

Señor Director

**División de Nuevas Creaciones**

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 10-154094- -00007-0000**

Fecha: 2013-06-06 15:28:15

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 23

Re.: Expediente **No. 10 154094**

Solicitud de Patente de invención para: **“COMPUESTOS DE PIRAZOL  
ACETAMIDA N-SUSTITUIDA COMO ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA”**

Solicitante: **TAKEDA CALIFORNIA, INC.**

## **RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO**

Yo, **Margarita Castellanos Abondano**, identificada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio **No.4045** notificado por fijación en lista del 5 de marzo de 2013 en los siguientes términos:

### *De la solicitud de patente*

Su Despacho enuncia lo siguiente:

- “El objeto de la reivindicación 54, que se refiere a un método de tratamiento, no es patentable”.
- “El uso de las reivindicaciones 55-66 no es patentable”.
- “La reivindicación 1 no es concisa porque presenta una excesiva complejidad, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger”.

- “Se sugiere al solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido probados”.
- “En la reivindicación 1, si bien es cierto que para la persona del oficio versada en la materia el término solvato es conocido, no se evidencia en la descripción que estos puedan llegar a formarse. Además, el término prodroga no permite delimitar el alcance de la invención puesto que no se definen las posibles estructuras químicas que pueden llegar a formarse, lo que da origen a un número indefinido de compuestos”.
- “Las reivindicaciones 52 y 53 no son claras ya que tal como se encuentran redactadas no se evidencian las características esenciales del kit y del artículo de fabricación que se pretende reclamar”.

Con el fin de atender las observaciones formuladas a este respecto, y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 24 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas de la siguiente manera:

- Se ha redactado nuevamente el pliego reivindicatorio, teniendo en cuenta las observaciones del Examinador, con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y el alcance de la misma.
- En particular, se ha limitado significativamente el alcance de la presente invención a aquellos compuestos que se encuentra debidamente soportados en la descripción originalmente presentada, como se muestra a continuación:

| Reivindicación | Sustento en solicitud original                                                                                                                                                            |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1              | Formula: reivindicación 1<br>R <sub>1</sub> : [0168] (heteroaril, including tiazolil, pirazinil, pirazolil, piridil);<br>[0062] (grupos heteroaril incluyendo pirimidinil y piridazinil); |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>compuestos 124, 126 (pirimidina); compuesto 116 (piridazina); compuestos 1-3, 24-26, 30 (tiazolo[5,4-b]piridinil)</p> <p>R<sub>2</sub>: reivindicación 26</p> <p>R<sub>3</sub>: reivindicación 27</p> <p>R<sub>4</sub>: reivindicación 32</p> <p>R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>: reivindicación 33 (R<sub>5</sub>); reivindicación 34, 35 (R<sub>6</sub>);<br/>reivindicación 5-8, [0218] (R<sub>5</sub>+R<sub>6</sub>=fenil o piridil)</p> <p>R<sub>7</sub>: reivindicación 36, 37</p> <p>R<sub>8</sub>: reivindicación 6, 40, 42, [0220]</p> <p>L: reivindicación 31</p> <p>L<sub>1</sub>: reivindicación 47 (-SO<sub>2</sub>-); [0209], [0215], [0221] (R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>=L<sub>1</sub>-R<sub>22</sub>), [0210], [0216], [0223] (L<sub>1</sub>=-CO-) y [0211], [0217], [0224] (L<sub>1</sub>=-NH-SO<sub>2</sub>-); [0247], [0251], (L<sub>1</sub>=-C(O)NH-); [0246] (L<sub>1</sub> = -O-)</p> <p>R<sub>14</sub>: reivindicación 3; [0234] (carboxamida, alquilo(C<sub>1-5</sub>)alquilo, halo); [0236] (ciano, -OR<sub>22</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>22</sub>)</p> <p>R<sub>18</sub>: reivindicación 2 y [0259] (p=0)</p> <p>R<sub>22</sub>: reivindicación 1; [0244]; [0088](sustituido o no sustituido)</p> |
| 2  | Reivindicación 5-8, [0218] (R <sub>5</sub> +R <sub>6</sub> =fenil o piridil); reivindicación 6, 40, 42,[0220] (sustituyente R <sub>8</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 3  | Reivindicación 6 (formula); [0257] (n'=0, 1 o 2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 4  | Reivindicación 7 (formula); [0256] (n=0, 1 o 2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 5  | Reivindicación 8 (formula); [0257] (n'=0, 1 o 2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 6  | Reivindicación 22 (R <sub>14</sub> definido en reivindicación 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 7  | [0173] (R <sub>14</sub> consistente con reivindicación 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 8  | [0175] (R <sub>14</sub> consistente con reivindicación 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 9  | Reivindicación 33 (R <sub>5</sub> consistente con reivindicación 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 10 | Reivindicación 34 (R <sub>6</sub> consistente con reivindicación 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 11 | Reivindicación 35 (R <sub>6</sub> consistente con reivindicación 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 12 | Reivindicación 36 (R <sub>7</sub> consistente con reivindicación 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 13 | Reivindicación 37 (R <sub>7</sub> consistente con reivindicación 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 14 | Reivindicación 40 (R <sub>8</sub> consistente con reivindicación 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 15 | Reivindicación 41 (R <sub>8</sub> consistente con reivindicación 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 16 | Reivindicación 42 (R <sub>8</sub> consistente con reivindicación 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 17 | Reivindicación 44 (R <sub>8</sub> consistente con reivindicación 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18 | Reivindicación 45 (R <sub>22</sub> consistente con reivindicación 1)                                                                                                                                                                                               |
| 19 | Reivindicación 46                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 20 | Reivindicación 49                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 21 | Reivindicación 50                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 22 | Compuestos 1-5, 8-10, 12-32, 37, 40-49, 52, 53, 58-60, 63-69, 72, 76, 77, 80-112, 115-130, 132-139, 141-147, 149-152, 154, 155, 157-166, y 170-172; estructuras de compuestos 22 y 23 se muestran en el esquema de la página 263-264 de la solicitud internacional |
| 23 | Reivindicación 51                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 24 | Reivindicación 54                                                                                                                                                                                                                                                  |

De modo que, el nuevo pliego reivindicatorio limita las definiciones de los radicales R1, R2, R3, R5, R6, R7, y L de forma clara y concisa y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

- Asimismo, se han eliminado las expresiones “polimorfo”, “solvato” y “prodroga” y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto también se debe tener por superada.
- Adicionalmente, las reivindicaciones 52, 53 y 55-66 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio.
- Además, se presenta un nuevo pliego descriptivo en el cual se han corregido errores tipográficos en el nombre químico de los compuestos 22 y 23 y la estructura del compuesto No.113 de conformidad con las estructuras incluidas en las páginas 263-264 y el nombre químico de la página 305. Por lo tanto, se presenta anexo al presente memorial las páginas 263-264 y 305 del pliego descriptivo originalmente presentado.

Así entonces, teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones y las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio, las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas.

#### Nivel inventivo

Su Despacho concluye que el documento WO2007143434 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente solicitud de patente y enuncia lo siguiente:

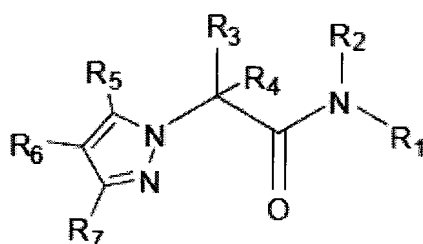
- “La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en la posible sustitución –L-R18”.
- “Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de la reivindicación 1 reclamados en esta solicitud, ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con los compuestos del estado de la técnica cercano”.
- “La persona del oficio normalmente versada en la materia habría podido modificar los sustituyentes del radical anteriormente señalado (R18) como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud. Por lo cual se considera obvia”.

En cuanto a las objeciones del examinador deseamos poner de presente lo siguiente:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

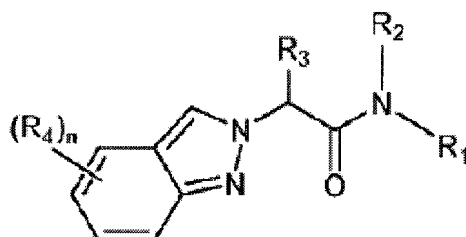
**“Artículo 18.-** *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.*

El nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud se refiere a compuestos de fórmula (I) que son novedosos e inventivos frente al estado de la técnica:



En donde R5 y R6, pero no R7, pueden formar un anillo fenil o piridil. En contraste, todos los compuestos de D1 requieren que R6 y R7 formen un anillo y por lo tanto, los compuestos de D1 no se encuentran incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Adicionalmente, los compuestos del nuevo pliego reivindicatorio son inventivos por cuanto presentan diferencias estructurales significativas frente a los compuestos descritos en D1. En efecto, D1 se refiere a acetamidas (2H-indazol-2-il) con la siguiente fórmula 2:



Y a análogos de (2H-(4, 5, 6 o 7)-azaindazol-2-yl) acetamidas (Ver reivindicaciones 5-9 de D1).

En la presente solicitud, los compuestos reivindicados incluyen grupos acetamida unidos al átomo N1 de un grupo indazol o azaindazol. En contraste, los compuestos de D1 incluyen un grupo acetamida unido al átomo N2 de un grupo indazol o azaindazol.

No existe enseñanza o sugerencia alguna en D1 que motive a una persona versada en la materia a modificar la unión entre los dos grupos funcionales. Dicho cambio alteraría de forma significativamente el arreglo geométrico del grupo acetamida y sus sustituyentes R1, R2 y R3 con respecto a R4 y los grupos indazol e azaindazol de los compuestos de D1. Adicionalmente, las reivindicaciones de la presente solicitud requieren que R3 sea tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil (i.e. R3 es -L-R18, L es -CH2-, y R18 es tetrahidro-2H-piran-4-il).

Aunque D1 indica que R3 puede ser "hetero(C3-12)cicloalquil(C1-5)alquil," este radical específico es seleccionado de una lista indeterminada de posibles sustituyentes y los ejemplos de D1 no describen compuestos en los cuales R3 no sea ciclohexilmetil o isobutil. Por lo tanto, una persona versada en la materia no se vería motivada a elegir dicho radical específico a partir de la gran lista de posibles sustituyentes revelada en D1.

Así entonces, teniendo en cuenta que las enseñanzas de la anterioridad D1 citada por su Despacho no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la materia de invención acá reivindicado toda vez que no enseñan ni sugieren como un todo las características técnicas esenciales de la misma, es claro que a partir de dicho documento no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente la presente invención.

Dado que la presente solicitud cumple con las disposiciones de los artículos 30 y 18 de la Decisión 486, respetuosamente solicito a ese Despacho que se proceda con la concesión de la presente solicitud.

Anexos

Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 24 reivindicaciones.

Nuevo capítulo descriptivo

Señor Director,

  
Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. 39.779.654 de Usaquén

T.P.A. No. 70.819 de C.S.J.

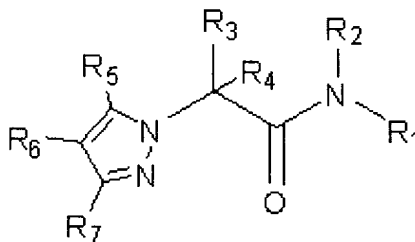
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.

Tel.: 7560770

Bogotá D.C. 06 JUN. 2013

## REIVINDICACIONES

1.-Un compuesto que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste de tiazolil, pirazinil, pirazolil, piridil, pirimidinil, piridizinil y tiazol [5,4-b] piridinil, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos R<sub>14</sub>;

R<sub>2</sub> es hidrógeno;

R<sub>3</sub> es -L-R<sub>18</sub>;

R<sub>4</sub> es hidrógeno;

R<sub>5</sub> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo y alquilo (C1-10),

R<sub>6</sub> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo (C1-10) y -L<sub>1</sub>-R<sub>22</sub>;

o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> junto con los átomos a los cuales se encuentran unidos forman un anillo fenil o piridil, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos R<sub>8</sub>;

R<sub>7</sub> se selecciona del grupo integrado por hidrógeno, halo, alquilo (C1-10) y -L<sub>1</sub>-R<sub>22</sub>;

L es -CH<sub>2</sub>-

L<sub>1</sub> es independientemente seleccionado de un grupo que consiste en -O-, -CO-, -

CONH-, -SO<sub>2</sub>-, y -NHSO<sub>2</sub>,

Cada R<sub>8</sub> es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo (C1-10), alcoxi (C1-6), y L1-R22;

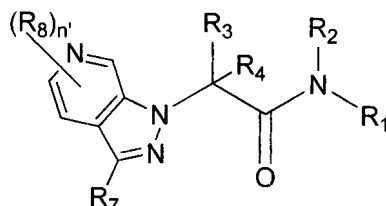
Cada R14 es independientemente seleccionada del grupo que consiste de halo, ciano, carboxamida, alquilo (C1-10) y L1-R22,

R<sub>18</sub> es tetrahidro-2H-piran-4-il; y

Cada R<sub>22</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo (C1-10), cicloalquilo (C3-12), y fenilo, en donde los grupos alquilo (C1-10) y fenilo son cada uno opcionalmente sustituidos a través de valencias disponibles con uno o más sustituyentes halo.

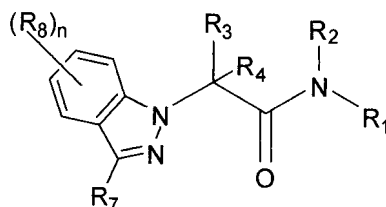
2- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> junto con los átomos a los cuales se encuentran unidos forman un anillo fenil o piridil, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos R<sub>8</sub>.

3- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:



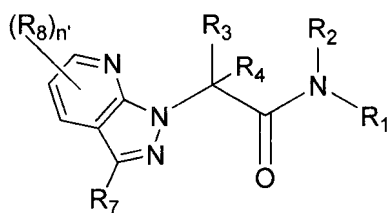
O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n' se selecciona del grupo integrado por 0, 1 y 2.

4- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:



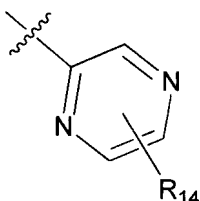
O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n se selecciona del grupo integrado por 0, 1 y 2.

5-El compuesto de acuerdo con la reivindicación de formula:

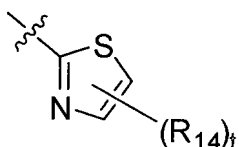


O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $n'$  se selecciona del grupo integrado por 0, 1 y 2.

6- El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde  $R_1$  tiene la formula:

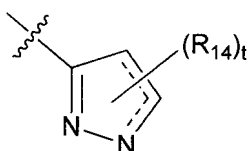


7- El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde  $R_1$  tiene la formula:



Y  $t$  se selecciona del grupo que consiste de 0, 1 y 2.

8- El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde  $R_1$  tiene la formula:



Y  $t$  se selecciona del grupo que consiste de 0, 1 y 2.

9- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde  $R_5$  se selecciona del grupo integrado por hidrógeno, halo y un alquilo (C1-3).

10- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde  $R_6$  se selecciona del grupo integrado por hidrógeno, halo, un alquilo (C1-3); un alquilo (C1-3)-sulfonilo y

un cicloalquilo (C3-6)-sulfonilo.

**11-** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde  $R_6$  es  $-L_1-R_{22}$ .

**12-** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde  $R_7$  se selecciona del grupo integrado por hidrógeno, halo y un alquilo (C1-3).

**13-** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde  $R_7$  es  $-L_1-R_{22}$ .

**14-** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde cada  $R_8$  se selecciona independientemente del grupo integrado por halo, un alquilo (C1-3), alquilo (C1-3)-sulfonilo y un cicloalquilo (C3-12)-sulfonilo.

**15-** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde cada  $R_8$  se selecciona independientemente del grupo integrado por metilsulfonilo, ciclopropilsulfonilo y ciclopentilsulfonilo.

**16-** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde  $R_8$  es  $-L_1-R_{22}$ .

**17-** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde  $R_8$  es un ciclopropilsulfonilo.

**18-** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde cada  $R_{22}$  se selecciona independientemente del grupo integrado por un alquilo (C1-5) y un cicloalquilo (C3-6).

**19-** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde  $R_{22}$  es ciclopropilo.

**20-** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde  $L_1$  es  $-SO_2-$ .

**21-** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde

el compuesto está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

**22.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es seleccionado del grupo de compuestos que consiste de:

- 2-(3-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-N-(5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;
- (S)-2-(3-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-N-(5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;
- (R)-2-(3-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-N-(5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;
- N-(5-clorotiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;
- N-(5-clorotiazol-2-il)-2-(4-(ciclopentilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;
- 4-cloro-1-(1-(5-clorotiazol-2-ilamino)-1-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propan-2-il)-N-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N-(5-clorotiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropanosulfonamida)-1H-pirazol-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;
- N-(5-clorotiazol-2-il)-2-(5-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;
- 2-(4-(ciclopropilsulfonil)-6-(difluorometoxi)-1H-indazol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;
- 2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;
- 6-(2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida)nicotinamida;
- 2-(4-(ciclopropilsulfonil)-5-metoxi-1H-indazol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;
- 2-(6-amino-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;
- 2-(6-ciano-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;
- 2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

Acido 4-(ciclopropilsulfonil)-1-(1-(5-fluorotiazol-2-ilamino)-1-oxo-3-(  
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)propan-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico ;  
 2-(5-cloro-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(  
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 2-(7-cloro-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(  
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-N-(5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-(  
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-N-(5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-(  
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (S)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-N-(5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-(  
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 2-(4-(ciclopropilsulfonil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(  
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)  
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 2-(4-(4-clorofenilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)  
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 2-(4-(4-clorofenilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-N-(5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-(  
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(  
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (S)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(  
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 2-(4-(ciclopentilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)  
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (R)-N-(5-clorotiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-3-(  
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 N-(5-fluorotiazol-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)  
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (S)-N-(5-clorotiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-3-(  
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (R)-2-(4-(ciclopentilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(  
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

(S)-2-(4-(ciclopentilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 N-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (R)-N-(5-clorotiazol-2-il)-2-(5-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (S)-N-(5-clorotiazol-2-il)-2-(5-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 2-(4-(tert-butilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (R)-2-(4-(tert-butilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (S)-2-(4-(tert-butilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (R)-N-(5-clorotiazol-2-il)-2-(4-(ciclopentilsulfonil)-1H-pirazol-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 N-(5-clorotiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 N-(5-clorotiazol-2-il)-2-(6-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (R)-N-(5-clorotiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (S)-N-(5-clorotiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 N-(5-clorotiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-6-fluoro-1H-indazol-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

(S)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 2-(4-(ciclopropilsulfonil)-6-metoxi-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (S)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 2-(4-(ciclopropilsulfonil)-5-metoxi-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-5-metoxi-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (S)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-5-metoxi-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 2-(4-(ciclopropilsulfonil)-6-metoxi-1H-indazol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (S)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 N-(3-cianopiridin-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 2-(4-(ciclopropilsulfonil)-5-(difluorometoxi)-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (S)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 (R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 2-(4-(ciclopropilsulfonil)-5-metoxi-1H-indazol-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
 2-(4-(ciclopropilsulfonil)-6-metoxi-1H-indazol-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

(R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-5-metoxi-1H-indazol-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

(S)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-5-metoxi-1H-indazol-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(6-amino-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

(S)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

(R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(6-ciano-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(6-cloro-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(6-cloro-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-6-fluoro-1H-indazol-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-6-fluoro-1H-indazol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

(S)-2-(6-ciano-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

(R)-2-(6-ciano-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

(S)-6-(2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida)nicotinamida;

(R)-6-(2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida)nicotinamida;

(S)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-5-metoxi-1H-indazol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

(R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-5-metoxi-1H-indazol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

(R)-2-(6-amino-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

(S)-2-(6-amino-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-6-fluoro-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(6-metilpyridazin-3-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

6-(2-(4-(ciclopropilsulfonil)-6-fluoro-1H-indazol-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida)nicotinamida;

(R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

(S)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(6-ciano-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(6-cloro-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-6-metil-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

(S)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-6-fluoro-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(pirimidin-4-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

N-(5-cianotiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

N-(5-cianopirimidin-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

(S)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-6-metoxi-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida;

(R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-6-metoxi-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

(R)-2-(6-ciano-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

(S)-2-(6-ciano-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

N-(5-cianopiridin-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

(S)-N-(5-cianotiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

(R)-N-(5-cianotiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

(S)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

(R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

(S)-2-(6-cloro-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(6-amino-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-6-(difluorometoxi)-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

(R)-2-(6-cloro-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(6-fluoropiridin-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-5-fluoro-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(5-bromo-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-5-fluoro-1H-indazol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-5-fluoro-1H-indazol-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-5-fluoro-1H-indazol-1-il)-N-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-5-metil-1H-indazol-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(4-(ciclopropilsulfonil)-5-metil-1H-indazol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

(S)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

(R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

(R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

(S)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

(R)-2-(6-amino-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

(S)-2-(6-amino-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

(S)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-5-fluoro-1H-indazol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

(R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-5-fluoro-1H-indazol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

2-(6-amino-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;

(S)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida;  
(R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-(pirazin-2-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida; y una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos mencionados.

**23-** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-22, y uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico.

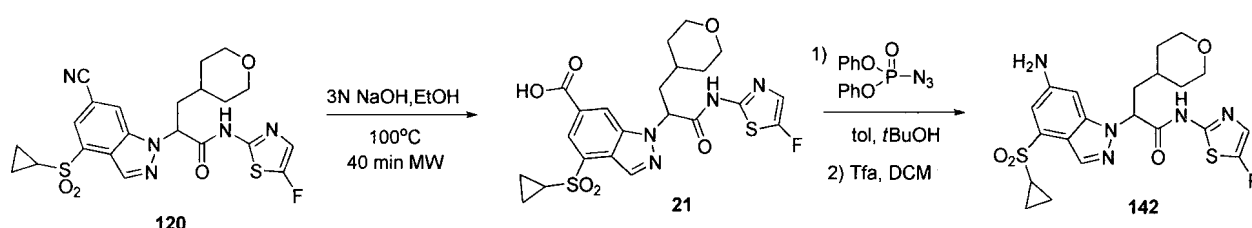
**24-** Un método para activar glucoquinasa que comprende poner en contacto glucoquinasa con un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-22.

1 H) 9,68 (s, 1 H).

[00490] El compuesto **20** se obtuvo en forma de una base libre después de la purificación utilizando HPLC prep. (Waters System: Columna es Phenomenex C18, 5  $\mu$ , 150X50 mm, fase móvil A: 10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  en  $\text{H}_2\text{O}$  y fase móvil B es 10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  en 80% de acetonitrilo, gradiente de solvente es 30-35% B).

[00491] El compuesto **20** se sometió a separación quiral sobre un instrumento Berger SFC utilizando medio Chiralpak AD-H que eluye con 40% de MeOH para dar los compuestos **171** y **172**.

- 10 **Compuesto 21:** ácido 4-(ciclopropilsulfonil)-1-(1-(5-fluorotiazol-2-ilamino)-1-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propan-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico



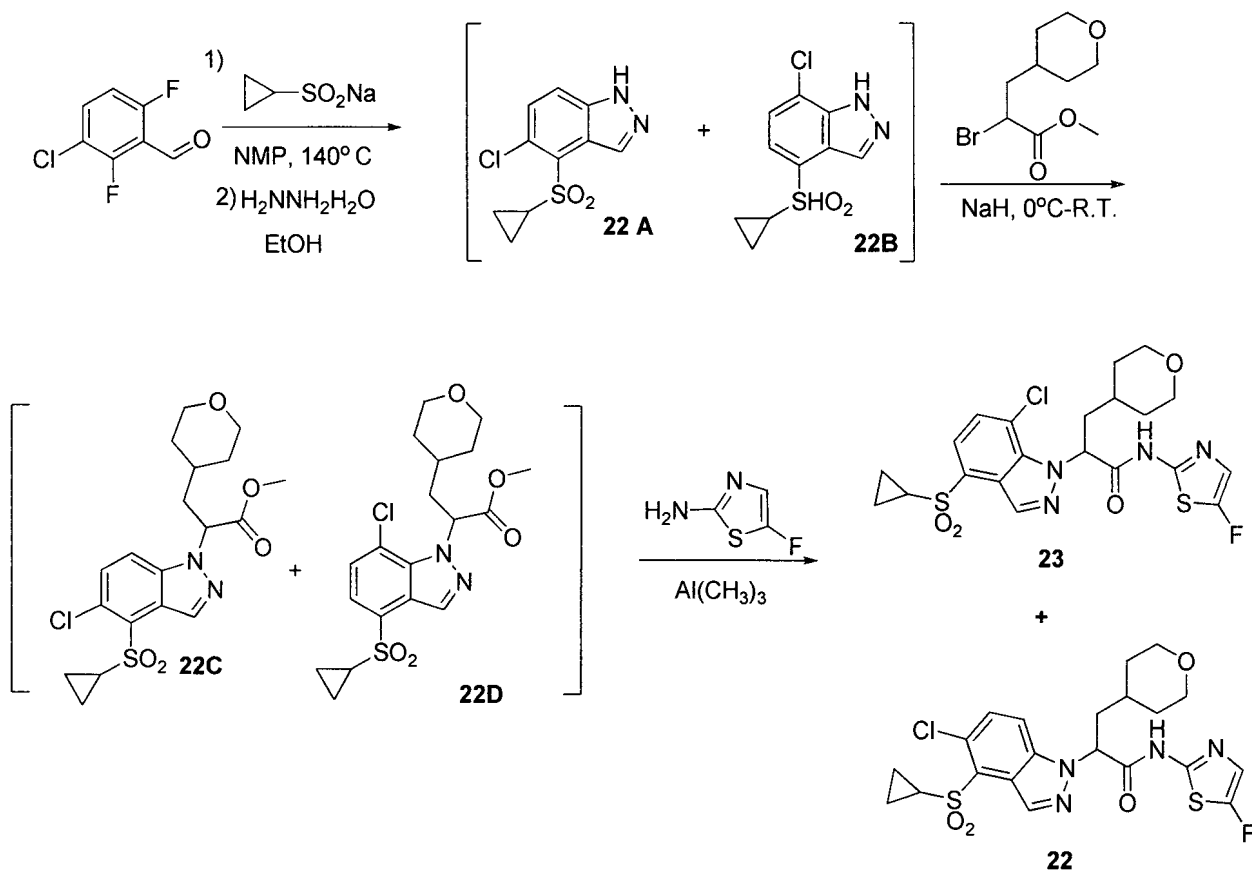
- 15 [00492] Una solución de 2-(6-ciano-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida **120** (0,06g, 0,11 mmol) en EtOH (5ml) se agregó a un frasco para microondas seguido de NaOH 3N (1ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 40 min. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se dividió entre HCl 1N y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  para dar el ácido carboxílico **21** bruto. [M+H] calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}_2$  523,1, experimental 523,3.

- 20 [00493] Se combinaron ácido 4-(ciclopropilsulfonil)-1-(1-(5-fluorotiazol-2-ilamino)-1-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propan-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico **21** (0,1g, 0,19 mmol), difenil fosforazidato (0,05g, 0,19 mmol), trietilamina (0,03g, 0,3 mmol), y tBuOH (0,016g, 0,21 mmol) en tolueno (10 ml) y se refluxaron durante 2h. El solvente se eliminó y el residuo se trató con TFA/ DCM (1/1) durante 15 min. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó utilizando HPLC prep. (Waters System: Columna es Phenomenex C18, 5  $\mu$ , 150X50 mm, fase móvil A: 0,05% TFA en  $\text{H}_2\text{O}$  y fase móvil B es 0,035% TFA en acetonitrilo) para dar el **compuesto 142** as en forma de un sólido color marrón rojizo (50 mg); [M+H] calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}_2$  494,1, experimental 494,4

- 30 **Compuesto 22 :** 2-(5-cloro-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanamida

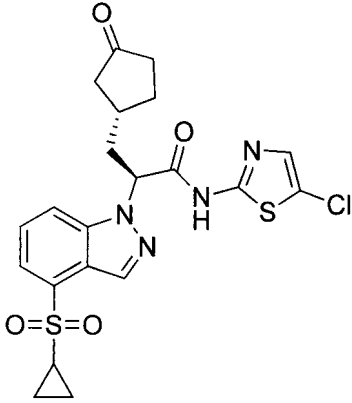
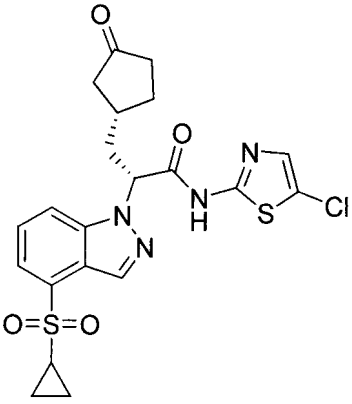
**Compuesto 23:** 2-(7-cloro-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-3-

(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanamida



[00494] Se combinaron 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído (0,22 g, 1,23 mmol) y  
 5 ciclopropansulfonato de sodio (0,19 g, 1,35 mmol) en NMP (3 ml) y se calentó a  $140^\circ\text{C}$   
 durante 0,5h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó utilizando HPLC  
 para dar una mezcla de 5-cloro-4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol **22A** y 7-cloro-4-  
 (ciclopropilsulfonil)-1H-indazol **22B** en forma de un sólido color blanco (0,14g);  $[\text{M}+\text{H}]$   
 calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$  257,0, experimental 257,1. El análisis  $^1\text{HMRN}$  confirmó la  
 10 mezcla de regioisómeros en una relación 1:1 aproximada.

[00495] La mezcla de **22A** y **22B** (0,14g, 0,54mmol) se disolvió en DMF (4 ml) y la  
 solución se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se agregó NaH (0,02 g, 0,65 mmol) y, cuando la reacción  
 bajó, se agregó 2-bromo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanoato de metilo (0,20, 0,81  
 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se entibió a continuación hasta  
 15 temperatura ambiente y se agitó durante 1h. La reacción se templó con un pequeño  
 volumen de MeOH y se concentró al vacío. El residuo se dividió en porciones entre  
 EtOAc y HCl 1N. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se purificó por  
 cromatografía de columna flash para dar los compuestos **22C** y **22D** en forma de un  
 aceite transparente (0,41g);  $[\text{M}+\text{H}]$  calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$  427,1, experimental 427,3.  
 20 La mezcla de isómeros se utilizó como estaba en el próximo paso.

| Ej. | Estructura                                                                                                                                                                                           | Método             | LCMS                                                                                                                                                   | Datos de RMN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 113 |  <p>(S)-N-(5-clorotiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-3-(R)-3-oxociclopentil)propanamida</p>   | ver<br>Comp.<br>11 | [M+H] <sup>+</sup> calc.<br>para<br>C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>4</sub><br>O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> 493,1,<br>experimenta<br>l 493,2 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 114 |  <p>(R)-N-(5-clorotiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-1H-indazol-1-il)-3-(R)-3-oxociclopentil)propanamida</p> | ver<br>Comp.<br>11 | [M+H] <sup>+</sup> calc.<br>para<br>C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>4</sub><br>O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> 493,1,<br>experimenta<br>l 493,2 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 0,94 - 1,13 (m, 2 H) 1,18 - 1,38 (m, 3 H) 1,55 - 1,74 (m, 3 H) 1,75 - 2,04 (m, 3 H) 2,21 - 2,41 (m, 1 H) 2,49 - 2,72 (m, 1 H) 2,73 - 2,89 (m, 1 H) 5,56 - 5,80 (m, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,64 (dd, <i>J</i> =8,59, 7,33 Hz, 1 H) 7,75 (d, <i>J</i> =7,07 Hz, 1 H) 8,07 (dd, <i>J</i> =8,59, 3,03 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) |