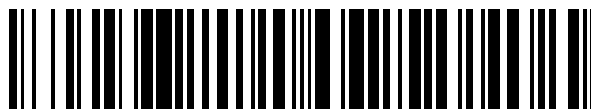


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 918 924**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01) A61P 17/00	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01) A61P 19/00	(2006.01)
C07D 417/04	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
A61K 31/4162	(2006.01) A61P 27/00	(2006.01)
A61K 31/425	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61P 5/00	(2006.01)	
A61P 9/00	(2006.01)	
A61P 11/00	(2006.01)	
A61P 13/00	(2006.01)	
A61P 15/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2016 PCT/US2016/024840**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16160881**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2016 E 16715730 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2022 EP 3277673**

54 Título: **Inhibidores de TGF- β**

30 Prioridad:

01.04.2015 US 201562141511 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.07.2022

73 Titular/es:

**RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1180 Veterans Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**GELMAN, MARINA;
KINSELLA, TODD;
BHAMIDIPATI, SOMASEKHAR;
DARWISH, IHAB;
SINGH, RAJINDER y
YU, JIAXIN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 918 924 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de TGF- β

5 Antecedentes de la divulgación

Campo de invención

10 La presente invención se refiere al campo de compuestos, composiciones farmacéuticas que los comprenden y a los compuestos y las composiciones para su uso en terapia. La presente invención se refiere más particularmente al campo de los compuestos de pirazol y composiciones farmacéuticas de los mismos. Los compuestos de la invención pueden usarse para inhibir la señalización del receptor de TGF- β .

15 Antecedentes técnicos

El factor 8 de crecimiento y diferenciación (GDF-8), también conocido como miostatina, y el TGF- β 1 son miembros de la superfamilia del factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β) de factores de crecimiento estructuralmente relacionados, todos los cuales poseen propiedades reguladoras del crecimiento y morfogenéticas fisiológicamente importantes (Kingsley et al. (1994) Genes Dev., 8: 133-46; Hoodless et al. (1998) Curr. Topics Microbiol. Immunol., 228: 235-72). Por ejemplo, la activación de la señalización de TGF- β 1 y la expansión de la matriz extracelular contribuyen de forma temprana y persistente al desarrollo y la progresión de trastornos fibróticos, tales como los involucrados en enfermedad renal crónica y enfermedad vascular. Border W. A., et al, N. Engl. J. Med., 1994; 331(19), 1286-92. El GDF-8 es un regulador negativo de la masa muscular esquelética. Por ejemplo, el GDF-8 se expresa altamente en el músculo esquelético adulto y en desarrollo. La mutación nula de GDF-8 en ratones transgénicos se caracteriza por una marcada hipertrofia e hiperplasia del músculo esquelético (McPherron et al. (1997) Nature, 387: 83-90). Aumentos similares en la masa del músculo esquelético son evidentes en mutaciones naturales de GDF-8 en ganado vacuno. (Ashmore et al. (1974) Growth, 38: 501-507; Swatland y Kieffer (1994) J. Anim. Sci., 38: 752-757; McPherron y Lee (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 12457-12461; y Kambadur et al. (1997) Genome Res., 7: 910-915). Debido a que el GDF-8 se expresa en músculos tanto adultos como en desarrollo, no está claro si regula la masa muscular durante el desarrollo o en adultos. Estudios recientes también han demostrado que la atrofia muscular progresiva asociada con la infección por VIH en seres humanos viene acompañada de aumentos en la expresión de la proteína GDF-8 (González-Cadavid et al. (1998) PNAS, 95: 14938-43). Además, el GDF-8 puede modular la producción de enzimas específicas del músculo (por ejemplo, creatina quinasa) y modular la proliferación de células de mioblastos (documento WO 00/43781).

Varios trastornos humanos y animales están asociados con la pérdida o el deterioro funcional del tejido muscular, que incluye distrofia muscular, atrofia muscular, enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, síndrome de atrofia muscular progresiva, sarcopenia y caquexia. Hasta la fecha, existen muy pocas terapias fiables o eficaces para estos trastornos. Sin embargo, los terribles síntomas asociados a estos trastornos pueden reducirse sustancialmente empleando terapias que aumentan la cantidad de tejido muscular en pacientes que padecen los trastornos. Si bien no curan las afecciones, dichas terapias mejorarían significativamente la calidad de vida de estos pacientes y podrían mejorar algunos de los efectos de estas enfermedades.

Además de sus propiedades reguladoras del crecimiento y morfogenéticas en el músculo esquelético, el GDF-8 también puede estar involucrado en una serie de otros procesos fisiológicos, que incluyen homeostasis de la glucosa en el desarrollo de diabetes de tipo 2 y trastornos del tejido adiposo, tales como obesidad. Por ejemplo, el GDF-8 modula la diferenciación de preadipocitos a adipocitos (Kim et al. (2001) BBRC, 281: 902-906).

También existen una serie de afecciones asociadas a la pérdida de hueso, que incluyen osteoporosis, especialmente en ancianos y/o mujeres posmenopáusicas. Las terapias actualmente disponibles para estas afecciones actúan inhibiendo la resorción ósea.

Al igual que TGF- β -1, -2 y -3, la proteína GDF-8 se sintetiza como una proteína precursora que consiste en un propéptido amino-terminal y un dominio maduro carboxi-terminal (McPherron y Lee, (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 12457-12461). Antes de la escisión, la proteína precursora GDF-8 forma un homodímero. A continuación, el propéptido amino-terminal se escinde del dominio maduro. El propéptido escindido puede permanecer unido de forma no covalente al dímero de dominio maduro, inactivando su actividad biológica (Miyazono et al. (1988) J. Biol. Chem., 263: 6407-6415; Wakefield et al. (1988) J. Biol. Chem., 263: 7646-7654; y Brown et al. (1990) Growth Factors, 3: 35-43). Se cree que dos propéptidos de GDF-8 se unen al dímero maduro de GDF-8 (Thies et al. (2001) Growth Factors, 18: 251-259). Debido a esta propiedad de inactivación, el propéptido se conoce como "péptido asociado a la latencia" (LAP), y el complejo de dominio maduro y propéptido se denomina comúnmente "complejo latente pequeño" (Gentry y Nash (1990) Biochemistry, 29: 6851-6857; Derynck et al. (1995) Nature, 316: 701-705; y Massague (1990) Ann. Rev. Cell Biol., 12: 597-641). También se sabe que otras proteínas se unen a GDF-8 o proteínas estructuralmente relacionadas e inhiben su actividad biológica. Dichas proteínas inhibidoras incluyen follistatina y, potencialmente, proteínas relacionadas con la follistatina (Gamer et al. (1999) Dev. Biol., 208: 222-232). Se cree que el dominio maduro es activo como un homodímero cuando se elimina el propéptido.

El GDF-8 está altamente conservado en secuencia y función entre especies. La secuencia de aminoácidos del GDF-8 murino y humano es idéntica, al igual que el patrón de expresión de ARNm (McPherron et al. (1997) Nature 387: 83-90; González-Cadavid et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 14938-14943). Esta conservación de secuencia y función sugiere que es probable que la inhibición de GDF-8 en seres humanos tenga un efecto similar a la inhibición de GDF-8 en ratones.

La patente de Estados Unidos N° 7.320.789 muestra que los anticuerpos contra GDF-8 en modelos de ratón pueden aumentar la fuerza muscular (por ejemplo, para el tratamiento de la sarcopenia), aumentar la masa muscular y la fuerza en el músculo distrófico (por ejemplo, para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne), aumentar la masa ósea y la densidad ósea (por ejemplo, para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis), aumentar la consolidación de una fractura ósea (por ejemplo, para el tratamiento de una enfermedad degenerativa muscular u ósea establecida (por ejemplo, reparación de fracturas y fusión de la columna vertebral, prevención de la disminución de la masa ósea, la microarquitectura y la fuerza asociadas a la deficiencia de estrógenos, aumento de la densidad ósea trabecular), y son útiles para el tratamiento de trastornos metabólicos tales como diabetes de tipo 2, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico (por ejemplo, síndrome X), resistencia a la insulina inducida por traumatismo (por ejemplo, quemaduras) y trastornos del tejido adiposo (por ejemplo, obesidad).

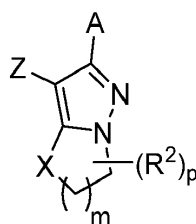
El documento WO 02/094833 divulga determinados derivados de pirazol como inhibidores de la transducción de señales de TGF-beta.

Sumario

Los presentes inventores han reconocido que nuevos agentes terapéuticos que inhiben la actividad de uno o más miembros de la superfamilia de TGF- β son útiles para tratar trastornos humanos o animales en los que está involucrada la señalización de TGF- β . En un aspecto, dichos trastornos incluyen aquellos en los que la inmunomodulación, la regulación de la fibrosis y/o un aumento del tejido muscular serían terapéuticamente beneficiosos, particularmente trastornos oncológicos, enfermedades fibróticas, trastornos del tejido muscular y adiposo, enfermedades degenerativas óseas, trastornos neuromusculares y diabetes.

En consecuencia, la presente invención comprende compuestos tal como se definen en la reivindicación 1, composiciones farmacéuticas que los comprenden y compuestos de la invención para su uso en terapia. Los compuestos de la invención se pueden usar para inhibir la actividad de la superfamilia de TGF- β tanto *in vitro* como *in vivo* y, por lo tanto, pueden usarse para tratar y/o prevenir enfermedades mediante la actividad de la superfamilia de TGF- β .

En el presente documento se describen compuestos que tienen la fórmula estructural (I):



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables, y *N*-óxidos de los mismos, y solvatos e hidratos de los mismos, en los que A, X, Z, m, p y R² son tal como se describen en el presente documento.

También se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable junto con un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o *N*-óxido, solvato o hidrato del mismo.

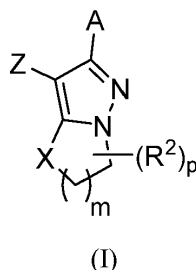
Los compuestos de la invención se pueden usar en procedimientos para tratar y/o prevenir enfermedades mediante el bloqueo de GDF 8, TGF- β , activina, nodal o combinaciones de los mismos. En consecuencia, la invención también proporciona los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención para su uso en procedimientos para tratar enfermedades.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para bloquear la actividad de la superfamilia de TGF- β *in vitro* e *in vivo* con el fin de estudiar su papel en procesos biológicos.

Descripción detallada

En un aspecto, la invención comprende compuestos tal como se definen en las reivindicaciones que inhiben el TGF- β .

En la forma de realización 1 de este primer aspecto, los compuestos tienen la fórmula estructural (I):



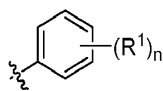
o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo, o solvato o hidrato del mismo, en la que

m es 1 o 2;

p es 0 o 1;

X es -CH₂- u -O-;

A es (a)



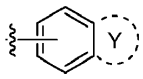
n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

en el que cada R¹ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, Cak C₃₋₈(alquilo C₀₋₆), Hca(alquilo C₀₋₆), Ar(alquilo C₀₋₆), Het(alquilo C₀₋₆), -O-(alquil C₀₋₆)-Ar, -O-(alquil C₀₋₆)-Het, -O-(alquil C₀₋₆)-Cak, -O-(alquil C₀₋₆)-Hca, -NO₂, o -CN, en los que Ar, Het, Cak, Hca y alquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos que son cada uno independientemente halógeno, ciano, nitro, -OR^a, -SR^a, -NR^a₂, -C(O)OR^a, -C(O)NR^a₂, -C(O)R^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)OR^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)NR^a₂, -S(O)₂NR^a₂, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^a₂, -N(R)C(O)R^a, -N(R)C(O)OR^a, -N(R)C(O)NR^a₂, -N(R)S(O)R^a, -N(R)^aS(O)₂R^a, alquilo C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆;

cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -(alquil C₀₋₆)-Ar, -(alquil C₀₋₆)-Het, -(alquil C₀₋₆)-Cak, o -(alquil C₀₋₆)-Hca, en los que Ar, Het, Cak, Hca, alquilo y haloalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆, halógeno, haloalquilo C₁-C₆ o ciano;

o

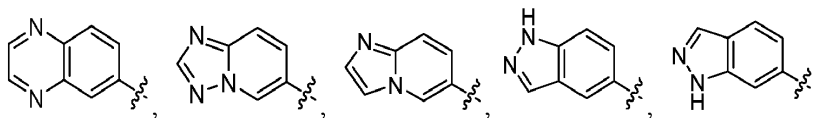
(b)

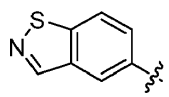


en el que el anillo Y es un Hca de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido con halo o alquilo C₁-C₆;

cada R² es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR^c, -SR^c, -NR^c₂, Cak C₃₋₈, -NO₂ o -CN, en los que cada R^c es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆; y

Z es





en la que

Z está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos $-R^Z$ que son cada uno independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-O$ -alquilo C_{1-6} -OR, $-O$ -alquilo C_{1-6} -SR, $-O$ -alquilo C_{1-6} -NR₂, o Cak C_{3-8} en el que cada grupo Cak y alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos $-R^{Z2}$;

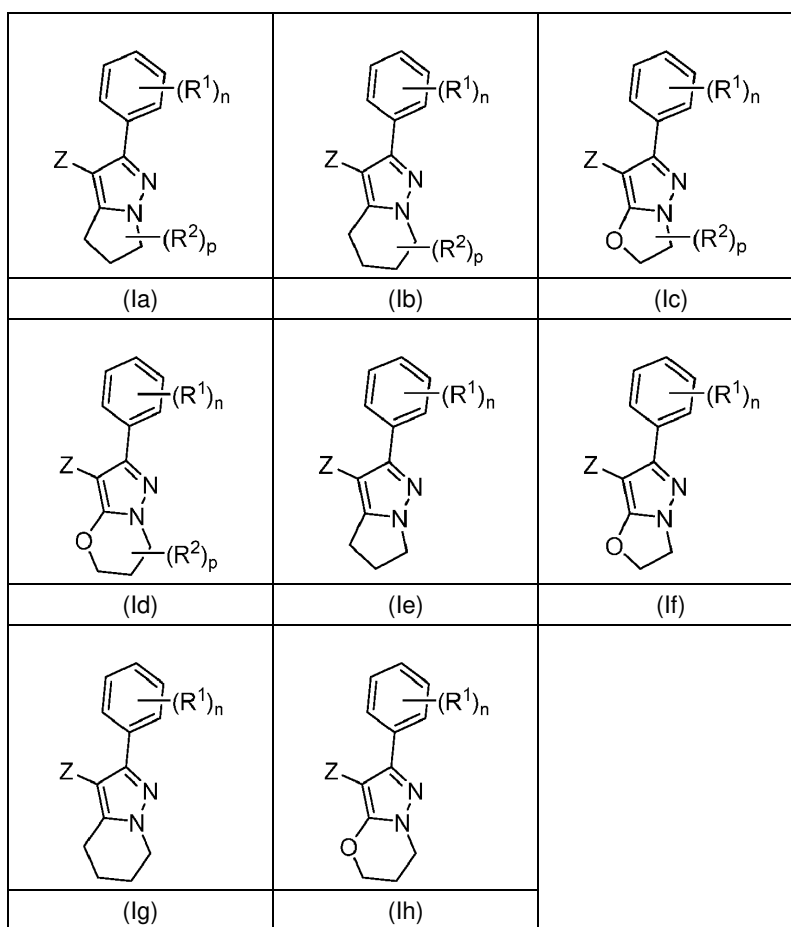
en los que cada $-R^{Z2}$ es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-alcxi$ C_{1-6} , $-OR^b$, $-NR^{b2}$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^{b2}$, $-S(O)_2NR^{b2}$ o $S(O)_2R^b$;

cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(alquilo\ C_{0-6})-Ar$, $-(alquilo\ C_{0-6})-Het$, $-(alquilo\ C_{0-6})-Cak$, o $-(alquilo\ C_{0-6})-Hca$, en los que Ar, Het, Cak, Hca y alquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-6} , halógeno o haloalquilo C_{1-6} ; y

cada R^b es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

La invención comprende además subgéneros de fórmula (I) en los que la fórmula estructural (I), n, R^1 , p y R^2 , y Z se seleccionan independientemente de los grupos (Ia) y siguientes, (1a) y siguientes, (2a) y siguientes, y (3a) y siguientes que se definen a continuación (por ejemplo, en los que el compuesto tiene la fórmula estructural (I) tal como se define en cualquiera de las formas de realización anteriores):

La fórmula estructural (I) es una de las fórmulas (Ia) - (Ih):



n se selecciona de uno de los grupos (1a) - (1i) siguientes:

(1a) n es 0, 1, 2, 3 o 4.

(1b) n es 0, 1, 2 o 3.

(1c) n es 0, 1 o 2.

(1d) n es 0 o 1.

(1e) n es 0.

(1f) n es 1, 2 o 3.

(1g) n es 1 o 2.

(1h) n es 1.

(1i) n es 2.

R¹ se selecciona de uno de los grupos (2a) - (2ff) siguientes:

(2a) Cada R¹ es independientemente halógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -haloalcoxi C₁-C₆, Cak C₃₋₈(alquilo C₀₋₆), Hca(alquilo C₀₋₆), Ar(alquilo C₀₋₆), Het(alquilo C₀₋₆), -O-(alquil C₀₋₆)-Ar, -O-(alquil C₀₋₆)-Het, -O-(alquil C₀₋₆)-Cak, -O-(alquil C₀₋₆)-Hca, -NO₂, o -CN, en los que Ar, Het, Cak, Hca y alquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos que son cada uno independientemente halógeno, ciano, nitro, -OR^a, -SR^a, -NR^a₂, -C(O)OR^a, -C(O)NR^a₂, -C(O)R^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)OR^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)NR^a₂, -S(O)₂NR^a₂, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^a₂, -N(R)C(O)R^a, -N(R)C(O)OR^a, -N(R)C(O)NR^a₂, -N(R)S(O)R^a, -N(R^a)S(O)₂R^a, alquilo C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆;

cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -(alquil C₀₋₆)-Ar, -(alquil C₀₋₆)-Het, -(alquil C₀₋₆)-Cak, o -(alquil C₀₋₆)-Hca, en los que Ar, Het, Cak, Hca, alquilo y haloalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆, halógeno, haloalquilo C₁-C₆ o ciano.

(2b) Cada R¹ es independientemente halógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -haloalcoxi C₁-C₆, -O-(alquil C₀₋₆)-Ar, -O-(alquil C₀₋₆)-Het, -O-(alquil C₀₋₆)-Cak, -O-(alquil C₀₋₆)-Hca, -NO₂ o -CN, en los que Ar, Het, Cak, Hca, alquilo y haloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos que son cada uno independientemente halógeno, ciano, nitro, -OR^a, -SR^a, -NR^a₂, -C(O)OR^a, -C(O)NR^a₂, -C(O)R^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)OR^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)NR^a₂, -S(O)₂NR^a₂, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^a₂, -N(R)C(O)R^a, -N(R)C(O)OR^a, -N(R)C(O)NR^a₂, -N(R)S(O)R^a, -N(R^a)S(O)₂R^a, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

(2c) Cada R¹ es independientemente halógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -haloalcoxi C₁-C₆, -NO₂ o -CN, en los que el alquilo y el haloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos que son cada uno independientemente halógeno, ciano, nitro, -OR^a, -SR^a, -NR^a₂, -C(O)OR^a, -C(O)NR^a₂, -C(O)R^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)OR^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)NR^a₂, -S(O)₂NR^a₂, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^a₂, -N(R)C(O)R^a, -N(R)C(O)OR^a, -N(R)C(O)NR^a₂, -N(R)S(O)R^a, -N(R^a)S(O)₂R^a, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

(2d) Cada R¹ es independientemente halógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -haloalcoxi C₁-C₆, -O-(alquil C₀₋₆)-Ar, -O-(alquil C₀₋₆)-Het, -O-(alquil C₀₋₆)-Cak, -O-(alquil C₀₋₆)-Hca, -NO₂ o -CN, en los que Ar, Het, Cak, Hca, alquilo y haloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos que son cada uno independientemente halógeno, ciano, nitro, -OR^a, -SR^a, -NR^a₂, -C(O)OR^a, -C(O)NR^a₂, -C(O)R^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)OR^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)NR^a₂, -S(O)₂NR^a₂, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^a₂, -N(R)C(O)R^a, -N(R)C(O)OR^a, -N(R)C(O)NR^a₂, -N(R)S(O)R^a, -N(R^a)S(O)₂R^a, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

(2e) Cada R¹ es independientemente halógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -haloalcoxi C₁-C₆, o -CN, en los que el alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos que son cada uno independientemente halógeno, ciano, nitro, -OR^a, -SR^a, -NR^a₂, -C(O)OR^a, -C(O)NR^a₂, -C(O)R^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)OR^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)NR^a₂, -S(O)₂NR^a₂, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^a₂, -N(R)C(O)R^a, -N(R)C(O)OR^a, -N(R)C(O)NR^a₂, -N(R)S(O)R^a, -N(R^a)S(O)₂R^a, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

(2f) Cada R¹ es independientemente halógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -haloalcoxi C₁-C₆, -NO₂ o -CN.

(2g) Cada R¹ es independientemente halógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, Cak C₃₋₈(alquilo C₀₋₆), Hca(alquilo C₀₋₆), Ar(alquilo C₀₋₆), Het(alquilo C₀₋₆), -O-(alquil C₀₋₆)-Ar, -O-(alquil C₀₋₆)-Het, -O-(alquil C₀₋₆)-Cak, -O-(alquil C₀₋₆)-Hca, -NO₂ o -CN.

(2h) Cada R¹ es independientemente halógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, Cak C₃₋₈(alquilo C₀₋₆), Hca(alquilo C₀₋₆), Ar(alquilo C₀₋₆), Het(alquilo C₀₋₆), -NO₂ o -CN.

(2i) Cada R^1 es independientemente halógeno, -alquilo C_1-C_6 , -haloalquilo C_1-C_6 , -alcoxi C_1-C_6 , Cak C_{3-8} (alquilo C_{0-6}), Hca(alquilo C_{0-6}), Ar(alquilo C_{0-6}), Het(alquilo C_{0-6}), $-NO_2$ o $-CN$.

(2j) Cada R^1 es independientemente halógeno, -alquilo C_1-C_6 , -haloalquilo C_1-C_6 , -alcoxi C_1-C_6 , $-NO_2$ o $-CN$.

(2k) Cada R^1 es independientemente halógeno, -alquilo C_1-C_6 , -haloalquilo C_1-C_6 , -alcoxi C_1-C_6 o -haloalcoxi C_1-C_6 .

(2l) Cada R^1 es independientemente halógeno, -alquilo C_1-C_3 , -haloalquilo C_1-C_3 , -alcoxi C_1-C_3 o -haloalcoxi C_1-C_3 .

(2m) Cada R^1 es independientemente halógeno, -alquilo C_1-C_6 , -haloalquilo C_1-C_6 o -alcoxi C_1-C_6 .

(2n) Cada R^1 es independientemente halógeno, -alquilo C_1-C_3 , -haloalquilo C_1-C_3 o -alcoxi C_1-C_3 .

(2o) Cada R^1 es independientemente halógeno, -alquilo C_1-C_6 o -haloalquilo C_1-C_6 .

(2p) Cada R^1 es independientemente halógeno, -alquilo C_1-C_3 o -haloalquilo C_1-C_3 .

(2q) Cada R^1 es independientemente halógeno o -alquilo C_1-C_6 .

(2r) Cada R^1 es independientemente halógeno o -alquilo C_1-C_3 .

(2s) Cada R^1 es independientemente halógeno.

(2t) Cada R^1 es independientemente flúor o cloro.

(2u) Cada R^1 es independientemente flúor.

(2v) Cada R^1 es independiente -alquilo C_1-C_6 o -alcoxi C_1-C_6 .

(2w) Cada R^1 es independiente -alquilo C_1-C_3 o -alcoxi C_1-C_3 .

(2x) Cada R^1 es independiente -alquilo C_1-C_6 , -haloalquilo C_1-C_6 o -alcoxi C_1-C_6 .

(2y) Cada R^1 es independiente -alquilo C_1-C_3 , -haloalquilo C_1-C_3 o -alcoxi C_1-C_3 .

(2z) Cada R^1 es independientemente halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi.

(2aa) Cada R^1 es independientemente flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi.

(2bb) Cada R^1 es independientemente flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi.

(2cc) Cada R^1 es independientemente flúor, metilo, trifluorometilo o metoxi.

Cuando p es 1, R^2 se selecciona de uno de los grupos (3a) - (3o) siguientes:

(3a) Cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^C$, $-SR^C$, $-NR^C_2$, Cak C_{3-8} , $-NO_2$ o $-CN$, en los que cada R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 .

(3b) Cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^C$, $-NR^C_2$, Cak C_{3-8} , $-NO_2$ o $-CN$.

(3c) Cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^C$, $-NR^C_2$ o Cak C_{3-8} .

(3d) Cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 u $-OR^C$.

(3e) Cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 u $-OR^C$.

(3f) Cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 .

(3g) Cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_6 u $-OR^C$.

(3h) Cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 u $-OR^C$.

(3i) Cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 u $-OR^C$.

(3j) Cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 .

(3k) Cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_3 u $-OR^C$.

(3l) Cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_6 .

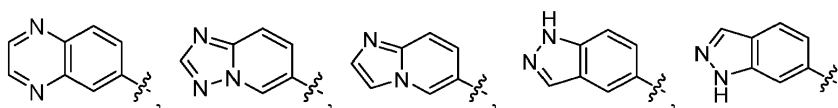
(3m) Cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_3 .

(3n) Cada R^2 es independientemente halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi.

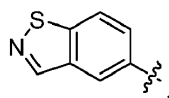
(3o) Cada R^2 es independientemente metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi.

Z se selecciona de uno de los grupos (4cc) - (4sss) siguientes:

(4cc) Z es



o



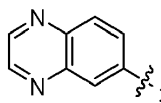
en la que cada grupo Z está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos $-R^Z$ que son cada uno independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-O$ -alquil C_{1-6} - OR , $-O$ -alquil C_{1-6} - SR , $-O$ -alquil C_{1-6} - NR_2 , o Cak C_{3-8} , en los que cada grupo Cak y alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos $-R^{Z2}$;

en los que cada $-R^{Z2}$ es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-alcoxi$ C_{1-6} , $-OR^b$, $-NR^{b2}$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^{b2}$, $-S(O)_2NR^{b2}$ o $S(O)_2R^b$;

cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(alquil\ C_{0-6})-Ar$, $-(alquil\ C_{0-6})-Het$, $-(alquil\ C_{0-6})-Cak$, o $-(alquil\ C_{0-6})-Hca$, en los que Ar, Het, Cak, Hca y alquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-6} , halógeno o haloalquilo C_{1-6} ; y

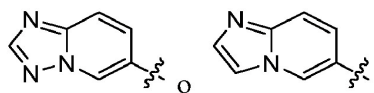
cada R^b es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}

(4dd) Z es



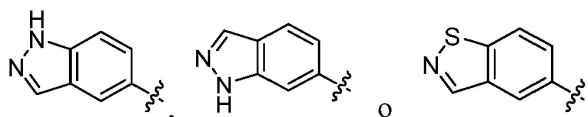
opcionalmente sustituido tal como se ha descrito en (4cc) anteriormente.

(4ee) Z es



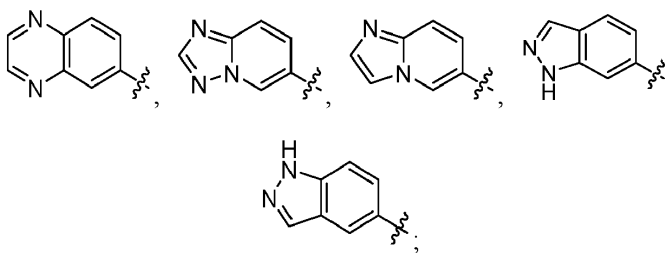
cada uno opcionalmente sustituido tal como se ha descrito en (4cc) anteriormente.

(4ff) Z es



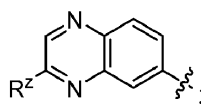
cada uno opcionalmente sustituido tal como se ha descrito en (4cc) anteriormente.

(4gg) Z es



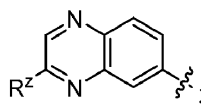
(4hh) cada uno opcionalmente sustituido tal como se ha descrito en (4cc) anteriormente.

(4jj) Z es



en el que R^Z es tal como se ha descrito en (4cc).

(4kk) Z es

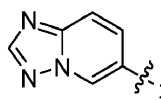


en el que R^Z es hidrógeno, -OR, -O-alquil C_{1-6} -OR, o -O-alquil C_{1-6} -NR₂.

(4ll) El grupo (4kk) en el que R^Z es hidrógeno, -OR, o -O-alquil C_{1-6} -OR.

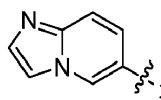
(4mm) El grupo (4kk) en el que R^Z es hidrógeno.

(4nn) Z es



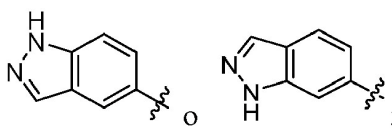
opcionalmente sustituido tal como se ha descrito en (4cc) anteriormente.

(4oo) Z es



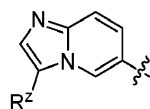
opcionalmente sustituido tal como se ha descrito en (4cc) anteriormente.

(4rr) Z es



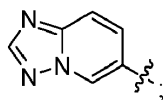
opcionalmente sustituido tal como se ha descrito en (4cc) anteriormente.

(4tt) Z es



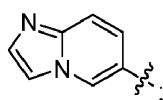
en el que R^Z es tal como se ha descrito en (4cc).

5 (4uu) Z es



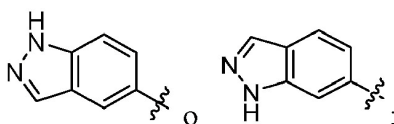
opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^Z tal como se ha descrito en (4cc).

10 (4vv) Z es



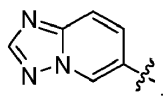
15 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^Z tal como se ha descrito en (4cc).

(4zz) Z es

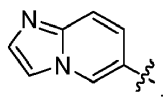


20 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^Z tal como se ha descrito en (4cc).

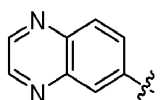
(4aaa) Z es



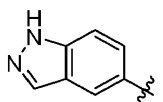
25 (4bbb) Z es



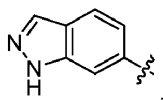
30 (4eee) Z es



35 (4hhh) Z es



40 (4iii) Z es



(4kkk) El grupo de (4cc) - (4iii), en el que cada R^Z es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -OR, -NR₂, -C(O)NR₂ o C₃₋₈Cak

(4lll) El grupo de (4cc) - (4iii), en el que cada R^Z es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

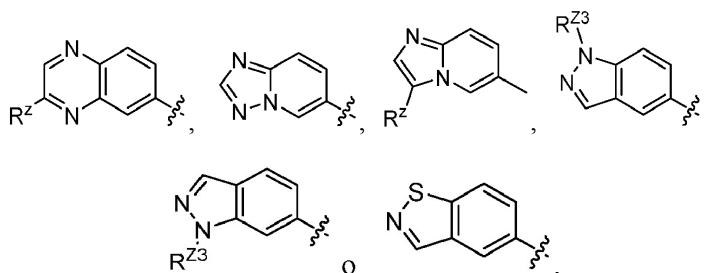
(4mmm) El grupo de (4cc) - (4iii), en el que cada R^Z es independientemente alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

(4nnn) El grupo de (4cc) - (4iii), en el que cada R^Z es independientemente alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} .

(4ooo) El grupo de (4cc) - (4iii), en el que cada R^Z es independientemente metilo o trifluoroalquilo.

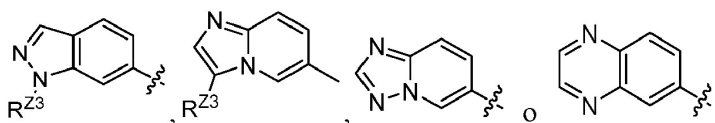
(4ppp) El grupo de (4cc) - (4iii), en el que Z no está sustituido.

(4qqq) Z es



en los que R^{Z3} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

(4rrr) Z es



en los que R^{Z3} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

(4sss) El grupo de (4qqq) o (4rrr), en el que cada R^{Z3} es independientemente hidrógeno o metilo.

Formas de realización particulares de este aspecto de la invención comprenden compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (Ia) - (Ih), cada uno tal como se define en cada una de las filas siguientes (o una sal farmacéuticamente aceptable, o *N*-óxido del mismo, o un solvato o hidrato del mismo), en las que cada entrada es un número de grupo tal como se ha definido anteriormente (por ejemplo, (1g) se refiere a que n es 1 o 2), y un guión "-" indica que la variable es tal como se define en la forma de realización I₁ o se define según una cualquiera de las definiciones de variables aplicables (Ia)-(Ih), (1a)-(1i), (2a)-(2f), (3a)-(3o) y (4cc)-(4sss) [por ejemplo, cuando n es un guión, puede ser tal como se define en la forma de realización I₁ o una cualquiera de las definiciones aplicables (1a)-(1i)]:

	(I)	n	R ¹	R ²	Z
(I)-1	(I)	(1a)	(2a)	(3c)	(4cc)
(I)-2	(I)	(1f)	(2a)	(3c)	(4cc)
(I)-3	(I)	(1a)	(2a)	(3c)	(4///)
(I)-4	(I)	(1f)	(2a)	(3c)	(4///)
(I)-5	(I)	(1a)	(2a)	(3c)	(4qqq)
(I)-6	(I)	(1f)	(2a)	(3c)	(4qqq)
(I)-7	(I)	(1a)	(2k)	(3c)	(4cc)
(I)-8	(I)	(1f)	(2k)	(3c)	(4cc)
(I)-9	(I)	(1a)	(2k)	(3c)	(4///)
(I)-10	(I)	(1f)	(2k)	(3c)	(4///)
(I)-11	(I)	(1a)	(2k)	(3c)	(4qqq)
(I)-12	(I)	(1f)	(2k)	(3c)	(4qqq)
(I)-13	(I)	(1a)	(2z)	(3c)	(4cc)
(I)-14	(I)	(1f)	(2z)	(3c)	(4cc)
(I)-15	(I)	(1a)	(2z)	(3c)	(4///)
(I)-16	(I)	(1f)	(2z)	(3c)	(4///)
(I)-17	(I)	(1a)	(2z)	(3c)	(4qqq)
(I)-18	(I)	(1f)	(2z)	(3c)	(4qqq)
(I)-19	(I)	(1a)	(2aa)	(3c)	(4cc)
(I)-20	(I)	(1f)	(2aa)	(3c)	(4cc)
(I)-21	(I)	(1a)	(2aa)	(3c)	(4///)
(I)-22	(I)	(1f)	(2aa)	(3c)	(4///)

	(I)	n	R ¹	R ²	Z
(I)-23	(I)	(1a)	(2aa)	(3c)	(4qqq)
(I)-24	(I)	(1f)	(2aa)	(3c)	(4qqq)
(I)-25	(Ia)	(1a)	(2a)	(3c)	(4cc)
(I)-26	(Ia)	(1f)	(2a)	(3c)	(4cc)
(I)-27	(Ia)	(1a)	(2a)	(3c)	(4///)
(I)-28	(Ia)	(1f)	(2a)	(3c)	(4///)
(I)-29	(Ia)	(1a)	(2a)	(3c)	(4qqq)
(I)-30	(Ia)	(1f)	(2a)	(3c)	(4qqq)
(I)-31	(Ia)	(1a)	(2k)	(3c)	(4cc)
(I)-32	(Ia)	(1f)	(2k)	(3c)	(4cc)
(I)-33	(Ia)	(1a)	(2k)	(3c)	(4///)
(I)-34	(Ia)	(1f)	(2k)	(3c)	(4///)
(I)-35	(Ia)	(1a)	(2k)	(3c)	(4qqq)
(I)-36	(Ia)	(1f)	(2k)	(3c)	(4qqq)
(I)-37	(Ia)	(1a)	(2z)	(3c)	(4cc)
(I)-38	(Ia)	(1f)	(2z)	(3c)	(4cc)
(I)-39	(Ia)	(1a)	(2z)	(3c)	(4///)
(I)-40	(Ia)	(1f)	(2z)	(3c)	(4///)
(I)-41	(Ia)	(1a)	(2z)	(3c)	(4qqq)
(I)-42	(Ia)	(1f)	(2z)	(3c)	(4qqq)
(I)-43	(Ia)	(1a)	(2aa)	(3c)	(4cc)
(I)-44	(Ia)	(1f)	(2aa)	(3c)	(4cc)

	(I)	n	R ¹	R ²	Z
(I)-45	(Ia)	(1a)	(2aa)	(3c)	(4III)
(I)-46	(Ia)	(1f)	(2aa)	(3c)	(4III)
(I)-47	(Ia)	(1a)	(2aa)	(3c)	(4qqq)
(I)-48	(Ia)	(1f)	(2aa)	(3c)	(4qqq)
(I)-49	(Ib)	(1a)	(2a)	(3c)	(4cc)
(I)-50	(Ib)	(1f)	(2a)	(3c)	(4cc)
(I)-51	(Ib)	(1a)	(2a)	(3c)	(4III)
(I)-52	(Ib)	(1f)	(2a)	(3c)	(4III)
(I)-53	(Ib)	(1a)	(2a)	(3c)	(4qqq)
(I)-54	(Ib)	(1f)	(2a)	(3c)	(4qqq)
(I)-55	(Ib)	(1a)	(2k)	(3c)	(4cc)
(I)-56	(Ib)	(1f)	(2k)	(3c)	(4cc)
(I)-57	(Ib)	(1a)	(2k)	(3c)	(4III)
(I)-58	(Ib)	(1f)	(2k)	(3c)	(4III)
(I)-59	(Ib)	(1a)	(2k)	(3c)	(4qqq)
(I)-60	(Ib)	(1f)	(2k)	(3c)	(4qqq)
(I)-61	(Ib)	(1a)	(2z)	(3c)	(4cc)
(I)-62	(Ib)	(1f)	(2z)	(3c)	(4cc)
(I)-63	(Ib)	(1a)	(2z)	(3c)	(4III)
(I)-64	(Ib)	(1f)	(2z)	(3c)	(4III)
(I)-65	(Ib)	(1a)	(2z)	(3c)	(4qqq)
(I)-66	(Ib)	(1f)	(2z)	(3c)	(4qqq)
(I)-67	(Ib)	(1a)	(2aa)	(3c)	(4cc)
(I)-68	(Ib)	(1f)	(2aa)	(3c)	(4cc)
(I)-69	(Ib)	(1a)	(2aa)	(3c)	(4III)
(I)-70	(Ib)	(1f)	(2aa)	(3c)	(4III)
(I)-71	(Ib)	(1a)	(2aa)	(3c)	(4qqq)

	(I)	n	R ¹	R ²	Z
(I)-72	(Ib)	(1f)	(2aa)	(3c)	(4qqq)
(I)-73	(Ic)	(1a)	(2a)	(3c)	(4cc)
(I)-74	(Ic)	(1f)	(2a)	(3c)	(4cc)
(I)-75	(Ic)	(1a)	(2a)	(3c)	(4III)
(I)-76	(Ic)	(1f)	(2a)	(3c)	(4III)
(I)-77	(Ic)	(1a)	(2a)	(3c)	(4qqq)
(I)-78	(Ic)	(1f)	(2a)	(3c)	(4qqq)
(I)-79	(Ic)	(1a)	(2k)	(3c)	(4cc)
(I)-80	(Ic)	(1f)	(2k)	(3c)	(4cc)
(I)-81	(Ic)	(1a)	(2k)	(3c)	(4III)
(I)-82	(Ic)	(1f)	(2k)	(3c)	(4III)
(I)-83	(Ic)	(1a)	(2k)	(3c)	(4qqq)
(I)-84	(Ic)	(1f)	(2k)	(3c)	(4qqq)
(I)-85	(Ic)	(1a)	(2z)	(3c)	(4cc)
(I)-86	(Ic)	(1f)	(2z)	(3c)	(4cc)
(I)-87	(Ic)	(1a)	(2z)	(3c)	(4III)
(I)-88	(Ic)	(1f)	(2z)	(3c)	(4III)
(I)-89	(Ic)	(1a)	(2z)	(3c)	(4qqq)
(I)-90	(Ic)	(1f)	(2z)	(3c)	(4qqq)
(I)-91	(Ic)	(1a)	(2aa)	(3c)	(4cc)
(I)-92	(Ic)	(1f)	(2aa)	(3c)	(4cc)
(I)-93	(Ic)	(1a)	(2aa)	(3c)	(4III)
(I)-94	(Ic)	(1f)	(2aa)	(3c)	(4III)
(I)-95	(Ic)	(1a)	(2aa)	(3c)	(4qqq)
(I)-96	(Ic)	(1f)	(2aa)	(3c)	(4qqq)
(I)-97	(Id)	(1a)	(2a)	(3c)	(4cc)
(I)-98	(Id)	(1f)	(2a)	(3c)	(4cc)

	(I)	n	R ¹	R ²	Z
(I)-99	(Id)	(1a)	(2a)	(3c)	(4///)
(I)-100	(Id)	(1f)	(2a)	(3c)	(4///)
(I)-101	(Id)	(1a)	(2a)	(3c)	(4qqq)
(I)-102	(Id)	(1f)	(2a)	(3c)	(4qqq)
(I)-103	(Id)	(1a)	(2k)	(3c)	(4cc)
(I)-104	(Id)	(1f)	(2k)	(3c)	(4cc)
(I)-105	(Id)	(1a)	(2k)	(3c)	(4///)
(I)-106	(Id)	(1f)	(2k)	(3c)	(4///)
(I)-107	(Id)	(1a)	(2k)	(3c)	(4qqq)
(I)-108	(Id)	(1f)	(2k)	(3c)	(4qqq)
(I)-109	(Id)	(1a)	(2z)	(3c)	(4cc)
(I)-110	(Id)	(1f)	(2z)	(3c)	(4cc)
(I)-111	(Id)	(1a)	(2z)	(3c)	(4///)
(I)-112	(Id)	(1f)	(2z)	(3c)	(4///)
(I)-113	(Id)	(1a)	(2z)	(3c)	(4qqq)
(I)-114	(Id)	(1f)	(2z)	(3c)	(4qqq)
(I)-115	(Id)	(1a)	(2aa)	(3c)	(4cc)
(I)-116	(Id)	(1f)	(2aa)	(3c)	(4cc)
(I)-117	(Id)	(1a)	(2aa)	(3c)	(4///)
(I)-118	(Id)	(1f)	(2aa)	(3c)	(4///)
(I)-119	(Id)	(1a)	(2aa)	(3c)	(4qqq)
(I)-120	(Id)	(1f)	(2aa)	(3c)	(4qqq)
(I)-121	(Ie)	(1a)	(2a)	ausente	(4cc)
(I)-122	(Ie)	(1f)	(2a)	ausente	(4cc)
(I)-123	(Ie)	(1a)	(2a)	ausente	(4///)
(I)-124	(Ie)	(1f)	(2a)	ausente	(4///)
(I)-125	(Ie)	(1a)	(2a)	ausente	(4qqq)

	(I)	n	R ¹	R ²	Z
(I)-126	(Ie)	(1f)	(2a)	ausente	(4qqq)
(I)-127	(Ie)	(1a)	(2k)	ausente	(4cc)
(I)-128	(Ie)	(1f)	(2k)	ausente	(4cc)
(I)-129	(Ie)	(1a)	(2k)	ausente	(4///)
(I)-130	(Ie)	(1f)	(2k)	ausente	(4///)
(I)-131	(Ie)	(1a)	(2k)	ausente	(4qqq)
(I)-132	(Ie)	(1f)	(2k)	ausente	(4qqq)
(I)-133	(Ie)	(1a)	(2z)	ausente	(4cc)
(I)-134	(Ie)	(1f)	(2z)	ausente	(4cc)
(I)-135	(Ie)	(1a)	(2z)	ausente	(4///)
(I)-136	(Ie)	(1f)	(2z)	ausente	(4///)
(I)-137	(Ie)	(1a)	(2z)	ausente	(4qqq)
(I)-138	(Ie)	(1f)	(2z)	ausente	(4qqq)
(I)-139	(Ie)	(1a)	(2aa)	ausente	(4cc)
(I)-140	(Ie)	(1f)	(2aa)	ausente	(4cc)
(I)-141	(Ie)	(1a)	(2aa)	ausente	(4///)
(I)-142	(Ie)	(1f)	(2aa)	ausente	(4///)
(I)-143	(Ie)	(1a)	(2aa)	ausente	(4qqq)
(I)-144	(Ie)	(1f)	(2aa)	ausente	(4qqq)
(I)-145	(If)	(1a)	(2a)	ausente	(4cc)
(I)-146	(If)	(1f)	(2a)	ausente	(4cc)
(I)-147	(If)	(1a)	(2a)	ausente	(4///)
(I)-148	(If)	(1f)	(2a)	ausente	(4///)
(I)-149	(If)	(1a)	(2a)	ausente	(4qqq)
(I)-150	(If)	(1f)	(2a)	ausente	(4qqq)
(I)-151	(If)	(1a)	(2k)	ausente	(4cc)
(I)-152	(If)	(1f)	(2k)	ausente	(4cc)

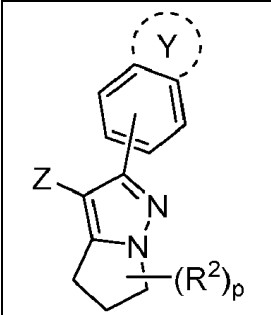
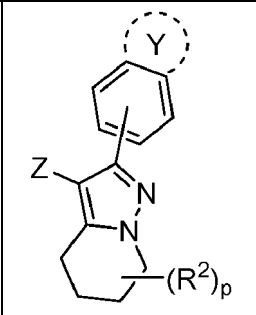
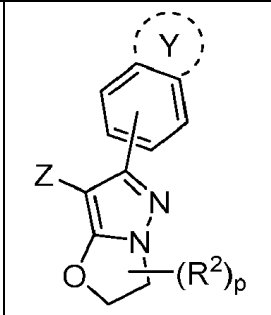
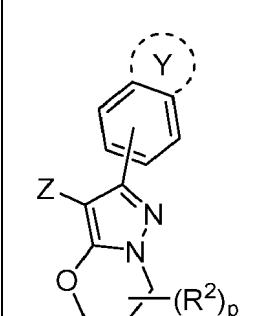
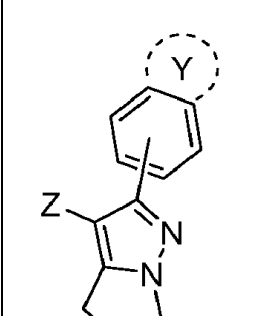
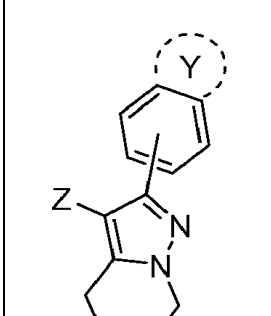
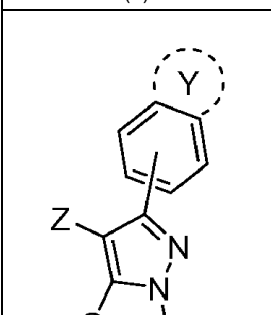
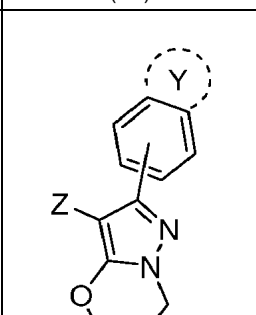
	(I)	n	R ¹	R ²	Z
(I)-153	(If)	(1a)	(2k)	ausente	(4///)
(I)-154	(If)	(1f)	(2k)	ausente	(4///)
(I)-155	(If)	(1a)	(2k)	ausente	(4qqq)
(I)-156	(If)	(1f)	(2k)	ausente	(4qqq)
(I)-157	(If)	(1a)	(2z)	ausente	(4cc)
(I)-158	(If)	(1f)	(2z)	ausente	(4cc)
(I)-159	(If)	(1a)	(2z)	ausente	(4///)
(I)-160	(If)	(1f)	(2z)	ausente	(4///)
(I)-161	(If)	(1a)	(2z)	ausente	(4qqq)
(I)-162	(If)	(1f)	(2z)	ausente	(4qqq)
(I)-163	(If)	(1a)	(2aa)	ausente	(4cc)
(I)-164	(If)	(1f)	(2aa)	ausente	(4cc)
(I)-165	(If)	(1a)	(2aa)	ausente	(4///)
(I)-166	(If)	(1f)	(2aa)	ausente	(4///)
(I)-167	(If)	(1a)	(2aa)	ausente	(4qqq)
(I)-168	(If)	(1f)	(2aa)	ausente	(4qqq)
(I)-169	(Ig)	(1a)	(2a)	ausente	(4cc)
(I)-170	(Ig)	(1f)	(2a)	ausente	(4cc)
(I)-171	(Ig)	(1a)	(2a)	ausente	(4///)
(I)-172	(Ig)	(1f)	(2a)	ausente	(4///)

	(I)	n	R ¹	R ²	Z
(I)-173	(Ig)	(1a)	(2a)	ausente	(4qqq)
(I)-174	(Ig)	(1f)	(2a)	ausente	(4qqq)
(I)-175	(Ig)	(1a)	(2k)	ausente	(4cc)
(I)-176	(Ig)	(1f)	(2k)	ausente	(4cc)
(I)-177	(Ig)	(1a)	(2k)	ausente	(4///)
(I)-178	(Ig)	(1f)	(2k)	ausente	(4///)
(I)-179	(Ig)	(1a)	(2k)	ausente	(4qqq)
(I)-180	(Ig)	(1f)	(2k)	ausente	(4qqq)
(I)-181	(Ig)	(1a)	(2z)	ausente	(4cc)
(I)-182	(Ig)	(1f)	(2z)	ausente	(4cc)
(I)-183	(Ig)	(1a)	(2z)	ausente	(4///)
(I)-184	(Ig)	(1f)	(2z)	ausente	(4///)
(I)-185	(Ig)	(1a)	(2z)	ausente	(4qqq)
(I)-186	(Ig)	(1f)	(2z)	ausente	(4qqq)
(I)-187	(Ig)	(1a)	(2aa)	ausente	(4cc)
(I)-188	(Ig)	(1f)	(2aa)	ausente	(4cc)
(I)-189	(Ig)	(1a)	(2aa)	ausente	(4///)
(I)-190	(Ig)	(1f)	(2aa)	ausente	(4///)
(I)-191	(Ig)	(1a)	(2aa)	ausente	(4qqq)
(I)-192	(Ig)	(1f)	(2aa)	ausente	(4qqq)

La invención comprende además subgéneros de fórmula (I) en los que la fórmula estructural (I), p y R², y Z se seleccionan independientemente de los grupos (li) y siguientes, (1a) y siguientes, (2a) y siguientes, y (3a) y siguientes que se definen a continuación (por ejemplo, en los que el compuesto tiene la fórmula estructural (I) tal como se define en cualquiera de las formas de realización anteriores):

5

La fórmula estructural (I) es una de las fórmulas (li) - (lp):

		
(li)	(lj)	(lk)
		
(ll)	(lm)	(ln)
		
(lo)	(lp)	

Y se selecciona de uno de los grupos (5a) - (5e) siguientes:

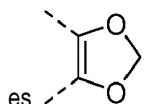
(5a) Y es un grupo Hca de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido.

(5b) Y es un grupo Hca de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

(5c) Y es un grupo Hca de 5 a 9 miembros no sustituido.

(5d) Y es un grupo Hca de 5 a 6 miembros no sustituido.

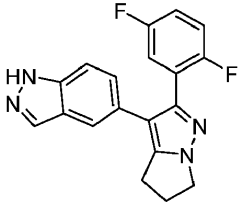
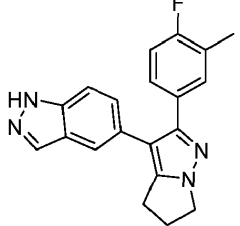
(5e) Y



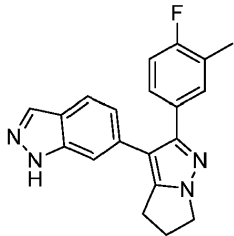
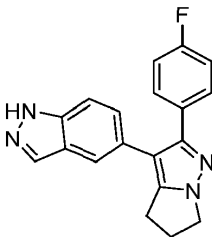
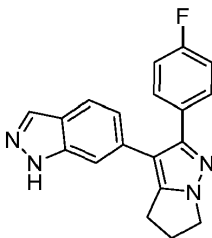
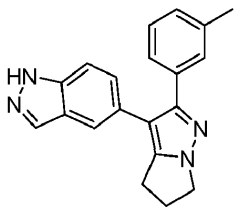
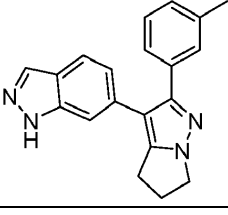
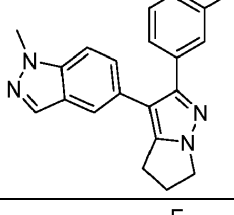
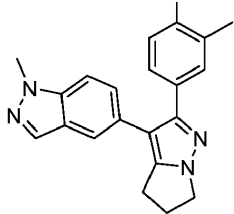
Formas de realización particulares de este aspecto de la invención comprenden compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) y (li) - (lp), cada uno tal como se define en cada una de las siguientes filas (o una sal farmacéuticamente aceptable, o *N*-óxido del mismo, o un solvato o hidrato del mismo), en las que cada entrada es un número de grupo tal como se ha definido anteriormente, y un guión "-" indica que la variable es tal como se define en la forma de realización I₁ o se define según una cualquiera de las definiciones de variables aplicables (li)-(lp), (3a)-(3o) y (4cc)-(4sss):

	(I)	R ²	Z	Y
(1)-193	(I)	(3a)	(4cc)	(5b)
(1)-194	(I)	(3a)	(4cc)	(5e)
(1)-195	(I)	(3a)	(4III)	(5b)
(1)-196	(I)	(3a)	(4III)	(5e)
(1)-197	(I)	(3a)	(4qqq)	(5b)
(1)-198	(I)	(3a)	(4qqq)	(5e)
(1)-199	(II)	(3a)	(4cc)	(5b)
(1)-200	(II)	(3a)	(4cc)	(5e)
(1)-201	(II)	(3a)	(4III)	(5b)
(1)-202	(II)	(3a)	(4III)	(5e)
(1)-203	(II)	(3a)	(4qqq)	(5b)
(1)-204	(II)	(3a)	(4qqq)	(5e)
(1)-205	(Im)	ausente	(4cc)	(5b)
(1)-206	(Im)	ausente	(4cc)	(5e)
(1)-207	(Im)	ausente	(4III)	(5b)
(1)-208	(Im)	ausente	(4III)	(5e)
(1)-209	(Im)	ausente	(4qqq)	(5b)
(1)-210	(Im)	ausente	(4qqq)	(5e)
(1)-212	(Io)	ausente	(4cc)	(5e)
(1)-213	(Io)	ausente	(4III)	(5b)
(1)-214	(Io)	ausente	(4III)	(5e)
(1)-215	(Io)	ausente	(4qqq)	(5b)
(1)-216	(Io)	ausente	(4qqq)	(5e)

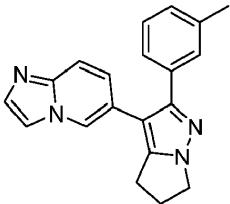
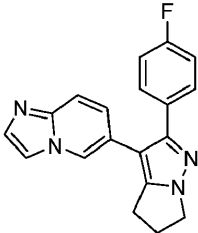
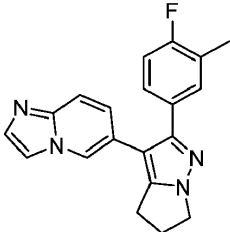
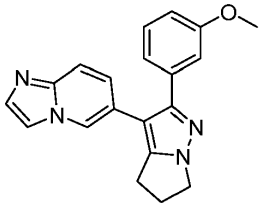
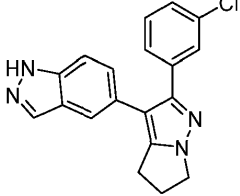
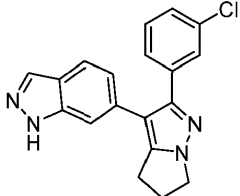
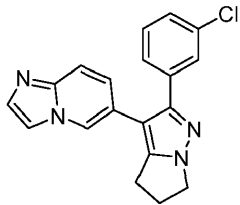
En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (I) es uno de los siguientes compuestos (o una sal farmacéuticamente aceptable, o *N*-óxido del mismo, o un solvato o hidrato del mismo):

Nº	Estructura	Nombre
1		5-(2-(2,5-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
2		5-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol

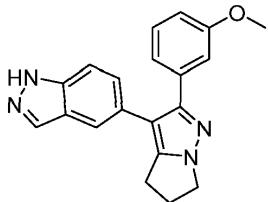
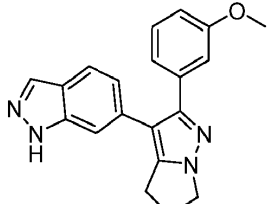
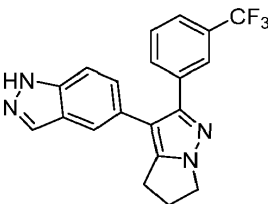
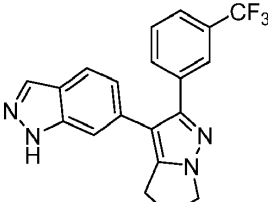
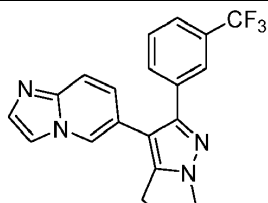
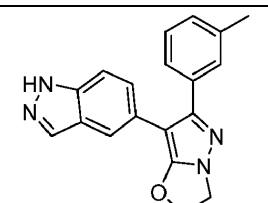
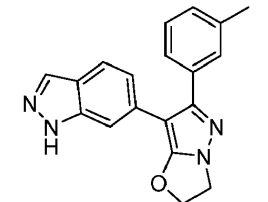
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
3		6-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
5		5-(2-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
6		6-(2-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
7		5-(2-(m-Tolil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
8		6-(2-(m-Tolil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
10		1-Metil-5-(2-(m-tolil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
15		5-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1-metil-1H-indazol

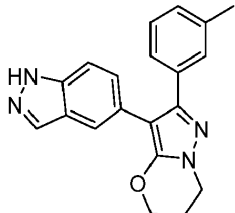
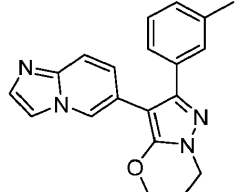
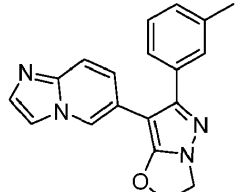
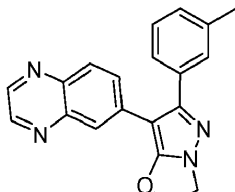
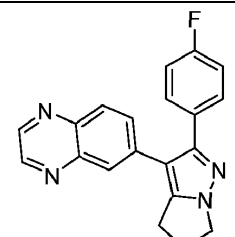
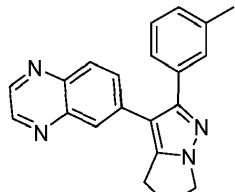
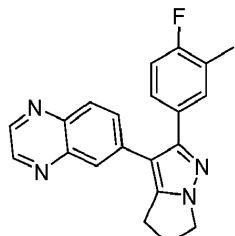
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
18		6-(2-(m-Tolil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina
19		6-(2-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina
20		6-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina
21		6-(2-(3-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina
22		5-(2-(3-Clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-il)-1H-indazol
23		6-(2-(3-Clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-il)-1H-indazol
25		6-(2-(3-Clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
27		5-(2-(3-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
28		6-(2-(3-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
31		5-(2-(3-Trifluorometilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
32		6-(2-(3-Trifluorometilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
34		6-(2-(3-Trifluorometilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina
36		7-(1H-Indazol-5-il)-6-(m-tolil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol
37		7-(1H-Indazol-6-il)-6-(m-tolil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol

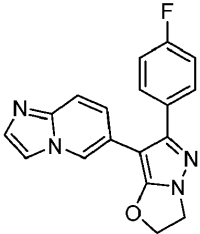
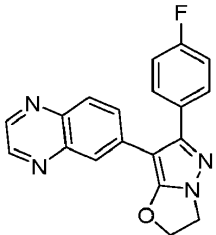
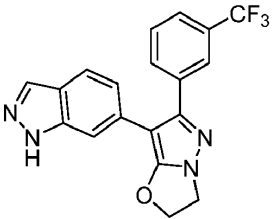
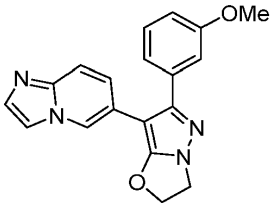
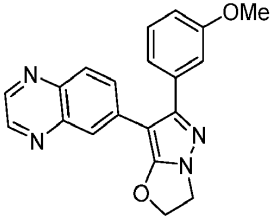
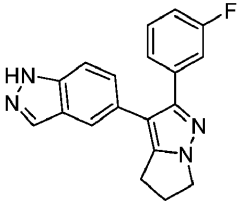
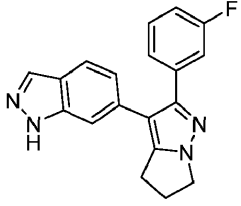
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
40		3-(1H-Indazol-5-il)-2-(m-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina
42		3-(Imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(m-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina
44		7-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-6-(m-tolil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol
52		7-(Quinoxalin-6-il)-6-(m-tolil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol
53		6-(2-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina
54		6-(2-(m-Tolil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina
55		6-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina

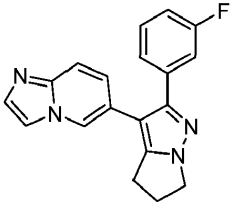
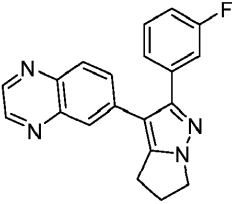
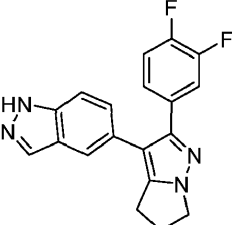
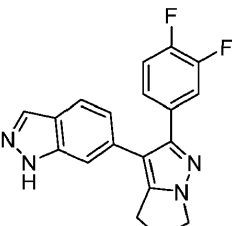
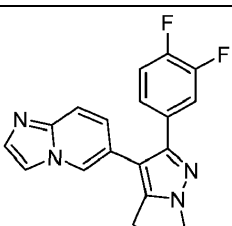
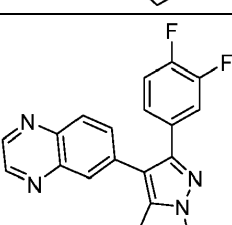
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
56		6-(2-(3-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina
57		6-(2-(3-Clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina
58		6-(2-(3-Trifluorometilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina
59		7-(1H-Indazol-5-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol
61		7-(Imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol
64		7-(Quinoxalin-6-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol
65		6-(4-Fluorofenil)-7-(1H-indazol-6-il)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol

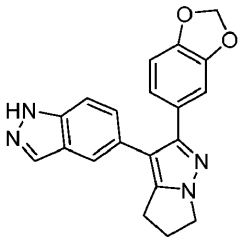
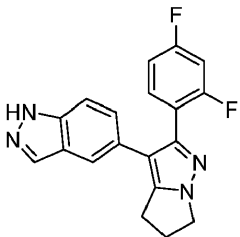
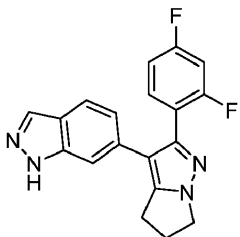
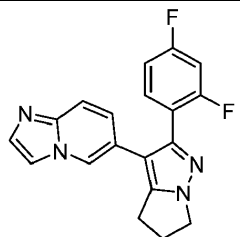
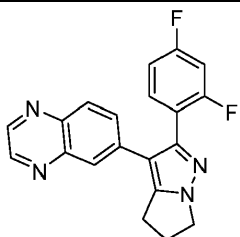
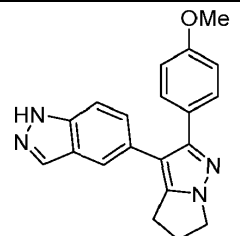
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
67		6-(4-Fluorofenil)-7-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol
70		6-(4-Fluorofenil)-7-(quinoxalin-6-il)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol
71		7-(1H-Indazol-6-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol
73		7-(Imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-6-(3-metoxifenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol
76		6-(3-Metoxifenil)-7-(quinoxalin-6-il)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol
77		5-(2-(3-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
78		6-(2-(3-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol

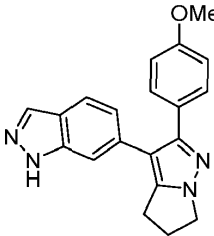
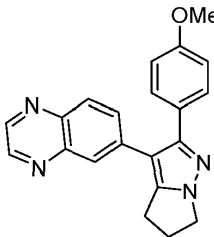
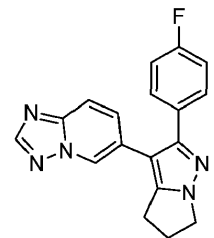
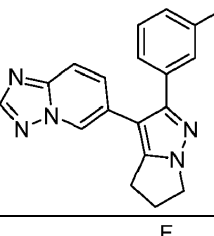
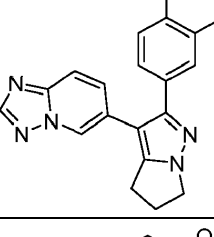
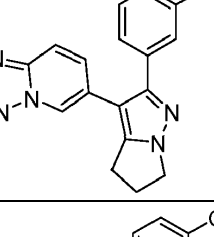
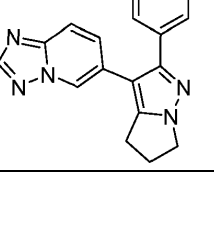
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
80		6-(2-(3-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina
82		6-(2-(3-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina
83		5-(2-(3,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
84		6-(2-(3,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
86		6-(2-(3,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina
89		6-(2-(3,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
90		5-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
91		5-(2-(2,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
92		6-(2-(2,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
94		6-(2-(2,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina
96		6-(2-(2,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina
98		5-(2-(4-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
99		6-(2-(4-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
102		6-(2-(4-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina
103		6-(2-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
104		6-(2-(m-Tolil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
105		6-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
106		6-(2-(3-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
107		6-(2-(3-Clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

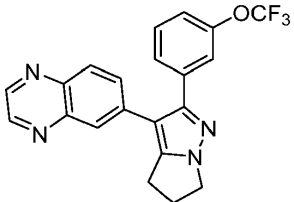
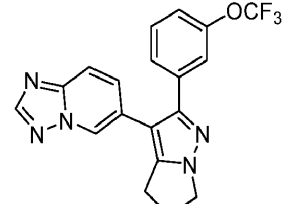
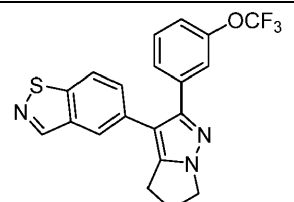
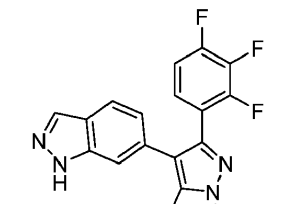
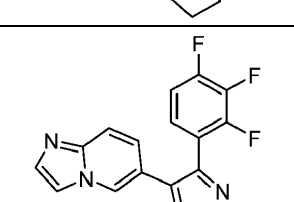
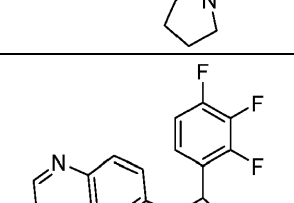
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
108		6-(2-(3-Trifluorometilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
109		6-(2-(3-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
110		6-(2-(3,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
111		6-(2-(2,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
112		5-(2-(2,4,5-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
113		6-(2-(2,4,5-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
115		6-(2-(2,4,5-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina
118		6-(2-(2,4,5-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-il)quinoxalina
119		6-(2-(2,4,5-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
121		6-(2-(2-Clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
122		5-(2-(3-Trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-il)-1H-indazol
123		6-(2-(3-Trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-il)-1H-indazol
124		6-(2-(3-Trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina

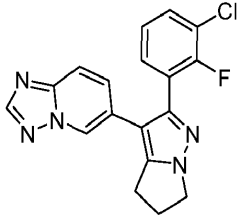
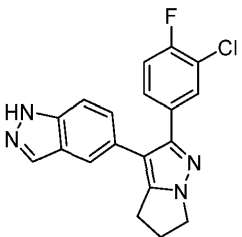
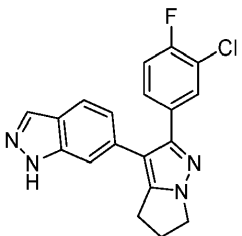
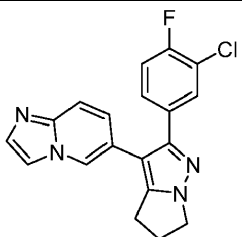
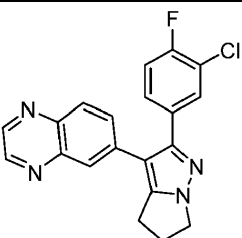
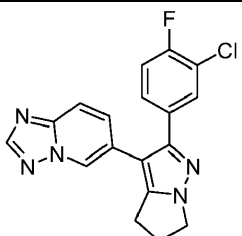
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
126		6-(2-(3-Trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina
127		6-(2-(3-Trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
128		5-(2-(3-Trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)benzo[d]isotiazol
129		6-(2-(2,3,4-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
130		6-(2-(2,3,4-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina
132		6-(2-(2,3,4-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina

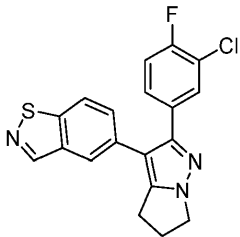
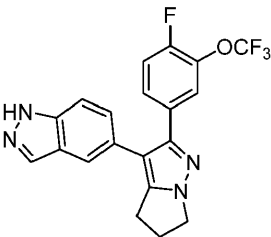
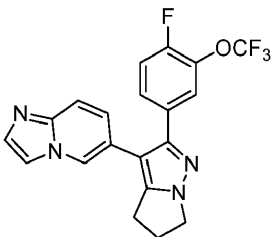
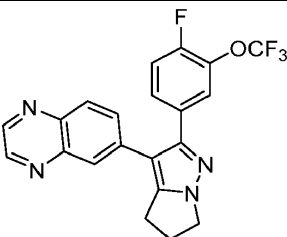
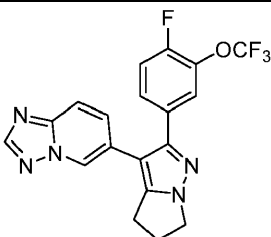
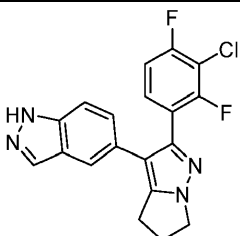
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
133		6-(2-(2,3,4-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
134		6-(2-(2-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
135		6-(2-(2-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina
136		6-(2-(2-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina
137		6-(2-(2-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
138		5-(2-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
139		6-(2-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina

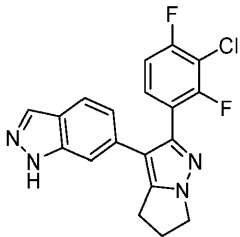
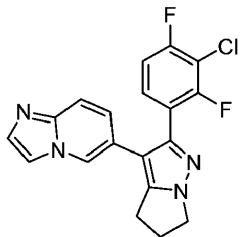
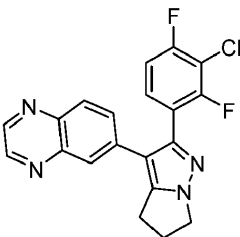
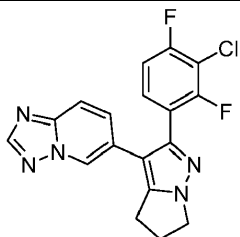
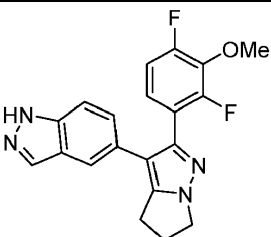
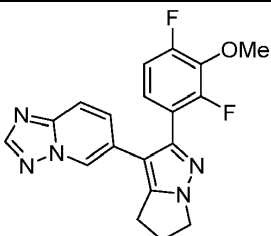
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
141		6-(2-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
142		5-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
143		6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
144		6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina
147		6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina
148		6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
149		5-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)benzo[d]isotiazol
150		5-(2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
151		6-(2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina
153		6-(2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina
154		6-(2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
155		5-(2-(3-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol

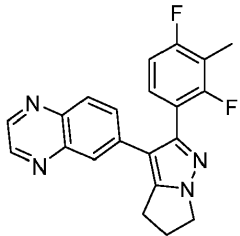
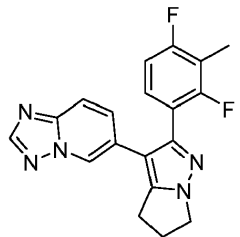
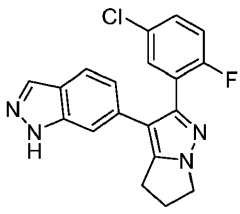
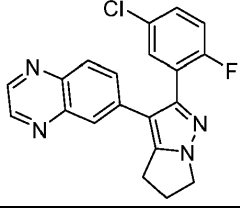
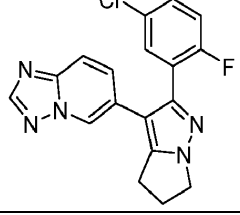
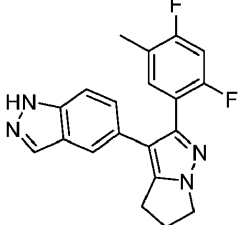
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
156		6-(2-(3-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
157		6-(2-(3-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina
159		6-(2-(3-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina
160		6-(2-(3-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
161		5-(2-(2,4-Difluoro-3-metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
163		6-(2-(2,4-Difluoro-3-metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

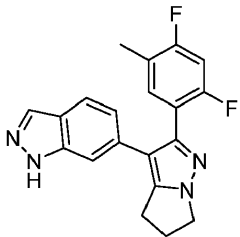
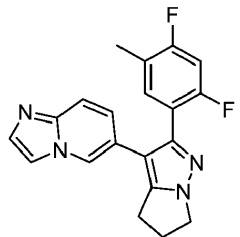
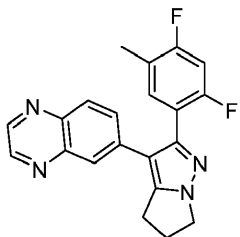
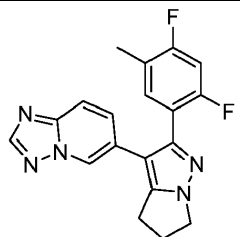
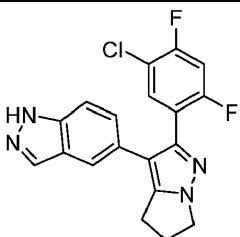
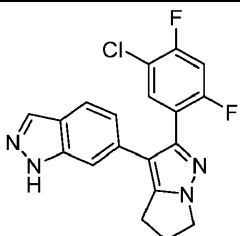
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
164		6-(2-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina
165		6-(2-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina
166		6-(2-(2-Fluoro-3-metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
167		5-(2-(2,4-Difluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
168		6-(2-(2,4-Difluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
169		6-(2-(2,4-Difluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
172		6-(2-(2,4-Difluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina
173		6-(2-(2,4-Difluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
174		6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
177		6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina
178		6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
179		5-(2-(2,4-Difluoro-5-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
180		6-(2-(2,4-Difluoro-5-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
181		6-(2-(2,4-Difluoro-5-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina
184		6-(2-(2,4-Difluoro-5-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina
185		6-(2-(2,4-Difluoro-5-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
186		5-(2-(5-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
187		6-(2-(5-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
188		6-(2-(5-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina
191		6-(2-(5-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina
192		6-(2-(5-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
193		6-(2-(2,5-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol
194		6-(2-(2,5-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina
197		6-(2-(2,5-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina
198		6-(2-(2,5-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre
199		7-(2-(2,5-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-il)-2-metoxiquinoxalina
200		7-(2-(2,5-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-il)-2-(2-metoxietoxi)quinoxalina

En la forma de realización II₁ de este aspecto, la invención comprende compuestos de la forma de realización I₁ que tienen la estructura de una cualquiera de las fórmulas (IIa)-(IIq):

(IIa)	(IIb)	(IIc)	(IIl)
(IIe)	(IIl)	(IIg)	(IIh)
(IIi)	(IIj)	(IIk)	(IIl)

(continuación)

(IIIm)	(IIIn)	(IIo)	(IIp)
(IIq)			

en las que X, Z, m, n, p, R¹ y R² son tal como se han descrito en una cualquiera de las formas de realización anteriores.

formas de realización particulares de este aspecto de la invención comprenden compuestos de una cualquiera de las fórmulas (IIa) - (IIq), cada uno tal como se define en cada una de las siguientes filas (o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo, o un solvato o hidrato del mismo), en las que cada entrada es un número de grupo tal como se ha definido anteriormente (por ejemplo, (3m) se refiere a R² de forma que sea independientemente alquilo C₁-C₃), y un guión "-" indica que la variable es tal como se define en la forma de realización I₁ o se define según una cualquiera de las definiciones de variables aplicables (IIa)-(IIq), (3a)-(3o) y (4cc)-(4sss). Por lo tanto, en una forma de realización particular, los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (IIa)-(IIq) son aquellos en los que:

	R ²	Z	m	X
(2)-1	ausente	(4cc)	1	CH ₂
(2)-2	ausente	(4cc)	2	CH ₂
(2)-3	ausente	(4ff)	1	O
(2)-4	ausente	(4ff)	2	O
(2)-5	ausente	(4///)	1	CH ₂
(2)-6	ausente	(4///)	2	CH ₂
(2)-7	ausente	(4qqq)	1	O

	R ²	Z	m	X
(2)-8	ausente	(4qqq)	2	O
(2)-9	ausente	(4rrr)	1	CH ₂
(2)-10	ausente	(4rrr)	2	CH ₂
(2)-11	ausente	(4cc)	1	O
(2)-12	ausente	(4cc)	2	O
(2)-13	ausente	(4ff)	1	CH ₂
(2)-14	ausente	(4ff)	2	CH ₂

	R ²	Z	m	X
(2)-15	ausente	(4///)	1	O
(2)-16	ausente	(4///)	2	O
(2)-17	ausente	(4qqq)	1	CH ₂
(2)-18	ausente	(4qqq)	2	CH ₂
(2)-19	ausente	(4rrr)	1	O
(2)-20	ausente	(4rrr)	2	O
(2)-21	(3a)	(4cc)	1	CH ₂
(2)-22	(3a)	(4cc)	2	CH ₂
(2)-23	(3a)	(4ff)	1	O
(2)-24	(3a)	(4ff)	2	O
(2)-25	(3a)	(4///)	1	CH ₂
(2)-26	(3a)	(4///)	2	CH ₂
(2)-27	(3a)	(4qqq)	1	O
(2)-28	(3a)	(4qqq)	2	O
(2)-29	(3a)	(4rrr)	1	CH ₂
(2)-30	(3a)	(4rrr)	2	CH ₂
(2)-31	(3a)	(4cc)	1	O
(2)-32	(3a)	(4cc)	2	O
(2)-33	(3a)	(4ff)	1	CH ₂
(2)-34	(3a)	(4ff)	2	CH ₂
(2)-35	(3a)	(4///)	1	O
(2)-36	(3a)	(4///)	2	O
(2)-37	(3a)	(4qqq)	1	CH ₂

	R ²	Z	m	X
(2)-38	(3a)	(4qqq)	2	CH ₂
(2)-39	(3a)	(4rrr)	1	O
(2)-40	(3a)	(4rrr)	2	O
(2)-41	(3n)	(4cc)	1	CH ₂
(2)-42	(3n)	(4cc)	2	CH ₂
(2)-43	(3n)	(4ff)	1	O
(2)-44	(3n)	(4ff)	2	O
(2)-45	(3n)	(4///)	1	CH ₂
(2)-46	(3n)	(4///)	2	CH ₂
(2)-47	(3n)	(4qqq)	1	O
(2)-48	(3n)	(4qqq)	2	O
(2)-49	(3n)	(4rrr)	1	CH ₂
(2)-50	(3n)	(4rrr)	2	CH ₂
(2)-51	(3n)	(4cc)	1	O
(2)-52	(3n)	(4cc)	2	O
(2)-53	(3n)	(4ff)	1	CH ₂
(2)-54	(3n)	(4ff)	2	CH ₂
(2)-55	(3n)	(4///)	1	O
(2)-56	(3n)	(4///)	2	O
(2)-57	(3n)	(4qqq)	1	CH ₂
(2)-58	(3n)	(4qqq)	2	CH ₂
(2)-59	(3n)	(4rrr)	1	O
(2)-60	(3n)	(4rrr)	2	O

En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (I) es uno de los siguientes compuestos (o una sal farmacéuticamente aceptable, o *N*-óxido del mismo, o un solvato o hidrato del mismo): 7, 8, 34, 104, 122, 124, 127, 165, 177, 178, 185, 188 y 192.

5 En otro aspecto, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según uno cualquiera de los aspectos anteriores de la invención o cualquiera de sus formas de realización, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos de la invención se pueden usar como medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas que se benefician de la inhibición de la señalización de citoquinas. Las afecciones médicas contempladas incluyen todas las enfermedades y afecciones descritas en el presentes documento.

15 Los compuestos de la divulgación descritos anteriormente son útiles como inhibidores de quinasas y/o inhibidores de la señalización de citoquinas. Los ejemplos de quinasas inhibidas por los compuestos divulgados en el presente documento incluyen ACVR1; ACVR1B (ALK-4); ACVR1C; ACVR2A; ACVR2B; ACVRL1; BMPR1A; BMPR1B; BMPR2; TGFB1 (ALK-5), PI3K y MAP4K4 (HGK). Los ejemplos de citoquinas cuya señalización se inhibe por los presentes compuestos incluyen la superfamilia TGF-β, que incluye activina, nodal, TGF-β1 y GDF-8. En un aspecto, los presentes compuestos son selectivos para una o más rutas de señalización de quinasas y/o citoquinas. Por ejemplo, los

compuestos ilustrativos inhiben la señalización de TGF- β 1, la señalización de GDF-8, o ambas. En un aspecto, los presentes compuestos inhiben la señalización de GDF-8 preferentemente con respecto a la señalización de TGF- β 1, de modo que la señalización de GDF8 se inhibe al menos aproximadamente 1,5 veces más potentemente o de aproximadamente 1,1 veces a aproximadamente 25 veces más potentemente. En una forma de realización, determinados compuestos inhiben la señalización de GDF8 al menos aproximadamente 5 veces más potentemente, tal como de aproximadamente 8 veces a aproximadamente 50 veces, o al menos aproximadamente 10 veces más potentemente, tal como de aproximadamente 15 veces a aproximadamente 300 veces más potentemente.

En particular, los presentes compuestos se pueden usar para tratar trastornos tales como hipertensión pulmonar, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, curación de heridas, artritis, osteoporosis, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca congestiva, úlceras, trastornos oculares, heridas en la córnea, nefropatía diabética, alteración de la función neurológica, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, adherencia peritoneal y subdérmica, fibrosis renal, fibrosis pulmonar, que incluye fibrosis pulmonar idiopática, y fibrosis hepática, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis inducida por alcohol, cáncer, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, reestenosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis mesentérica, endometriosis, queloides, cáncer, función ósea anormal, trastornos inflamatorios, cicatrización y fotoenvejecimiento de la piel.

Las enfermedades proliferativas particulares que se pueden tratar con los presentes compuestos incluyen las seleccionadas de un tumor benigno o maligno, carcinoma de cerebro, riñón, hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina o tiroides, sarcoma, glioblastomas, mieloma múltiple o cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal o un tumor de cabeza y cuello, una hiperproliferación epidérmica, melanoma, psoriasis, hiperplasia prostática, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, leucemias y linfomas, un carcinoma mamario o una leucemia. Otras enfermedades incluyen el síndrome de Cowden, la enfermedad de Lhermitte-Duclos y el síndrome de Bannayan-Zonana, o enfermedades en las que la ruta PI3K/PKB se activa de forma anómala.

Los compuestos descritos en el presente documento también incluyen compuestos marcados isotópicamente en los que uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra convencionalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos divulgados en el presente documento incluyen ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F , etc. Por lo tanto, los compuestos divulgados pueden enriquecerse en uno o más de estos isótopos con respecto a la abundancia natural de dicho isótopo. Como saben los expertos en la técnica, dichos compuestos enriquecidos isotópicamente son útiles para una diversidad de fines. Por ejemplo, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (^2H) puede aportar determinadas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como el ^{18}F , puede ser útil en los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET). A modo de ejemplo, el deuterio (^2H) tiene una abundancia natural de aproximadamente el 0,015%. En consecuencia, por cada aproximadamente 6500 átomos de hidrógeno que existen en la naturaleza, hay un átomo de deuterio. Específicamente se contemplan en el presente documento compuestos enriquecidos en deuterio en una o más posiciones. Por lo tanto, los compuestos de la divulgación que contienen deuterio tienen deuterio en una o más posiciones (según sea el caso) en una abundancia superior al 0,015%.

En otro aspecto, la invención comprende politerapias para el tratamiento del cáncer, que incluye neoplasias tanto premalignas como malignas. En este aspecto, la invención comprende un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer que comprende administrar a un sujeto un compuesto de la invención junto con un tratamiento terapéutico del cáncer. En algunas formas de realización de la invención, los compuestos de la invención se usan en combinación con tratamientos antiproliferativos convencionales contra el cáncer. La cantidad de un compuesto de la invención para su uso en politerapia es una cantidad suficiente para inhibir la señalización de miembros de la superfamilia TGF- β , tales como nodal y activina, que promueven la supervivencia y/o la diferenciación de células madre cancerosas, y, por lo tanto, aumentar la eficacia del tratamiento terapéutico. El tratamiento con los compuestos de la presente invención bloquea, por tanto, la capacidad de las células madre cancerosas para recapitular un tumor destruido por el tratamiento convencional. La eficacia del tratamiento se puede determinar mediante cualquier procedimiento reconocido en la técnica empleado en general para el cáncer particular que se está tratando e incluye, por ejemplo, el retraso, la inhibición o la regresión del crecimiento tumoral.

La referencia a "politerapia" y tratamiento con un compuesto de la invención en el presente documento "junto con" otro tratamiento terapéutico significa que el compuesto y el otro tratamiento terapéutico pueden administrarse simultánea o secuencialmente de forma que el tratamiento resultante sea más eficaz que cualquier tratamiento solo.

Una forma de realización para tratar el cáncer en un sujeto comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad descrita anteriormente de un compuesto de la invención en combinación con la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes quimioterapéuticos, en la que los, uno o más, agentes quimioterapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en antimetabolitos, agentes alquilantes, compuestos de coordinación, complejos de platino, compuestos de reticulación de ADN, inhibidores de enzimas de transcripción, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de proteína quinasa, inhibidores de topoisomerasa, compuestos de unión al surco menor de ADN, alquiloides de vinca, taxanos, antibióticos antitumorales, hormonas, inhibidores de aromatasa, enzimas, anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento, citoquinas, anticuerpos contra marcadores de

superficie celular, inhibidores de HDAC, inhibidores de HSP 90, inhibidores de BCL-2, inhibidores de B-raf, inhibidores de MEK, inhibidores de mTOR, inhibidores de proteasoma y anticuerpos monoclonales.

Entre los inhibidores de BCL-2 útiles en la invención se encuentra el ABT-199.

Los compuestos de la invención pueden usarse en procedimientos para tratar a un sujeto que comprenden administrar al sujeto una cantidad (tal como se ha descrito anteriormente) de un compuesto de la invención en combinación con la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes quimioterapéuticos, seleccionándose los, uno o más, agentes quimioterapéuticos independientemente del grupo que consiste en mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, etileniminas, metilmelaminas, procarbazona, dacarbazina, temozolomida, busulfán, carmustina, lomustina, metotrexato, fluorouracilo, capecitabina, citarabina, gemcitabina, arabinósido de citosina, mecaptopurina, fludarabina, cladribina, tioguanina, azatioprina, vinblastina, vincristina, paclitaxel, docetaxel, colchicina, actinomicina D, daunorrubicina, bleomicina, L-asparaginasa, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, prednisona, dexametasona, aminoglutetimida, formestano, anastrozol, caproato de hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, tamoxifeno, amsacrina, mitoxantrona, topotecán, camptotecina, afatinib, axitinib, bosutinib, bortezumib, carfilzomib, cabozantinib, cediranib, crizotinib, dasatinib, dabrafenib, evorolimus, ibrutinib, LDK378, LGX818, MEK162, regorafenib, ruxolitinib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, palbociclib, pazopanib, pomatinib, semaxanib, sirolimus, sunitinib, temsirolimus, vatalanib, vandetanib, anticuerpos anti-Her2, interferón- α , interferón- γ , interleucina 2, GM LCR, anticuerpos anti-CTLA 4, rituximab, anticuerpos anti-CD33, MGCD0103, vorinostat, 17-AAG, talidomida, lenalidomida, rapamicina, CCI-779, doxorubicina, gemcitabina, melfalán, NPI052, gemtuzumab, alemtuzumab, cetuximab, ibritumomab tiuxetan, tositumomab, yodo-131 tositumomab, trastuzumab, ado-trastuzumab emtansina, obinutuzumab, bevacizumab, rituximab y anticuerpos anti-receptor de muerte TRAIL.

Entre los anticuerpos contra CTLA 4 que se pueden utilizar en la presente invención se encuentra el ipilimumab, comercializado como YERVOY® por Bristol-Myers Squibb.

Otros agentes quimioterapéuticos para su combinación con los inhibidores de la señalización de TGF- β divulgados en el presente documento incluyen inhibidores de la ruta del punto de control, por ejemplo, inhibidores de PD-1, tales como nivolumab y lambrolizumab, e inhibidores de PD-L1, tales como pembrolizumab, MEDI-4736 y MPDL3280A/RG7446. Los inhibidores del punto de control adicionales para su combinación con los compuestos divulgados en el presente documento incluyen agentes anti-LAG-3, tales como BMS-986016 (MDX-1408).

Otros agentes quimioterapéuticos para su combinación con los inhibidores de la señalización de TGF- β divulgados en el presente documento incluyen agentes anti-SLAMF7, tales como el anticuerpo monoclonal humanizado elotuzumab (BMS-901608), agentes anti-KIR, tales como el anticuerpo monoclonal anti-KIR lirilumab (BMS-986015) y agentes anti-CD137, tales como el anticuerpo monoclonal completamente humano urelumab (BMS-663513).

La tabla siguiente muestra ejemplos de cánceres que pueden tratarse en las politerapias descritas en el presente documento y el fármaco terapéutico y/u otro tratamiento para su uso con los compuestos divulgados en el presente documento:

Cáncer	Fármaco o tratamiento
glioma	lomustina, temozolida y/o radiación
carcinoma hepatocelular	sorafenib, regorafenib
síndromes mielodisplásicos	decitabina o azacitidina
cáncer de páncreas	gemcitabina
cáncer de ovario, tal como carcinoma epitelial de ovario	carboplatino, cisplatino, doxorubicina, gemcitabina, paclitaxel
cáncer de mama	trastuzumab
carcinomas cutáneos basales y escamosos	5-fluorouracilo, imiquimod, terapia fotodinámica (por ejemplo, con ácido 5-aminolevulínico),
carcinoma de cabeza y cuello	bleomicina, cisplatino, cetuximab, docetaxel, fluorouracilo, metotrexato
cáncer de mama triple negativo	paclitaxel
próstata	abiraterona, enzalutamida

La capacidad de los compuestos divulgados en el presente documento para inhibir la señalización por miembros de la superfamilia TGF- β , tales como nodal y activina, puede determinarse y medirse para identificar cánceres y, más específicamente, tumores. Se pueden identificar neoplasias susceptibles a dicha politerapia analizando la actividad de

señalización de nodal y activina utilizando técnicas conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen, por ejemplo, los ensayos descritos por Lonardo, E. et al. (2011) Cell Stem Cell 9, 433-446. Opcionalmente, cuando se encuentra que el compuesto analizado inhibe la señalización de un miembro de la superfamilia TGF- β , tal como nodal y activina, en la neoplasia analizada, el compuesto se usa posteriormente en una politerapia para el tratamiento de la neoplasia, tal como se describe en el presente documento.

Definiciones

Los términos usados en el presente documento pueden estar precedidos y/o seguidos por un guión sencillo, "-", o un guión doble, "=", para indicar el orden de enlace del enlace entre el sustituyente mencionado y su resto parental; un guión sencillo indica un enlace sencillo y un guión doble indica un enlace doble o un par de enlaces sencillos en el caso de un sustituyente espiro. En ausencia de un guión sencillo o doble, se entiende que se forma un enlace sencillo entre el sustituyente y su resto principal; además, se pretende que los sustituyentes se lean "de izquierda a derecha" a menos que un guión indique lo contrario. Por ejemplo, arilalquilo, arilalquil- y -alquilarilo indican la misma funcionalidad.

Por simplicidad, los restos químicos se definen y se denominan principalmente a lo largo del presente documento restos químicos monovalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.). No obstante, dichos términos también se utilizan para expresar restos multivalentes correspondientes en las circunstancias estructurales apropiadas evidentes para los expertos en la técnica. Por ejemplo, mientras que un resto "alquilo" puede referirse a un radical monovalente (por ejemplo $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), en algunas circunstancias un resto de enlace divalente puede ser "alquilo", en cuyo caso los expertos en la técnica entenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), que es equivalente al término "alquilenio". (Del mismo modo, en circunstancias en las que se requiere un resto divalente y se indica que es "arilo", los expertos en la técnica entenderán que el término "arilo" se refiere al resto divalente correspondiente, arileno). Se entiende que todos los átomos tienen su número normal de valencias para la formación de enlaces (es decir, 4 para carbono, 3 para N, 2 para O y 2, 4 o 6 para S, dependiendo del estado de oxidación del S). Los nitrógenos presentes en los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser hipervalentes, por ejemplo, un N-óxido o una sal de amonio tetrasustituida. En ocasiones, un resto puede definirse, por ejemplo, como $(\text{A})_a\text{-B-}$, en el que a es 0 o 1. En dichos casos, cuando a es 0, el resto es B- y cuando a es 1, el resto es A-B-.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye grupos alquilo, alqueno y alquino de un número designado de átomos de carbono, tal como de 1 a 6 carbonos (es decir, incluidos 1 y 6), de 1 a 6 carbonos, de 1 a 3 carbonos, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6. El término "alquilo $\text{C}_m\text{-C}_n$ " significa un grupo alquilo que tiene de m a n átomos de carbono (es decir, incluidos m y n). El término "alquilo $\text{C}_m\text{-C}_n$ " significa un grupo alquilo que tiene de m a n átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ " es un grupo alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono. Los alquilos o grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y, según el contexto, pueden ser un radical monovalente o un radical divalente (es decir, un grupo alquilenio). En el caso de un alquilo o grupo alquilo que tiene cero átomos de carbono (es decir, "alquilo C_0 "), el grupo es simplemente un enlace covalente sencillo si es un radical divalente o es un átomo de hidrógeno si es un radical monovalente. Por ejemplo, el resto $\text{-(alquil C}_0\text{-C}_6\text{)-Ar}$ significa la conexión de un arilo opcionalmente sustituido a través de un enlace sencillo o un puente de alquilenio que tiene de 1 a 6 carbonos. Los ejemplos de "alquilo" incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, 3-etilbutilo, 3-hexenilo y propargilo. Si no se especifica el número de átomos de carbono, el sujeto "alquilo" o resto "alquilo" tiene de 1 a 6 carbonos.

El término "haloalquilo" es un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo F, Cl, Br e I. Un término más específico, por ejemplo, "fluoroalquilo" es un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos de "fluoroalquilo" incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, hexafluoroisopropilo y similares. En determinadas formas de realización de los compuestos divulgados en el presente documento, cada haloalquilo es un fluoroalquilo.

El término "arilo" o "Ar" representa un sistema anular aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) que está opcionalmente condensado con otros anillos de hidrocarburo aromáticos o anillos de hidrocarburo no aromáticos. "Arilo" incluye sistemas anulares que tienen múltiples anillos condensados y en los que al menos uno es carbocíclico y aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo). Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, fluorenilo, tetralinilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[a]cicloheptenilo. En determinados ejemplos, los grupos arilo incluyen aquellos que tienen un primer anillo aromático carbocíclico condensado con un heterociclo aromático o alifático, por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo. Los grupos arilo en el presente documento no están sustituidos o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden, a menos que se indique lo contrario, estar sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, tal como se define en las reivindicaciones.

El término "heteroarilo" o "Het" se refiere a un sistema anular aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre en un anillo aromático. De la forma más común, los grupos heteroarilo tendrán 1, 2, 3 o 4 heteroátomos. El heteroarilo puede estar condensado con uno o más anillos no aromáticos, por ejemplo, anillos cicloalquilo o heterocicloalquilo, describiéndose los anillos cicloalquilo (Cak) y heterocicloalquilo (Hca) en el presente documento. En una forma de realización de los compuestos de la presente

invención, el grupo heteroarilo está unido al resto de la estructura a través de un átomo presente en un anillo aromático del grupo heteroarilo. En otra forma de realización, el grupo heteroarilo está unido al resto de la estructura a través de un átomo de anillo no aromático. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, piridazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizínilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzo[1,4]oxazinilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, naftiridinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihidrobencisoxazinilo, bencisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobencisotiazinilo, benzopirano, benzotiopirano, cromonilo, cromanonilo, *N*-óxido de piridinilo, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidrocumarinilo, dihidroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, *N*-óxido de pirrolilo, *N*-óxido de pirimidinilo, *N*-óxido de piridazinilo, *N*-óxido de pirazinilo, *N*-óxido de quinolinilo, *N*-óxido de indolilo, *N*-óxido de indolinilo, *N*-óxido de isoquinolilo, *N*-óxido de quinazolinilo, *N*-óxido de quinoxalinilo, *N*-óxido de ftalazinilo, *N*-óxido de imidazolilo, *N*-óxido de isoxazolilo, *N*-óxido de oxazolilo, *N*-óxido de tiazolilo, *N*-óxido de indolizínilo, *N*-óxido de indazolilo, *N*-óxido de benzotiazolilo, *N*-óxido de bencimidazolilo, *N*-óxido de pirrolilo, *N*-óxido de oxadiazolilo, *N*-óxido de tiadiazolilo, *N*-óxido de triazolilo, *N*-óxido de tetrazolilo, *S*-óxido de benzotiopirano, *S,S*-dióxido de benzotiopirano. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo, pirimidilo, quinolinilo, indolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo e imidazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiazolilo y benzotiazolilo. En determinadas formas de realización, cada heteroarilo se selecciona de entre piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, *N*-óxido de piridinilo, *N*-óxido de pirrolilo, *N*-óxido de pirimidinilo, *N*-óxido de piridazinilo, *N*-óxido de pirazinilo, *N*-óxido de quinolinilo, *N*-óxido de imidazolilo, *N*-óxido de isoxazolilo, *N*-óxido de oxazolilo, *N*-óxido de tiazolilo, *N*-óxido de pirrolilo, *N*-óxido de oxadiazolilo, *N*-óxido de tiadiazolilo, *N*-óxido de triazolilo y *N*-óxido de tetrazolilo. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo, pirimidilo, quinolinilo, indolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiazolilo y benzotiazolilo. Los grupos heteroarilo en el presente documento no están sustituidos o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden, a menos que se indique lo contrario, estar sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, tal como se define en las reivindicaciones.

El término "heterocicloalquilo" o "Hca" se refiere a un anillo o sistema anular no aromático que contiene al menos un heteroátomo que se selecciona preferentemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que dicho heteroátomo se encuentra en un anillo no aromático. El heterocicloalquilo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos. El heterocicloalquilo puede estar saturado (es decir, un heterocicloalquilo) o parcialmente insaturado (es decir, un heterocicloalqueno). Heterocicloalquilo incluye grupos monocíclicos de tres a ocho átomos anulares, así como sistemas anulares bicíclicos y policíclicos, que incluyen sistemas puenteados y condensados, en los que cada anillo incluye de tres a ocho átomos anulares. El anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente condensado con otros anillos de heterocicloalquilo y/o anillos de hidrocarburo no aromáticos y/o anillos de fenilo. En determinadas formas de realización, los grupos heterocicloalquilo tienen de 3 a 7 miembros en un solo anillo. En otras formas de realización, los grupos heterocicloalquilo tienen 5 o 6 miembros en un solo anillo. En algunas formas de realización, los grupos heterocicloalquilo tienen 3, 4, 5, 6 o 7 miembros en un solo anillo. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, por ejemplo, azabicyclo[2.2.2]octilo (en cada caso también "quinuclidinilo" o un derivado de quinuclidina), azabicyclo[3.2.1]octilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, *S*-óxido de tiomorfolinilo, *S,S*-dióxido de tiomorfolinilo, 2-oxazolidonilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperazinonilo, pirrolidinilo, azepanilo, azetidínilo, pirrolinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo, isoindolindionilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, *S,S*-dióxido de homotiomorfolinilo, oxazolidonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropirano, imidazolidonilo, *S*-óxido de tetrahidrotienilo, *S,S*-dióxido de tetrahidrotienilo y *S*-óxido de homomorfolino. Los grupos heterocicloalquilo especialmente deseables incluyen morfolinilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo, tetrahidropirano, piperidinilo, aza-bicyclo[2.2.2]octilo, γ -butirolactonilo (es decir, un tetrahidrofuranilo sustituido con oxo), γ -butirolactamilo (es decir, una pirrolidina sustituida con oxo), pirrolidinilo, piperazinilo, azepanilo, azetidínilo, tiomorfolinilo, *S,S*-dióxido de tiomorfolinilo, 2-oxazolidonilo, imidazolidonilo, isoindolindionilo, piperazinonilo. Los grupos heterocicloalquilo del presente documento no están sustituidos o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden estar sustituidos, a menos que se indique lo contrario, en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, tal como se define en las reivindicaciones.

El término "cicloalquilo" o "Cak" se refiere a un anillo o sistema anular carbocíclico no aromático, que puede estar saturado (es decir, un cicloalquilo) o parcialmente insaturado (es decir, un cicloalqueno). El anillo de cicloalquilo está opcionalmente condensado o unido de otro modo (por ejemplo, sistemas puenteados) a otros anillos de cicloalquilo. Determinados ejemplos de grupos cicloalquilo presentes en los compuestos divulgados tienen de 3 a 7 miembros en un solo anillo, tales como los que tienen 5 o 6 miembros en un solo anillo. En algunas formas de realización, los grupos cicloalquilo tienen 3, 4, 5, 6 o 7 miembros en un solo anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, tetrahidronaftilo y bicyclo[2.2.1]heptano. Los grupos cicloalquilo del presente documento no están sustituidos o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden estar sustituidos en una o más posiciones sustituibles, tal como se define en las reivindicaciones.

El término "sistema anular" abarca monociclos, así como policiclos fusionados y/o puenteados.

El término "oxa" significa un radical de oxígeno divalente en una cadena, a veces designado como -O-.

El término "oxo" significa un oxígeno unido con doble enlace, a veces designado como =O o, por ejemplo, si se describe un carbonilo, "C(O)" puede usarse para mostrar un carbono sustituido con oxo.

El término "sustituido", cuando se utiliza para modificar un grupo o radical especificado, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado se han reemplazado cada uno, independientemente entre sí, por los mismos o diferentes grupos sustituyentes.

Los compuestos divulgados en el presente documento también se pueden proporcionar como sales farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" o "una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Si el compuesto es básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Dichas sales pueden ser, por ejemplo, sales de adición de ácido de al menos uno de los ácidos siguientes: ácido bencenosulfónico, ácido cítrico, ácido α -glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido fosfórico, ácido propanoico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico (d, l o dl), ácido tósico (ácido toluenosulfónico), ácido valérico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido láurico, ácido acético, ácido adípico, ácido carbónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido etilsuccínico, ácido fumárico, ácido galactárico (ácido múcico), ácido D-glucurónico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido hipúrico, ácido isetiónico (ácido etanolsulfónico), ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2-naftaleno-sulfónico, ácido piválico, ácido tereftálico, ácido tiocianico, ácido cólico, n-dodecilsulfato, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido oleico, ácido undecilénico, ácido ascórbico, ácido (+)-canfórico, ácido d-canforsulfónico, ácido dicloroacético, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido pícrico, ácido L-piroglutámico, sacarina, ácido salicílico, ácido gentísico y/o ácido 4-acetamidobenzoico.

"Profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto activo (fármaco) que experimenta una transformación en las condiciones de uso, tales como dentro del cuerpo, para liberar el fármaco activo. Los profármacos son frecuentemente, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco activo. Los profármacos generalmente se obtienen enmascarando un grupo funcional en el fármaco que se cree que es en parte necesario para la actividad con un progrupo (definido a continuación) para formar un prorresto que sufre una transformación, tal como una escisión, en las condiciones de uso especificadas para liberar el grupo funcional, y por lo tanto el fármaco activo. La escisión del prorresto puede ocurrir espontáneamente, tal como por medio de una reacción de hidrólisis, o puede estar catalizada o inducida por otro agente, tal como una enzima, por la luz, por un ácido o por un cambio o exposición a un parámetro físico o ambiental, tal como un cambio de temperatura. El agente puede ser endógeno en las condiciones de uso, tal como una enzima presente en las células a las que se administra el profármaco o las condiciones ácidas del estómago, o puede suministrarse de forma exógena. Una amplia diversidad de progrupos, así como los prorrestos resultantes, adecuados para enmascarar grupos funcionales en los fármacos activos para producir profármacos son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo se puede enmascarar como un prorresto sulfonato, éster o carbonato, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el grupo hidroxilo. Un grupo funcional amino se puede enmascarar como un prorresto amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o sulfenilo, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el grupo amino. Un grupo carboxilo se puede enmascarar como un prorresto éster (incluidos sililésteres y tioésteres), amida o hidrazida, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el grupo carboxilo. Los ejemplos específicos de progrupos adecuados y sus respectivos prorrestos serán evidentes para los expertos en la técnica.

Los compuestos divulgados en el presente documento también se pueden proporcionar como *N*-óxidos.

Los compuestos, sales y *N*-óxidos se pueden proporcionar, por ejemplo, en forma de solvato o hidrato.

Un experto en la técnica de la química médica también apreciará que se pretende que las estructuras divulgadas incluyan formas enriquecidas isotópicamente de los compuestos del presente documento. Tal como se utiliza en el presente documento, "isótopos" incluye aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Como saben los expertos en la técnica, determinados átomos, tales como el hidrógeno, se presentan en diferentes formas isotópicas. Por ejemplo, el hidrógeno incluye tres formas isotópicas, protio, deuterio y tritio. Como será evidente para los expertos en la técnica al considerar los compuestos de la presente invención, determinados compuestos pueden enriquecerse en una posición dada con un isótopo particular del átomo en esa posición. Por ejemplo, los compuestos que tienen un átomo de flúor pueden sintetizarse en una forma enriquecida en el isótopo radiactivo de flúor ^{18}F . Asimismo, los compuestos pueden estar enriquecidos en los isótopos pesados del hidrógeno: deuterio y tritio; y de manera similar pueden enriquecerse en un isótopo radiactivo de carbono, tal como ^{13}C . Dichos compuestos de variantes isotópicas experimentan diferentes rutas metabólicas y pueden ser útiles, por ejemplo, para estudiar la ruta de ubiquitinación y su papel en la enfermedad.

Tal como se utiliza en el presente documento, se pretende que el término "célula" se refiera a una célula que se encuentra *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas formas de realización, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extirpada de un organismo tal como un mamífero. En algunas formas de realización, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas formas de realización, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo tal como un mamífero.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "poner en contacto" se refiere a poner juntos los restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una enzima con un compuesto incluye la administración de un compuesto descrito en el presente documento a un individuo o paciente, tal como un ser humano, así como, por ejemplo, introducir un compuesto en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la enzima.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "individuo", "paciente" o "sujeto" se usan indistintamente, se refieren a cualquier animal, que incluye mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, o primates, y de la forma más preferida seres humanos.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que un investigador, veterinario, médico o profesional clínico busca en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano.

En determinadas formas de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad adecuada para

(1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto o ser susceptible de otra forma a la enfermedad, afección o trastorno, pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad;

(2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está sufriendo o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno; o

(3) mejorar la enfermedad (incluyendo un síntoma de la misma); por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está sufriendo o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o la sintomatología) tal como disminuir la gravedad de la enfermedad.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "tratamiento" y "tratar" significan (i) mejorar el estado de enfermedad, afección o trastorno al que se hace referencia (o un síntoma del mismo), tal como, por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está sufriendo o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir o mejorar la patología y/o sintomatología) tal como disminuir la gravedad de la enfermedad o un síntoma de la misma; o (ii) provocar el efecto biológico mencionado (por ejemplo, modulación o inhibición de GDF-8 o TGF- β 1).

La manifestación de la mejora de una condición patológica mediante la inhibición de GDF-8 o TGF- β 1 puede requerir la administración concomitante o secuencial de agentes terapéuticos adicionales, tales como agentes antineoplásicos en el caso de cáncer o agentes antirretrovirales en el caso de enfermedades víricas. Por ejemplo, la administración de inhibidores de GDF-8 y TGF- β 1 para el tratamiento del cáncer no siempre produce un efecto antitumoral directo cuando se usa como un único agente. Sin embargo, cuando se combina con fármacos quimioterapéuticos (antineoplásicos) el efecto antitumoral observado es superior a la suma de los efectos de cada agente por separado. En una forma de realización, los compuestos del presente documento se utilizan como inmunomoduladores para aumentar una respuesta inmunitaria o anular la capacidad de un tumor para evadir la respuesta inmunitaria. En una forma de realización, se usan uno o más inhibidores de la señalización de la superfamilia de receptores de TGF- β en combinación con un tratamiento inmunooncológico.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "bolsillo catalítico", "sitio catalítico", "sitio activo" se refieren colectivamente e indistintamente a una región de la enzima que contiene residuos de aminoácidos responsables de la unión al sustrato (carga, hidrofobicidad, impedimento estérico) y residuos catalíticos de aminoácidos que actúan como donantes o aceptores de protones o son responsables de la unión de un cofactor y participan en la catálisis de una reacción química.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere tanto a sales de adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables como a solvatos. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos tales como clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, sulfúrico, sulfínico, fórmico, toluenosulfónico, metanosulfónico, nítrico, benzoico, cítrico, tartárico, maleico, yodhídrico, alcánico tal como acético, HOOC-(CH₂)_n-COOH en el que n es 0-4, y similares. Las sales de adición de bases farmacéuticas no tóxicas incluyen sales de bases tales como sodio, potasio, calcio, amonio y similares. Los expertos en la técnica reconocerán una amplia diversidad de sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Los compuestos de la divulgación se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral, tópica, parenteral, por inhalación o pulverización o por vía rectal en formulaciones unitarias de dosificación que contienen uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término parenteral, tal como se utiliza en el presente documento, incluye técnicas de inyección o infusión percutánea, subcutánea, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular o intratecal y similares.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar usando los compuestos divulgados en el presente documento. Por ejemplo, en una forma de realización, una composición farmacéutica incluye un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto tal como se ha descrito anteriormente con referencia a una cualquiera de las fórmulas estructurales.

En las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento, uno o más compuestos de la divulgación pueden estar presentes en asociación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables y, si se desea, otros principios activos. Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la divulgación pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires.

Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar según cualquier procedimiento adecuado para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al gusto. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga, y lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas. En algunos casos, dichos recubrimientos se pueden preparar mediante técnicas adecuadas para retardar la disgregación y la absorción en el tubo gastrointestinal y, así, proporcionar una acción mantenida durante un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como pastillas para chupar.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes pueden ser agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; dispersantes o humectantes tales como un fosfátido natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos, por ejemplo, poli(estearato de oxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno-sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más colorantes, uno o más aromatizantes y uno o más edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo los principios activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir edulcorantes y aromatizantes para proporcionar preparaciones de uso oral agradables al gusto. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los dispersantes o humectantes o los agentes de suspensión adecuados están ejemplificados por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral o mezclas de los mismos. Los emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno-sorbitán. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes y aromatizantes.

En algunas formas de realización, el vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable no es agua. En otras formas de realización, el agua comprende menos del 50% de la composición. En algunas formas de realización, las composiciones que comprenden menos del 50% de agua poseen al menos el 1%, 2%, 3%, 4% o 5% de agua. En otras formas de realización, el contenido de agua está presente en la composición en cantidades traza.

En algunas formas de realización, el vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable no es alcohol. En otras formas de realización, el alcohol comprende menos del 50% de la composición. En algunas formas de realización, las composiciones que comprenden menos del 50% de alcohol poseen al menos el 1%, 2%, 3%, 4% o 5% de alcohol. En otras formas de realización, el contenido de alcohol está presente en la composición en cantidades traza.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerina, propilenglicol, sorbitol, glucosa o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener demulcentes, conservantes, aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida utilizando los dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parentalmente aceptable, por ejemplo, tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden utilizar ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

Los compuestos de la divulgación también se pueden administrar en forma de supositorios, por ejemplo, para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el compuesto con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y que, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

Los compuestos de la divulgación también se pueden administrar por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, según el vehículo y la concentración utilizada, puede suspenderse o disolverse en el vehículo. Ventajosamente, se pueden disolver en el vehículo adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponadores.

Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg, más normalmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, del principio activo. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificaciones y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto que se administre en realidad generalmente la determinará un médico, según las circunstancias relevantes, incluida la afección que haya que tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto descrito en el presente documento. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el principio activo normalmente se dispersa uniformemente por toda la composición para que la composición se pueda subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de un compuesto descrito en el presente documento.

Los comprimidos o las píldoras se pueden recubrir o combinar de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora puede comprender un componente de dosificación interna y un componente de dosificación externa, estando este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que su

liberación se retrase. Se pueden utilizar una diversidad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales diversos ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

La cantidad de compuesto o la composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se administre, el propósito de la administración, tal como prevención o terapia, el estado del paciente, el modo de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la condición patológica que se esté tratando, así como del criterio del médico tratante, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas tales como las descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales, o se pueden esterilizar por filtración. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso como tales, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos normalmente se encontrará entre 3 y 11, siendo de forma más preferida de 5 a 9 y de la forma más preferida de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizantes anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de los compuestos puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, el modo de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente y el criterio del médico prescriptor. La proporción o concentración de un compuesto descrito en el presente documento en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen la dosificación, las características químicas (por ejemplo la hidrofobicidad), y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento se pueden proporcionar en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas formas de realización, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de variables tales como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo con modelos *in vitro* o animales.

Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden formular en combinación con uno o más principios activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico, tales como agentes antivirales, vacunas, anticuerpos, inmunopotenciadores, inmunosupresores, antiinflamatorios y similares.

Ejemplos

Metodologías de síntesis generales

Están disponibles muchas referencias generales que proporcionan condiciones y esquemas de síntesis química comúnmente conocidos útiles para sintetizar los compuestos divulgados (véase, por ejemplo, Smith y March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, quinta edición, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis*, cuarta edición, Nueva York: Longman, 1978).

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden purificar mediante cualquiera de los medios conocidos en la técnica, que incluyen medios cromatográficos, tales como HPLC, cromatografía en capa fina preparativa, cromatografía en columna ultrarrápida y cromatografía de intercambio iónico. Puede utilizarse cualquier fase estacionaria adecuada, que incluye fases normal e inversa, así como resinas iónicas. Lo más normal es que los compuestos divulgados se purifiquen mediante cromatografía en gel de sílice y/o alúmina. Véase, por ejemplo, *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2ª edición, ed. L. R. Snyder y J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; y *Thin Layer Chromatography*, ed E. Stahl, Springer-Verlag, Nueva York, 1969.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos objeto, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales tal como se describe en trabajos de referencia, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie," Houben-Weyl, 4ª edición, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basilea 1982, y/o en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Los

grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente utilizando procedimientos conocidos en la técnica.

Los compuestos divulgados en el presente documento se pueden preparar usando procedimientos familiares para el experto en la técnica y tal como se describen en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos de fórmula estructural (I) se pueden preparar según los esquemas 1-2, o esquemas de síntesis análogos.

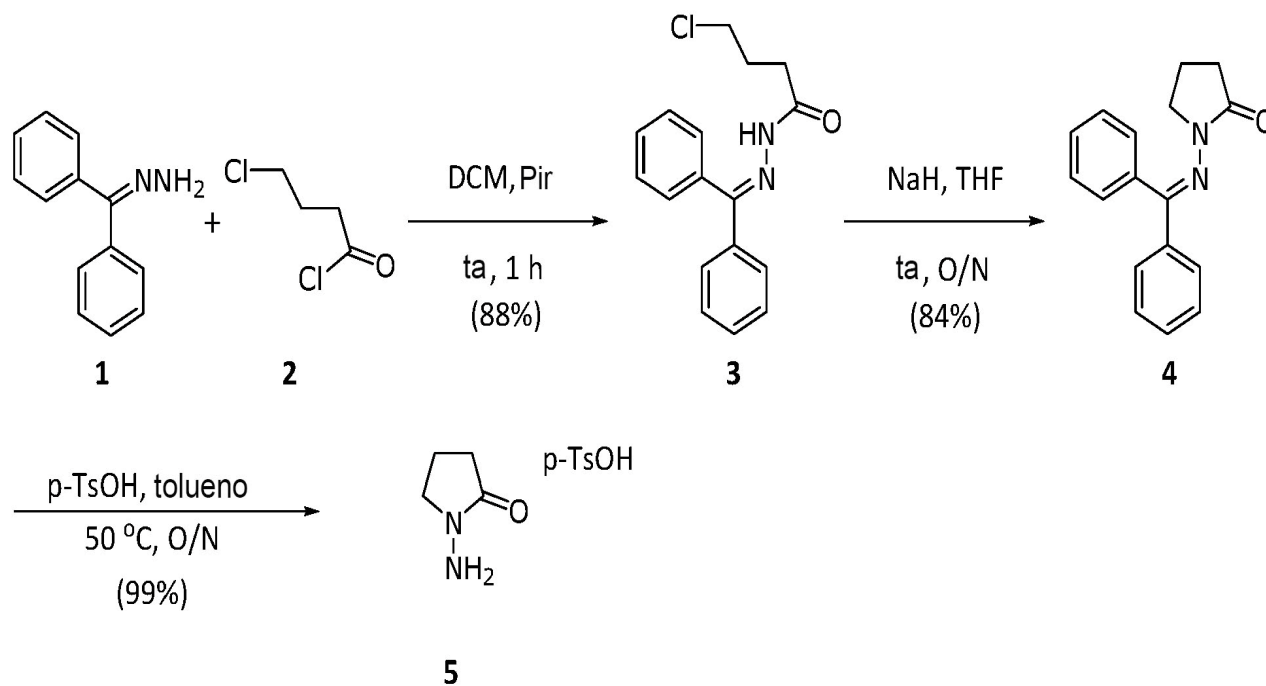
Un experto en la técnica puede adaptar las secuencias de reacción de los esquemas 1 y 2 para ajustarse la molécula diana deseada. Por supuesto, en determinadas situaciones, un experto en la técnica utilizará diferentes reactivos para que afecten a una o más de las etapas individuales o para usar versiones protegidas de algunos de los sustituyentes. Además, un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de la divulgación se pueden sintetizar utilizando, en general, diferentes rutas.

Los compuestos adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen los compuestos de la tabla 1, a continuación. Estos compuestos se pueden preparar según los esquemas generales descritos anteriormente, por ejemplo, utilizando un procedimiento similar al descrito a continuación en los ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis y caracterización

Esquema 1: Esquema general para la preparación del precursor de 1-aminopirrolidin-2-ona



La síntesis del ácido 1-aminopirrolidin-2-ona-p-toluenosulfónico se llevó a cabo siguiendo dos publicaciones: 1) Taylor, E. C. et al. JACS 1981, 103(26), 7743; y 2) Mundla, S. V. documento PCT WO2007/018818.

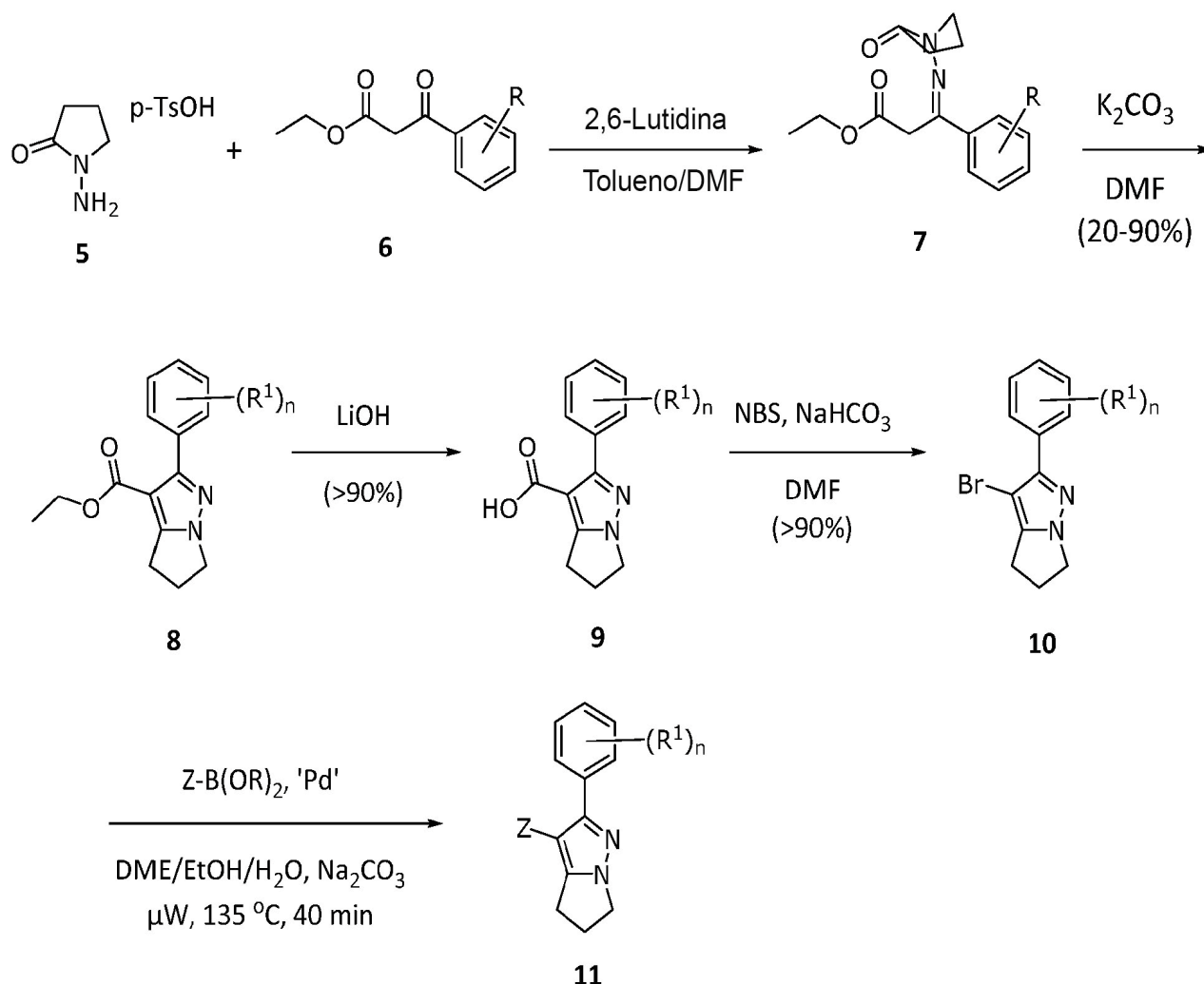
Etapas 1: A una solución de benzofenona-hidrazona (35 g, 178,3 mmol) y piridina (14,4 ml, 14,1 g, 178,3 mmol) en diclorometano (200 ml), se añadió gota a gota cloruro de 4-clorobutirilo (20 ml, 25,1 g, 178,3 mmol) para permitir que la reacción se dispusiera en reflujo suavemente. Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C en un baño de aceite durante 15 min, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con agua (2 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un residuo blanco. La trituración con 2-propanol (2x) proporcionó 4-cloro-N'-(difenilmetileno)butanohidrazida (3) como un sólido blanco, peso 47,1 g (88%). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,40 (s, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 5H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 7,30- 7,25 (m, 2H), 3,74 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,27 (p, J = 7,0 Hz, 2H). EM m/e: 370 (M+H)⁺. EM m/e: 301 (M+H)⁺.

Etapas 2: A una solución de 4-cloro-N'-(difenilmetileno)butanohidrazida (47,1 g, 156,5 mmol) en THF (500 ml) se añadió en pequeñas porciones hidruro de sodio (60% en peso, 6,8 g, 170 mmol). Se desprendió una cantidad significativa de

H₂ gaseoso y se formó un precipitado en menos de 10 min. La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. A la solución cremosa amarilla se añadió solución saturada de cloruro de amonio (300 ml) y la capa orgánica se separó. Después, la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El sólido blanco resultante se trituró con 2-propanol y hexanos para dar varios lotes de 1-((difenilmetileno)amino)pirrolidin-2-ona (4) con pureza similar, peso 34,9 g (84%). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 4H), 7,37 - 7,27 (m, 4H), 3,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,93 (p, J = 7,4 Hz, 2H). EM m/e: 265 (M+H)⁺.

Etapa 3: A una solución de 1-((difenilmetileno)amino)pirrolidin-2-ona (4, 34,9 g, 132,0 mmol) en tolueno (500 ml) y agua (2,4 ml, 132,8 mmol) calentada a 45 °C, se añadió ácido p-toluenosulfónico (27,6 g, 145,1 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se dejó en agitación a 45 °C durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró y se resuspendió en tolueno, se agitó durante 2 h, se filtró, se lavó con tolueno y se secó durante la noche al vacío para dar ácido 1-aminopirrolidin-2-ona-4-toluenosulfónico (5) como un sólido blanco, peso 35,9 g (cuantitativo). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,37 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,07 (p, J = 7,3 Hz, 2H). EM m/e: 101 (M+H)⁺.

Esquema 2: Esquema general para la preparación del precursor de 1-aminopirrolidin-2-ona



Etapa 1: Una solución de 3-(2,5-difluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (2,94 g, 12,9 mmol, preparada con un rendimiento del 91% tal como se describe por Clay, R. J. et al. Synthesis 1993, 3, 290), ácido 1-aminopirrolidin-2-ona-4-toluenosulfónico (4,2 g, 15,4 mmol), 2,6-lutidina (3,9 ml, 3,6 g, 33,5 mmol) en una mezcla de tolueno (130 ml) y N,N-dimetilformamida (40 ml) se calentó a 135 °C utilizando un aparato Dean-Stark durante 5 h. Dado que se detectaron trazas de materiales de partida después de 5 h, la mezcla de reacción se enfrió a ~50 °C y se añadió carbonato de potasio (3,74 g, 27 mmol). A continuación, la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a 135 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se añadieron acetato de etilo (100 ml) y cloruro de amonio saturado (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía en columna (DCM durante 10 min

seguido de acetato de etilo al 50% en diclorometano) proporcionó 2-(2,5-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-carboxilato de etilo (8) como un sólido amarillo, peso 1,56 g (41%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 4,23 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,19 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,17 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,68 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM m/e: 293 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Etapa 2: A una solución de 2-(2,5-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-carboxilato de etilo (8, 1,56 g, 5,3 mmol) en una mezcla de THF/EtOH (2:1, 15 ml), se añadió una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,21 g, 26,7 mmol) en H_2O (5 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a 85 °C durante 6 horas y a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes orgánicos se evaporaron, se añadió agua (20 ml) y la capa acuosa básica se acidificó a pH 5 usando HCl concentrado. El sólido blanco resultante se filtró, se lavó y se secó al aire durante la noche para proporcionar ácido 2-(2,5-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-carboxílico (9) como un sólido blanco, peso 1,32 g (94%). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 12,14 (s, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 3H), 4,21 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,08 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,62 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H). EM m/e: 265 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

Etapa 3: A una solución de ácido 2-(2,5-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-carboxílico (9, 1,32 g, 5,0 mmol), bicarbonato de sodio (1,26 g, 15 mmol) en DMF (20 ml), se añadió N-bromosuccinimida (0,98 g, 5,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que se consumió todo el material de partida (generalmente precisa 1-2 h), y después se transfirió gota a gota a un matraz que contenía agua (100 ml) para dar el producto 3-bromo-2-(2,5-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol 10 como un sólido blanco, peso 1,44 g (96%). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 7,50 - 7,26 (m, 3H), 4,24 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,62 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H). EM m/e: 299 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

20

Etapa 4: Una solución desgasificada de 3-bromo-2-(2,5-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol (10, 35 mg, 0,12 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (34 mg, 0,14 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (30 mg, 26 μmol) y Na_2CO_3 acuoso (2 M, 0,2 mL, 0,4 mmol) en una mezcla de DME/EtOH/ H_2O (7:3:2, 1,0 ml) se irradió en el microondas a 135 °C durante 35 min. A continuación, la mezcla de reacción se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo negro que se purificó por HPLC para dar 5-(2-(2,5-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol (Compuesto 1). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 13,04 (s ancho, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,6, 0,8$ Hz, 1H), 7,47 (dt, $J = 8,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 3H), 7,14 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 1H), 4,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,67 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H). EM m/e: 337 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. EM m/e: 337 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

30

Compuesto 2: 5-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,01 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 1,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,49 (dt, $J = 8,7, 1,0$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 7,3, 2,1$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 6,95 (dd, $J = 9,7, 8,5$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,73 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,20 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H). EM m/e: 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

35

Compuesto 3: 6-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 5: 5-(2-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,00 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 1,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,49 (dt, $J = 8,7, 1,0$ Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,23 (dd, $J = 8,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 4,25 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,72 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H). EM m/e: 319 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

Compuesto 6: 6-(2-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,02 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,4, 0,9$ Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,15 - 7,23 (m, 3H), 4,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,11 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,75 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H). EM m/e: 319 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

45

Compuesto 7: 5-(2-(m-Tolil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,00 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,21 - 7,08 (m, 3H), 4,25 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,73 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H). EM m/e: 315 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

50

Compuesto 8: 6-(2-(m-Tolil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,02 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,4, 0,9$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 3H), 7,06 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,11 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,74 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,29 (s, 3H). EM m/e: 315 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

55

Compuesto 10: 1-Metil-5-(2-(m-tolil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 7,94 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,18 - 7,10 (m, 3H), 4,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,07 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,73 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H). EM m/e: 329 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

60

Compuesto 15: 5-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1-metil-1H-indazol. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 7,96 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 6,94 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,06 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,73 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,20 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H). EM m/e: 347 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

65

Compuesto 18: 6-(2-(m-Tolil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,35 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 3H), 7,11 (dd, $J = 9,3$, 1,7 Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,10 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,75 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H). EM m/e: 315 (M+H) $^+$.

Compuesto 19: 6-(2-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) 8,74 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 9,3$, 1,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 4,30 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,16 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,78 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H). EM m/e: 319 (M+H) $^+$.

Compuesto 20: 6-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) 8,74 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 9,4$, 1,6 Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 1H), 7,04 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,29 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,16 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,78 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,26 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H). EM m/e: 333 (M+H) $^+$.

Compuesto 21: 6-(2-(3-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) 8,74 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 9,4$, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 4,30 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,16 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,78 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H). EM m/e: 331 (M+H) $^+$.

Compuesto 22: 5-(2-(3-Clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,02 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 1,6$, 0,9 Hz, 1H), 7,52 (dt, $J = 8,6$, 1,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,46 (m, 1H), 7,35 - 7,22 (m, 4H), 4,27 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,74 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H). EM m/e: 335 (M+H) $^+$.

Compuesto 23: 6-(2-(3-Clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,04 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,4$, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 1,8$, 1,2 Hz, 1H), 7,37 (c, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 3H), 7,05 (dd, $J = 8,4$, 1,4 Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,73 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H). EM m/e: 335 (M+H) $^+$.

Compuesto 25: 6-(2-(3-Clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) 8,77 (dd, $J = 1,7$, 1,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 2,2$, 0,7 Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,89 (dt, $J = 9,4$, 0,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 9,4$, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (dt, $J = 2,3$, 0,9 Hz, 2H), 7,39 (dd, $J = 5,0$, 2,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,31 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,15 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,78 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H). EM m/e: 335 (M+H) $^+$.

Compuesto 27: 5-(2-(3-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,00 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,7$, 1,5 Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 2H), 6,86 (ddd, $J = 8,3$, 2,6, 1,1 Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,72 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H). EM m/e: 331 (M+H) $^+$.

Compuesto 28: 6-(2-(3-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,02 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,5$, 0,9 Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 2H), 6,88 (ddd, $J = 8,3$, 2,6, 1,1 Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,10 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,74 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H). EM m/e: 331 (M+H) $^+$.

Compuesto 31: 5-(2-(3-Trifluorometilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,02 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (dd, $J = 1,5$, 0,9 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,6$, 1,6 Hz, 1H), 4,28 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,74 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H). EM m/e: 369 (M+H) $^+$.

Compuesto 32: 6-(2-(3-Trifluorometilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,05 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,4$, 0,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,49 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,4$, 1,4 Hz, 1H), 4,29 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,11 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,76 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H). EM m/e: 369 (M+H) $^+$.

Compuesto 34: 6-(2-(3-Trifluorometilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. EM m/e: 369 (M+H) $^+$.

Compuesto 36: 7-(1H-Indazol-5-il)-6-(m-tolil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol. EM m/e: 317 (M+H) $^+$.

Compuesto 37: 7-(1H-Indazol-6-il)-6-(m-tolil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 7,99 (s, 1H), 7,56 - 7,54 (m, 1H), 7,37 - 7,35 (m, 1H), 7,34 - 7,32 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 3H), 7,08 (dd, $J = 8,5$, 1,4 Hz, 1H), 5,24 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,43 (dd, $J = 8,6$, 7,5 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H). EM m/e: 317 (M+H) $^+$.

Compuesto 40: 3-(1H-Indazol-5-il)-2-(m-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 7,97 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,6$, 1,5

Hz, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 3H), 4,44 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,27 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,40 (p, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H). EM m/e: 331 (M+H)⁺.

5 Compuesto 42: 3-(Imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(m-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina. EM m/e: 331 (M+H)⁺.

Compuesto 44: 7-(Imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-6-(m-tolil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol. EM m/e: 317 (M+H)⁺.

10 Compuesto 52: 7-(Quinoxalin-6-il)-6-(m-tolil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol. RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,80 (s, 2H), 7,95 (dd, $J = 8,8, 0,6$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 2H), 5,32 (dd, $J = 8,8, 7,6$ Hz, 2H), 4,48 (dd, $J = 8,6, 7,5$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H). EM m/e: 329 (M+H)⁺.

15 Compuesto 53: 6-(2-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,85 (s, 2H), 8,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 4,30 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,20 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,78 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H). EM m/e: 331 (M+H)⁺.

20 Compuesto 54: 6-(2-(m-Tolil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,83 (s, 2H), 7,97 (dd, $J = 8,8, 0,6$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 2,0, 0,6$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 3H), 4,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,18 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,77 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H). EM m/e: 327 (M+H)⁺.

25 Compuesto 55: 6-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,84 (s, 2H), 8,00 (dd, $J = 8,8, 0,6$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 7,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 7,01 (dd, $J = 9,7, 8,5$ Hz, 1H), 4,28 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,18 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,77 (p, $J = 7,40$ Hz, 2H), 2,23 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H). EM m/e: 345 (M+H)⁺.

30 Compuesto 56: 6-(2-(3-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,84 (s, 2H), 8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,06 - 6,97 (m, 2H), 6,94 (ddd, $J = 8,3, 2,6, 1,0$ Hz, 1H), 4,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,18 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,77 (p, $J = 8,2, 6,6$ Hz, 2H). EM m/e: 343 (M+H)⁺.

Compuesto 57: 6-(2-(3-Clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. EM m/e: 347 (M+H)⁺.

35 Compuesto 58: 6-(2-(3-Trifluorometilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. EM m/e: 381 (M+H)⁺.

Compuesto 59: 7-(1H-Indazol-5-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol. EM m/e: 371 (M+H)⁺.

40 Compuesto 61: 7-(Imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol. EM m/e: 371 (M+H)⁺.

Compuesto 64: 7-(Quinoxalin-6-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol. EM m/e: 383 (M+H)⁺.

45 Compuesto 65: 6-(4-Fluorofenil)-7-(1H-indazol-6-il)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol. EM m/e: 321 (M+H)⁺.

Compuesto 67: 6-(4-Fluorofenil)-7-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol. EM m/e: 321 (M+H)⁺.

Compuesto 70: 6-(4-Fluorofenil)-7-(quinoxalin-6-il)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol. EM m/e: 333 (M+H)⁺.

50 Compuesto 71: 7-(1H-Indazol-6-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol. EM m/e: 371 (M+H)⁺.

Compuesto 73: 7-(Imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-6-(3-metoxifenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol. EM m/e: 333 (M+H)⁺.

55 Compuesto 76: 6-(3-Metoxifenil)-7-(quinoxalin-6-il)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol. EM m/e: 345 (M+H)⁺.

Compuesto 77: 5-(2-(3-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 319 (M+H)⁺.

Compuesto 78: 6-(2-(3-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 319 (M+H)⁺.

60 Compuesto 80: 6-(2-(3-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. EM m/e: 319 (M+H)⁺.

Compuesto 82: 6-(2-(3-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. EM m/e: 331 (M+H)⁺.

65 Compuesto 83: 5-(2-(3,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 337 (M+H)⁺.

- Compuesto 84: 6-(2-(3,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 337 (M+H)⁺.
- Compuesto 86: 6-(2-(3,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. EM m/e: 337 (M+H)⁺.
- 5 Compuesto 89: 6-(2-(3,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. EM m/e: 349 (M+H)⁺.
- Compuesto 90: 5-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 345 (M+H)⁺.
- 10 Compuesto 91: 5-(2-(2,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 337 (M+H)⁺.
- Compuesto 92: 6-(2-(2,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 337 (M+H)⁺.
- 15 Compuesto 94: 6-(2-(2,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. EM m/e: 337 (M+H)⁺.
- Compuesto 96: 6-(2-(2,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. EM m/e: 349 (M+H)⁺.
- 20 Compuesto 98: 5-(2-(4-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 331 (M+H)⁺.
- Compuesto 99: 6-(2-(4-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 331 (M+H)⁺.
- 25 Compuesto 102: 6-(2-(4-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. EM m/e: 343 (M+H)⁺.
- Compuesto 103: 6-(2-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 320 (M+H)⁺.
- 30 Compuesto 104: 6-(2-(m-Tolil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 316 (M+H)⁺.
- Compuesto 105: 6-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 334 (M+H)⁺.
- 35 Compuesto 106: 6-(2-(3-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 332 (M+H)⁺.
- Compuesto 107: 6-(2-(3-Clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 336 (M+H)⁺.
- 40 Compuesto 108: 6-(2-(3-Trifluorometilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 370 (M+H)⁺.
- 45 Compuesto 109: 6-(2-(3-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 320 (M+H)⁺.
- Compuesto 110: 6-(2-(3,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 338 (M+H)⁺.
- 50 Compuesto 111: 6-(2-(2,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 338 (M+H)⁺.
- Compuesto 112: 5-(2-(2,4,5-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 355 (M+H)⁺.
- 55 Compuesto 113: 6-(2-(2,4,5-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 355 (M+H)⁺.
- Compuesto 115: 6-(2-(2,4,5-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. EM m/e: 355 (M+H)⁺.
- 60 Compuesto 118: 6-(2-(2,4,5-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. EM m/e: 367 (M+H)⁺.
- Compuesto 119: 6-(2-(2,4,5-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 356 (M+H)⁺.
- 65 Compuesto 121: 6-(2-(2-Clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 336 (M+H)⁺.

- Compuesto 122: 5-(2-(3-Trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 385 (M+H)⁺.
- 5 Compuesto 123: 6-(2-(3-Trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 385 (M+H)⁺.
- Compuesto 124: 6-(2-(3-Trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. EM m/e: 385 (M+H)⁺.
- 10 Compuesto 126: 6-(2-(3-Trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. EM m/e: 397 (M+H)⁺.
- Compuesto 127: 6-(2-(3-Trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 386 (M+H)⁺.
- 15 Compuesto 128: 5-(2-(3-Trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)benzo[d]isotiazol. EM m/e: 402 (M+H)⁺.
- Compuesto 129: 6-(2-(2,3,4-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 355 (M+H)⁺.
- 20 Compuesto 130: 6-(2-(2,3,4-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. EM m/e: 355 (M+H)⁺.
- Compuesto 132: 6-(2-(2,3,4-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. EM m/e: 367 (M+H)⁺.
- 25 Compuesto 133: 6-(2-(2,3,4-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 356 (M+H)⁺.
- Compuesto 134: 6-(2-(2-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 319 (M+H)⁺.
- 30 Compuesto 135: 6-(2-(2-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. EM m/e: 319 (M+H)⁺.
- Compuesto 136: 6-(2-(2-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. EM m/e: 331 (M+H)⁺.
- 35 Compuesto 137: 6-(2-(2-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 320 (M+H)⁺.
- Compuesto 138: 5-(2-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 353 (M+H)⁺.
- 40 Compuesto 139: 6-(2-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. EM m/e: 353 (M+H)⁺.
- Compuesto 141: 6-(2-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 354 (M+H)⁺.
- 45 Compuesto 142: 5-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 353 (M+H)⁺.
- Compuesto 143: 6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 353 (M+H)⁺.
- 50 Compuesto 144: 6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. EM m/e: 353 (M+H)⁺.
- Compuesto 147: 6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. EM m/e: 365 (M+H)⁺.
- 55 Compuesto 148: 6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 354 (M+H)⁺.
- Compuesto 149: 5-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)benzo[d]isotiazol. EM m/e: 370 (M+H)⁺.
- 60 Compuesto 150: 5-(2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 403 (M+H)⁺.
- 65 Compuesto 151: 6-(2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. EM m/e: 403 (M+H)⁺.

- Compuesto 153: 6-(2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. EM m/e: 415 (M+H)⁺.
- 5 Compuesto 154: 6-(2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 404 (M+H)⁺.
- Compuesto 155: 5-(2-(3-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 371 (M+H)⁺.
- 10 Compuesto 156: 6-(2-(3-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 371 (M+H)⁺.
- Compuesto 157: 6-(2-(3-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. EM m/e: 371 (M+H)⁺.
- 15 Compuesto 159: 6-(2-(3-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. EM m/e: 383 (M+H)⁺.
- Compuesto 160: 6-(2-(3-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 372 (M+H)⁺.
- 20 Compuesto 161: 5-(2-(2,4-Difluoro-3-metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 367 (M+H)⁺.
- Compuesto 163: 6-(2-(2,4-Difluoro-3-metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 368 (M+H)⁺.
- 25 Compuesto 164: 6-(2-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. EM m/e: 349 (M+H)⁺.
- 30 Compuesto 165: 6-(2-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. EM m/e: 361 (M+H)⁺.
- Compuesto 166: 6-(2-(2-Fluoro-3-metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 350 (M+H)⁺.
- 35 Compuesto 167: 5-(2-(2,4-Difluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 351 (M+H)⁺.
- Compuesto 168: 6-(2-(2,4-Difluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 351 (M+H)⁺.
- 40 Compuesto 169: 6-(2-(2,4-Difluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. EM m/e: 351 (M+H)⁺.
- 45 Compuesto 172: 6-(2-(2,4-Difluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. EM m/e: 363 (M+H)⁺.
- Compuesto 173: 6-(2-(2,4-Difluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 352 (M+H)⁺.
- 50 Compuesto 174: 6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 353 (M+H)⁺.
- Compuesto 177: 6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. EM m/e: 365 (M+H)⁺.
- 55 Compuesto 178: 6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 354 (M+H)⁺.
- Compuesto 179: 5-(2-(2,4-Difluoro-5-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 351 (M+H)⁺.
- 60 Compuesto 180: 6-(2-(2,4-Difluoro-5-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 351 (M+H)⁺.
- Compuesto 181: 6-(2-(2,4-Difluoro-5-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. EM m/e: 351 (M+H)⁺.
- 65

- Compuesto 184: 6-(2-(2,4-Difluoro-5-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. EM m/e: 363 (M+H)⁺.
- 5 Compuesto 185: 6-(2-(2,4-Difluoro-5-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. EM m/e: 352 (M+H)⁺.
- Compuesto 186: 5-(2-(5-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 371 (M+H)⁺.
- 10 Compuesto 187: 6-(2-(5-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. EM m/e: 371 (M+H)⁺.
- Compuesto 188: 6-(2-(5-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. EM m/e: 371 (M+H)⁺.
- 15 Compuesto 191: 6-(2-(5-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. EM m/e: 383 (M+H)⁺.
- Compuesto 192: 6-(2-(5-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,40 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 9,1, 1,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 9,1, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,75 (p, J = 7,3 Hz, 2H). EM m/e: 372 (M+H)⁺.
- 20 Compuesto 193: 6-(2-(2,5-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,89 (s ancho, 1H), 8,03 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 3H), 7,24 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,68 (p, J = 7,3 Hz, 2H). EM m/e: 337 (M+H)⁺.
- 25 Compuesto 194: 6-(2-(2,5-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,84 (dd, J = 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 9,4, 1,7 Hz, 1H), 7,43 - 7,23 (m, 3H), 4,29 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,71 (p, J = 7,3 Hz, 2H). EM m/e: 337 (M+H)⁺.
- 30 Compuesto 197: 6-(2-(2,5-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina. RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,84 (s, 2H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,26 - 7,10 (m, 2H), 4,33 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,82 (p, J = 7,3 Hz, 2H). EM m/e: 349 (M+H)⁺.
- 35 Compuesto 198: 6-(2-(2,5-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,62 (dd, J = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 9,2, 1,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 7,33 (dddd, J = 8,6, 5,6, 3,1, 0,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,11 (m, 2H), 4,31 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,79 (p, J = 7,3 Hz, 2H). EM m/e: 338 (M+H)⁺.
- 40 Compuesto 199: 7-(2-(2,5-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-2-metoxiquinoxalina ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 8,49 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 4,22 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,14 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,64 (m, 2H) ppm; EM m/e: 379,5 (M+H)⁺.
- 45 Compuesto 200: 7-(2-(2,5-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-2-(2-metoxietoxi)quinoxalina ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8,40 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (m, 3H), 4,58 (m, 2H), 4,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,20 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,76 (m, 2H) ppm; EM m/e: 423,5 (M+H)⁺.
- 50

Ejemplo 2: Ensayo AlphaScreen® SureFire® SMAD3 (p-Ser423/425)

- 55 El ensayo AlphaScreen® SureFire® SMAD3 (p-Ser423/425) se ha diseñado para medir la fosforilación de p-SMAD-3 celular endógeno (Ser423/425) en lisados celulares y es un sistema para el cribado tanto de moduladores de la activación de receptores (por ejemplo, agonistas y antagonistas) como de agentes que actúan intracelularmente, tales como inhibidores de moléculas pequeñas de eventos aguas arriba. El ensayo medirá la activación de p-SMAD-3 (Ser423/425) por receptores, ya sea clonados o endógenos, y puede aplicarse a células primarias.

- 60 1X tampón de lisis: 1 ml de 5X tampón de lisis se diluyó con 4 ml de agua estéril. Después de la dilución, el exceso de 1X tampón de lisis se puede congelar y descongelar hasta 5 veces sin pérdida de actividad.

Protocolos del ensayo SureFire® P-SMAD3 (p-Ser423/425)

65

Etapa A: preparación de tampones

Tampón de activación: El tampón se calentó lentamente a 37 °C y se mezcló suavemente para resuspenderlo. El tampón de activación se puede almacenar a temperatura ambiente sin pérdida de actividad.

5

Tampón de reacción: El tampón se mantuvo a 4 °C mientras estaba en uso.

Kit de IgG de proteína A AlphaScreen®: El kit se almacenó a 4 °C en la oscuridad.

10 Tampón de reacción + tampón de activación + perlas aceptoras AlphaScreen®: Se mezclaron el tampón de reacción (40 partes), el tampón de activación (10 partes) y las perlas aceptoras (1 parte) y la mezcla se almacenó a temperatura ambiente y se usó el mismo día. La mezcla se añadió a placas de 384 pocillos; se descartó el exceso de mezcla.

15 Tampón de dilución + perlas donantes AlphaScreen®: Se mezclaron tampón de dilución (20 partes) y perlas donantes (1 parte) y la mezcla se almacenó a temperatura ambiente y se usó el mismo día. Se descartó el exceso de mezcla.

Muestras de control del ensayo: después de la reconstitución en 250 µl de agua, los lisados se mantuvieron a -20 °C en partes alícuotas de un solo uso.

20 Etapa B: Preparación de muestras y células

El protocolo de ensayo de 96 pocillos para células adherentes 293FT y RMS13 se puede llevar a cabo manualmente o con un alto rendimiento con robots de manipulación de líquidos.

25 Las células (80 µl de células para placas de 96 pocillos) se sembraron en placas de cultivo de tejido recubiertas de colágeno en medio RPMI o FreeStyle (Invitrogen) y se incubaron durante la noche. Para el análisis manual, se utilizaron 6 placas para GDF8, 6 placas para TGFβ y, opcionalmente, 6 placas para Alk5ca (ALK5 constitutivamente activo).

30 Las placas de dilución de compuestos se prepararon de la manera siguiente: se transfirieron 12 µl de DMSO a la primera columna de la placa de 96 pocillos y se transfirieron 16 µl de DMSO a las columnas 2-12 de la placa de 96 pocillos. Se transfirieron 12 µl de la solución del compuesto a la primera columna de la placa de 96 pocillos que contenía DMSO. Se realizó una dilución triple hasta la columna 10 de la placa de 96 pocillos que contenía DMSO.

35 Etapa C: Tratamiento y análisis

Las células que estaban contenidas en la placa se trataron con compuestos durante aproximadamente 10 minutos y después se añadió el ligando. Se añadió GDF8 o TGFβ a las placas para la estimulación. Las células 293FL se estimularon durante 90 minutos a 37 °C; y las células RMS13 se estimularon durante 60 minutos a 37 °C. A continuación, se retiró el medio de las células y se añadió tampón de lisis 1X (aproximadamente 25 µl) y la placa se agitó suavemente en un agitador de placas durante 5-10 minutos.

40 A continuación, el lisado (5 µl) se dispuso en placas poco profundas de 384 pocillos evitando la generación de burbujas. A esta se añadió la mezcla del tampón de reacción + tampón de activación + perlas aceptoras AlphaScreen® (5 µl). La placa se selló con una cubierta adhesiva y se protegió de la luz (por ejemplo con una lámina metálica) y se agitó suavemente en un agitador de placas durante 2 horas a temperatura ambiente.

45 A continuación se añadió el tampón de dilución + perlas donantes AlphaScreen® (2 µl) y la placa se incubó en el agitador de placas durante 1 hora y media más. Una vez completada, la placa se leyó en el lector de placas Synergy-4 o Enspire, utilizando parámetros de AlphaScreen® pSMAD3®.

50

Los resultados representativos para la inhibición de la señalización de GDF8 (datos = GDF pSMAD (MPC11) (µM)) y TGF-β (datos = TGF-β pSMAD (MPC-11) (µM)) se muestran en la tabla 1:

Comp. N°	GDF8	TGF-β
1	0,5923	2,029
2	0,045	0,1404
3	0,0641	0,2311
5	0,1292	0,4996

Comp. N°	GDF8	TGF-β
32	0,0451	0,2916
34	0,0083	0,0348
36	0,1035	0,5259
37	0,0365	0,193

Comp. N°	GDF8	TGF-β
70	0,3987	1,373
71	0,1791	0,8523
73	0,3294	1,492
76	0,1805	0,6489

ES 2 918 924 T3

6	0,2	1,04
7	0,0151	0,0397
8	0,0213	0,0794
10	0,6432	2,588
15	0,9873	2,735
18	0,065	0,3694
19	0,3087	1,774
20	0,1213	0,3661
21	0,3105	1,044
22	0,0925	0,1833
23	0,122	0,2398
25	0,0695	0,14
27	0,2058	0,8472
28	0,0802	0,2425
31	0,051	0,1711

40	0,6572	2,454
42	0,1115	0,3306
44	0,0233	0,1055
52	0,0477	0,2029
53	0,3948	2,341
54	0,0602	0,2035
55	0,1727	0,5254
56	0,3719	0,8655
57	0,0724	0,3985
58	0,309	0,8629
59	0,2167	0,7012
61	0,1301	0,4562
64	0,3366	1,478
65	0,1426	0,8812
67	0,3309	2,641

77	0,3355	1,337
78	0,8124	2,301
80	0,76	2,977
82	0,3304	1,948
83	0,0704	0,5167
84	0,326	1,609
86	0,2724	0,9262
89	0,4182	1,623
90	0,7763	4,023
91	0,262	0,84
92	0,2276	1,099
94	0,077	0,4821
96	0,1555	0,6676
98	0,2948	0,984
99	0,3225	1,648

ES 2 918 924 T3

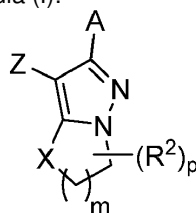
Comp. Nº	GDF8	TGF-β
102	0,6854	4,183
103	0,1306	0,5198
104	0,0266	0,083
105	0,034	0,1122
106	0,1586	0,5997
107	0,0347	0,152
108	0,0398	0,159
109	0,1319	0,9269
110	0,1256	0,5843
111	0,0613	0,2309
112	0,1373	0,8164
113	0,226	1,473
115	0,0662	0,3726
118	0,0985	0,6588
119	0,0309	0,1411
121	0,3405	0,949
122	0,0675	0,0774
123	0,0853	0,1897
124	0,0537	0,0459
126	0,1555	0,2221
127	0,0362	0,0708
128	0,4393	0,6769
129	0,3455	1,643
130	0,3191	1,4
132	0,9095	2,335
133	0,2469	0,7007

Comp. Nº	GDF8	TGF-β
134	0,9008	6,065
135	0,9241	2,151
136	0,6127	2,362
137	0,1444	0,66
138	0,7309	1,468
139	0,3594	0,8742
141	0,2075	0,7028
142	0,1532	0,3439
143	0,2211	0,5116
144	0,1001	0,3432
147	0,204	0,6871
148	0,0984	0,3108
149	0,8187	2,491
150	0,3096	1,321
151	0,389	1,163
153	0,5507	1,78
154	0,4476	0,8246
155	0,1049	1,016
156	0,4395	2,841
157	0,1328	0,6848
159	0,5262	2,733
160	0,296	0,7378
161	0,626	1,445
163	0,4296	1,345
164	0,5704	1,306
165	0,0072	0,029

Comp. Nº	GDF8	TGF-β
166	0,1002	0,6322
167	0,2092	0,5376
168	0,4141	0,7969
169	0,1777	0,4637
172	0,6782	1,782
173	0,1311	0,3348
174	0,0367	0,1526
177	0,0356	0,0835
178	0,0132	0,0311
179	0,172	0,7135
180	0,587	1,746
181	0,2036	0,3805
184	0,139	0,3022
185	0,0385	0,0696
186	0,1059	0,3496
187	0,1346	0,6557
188	0,063	0,0817
191	0,074	0,2116
192	0,0436	0,066
193	0,371	2,587
194	0,1772	0,9088
197	0,059	0,6082
198	0,0264	0,3336
199	0,4275	1,373
200	0,274	0,9523

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de fórmula (I):



(I)

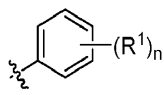
o una sal farmacéuticamente aceptable, o *N*-óxido del mismo, o solvato o hidrato del mismo, en la que

m es 1 o 2;

p es 0 o 1;

X es -CH₂- o -O-;

A es (a)

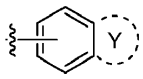


n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

en el que cada *R*¹ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, Cak C₃₋₈(alquilo C₀₋₆), Hca(alquilo C₀₋₆), Ar(alquilo C₀₋₆), Het(alquilo C₀₋₆), -O-(alquilo C₀₋₆)-Ar, -O-(alquilo C₀₋₆)-Het, -O-(alquilo C₀₋₆)-Cak, -O-(alquilo C₀₋₆)-Hca, -NO₂, o -CN, en los que Ar, Het, Cak, Hca y alquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos que son cada uno independientemente halógeno, ciano, nitro, -OR^a, -SR^a, -NR^a₂, -C(O)OR^a, -C(O)NR^a₂, -C(O)R^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)OR^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)NR^a₂, -S(O)₂NR^a₂, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^a₂, -N(R)C(O)R^a, -N(R)C(O)OR^a, -N(R)C(O)NR^a₂, -N(R)S(O)R^a, -N(R^a)S(O)₂R^a, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

cada *R*^a es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -(alquilo C₀₋₆)-Ar, -(alquilo C₀₋₆)-Het, -(alquilo C₀₋₆)-Cak, o -(alquilo C₀₋₆)-Hca, en los que Ar, Het, Cak, Hca, alquilo y haloalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆, halógeno, haloalquilo C₁-C₆ o ciano; o

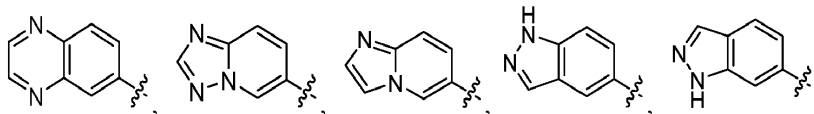
(b)



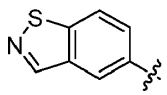
en el que el anillo *Y* es un Hca de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido con halo o alquilo C₁-C₆;

cada *R*² es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR^C, -SR^C, -NR^C₂, Cak C₃₋₈, -NO₂ o -CN, en el que cada *R*^C es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆; y

Z es



o



en la que

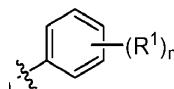
Z está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos $-R^Z$ que son cada uno independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-O$ -alquilo C_{1-6} - OR , $-O$ -alquilo C_{1-6} - SR , $-O$ -alquilo C_{1-6} - NR_2 , o Cak C_{3-8} en el que cada grupo Cak y alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos $-R^{Z2}$;

en los que cada $-R^{Z2}$ es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-OR^b$, $-NR^{b2}$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^{b2}$, $-S(O)_2NR^{b2}$, $S(O)_2R^b$;

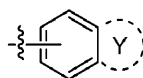
cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(alquilo C_{0-6})-Ar$, $-(alquilo C_{0-6})-Het$, $-(alquilo C_{0-6})-Cak$, o $-(alquilo C_{0-6})-Hca$, en los que Ar, Het, Cak, Hca y alquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-6} , halógeno o haloalquilo C_{1-6} ; y

cada R^b es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es: (a)



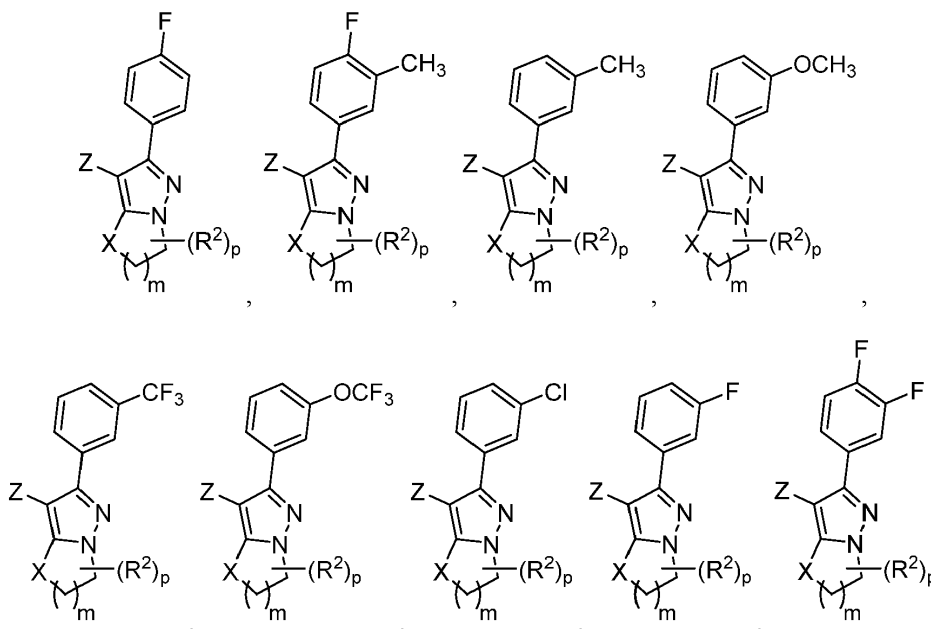
, en el que n es 0, 1, 2 o 3; o (b)

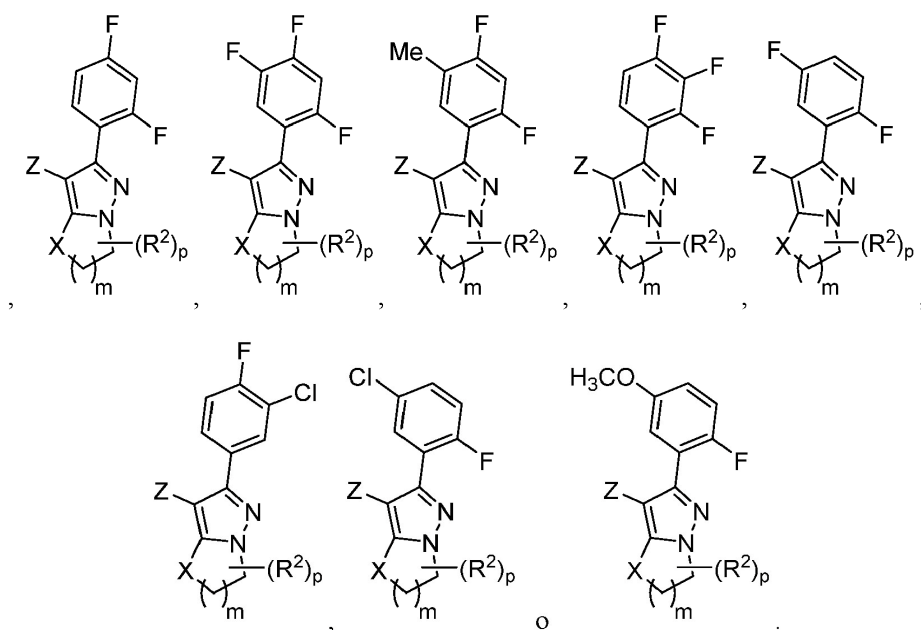


, en el que el anillo Y es un Hca de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con halo o alquilo C_{1-6}

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que cada R^1 es independientemente halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi.

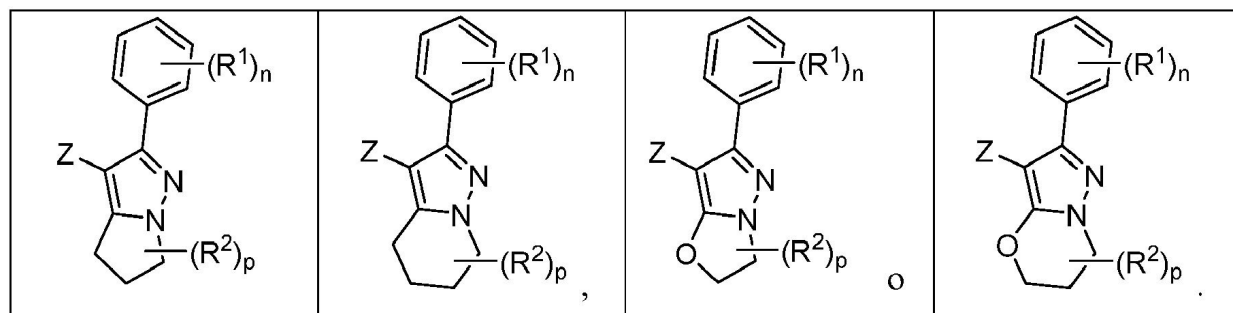
4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que tiene la fórmula:



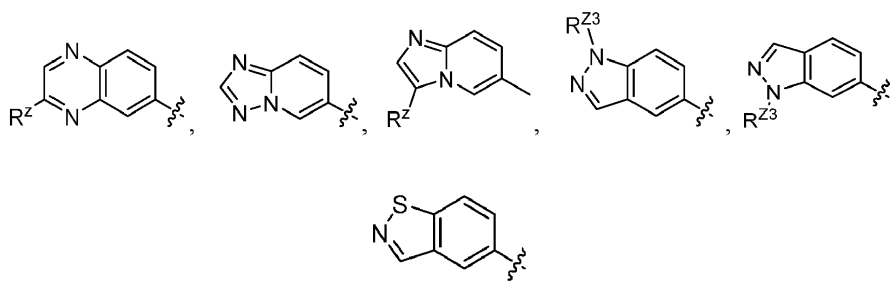


5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que cada R^2 es independientemente halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que tiene la fórmula:



7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el que Z es:



en los que R^{Z3} es hidrógeno o alquilo C_{1-6}

8. El compuesto según la reivindicación 1 que es:

- 5-(2-(2,5-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
- 5-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
- 6-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
- 5-(2-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
- 6-(2-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
- 5-(2-(m-Tolil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
- 6-(2-(m-Tolil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;

- 1-Metil-5-(2-(m-tolil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 5-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1-metil-1H-indazol;
 6-(2-(m-Tolil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 6-(2-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 5 6-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 6-(2-(3-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 5-(2-(3-Clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(3-Clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(3-Clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 10 5-(2-(3-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(3-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 5-(2-(3-Trifluorometilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(3-Trifluorometilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 15 6-(2-(3-Trifluorometilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 7-(1H-Indazol-5-il)-6-(m-tolil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol;
 7-(1H-Indazol-6-il)-6-(m-tolil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol;
 3-(1H-Indazol-5-il)-2-(m-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina;
 3-(Imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(m-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina;
 7-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-6-(m-tolil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol;
 20 7-(Quinoxalin-6-il)-6-(m-tolil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol;
 6-(2-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 6-(2-(m-Tolil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 6-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 6-(2-(3-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 25 6-(2-(3-Clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 6-(2-(3-Trifluorometilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 7-(1H-Indazol-5-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol;
 7-(Imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol;
 7-(Quinoxalin-6-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol;
 30 6-(4-Fluorofenil)-7-(1H-indazol-6-il)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol;
 6-(4-Fluorofenil)-7-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol;
 6-(4-Fluorofenil)-7-(quinoxalin-6-il)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol;
 7-(1H-Indazol-6-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol;
 7-(Imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-6-(3-metoxifenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol;
 35 6-(3-Metoxifenil)-7-(quinoxalin-6-il)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol;
 5-(2-(3-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(3-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(3-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 6-(2-(3-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 40 5-(2-(3,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(3,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(3,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 6-(2-(3,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 5-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 45 5-(2-(2,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(2,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(2,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 6-(2-(2,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 5-(2-(4-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 50 6-(2-(4-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(4-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 6-(2-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 6-(2-(m-Tolil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 6-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 55 6-(2-(3-Metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 6-(2-(3-Clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 6-(2-(3-Trifluorometilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 6-(2-(3-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 6-(2-(3,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 60 6-(2-(2,4-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 5-(2-(2,4,5-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(2,4,5-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(2,4,5-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 6-(2-(2,4,5-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 65 6-(2-(2,4,5-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 6-(2-(2-Clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;

- 5-(2-(3-Trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(3-Trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(3-Trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 6-(2-(3-Trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 5 6-(2-(3-Trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 5-(2-(3-Trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)benzo[d]isotiazol;
 6-(2-(2,3,4-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(2,3,4-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 6-(2-(2,3,4-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 10 6-(2-(2,3,4-Trifluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 6-(2-(2-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(2-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 6-(2-(2-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 15 5-(2-(2-Fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 5-(2-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 6-(2-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 5-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 20 6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 5-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)benzo[d]isotiazol;
 5-(2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 25 6-(2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 6-(2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 6-(2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 5-(2-(3-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(3-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 30 6-(2-(3-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 6-(2-(3-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 6-(2-(3-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 5-(2-(2,4-Difluoro-3-metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(2,4-Difluoro-3-metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 35 6-(2-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 6-(2-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 6-(2-(2-Fluoro-3-metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 5-(2-(2,4-Difluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(2,4-Difluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 40 6-(2-(2,4-Difluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 6-(2-(2,4-Difluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 6-(2-(2,4-Difluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 45 6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 5-(2-(2,4-Difluoro-5-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(2,4-Difluoro-5-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(2,4-Difluoro-5-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 50 6-(2-(2,4-Difluoro-5-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 6-(2-(2,5-Difluoro-5-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 5-(2-(5-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(5-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(5-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 6-(2-(5-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 55 6-(2-(5-Cloro-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 6-(2-(2,5-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-1H-indazol;
 6-(2-(2,5-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina;
 6-(2-(2,5-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)quinoxalina;
 6-(2-(2,5-Difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 60 7-(2-(2,5-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-2-metoxiquinoxalina; o
 7-(2-(2,5-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il)-2-(2-metoxietoxi)quinoxalina;
 o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido del mismo, o un solvato o hidrato del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende un diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y
 65 un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición según la reivindicación 9, para su uso en terapia.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición según la reivindicación 9, para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o afección mediada por un miembro de la superfamilia de receptores de TGF- β o que involucra a uno de los mismos, en el que la enfermedad o afección es hipertensión pulmonar, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, curación de heridas, artritis, osteoporosis, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca congestiva, úlcera, trastorno ocular, herida en la córnea, nefropatía diabética, deterioro de la función neurológica, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, adherencia peritoneal o subdérmica, fibrosis renal, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis hepática, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis inducida por alcohol, cáncer, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, reestenosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis mesentérica, endometriosis, queloides, cáncer, función ósea anormal, trastorno inflamatorio, cicatrización o fotoenvejecimiento de la piel; o

en el que la enfermedad o afección es un tumor benigno o maligno, carcinoma de cerebro, riñón, hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina o tiroides, sarcoma, glioblastomas, mieloma múltiple o cáncer gastrointestinal, carcinoma de colon o adenoma colorrectal, tumor de cuello y cabeza, hiperproliferación epidérmica, melanoma, psoriasis, hiperplasia prostática, neoplasia, neoplasia de carácter epitelial, leucemias, linfomas, carcinoma mamario o leucemia; o

en el que la enfermedad o afección es el síndrome de Cowden, la enfermedad de Lhermitte-Duclos o el síndrome de Bannayan-Zonana.

12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una composición según la reivindicación 9, para su uso en un procedimiento para tratar el cáncer en un sujeto con necesidad de ello, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad inhibidora de GDF-8 o TGF- β eficaz del compuesto o la composición en combinación con la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes quimioterapéuticos.

13. El compuesto o la composición para su uso según la reivindicación 12, en el que los, uno o más, agentes quimioterapéuticos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en antimetabolitos, agentes alquilantes, compuestos de coordinación, complejos de platino, compuestos de reticulación de ADN, inhibidores de enzimas de transcripción, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de proteína quinasa, inhibidores de topoisomerasa, compuestos de unión al surco menor de ADN, alquiloides de vinca, taxanos, antibióticos antitumorales, hormonas, inhibidores de aromatasa, enzimas, anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento, citoquinas, anticuerpos contra marcadores de superficie celular, inhibidores de HDAC, inhibidores de HSP 90, inhibidores de BCL-2, inhibidores de B-raf, inhibidores de MEK, inhibidores de mTOR, inhibidores de proteasoma y anticuerpos monoclonales; o en el que los, uno o más, agentes quimioterapéuticos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en ABT-199, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, etileniminas, metilmelaminas, procarbazona, dacarbazina, temozolomida, busulfán, carmustina, lomustina, metotrexato, fluorouracilo, capecitabina, citarabina, gemcitabina, arabinósido de citosina, mecaptopurina, fludarabina, cladribina, tioguanina, azatioprina, vinblastina, vincristina, paclitaxel, docetaxel, colchicina, actinomicina D, daunorrubicina, bleomicina, L-asparaginasa, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, prednisona, dexametasona, aminoglutetimida, formestano, anastrozol, caproato de hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, tamoxifeno, amsacrina, mitoxantrona, topotecán, irinotecán, camptotecina, afatinib, axitinib, bosutinib, bortezumab, carfilzomib, cabozantinib, cediranib, crizotinib, dasatinib, dabrafenib, evorolimus, ibrutinib, LDK378, LGX818, MEK162, regorafenib, ruxolitinib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, palbociclib, pazopanib, pomatinib, semaxanib, sirolimus, sunitinib, temsirolimus, vatalanib, vandetanib, anticuerpos anti-Her2, interferón- α , interferón- γ , interleucina 2, GM LCR, anticuerpos anti-CTLA 4, rituximab, anticuerpos anti-CD33, MGCD0103, vorinostat, 17-AAG, talidomida, lenalidomida, rapamicina, CCI-779, doxorubicina, gemcitabina, melfalán, NPI052, gemtuzumab, alemtuzumab, cetuximab, ibritumomab, tiuxetan, tositumomab, yodo-131 tositumomab, trastuzumab, ado-trastuzumab, emtansina, obinutuzumab, bevacizumab, rituximab y anticuerpos anti-receptor de muerte TRAIL.