propilsulfamoil]-fenil}-propionamida
- 3 Ciclopentil 2 {4 [2 (4 hidroxí piperidin 1 il) etilsulfamoil] fenil} N
- 20 (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin-2 il) propionamida
- 2 [4 (4 Ciclobutil piperazin 1 sulfonil)-fenil]-3 ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 2 [4 (4 Alil piperazin 1 sulfonil) fenil]-3 ciclopentil N (5 metoxi-tiazolo[5 4 b]piridin2 il) propionamida
- 25 ácido (1 {4 [2 Ciclopentil 1-(5 metoxi-tiazolo[5 4-b]piridin-2-

- ilcarbamoil) etil]bencensulfonil} azetidín 3-ilamino) acético
- 3 Ciclopentil N-(5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (2-piperidin 1 ilmetil fenilsulfamoil) fenil] propionamida
- 3 Ciclopentil 2 {4 [4 (2 dimetilamino etil)-fenilsulfamoil] fenil} N (5-
5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 (4 propionilsulfamoil fenil)propionamida
- ácido [3 ({4-[2 Ciclopentil 1 (5 metoxi-tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoil)-etil]benzenesulfonilamino}-metil)-azetidín 1 il)-acético
- 10 3 Ciclopentil N (5 metoxi-tiazolo[5 4 b]piridin-2 il)-2 {4-[4 (2 2 2 trifluoro acetil)piperazin 1-sulfonil] fenil} propionamida
- 3 Ciclopentil 2 [4-(3 isopropilamino azetidín 1 sulfonil) fenil]-N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil 2 [4 (1 isopropil azetidín 3 ilsulfamoil) fenil] N (5
15 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil 2 {4 [(1 isopropil azetidín 3 ilmetil) sulfamoil] fenil} N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2-{4 [(oxazol 2 ilmetil) sulfamoil]fenil} propionamida
- 20 3 Ciclopentil 2 {4 [4-(2-metansulfonil etil)-piperazin 1 sulfonil]-fenil} N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2-il) propionamida
- 2 {4 [4 (3 Ciano propil) piperazin 1 sulfonil] fenil} 3 ciclopentil N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-il) 2-[4 (tetrahidro
25 piran 4 ilsulfamoil) fenil] propionamida

- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 {4 [1
(tetrahidro piran 4 il)azetidín 3 il sulfamoi] -fenil} -propionamida
éster ter butílico de ácido 4 {4-[2-Ciclopentil 1-(5 metoxi tiazolo[5 4
b]piridin 2 il carbamoi] etil] benzenesulfoni} 3 hidroximetil piperazin
5 1 carboxílico
éster ter butílico de ácido (S) 2 ter Butoxicarbonilamino-4 {4 [2
ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-il carbamoi] -etil]
bencensulfonilamino} butírico
ácido (S) 2 Amino 4 {4 [2 ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4
10 b]piridin 2 il carbamoi] etil] bencensulfonilamino} butírico
3 Ciclopentil 2 {4 [4 (2-imidazol 1-il etil) piperazin 1 sulfoni] fenil}
N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2-il) propionamida
3 Ciclopentil 2 [4 (2 hidroximetil piperazin-1-sulfoni] fenil] N (5
metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
15 ácido (4 {4 [2 Ciclopentil-1 (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2
il carbamoi] etil] bencensulfoni} piperazin 1 il) -acético
3 Ciclopentil-2 {4-[(2-metoxi etil) (1 metil-piperidin 4 il) sulfamoi]
fenil] N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
clorhidrato de 3 Ciclopentil 2 {4 [(2-metoxi-etil) piridin 2-il metil
20 sulfamoi] fenil} N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin-2 il) propionamida
3 Ciclopentil 2 {4 [(2 hidroxí etil) (1 metil piperidin 4 il) -sulfamoi]
fenil] N (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin-2 il) propionamida
2 [4 (4 Benzooxazol 2 il piperazin 1-sulfoni] fenil] 3 ciclopentil N
(5 metoxitiazolo[5 4-b]piridin 2-il) propionamida
25 3 Ciclopentil 2 [4 (furan 2 il metil-metil sulfamoi] -fenil] N (5 metoxi

tiazolo[5 4 b]piridin 2-il) propionamida

3 Ciclopentil 2 [4 (3 hidroxi 4 7 dihidro 5H isoxazolo[5 4-c]piridin 6
sulfonil) fenil] N(5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida

2 [4 ((S) 1 Benzil piperidin 3 il sulfamoil) fenil] 3 ciclopentil N (5
5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida

3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 {4 [4 (2 2 2
trifluoro etil)piperazin 1 sulfonil] fenil} propionamida

clorhidrato de éster etílico de ácido ({4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi
tiazolo[5 4 b]piridin-2 il carbamoil) etil] bencensulfonil}-piridin 2

10 ilmetil amino)-acético

clorhidrato de 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2
[4 (4 piridin 3 ilmetil piperazin 1-sulfonil) fenil] propionamida

clorhidrato de éster etílico de ácido 1 {4-[2 Ciclopentil 1 (5 metoxi
tiazolo[5 4 b]piridin 2 il carbamoil) etil] bencensulfonil} [1 4]

15 bipiperidinil 4 carboxílico

clorhidrato de ácido 1 {4 [2 Ciclopentil 1-(5 metoxi tiazolo[5 4
b]piridin 2 il carbamoil) etil] bencensulfonil} [1 4] bipiperidinil 4
carboxílico

3 Ciclopentil N-(5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-il) 2 {4 [2-(1 metil
20 pirrolidin 2-il) etil sulfamoil]-fenil} propionamida

ácido ({4 [2 Ciclopentil 1-(5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2
il carbamoil) etil] bencensulfonil} piridin 2 ilmetil-amino) acético

éster etílico de ácido 3 ({4 [2 Ciclopentil 1 (5 metoxi tiazolo[5 4
b]piridin 2 il carbamoil) etil] bencensulfonil} furan 2 ilmetil amino)

25 propionico

- 2 {4 [(2 Ciano etil) furan 2 ilmetil sulfamoi] fenil}-3-ciclopentil N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil 2 {4 [(3 metoxi propil) (1 metil-piperidin 4 il) sulfamoi] fenil} N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin-2 il) propionamida
- 5 3 Ciclopentil 2 {4 [(2 dietilamino etil) (1 metil piperidin-4 il) sulfamoi] fenil} N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida
- 3 Ciclopentil 2 {4 [(3 dietilamino-propil) (1-metil piperidin 4 il) sulfamoi] fenil} N (5 metoxi tiazolo[5 4-b]piridin 2 il) propionamida
- ácido 3 ({4 [2 Ciclopentil 1 (5-metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoi) etil]bencensulfonil} furan 2-ilmetil amino) propionico
- 10 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) 2 [4 (3 fenil-piperazin 1 sulfonil)fenil] propionamida
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi-tiazolo[5 4 b]piridin-2 il) 2 [4 (3 3 4 trimetil piperazin 1 sulfonil) fenil] propionamida
- 15 3 Ciclopentil 2 [4 (3 3 dimetil piperazin-1 sulfonil) fenil]-N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 il) propionamida 4-{4-[2 Ciclopentil 1 éster 1 ter butílico de ácido (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2 ilcarbamoi) etil]bencensulfonil}-piperazin 1 3 dicarboxílico
- 3 Ciclopentil N (5 metoxi tiazolo[5 4 b]piridin 2-il) 2-[4 (4 metil 3 fenil piperazin 1 sulfonil) fenil] propionamida y
- 20 3 Ciclopentil 2 [4 (2 5 diaza biciclo[2 2 1]heptan 2 sulfonil) fenil] N (5 metoxitiazolo[5 4 b]piridin 2 il)-propionamida
- o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- 25 33 Un método para la activación de la actividad de

glucocinasa en mamíferos el método comprende administrar a un mamífero con la necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1

34 - Un método para el tratamiento de condiciones asociadas con actividad de glucocinasa en mamíferos el método comprende administrar a un mamífero con la necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1

35 Un método de acuerdo con la reivindicación 34 en donde el método comprende administrar dicho compuesto en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti diabético un agente hipolipidémico un agente anti-obesidad y un agente anti hipertensor

36 Un método para el tratamiento de tolerancia dañada a glucosa diabetes de tipo 2 y obesidad el método comprende administrar a un mamífero con la necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1

37 Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables

38 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37 para el tratamiento de tolerancia daña a glucosa diabetes de tipo 2 y obesidad

39 Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la

reivindicación 1 en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti diabético agente hipolipídémico un agente anti obesidad o un agente anti hipertensor

40 Una composición farmacéutica de acuerdo con la
5 reivindicación 39 para el tratamiento de tolerancia dañada a glucosa diabetes de tipo 2 y obesidad

41 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37 ó 39 para utilizarse como un medicamento

42 El uso de una composición farmacéutica de acuerdo con
10 la reivindicación 37 ó 39 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de condiciones asociadas con actividad de glucocinasa

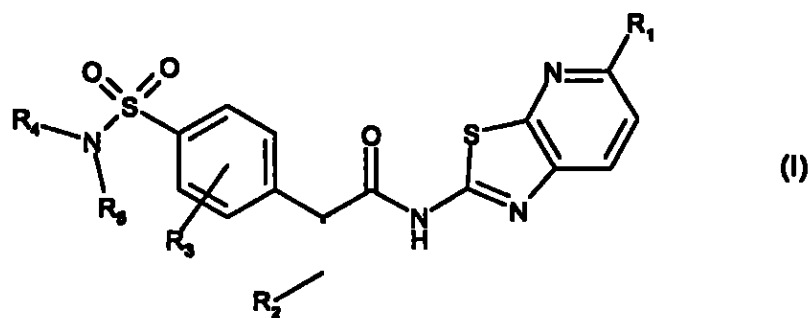
43 El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para el
15 tratamiento de condiciones asociadas con actividad de glucocinasa

44 El uso de acuerdo con la reivindicación 42 ó 43 en donde la condición asociada con actividad de glucocinasa se selecciona de tolerancia daña a glucosa diabetes de tipo 2 y obesidad

45 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para
20 utilizarse como un medicamento

RESUMEN

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) los cuales son activadores de la actividad de glucocinasa y de esta manera pueden ser empleados como agentes terapéuticos para el tratamiento de condiciones mediadas por glucocinasa. Por consiguiente los compuestos de la fórmula (I) pueden ser empleados para la prevención y el tratamiento de tolerancia dañada a glucosa diabetes de Tipo 2 y obesidad.





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 08-088541-00000-0000
Fec 2006-09-28 16:55:29 Dep 2020 NUECREACIONES
Tr. 11 PATENTE/IN
Eje 379 FASENACIONALI
M. 11 PATENTE/IN F. 11 PATENTE/IN

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()	()
Descripción de la invención	()	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica del Esquema Trazado	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fernando B

Fecha

29-Sep-6

OLARTE RAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

202 296
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Red-08-098541-00000-0000
Feb 2006-09-29 16:36:09 Dep 2020 INIECRA
TRI-11-RATENTENII
En 579 FARENACIONAL
En 411 PRESENTACION Form 274

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE

02-211-06

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre NOVARTIS AG

Dirección Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel,
Suiza

Nacionalidad o Domicilio SUIZA

Lugar de Constitución SUIZA

Teléfono

Fax

E-mail

IDENTIFICACIÓN

CC

☐

NIT

☐

CE

☐

Otro

☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre CARLOS R. OLARTE

Dirección World Trade Center Torre A,
Calle 100 No 8A-37 Piso 10

Teléfono 601 7700 Fax 601-7799

E-mail office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

CC

☒

NIT

☐

CE

☐

Otro

☐

Cual

Número 79782747Bta
TP 74 295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre VER PAGINA ADJUNTA

Dirección VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP2005/003456

Fecha Abril 1, 2005

Publicación Internacional No WO 2005/095418

Fecha Octubre 13, 2005

6

Título (54) DERIVADOS DE SULFONAMIDA-TIAZOLPIRIDINA COMO
ACTIVADORES DE GLUCOCINASA UTILES EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES DE
TIPO 2

Clasificación Internacional (51) C07D 513/04, A61K 31/429

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) Pais de Origen

US

(32) Fecha

Abril 2, 2004

(31) Numero de Solicitud

60/559 184

9

Comprobante de pago No 06 - 74,977

Fecha Septiembre 28, 2006

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/003456

GREGORY RAYMOND BEBERNITZ

24 Lanes End, Stow, MA 01775

Estados Unidos de America

Nacionalidad Estadounidense

RAMESH CHANDRA GUPTA

2 Sarathi Apt, Opp Gurudwara,

Kalyan Nagar Maninagar, Ahmedabad 380008

India

Nacionalidad India

VIKRANT VIJAYKUMAR JAGTAP

Sector 3A Plot No 44/1,

Gandhinagar 382007,

India

Nacionalidad India

APPAJI BABURAO MANDHARE

26, Ambika Bhavan, Behind Uma Traders,

Paldi Char Rasta, Ahmedabad 380007

India

Nacionalidad India

DAVINDER TULI

431/2 Sector 6A

Gandhinagar 382007

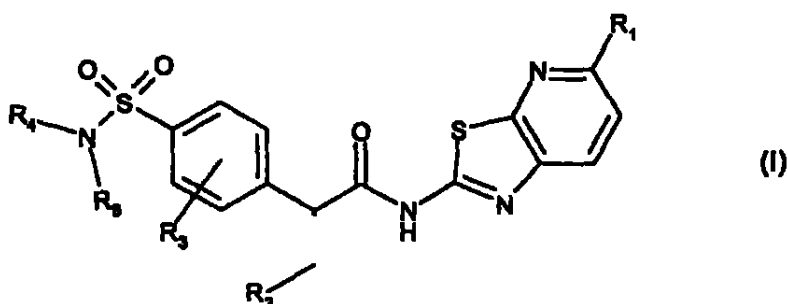
India

Nacionalidad India

Revised List
ALMA VETTER

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la fórmula



en donde

R_1 es hidrógeno halógeno ciano nitro alquilo opcionalmente sustituido alcoxi alquiltio alquiltiono sulfonilo carboxi carbamoilo sulfamoilo o amino opcionalmente sustituido

R_2 es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o heterociclilo de 3 a 6 átomos de carbono

R_3 es hidrógeno halógeno ciano alquilo inferior o alcoxi inferior

R_4 es hidrógeno alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo o

R_5 es $-(CR_6R_7)_m$ W- R_8 en donde

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo o

R_6 y R_7 combinados son alquileno que junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros

m es cero o un entero de 1 a 5

W es NR_5 en donde

R_5 es hidrógeno alquilo opcionalmente sustituido o heterociclilo

R_5 es $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{10}$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ en donde

R_{10} es alquilo opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo heteroarilo analquilo o heteroaralquilo

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior o

R_{11} y R_{10} combinados son alquileno junto con el átomo de carbono a los cuales están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros o

W está ausente

R_5 es hidrógeno alquilo de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido cicloalquilo arilo o heterociclilo o

R_5 y R_6 combinados son alquileno que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros o

R_5 y R_4 combinados son alquileno que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros o

R_5 y R_4 tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo fusionado, en puente o bicíclico espiral de 6 a 12 miembros el cual puede estar opcionalmente sustituido o puede contener de 1 a 3 átomos heterogéneos distintos seleccionados de oxígeno nitrógeno y azufre

o un enantiómero del mismo o una mezcla enantiomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No	06 98541
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/003456
	Fecha inicio fase nacional	02/11/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No	13585

Como resultado del examen de forma realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio se le comunica que

1 Si fuere el caso el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art 36 2 b) del tratado PCT

2 La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k) Decisión 486

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486 se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio complete los requisitos anteriormente enunciados En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5 2, literal e) del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No 10 de 2001

ALIX CARMENZA CUSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
salvado 24 NOV 2006