

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COM
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-018884- -00008-0000

Fecha: 2008-02-22 16:46:48 Dep. 2020 NULCREACIONE
Tra. 11 PATENTILYII Lve. 379 FASLNACIONALII
Act 444 RLSPUESTARIQUL Folios: 131

Re: P1.-PHARMACIA ITALIA S.p.A.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "BICICLO-PIRAZOLES ACTIVOS COMO INHIBIDORES DE QUINASA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LO CONTIENEN".-Clase C07D 487/04.-Expediente número 03-018.884.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 12 de Octubre de 2007 y a mi memorial de plazo de 8 de Enero de 2008.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones presentadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 1711 sobre la patentabilidad de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. Claridad de la Solicitud

3.1. Descripción. El señor Examinador objeta la claridad de la descripción de la presente solicitud argumentando lo siguiente:

"El solicitante no presenta ningún tipo de dato o resultado referente a la evaluación de las sustancias que se desean proteger frente a estas técnicas, por lo tanto la descripción no divulga cómo las sustancias presentadas en la solicitud realmente son una solución al problema técnico planteado como reguladores de la proteína quinasa".

Sobre este particular me permito manifestar que la descripción muestra los ensayos de inhibición realizados con los compuestos revelados en la presente invención frente a diferentes tipos de proteínas quinasas. Dado el gran número de compuestos que fueron objeto de dichos ensayos de inhibición, sería muy difícil consignar en la descripción todos los resultados obtenidos. Sin embargo, cuando se detalla el procedimiento realizado en cada uno de los ensayos de inhibición, claramente se expresa que existieron compuestos que mostraron una inhibición $\geq 60\%$, siendo, de esta forma, efectivos como inhibidores de proteínas quinasas.

Adicionalmente, el hecho que los compuestos considerados en la presente invención efectivamente sirvan como inhibidores de estas enzimas se constituye en **solución al problema técnico planteado**, que radicaba en **encontrar compuestos que estén dotados de múltiple actividad inhibidora de proteínas quinasas** (página 3 de la descripción).

Con base en lo anterior y para confirmar la efectividad de los compuestos revelados en la presente solicitud me permito llamar la atención al señor Examinador a los datos que al respecto revela el documento *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 3080-3084, de publicación posterior a la solicitud en estudio y que por lo tanto no hace parte del estado de la técnica. La Tabla 1 de dicho documento (Pág. 3082) muestra como compuestos representativos de los revelados en la presente solicitud presentan una alta actividad inhibitoria de la enzima Aurora-A (también conocida como Aurora 2, como se referencia en la descripción).

3082 *Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, Vol. 48, No. 8

Table 1. Aurora-A Inhibition of Representative 1,4,5,6-Tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazoles

R = *t*Bu

R = Me-N

R'	Entry	R = <i>tert</i> -Butyl		Entry	R = 4-methylpiperazin-1-yl	
		Aur-A ^{a,c}	HCT-116 ^{b,c}		Aur-A ^{a,c}	HCT-116 ^{b,c}
	11	0.005	2.0	15	0.065	0.57
	12	0.041	2.1	16	0.16	0.9
	13	0.13	3.0	17	0.14	0.22
	14	0.10	2.2	18	0.027 ^d	0.045 ^e

^a Enzyme inhibition IC₅₀ μ M; ^b Antiproliferation IC₅₀ μ M. ^c Values are mean from two or more independent dose-response curves; variation was generally $\pm 25\%$. ^d SD = 0.011, n = 15. ^e SD = 0.017, n = 10.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

A continuación, me permito mostrar la relación existente entre los compuestos consignados en la Tabla 1 del documento *J. Med.Chem.*, **2005**, 48, 3080-3084 y los ejemplos revelados en la descripción y las reivindicaciones de la presente solicitud:

Número de compuesto en Tabla 1	No. de compuesto en la descripción de la presente solicitud
11	48
12	83
13	23
14	34
15	231
16	233
17	234
18	236

En la mencionada Tabla 1 claramente se observa como los compuestos de la presente invención tienen valores de IC₅₀ con respecto a Aurora-2 muy bajos, mucho menores que 0,2 µM, e incluso algunos hasta de 27 nM. De igual forma todos los compuestos presentan una concentración de antiproliferación de células de línea celular de cáncer de colon humano HCT-116 muy baja, con un IC₅₀ con respecto a dichas células hasta de 45 nM. **Estos resultados demuestran de manera incontrovertible la utilidad de los compuestos de fórmula (I) como inhibidores de proteína quinasa y comprueban que dichos compuestos son una solución efectiva al problema técnico planteado.**

Adicionalmente, el señor Examinador señala que ***"la sustancias de la presente invención no fueron comparadas con otras sustancias conocidas en el estado de la técnica..."***.

Con respecto a ese particular, me permito resaltar el hecho de que en el momento de la invención un limitado número de derivados bicíclicos relacionados estructuralmente con los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, eran conocidos en el estado de la técnica. Mas aun, **dichos compuestos no reportaban actividad como inhibidores de las proteínas quinasas**, por lo que **no era factible realizar estudios comparativos con respecto a ellos** (páginas 7 y 8 de la descripción).

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Consecuentemente, teniendo en consideración que los compuestos estructuralmente relacionados a los considerados en la solicitud en estudio no presentan actividad inhibitoria de las proteínas quinasas, **el hecho de que los compuestos revelados en la presente invención si presenten dicha actividad inhibitoria se constituye por sí solo en un hecho sorprendente.**

Finalmente, me permito resaltar que los argumentos anteriormente expuestos demuestran que **el capítulo descriptivo es claro y suficiente para revelar la invención materia de la presente solicitud,** y por tanto se debe entender superada la objeción que a este respecto hizo el señor Examinador para en su lugar considerar que la descripción suministrada cumple con los requisitos exigidos por el Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000.

3.2. Reivindicaciones – Modificaciones. Adicionalmente, el señor Examinador objeta la claridad del capitulo reivindicatorio resaltando lo siguiente: ***"Las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 21 utilizan palabras o frases muy generales para describir los sustituyentes, lo que da lugar a una muy amplia cantidad de compuestos, de los cuales no se encuentra soporte suficiente en la descripción que permita establecer que todos estos compuestos son una solución al problema técnico planteado. Entre tales palabras o frases se encuentran: "opcionalmente sustituido", "alquilo C₁-C₆", "cicloalquilo C₃-C₆", "alquilenos C₄-C₆", "recto o ramificado", "arilo"***

Sobre este particular me permito manifestar que **las citadas expresiones son claras,** y que **la persona capacitada en la materia tendría, a partir de dichas expresiones, herramientas suficientes para entender el tipo de compuestos que se están reclamando.**

Para soportar lo anterior, me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho de que esta clase de expresiones son de uso común en los documentos de patente de invención, como puede apreciarse en gran número de patentes concedidas tanto en Colombia como en otros países. Para ejemplificar este hecho, me permito citar unos pocos casos sobre patentes concedidas que incluyen en sus reivindicaciones dichas expresiones:

- *"Pirido [2,3-d] pirimidinas y 4-aminopirimidinas como inhibidores de la proliferacion celular"* otorgada en Resolución No. 26733 de la

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Superintendencia de Industria y Comercio, de 27 de Agosto de 2002.

En su reivindicación 1 dicha patente reclama:

"1.- Un compuesto de fórmula I

O una sal farmacéuticamente aceptable que se obtiene de ellos, donde:

la línea punteada representa un enlace doble opcional;

W es NH, S, SO o SO₂ ;

X es O, o NH;

R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo

compuesto por H, Ar(CH₂)_n, heteroarilo (CH₂)_n,

heterociclilo(CH₂)_n, alquilo C1 -C10, cicloalquilo C3 -C10, alquenilo

C2 -C10, y alquinilo C2 -C10, donde n es 0, 1, 2, o 3 y los grupos

Ar(CH₂)_n, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo y alquinilo (CH₂

)_n, son sustituidos opcionalmente por hasta 5 grupos seleccionados de

NR₄ R₅, N(O)R₄ R₅, NR₄ R₅ R₆ Y, fenilo, fenilo sustituido, hidroxi,

alcoxi, fenoxi, tiol, tioalquilo, halo, COR₄, CO₂ R₄, CONR₄ R₅, SO₂

NR₄ R₅, SO₃ R₄, PO₃ R₄, aldehído, nitrilo, nitro, heteroariloxi, T(CH₂

)_m QR₄, C(O)T(CH₂)_m QR₄, NHC(O)T(CH₂)_m QR₄, o T(CH₂)_m CO₂

R₄, donde cada m es 1-6, T es O, S, NR₄, N(O)R₄, NR₄ R₆ Y o CR₄

R₅, y Q es O, S, NR₅, N(O)R₅, o NR₅ R₆ Y;

R3 es H, alquilo.

R4 y R5 son cada uno seleccionados independientemente del grupo

compuesto por hidrógeno, alquilo C1 -C6 alquilo sustituido, alquenilo C2

-C6, alquinilo C2 -C6 Ar(CH₂)_n cicloalquilo, heterociclilo y heteroaril C3

-C10 o R4 y R5 juntos con el nitrógeno al que se fijan opcionalmente

forman una cadena compuesta por 3 a 7 átomos de carbono y dicha

cadena opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados del

grupo compuesto por nitrógeno, nitrógeno sustituido, oxígeno y sulfuro;

R6 es alquilo;

R8 y R9 independientemente son H, alquilo C1 -C3, NR₄ R₅, N(O)R₄

R₅, NR₄ R₅ R₆ Y, hidroxi, alcoxi, tiol, tioalquilo, halo, COR₄, CO₂ R₄,

CONR₄ R₅, SO₂ NR₄ R₅, SO₃ R₄, PO₃ R₄, CHO, CN o NO₂ y

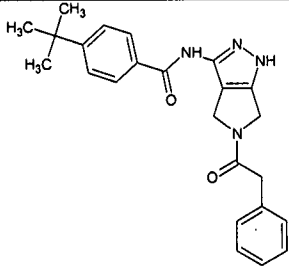
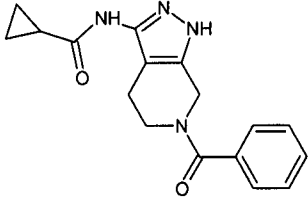
Y es un contra ión de halo". (Resaltado fuera de texto).

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

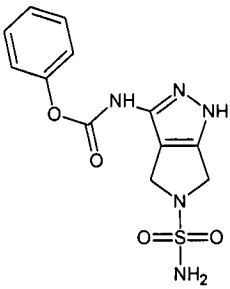
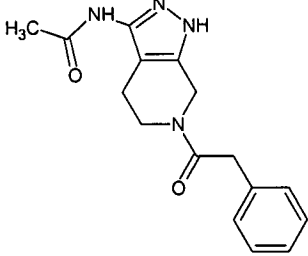
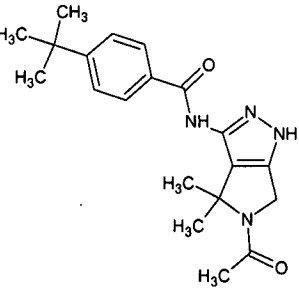
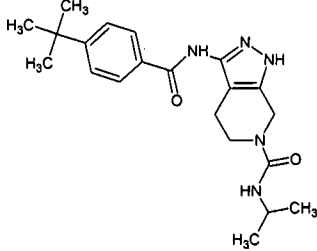
- *"Derivados de 2-(purin-9-il)-tetrahidrofuran-3,4-diol"*, otorgada por la Resolución No. 18060 de la Superintendencia de Industria y Comercio, del 27 de Junio de 2003.
- *"Inhibidores de proteasas"*, otorgada por la Resolución No. 18060 de la Superintendencia de Industria y Comercio, del 29 de Abril de 2002.
- *"Composiciones detergentes liquidas que tienen proteasas y ciertos ácidos y esteres b-aminoalquilboricos"*, patente número CO93404279.
- *"Fenoles neuroprotectores antiisquemicos y bloqueadores de receptores de aminoácidos excitadores definidos por la fórmula"*, patente número CO 9536443.

Sumado a lo anterior, la descripción hace la relación de 1168 ejemplos específicos de compuestos que se encuentran dentro del alcance de la presente invención, y dichos ejemplos están referidos de igual forma en la reivindicación 9. La persona capacitada en la materia podría, adicionalmente, hacer referencia a los compuestos allí relacionados que aclararían completamente las definiciones dadas en las mencionadas reivindicaciones. En la Tabla siguiente me permito remitirme a algunos ejemplos puntuales de los considerados en la reivindicación 9:

Compuesto	Significados de Sustituyentes	Compuesto	Significados de Sustituyentes
 Compuesto No. 23	m=n =0 Ra=Rb=Rc=Rd = H R= -COR' con R'= arilo alquilo C ₄ ramificado R ₁ = -COR' con R'= arilo	 Compuesto No. 992	m= 1 n =0 Ra=Rb=Rc=Rd = H R= -COR' con R'= cicloalquilo C ₃ R ₁ = -COR' con R'= arilo

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

 Compuesto No. 817	$m=n=0$ $R_a=R_b=R_c=R_d=H$ $R=-COOR'$ con $R'=arilo$ $R_1=-SO_2NHR'$ con $R'=H$	 Compuesto No. 1004	$m=1$ $n=0$ $R_a=R_b=R_c=R_d=H$ $R=-COR'$ con $R'=alquilo\ C_1$ $R_1=-COR'$ con $R'=arilo$
 Compuesto No. 1144	$m=n=0$ $R_a=R_b=H$ $R_c=R_d=Alquilo\ C_1$ $R=-COR'$ con $R'=arilo\ alquilo\ C_4\ ramificado$ $R_1=-COR'$ con $R'=Alquilo\ C_1$	 Compuesto No. 1100	$m=1$ $n=0$ $R_a=R_b=R_c=R_d=H$ $R=-COR'$ con $R'=arilo\ alquilo\ C_4\ ramificado$ $R_1=-CONR'$ con $R'=alquilo\ C_3\ ramificado$

Las moléculas relacionadas en la Tabla anterior son evidencia clara de que **dentro de los compuestos considerados en la presente invención existe una gran variedad de sustituyentes, y que las definiciones dadas son pertinentes y suficientes para describir los compuestos que se están protegiendo.** Me permito resaltar que no sería posible restringir más la definición de los sustituyentes porque el grupo de opciones para escoger en cada caso sería demasiado grande.

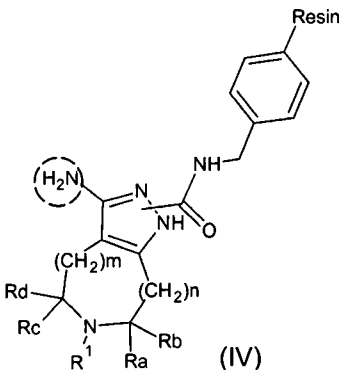
Por otra parte, con respecto a la reivindicación 14 el señor Examinador señala: ***"La reivindicación 14 en la sección a' habla de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con una resina de isociano. No es claro si el compuesto (I) que desean hacer reaccionar con dicha resina se refiere a cualquiera de los compuestos derivados de (I) o solo aquellos en los que R es hidrógeno"***.

A este respecto me permito señalar que la reivindicación 14 señala de forma específica que luego de hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con hidracina se obtiene un compuesto de fórmula (I) **"donde R es hidrógeno"**. Del mismo modo, esto es claramente visible en el numeral a' en el cual se señala que el

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

compuesto de fórmula (I) **obtenido del paso anterior** se hace reaccionar con una resina poliestirénica de fórmula (III) para producir una poliestirenometilurea de fórmula (IV) como la que se muestra en la figura:

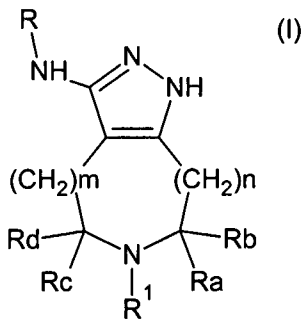


en cuya estructura es evidente que en dicho compuesto el sustituyente R corresponde a hidrógeno. (En la figura se señala la localización del posible sustituyente R, que en este caso claramente es **Hidrógeno**).

Por último, adicional a las objeciones ya mencionadas, el señor Examinador objeta puntualmente algunas de las reivindicaciones presentadas. En consideración a dichas objeciones es deseo del solicitante realizar las siguientes **modificaciones al capítulo reivindicatorio**:

- **Reivindicación 1.** Con el fin de restringir el número de compuestos posibles y para hacer completamente coherente esta reivindicación con los compuestos enumerados en la reivindicación 9, se elimina la posibilidad de que el sustituyente R pueda ser R'. De esta forma la reivindicación 1 se lee como sigue:

"Un compuesto biciclo-pirazol de la fórmula (I)



donde

R es un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre -COR', -COOR', -CONHR', -CONR'R'', -NH-C(=NH)NHR', -C(=NH)NHR', -SO₂R', -SO₂NHR' o -SO₂NR'R''; en donde R' y R'', iguales o diferentes, son seleccionados independientemente entre hidrógeno o un grupo arilo alquilo C₁-C₆, , cicloalquilo C₃-C₆, arilo o alquilo C₁-C₆, rectos o ramificados, opcional y adicionalmente sustituido, o R' y R'' tomados juntos forman una cadena alquilenos C₄-C₆;

R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre R', -COR', -COOR', -CONHR', -CONR'R'', -NH-C(=NH)NHR', -C(=NH)NHR', -SO₂R', -SO₂NHR' o -SO₂NR'R''; en donde R' y R'', iguales o diferentes, son seleccionados independientemente entre hidrógeno o un grupo arilo alquilo C₁-C₆, , cicloalquilo C₃-C₆, arilo o alquilo C₁-C₆, rectos o ramificados, opcional y adicionalmente sustituido, o R' y R'' tomados juntos forman una cadena alquilenos C₄-C₆;

R_a, R_b, R_c y R_d, iguales o diferentes, son seleccionados independientemente entre hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₆, arilo, arilo alquilo C₁-C₆ o CH₂OR', rectos o ramificados donde R' es como se definió más arriba, o R_a y R_b y/o R_c y R_d tomados junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido;

m y n, cada uno independientemente, representa 0 o un número entero de 1 a 2, con la condición que m + n es menor o igual a, 2 (m + n ≤ 2);

y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo".

- Reivindicaciones 2 a 10. Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las originalmente presentadas.
- Reivindicaciones 11, 12 y 13. Teniendo en consideración la objeción del señor Examinador con respecto a estas reivindicaciones por corresponder a usos de los compuestos de fórmula (I), es deseo del solicitante eliminar dichas reivindicaciones del capítulo reivindicatorio.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

- Reivindicaciones 14 y 15 (Nuevas reivindicaciones 11 y 12). Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las originalmente presentadas.
- Reivindicación 16 (Nueva reivindicación 13). Consecuentemente con la modificación realizada en la reivindicación 1, se restringió el significado de R.
- Reivindicaciones 17 a 20 (Nuevas reivindicaciones 14 a 17). Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las originalmente presentadas.
- Reivindicación 21 (Nueva reivindicación 18). Consecuentemente con la modificación realizada en la reivindicación 1, se restringió el significado de R. Adicionalmente, atendiendo la objeción presentada por el señor Examinador se ha reemplazado el término "*Biblioteca Química combinatoria*", por "**Una pluralidad de miembros de un compuesto que tienen la fórmula (V):**".
- Reivindicación 22 (Nueva reivindicación 19). En concordancia con la modificación realizada en la reivindicación 21 se sustituye el término "*biblioteca Química combinatoria*" por "**Un compuesto**".
- Reivindicaciones 23 a 27. Acatando la objeción presentada por el señor Examinador con respecto a estas reivindicaciones por referirse a métodos terapéuticos, es deseo del solicitante **eliminar estas reivindicaciones del capítulo reivindicatorio.**

De esta forma, el nuevo capítulo reivindicatorio queda compuesto de **19 reivindicaciones** modificadas que **son claras y no hacen referencia a excepciones de la patentabilidad como son los usos o los métodos terapéuticos.**

Finalmente, me permito manifestar que los argumentos anteriormente expuestos en cuanto al capítulo descriptivo y al capítulo reivindicatorio, sumados a las modificaciones realizadas a las reivindicaciones, hacen que la presente solicitud **sea totalmente clara** en describir la materia a proteger y con ello se supera completamente la objeción que a ese respecto presentó el señor Examinador.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

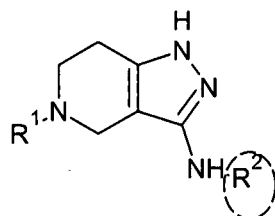
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

4. Novedad Para objetar la novedad de la presente solicitud el señor Examinador cita las enseñanzas del documento **Sho 48-3639 D1**. Dicho documento revela la síntesis de derivados de piperidina. Con respecto a dicho documento el señor Examinador señala lo siguiente: **"Si se realizan los siguientes reemplazos R^1 y $R^2 = CH_3$; podemos obtener uno de los derivados de la presente solicitud. Por lo tanto el documento D1 contiene muchos de los compuestos de la presente solicitud"**.

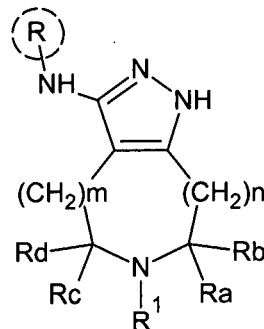
Sobre este particular me permito señalar que, aunque existen similitudes estructurales entre los compuestos revelados en **D1** y los considerados en la presente solicitud, **a la luz de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio no existe la posibilidad que los compuestos de D1 se encuentren dentro de los considerados en la presente solicitud**, como se muestra a continuación:

En el documento **D1** los posibles significados del sustituyente R^2 (en la posición 3 del anillo pirazólico) son alquilo inferior, fenilo, halofenilo. Por su parte, en los compuestos considerados en la reivindicación 1 el sustituyente R puede ser "un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre -COR', -COOR', -CONHR', -CONR'R'', -NH-C(=NH)NHR', -C(=NH)NHR', -SO₂R', -SO₂NHR' o -SO₂NR'R'' ". De esta forma, **en ninguna oportunidad el sustituyente R de los compuestos de fórmula (I) podría ser un alquilo inferior, fenilo o halofenilo**; por lo tanto, **los compuestos del citado documento D1 no corresponden a ninguno de los compuestos considerados en la presente invención**.

No estando revelados en **D1**, los compuestos de la presente solicitud son **nuevos frente al estado del arte más cercano**. (La figura siguiente muestra la estructura básica común de los compuestos revelados en **D1** y los de la presente solicitud y señala con línea punteada los sustituyentes que en ningún caso serían iguales).



Compuestos
Considerado en D1



Compuestos de Fórmula (I) de la
solicitud en estudio

Sumado a lo anterior el señor Examinador afirma que "**La reivindicación 14 establece un método para preparar los compuestos de la fórmula (I), consistente en hacer reaccionar el anillo heterocíclico con hidracina o una sal de hidracina. Este proceso se encuentra también descrito en el documento D1**".

Finalmente, me permito resaltar que si bien el documento **D1** emplea hidracina para obtención de los derivados de piperidina, existen dos diferencias importantes con el proceso presentado en la reivindicación 14 de la solicitud en estudio:

Primero, **el compuesto de partida en el proceso es completamente distinto**. En el documento **D1** se parte de un compuesto de fórmula (II) que es una piperidinona sustituida con una tioamida, mientras que en el procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula (I), considerado en la reivindicación 14 de la presente solicitud, la fenil hidracina reacciona con un derivado de piperidina (o pirrol) sustituido con un grupo hidroxilo y uno ciano en posiciones adyacentes, con un doble enlace entre los carbonos que soportan dichos sustituyentes. Por lo tanto, y **como sería claro para la persona versada en la materia, la reacción que está ocurriendo es diferente en el documento D1 con respecto a la que ocurre en el proceso revelado en la presente solicitud**.

Segundo, **en el documento D1 la reacción con hidracina es el único paso del proceso**. En cambio, **en la solicitud en estudio el paso de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con hidracina es solamente el primer paso del procedimiento**. Posterior a este paso se incluyen la reacción del producto así obtenido con la resina poliestirénica y la posterior introducción de un sustituyente R (Páginas 114 a 117 de la descripción).

De este modo, **el procedimiento revelado en la solicitud en estudio y reclamado en la reivindicación 14 no está incluido en el citado documento D1 por lo cual es novedoso con respecto a dicho documento**.

Para sustentar mis afirmaciones jurídicamente, deberá tenerse en cuenta que de acuerdo al Artículo 16 de la Decisión 486 de 2000, "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica", entendiendo por éste, toda información accesible al público antes de la fecha de solicitud de la patente o su correspondiente fecha de prioridad, incluyendo

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

solicitudes de patentes en trámite publicadas, o con mas de 18 meses de solicitadas o reivindicadas mediante prioridad.

Dentro de lo que se considera estado de la técnica, el Examinador deberá buscar informaciones que, tal y como lo indica el Manual Andino de Patentes, "contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención¹". Tan es así, que según el mismo documento "Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra en el antecedente, la reivindicación es nueva²".

En este sentido, es claro que el señor Examinador debe aceptar la novedad de la invención, pues de lo contrario fallaría en su análisis, toda vez que está citando un documento que no contiene explícitamente todas las características técnicas esenciales de las reivindicaciones de producto y método tal como han sido definidos en las reivindicaciones de la presente solicitud.

Tal y como lo he ilustrado, la invención cuyas reivindicaciones se solicita patentar incluyen elementos esenciales que la diferencian de la anterioridad citada por el Examinador, diferencias que por lo demás distan mucho del criterio de banalidad establecido como límite mínimo del estado de la técnica, en especial en lo relacionado con los compuestos a los que dicha anterioridad se refiere, así como con los pasos que constituyen el método de preparación de dichos compuestos.

De conformidad con lo anterior, es completamente claro que el citado documento **D1** no puede desvirtuar el requisito de novedad de la presente solicitud, toda vez que no revela todas las características técnicas esenciales de la invención tal como ha sido ahora reivindicada, de la forma como se ha demostrado en los párrafos anteriores, características que además resultan específicas y esenciales para la comprensión y funcionamiento de la presente solicitud, **cumpliendo de esta forma con los requisitos exigidos por el Artículo 16 de la Decisión Andina 486 de 2000.**

5. Nivel Inventivo El señor Examinador objeta el nivel inventivo de la presente solicitud con respecto a la existencia de los documentos **Sho 48-3639 D1** y **ZA9811178 D2**. Con respecto a dichos documentos el señor Examinador resalta ***"puesto que tanto D1 como D2 divulgaban previamente que los compuesto de biciclo-pirazol poseen actividad farmacológica, por lo cual una persona***

¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, Página 65, Segunda Edición, 2004.

² *Ibíd.*, página 66.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría los compuestos de esta solicitud, que son moduladores de la proteína quinasa; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos dos documentos”.

Sobre este particular me permito manifestar que **no existe en ninguno de los documentos citados (D1 y D2) herramientas suficientes para que una persona versada en la materia llegara específicamente a los compuestos relacionados en la presente invención** como me permito explicar a continuación:

5.1. **Documento Sho 48-3639 (D1)**. Este documento revela un método para la obtención de derivados de piperidina. El señor Examinador declara que dicho documento afecta el nivel inventivo de la presente solicitud, dado que allí se incluirían algunos de los compuestos considerados en dicha solicitud, y que para la persona versada en la materia sería obvio llegar a la materia de la presente solicitud combinando las enseñanzas del citado documento **D1** con el documento **D2**.

Sobre este particular me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho de que, como se demostró anteriormente, **a la luz de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, se excluye completamente la posibilidad de que los compuestos revelados en la presente invención puedan estar incluidos en los enseñados en D1.**

Sumado a lo anterior, **los compuestos revelados en el citado documento (D1) no se emplean para el tratamiento del cáncer y mucho menos como inhibidores de la proteína quinasa.**

En este sentido, la persona versada en la materia, enfrentada el problema de proveer nuevos compuestos que sean activos como inhibidores de las proteínas quinasas, **no emplearía las enseñanzas del documento D1 como base, toda vez que los compuestos allí revelados no están dirigidos al mismo propósito.**

En ese sentido me permito señalar la consideración que hace el Manual Andino para el Examen de patentes respecto al análisis de nivel inventivo de una solicitud frente a las anterioridades:

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

*"Una información técnica tiene siempre que ser considerada en su contexto, **no debe interpretarse ni extraerse fuera de éste**. Es decir, que la característica técnica que se está analizando **debe buscarse en el mismo campo técnico o en uno que la persona versada en el oficio consideraría de todos modos**"³. (Resaltado fuera de texto).*

De este modo, me permito señalar que la persona versada en la materia no consideraría las enseñanzas del citado documento D1 para resolver el problema planteado en la presente solicitud, y por tanto, dicho documento no puede afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio.

5.2. Documento ZA9811178 (D2). Por su parte, el documento **D2** revela compuestos de pirazolo[3,4-b]piridinas que presentan actividad como inhibidores de proteína quinasa.

Como se mencionó anteriormente, el señor Examinador señala que el documento **D2** muestra la actividad farmacológica de los biciclo-pirazoles y que al combinar estas enseñanzas con los compuestos revelados en **D1**, la persona versada en la materia llegaría a los compuestos de la presente invención.

A ese respecto me permito señalar que existen diferencias estructurales importantes dentro de los compuestos revelados en **D2** y los de la presente solicitud, y dicho documento D2 no sugiere de manera alguna los cambios estructurales que serían necesarios para llegar a los compuestos considerados en la solicitud en estudio. Por lo tanto, no sería obvio para la persona versada en la materia realizar dichos cambios. Dichas diferencias estructurales son significativas como se muestra a continuación:

Primero, el anillo unido al pirazol en los compuestos considerados en el documento D2 es un anillo de piridina, que es un ANILLO AROMÁTICO. Por su parte el anillo fusionado al pirazol en los compuestos de la presente invención NO ES AROMÁTICO. Esta es una diferencia importante porque, como es claro para la persona versada en la materia, la reactividad química de un anillo aromático es muy distinta a la que presenta un anillo no-aromático.

³ Idem, página 78.

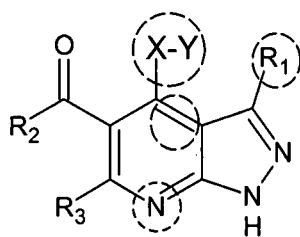
JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

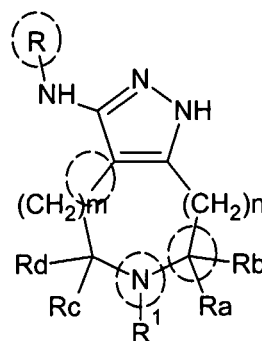
Segundo, al ser parte del anillo aromático, **el nitrógeno de la piridina no puede soportar un sustituyente, como sí lo hace en los compuestos considerados en la presente solicitud.**

Tercero, **no cabría la posibilidad dentro de los compuestos revelados en la solicitud en estudio de que el nitrógeno del segundo anillo quedara en la posición adyacente al carbono que sirve de unión entre los dos anillos**, porque, aún en la condición de que $n = 0$, existe aún un carbono entre ellos, que es sobre el cual reposan los sustituyentes Ra y Rb.

Cuarto, el sustituyente en la posición 3 del anillo pirazólico (R_1 en **D2**) sólo puede corresponder a hidrógeno o a un alquilo inferior en el citado documento **D2**, mientras que **en los compuestos de la presente invención existe un nitrógeno directamente unido al carbono de la posición 3 de dicho anillo.** (En la figura se muestran las estructuras de los compuestos revelados en **D2** y los incluidos en la presente solicitud. Con línea punteada se resaltan los principales puntos de diferencias entre dichos compuestos)



Compuestos
Considerado en **D2**



Compuestos de Fórmula (I) de la
solicitud en estudio

En resumen, la persona versada en la materia, a partir de las enseñanzas del documento **D2**, debería hacer los siguientes cambios sobre las moléculas allí reveladas para llegar a los compuestos de la presente invención:

1. Hacer que el anillo fusionado al pirazol **no sea aromático**.
2. **Introducir un carbono** entre el carbono de unión de los dos anillos y el nitrógeno del segundo anillo.
3. **Introducir un sustituyente sobre el nitrógeno** del segundo anillo.
4. Hacer que el sustituyente R_1 (de los compuestos de **D2**) **tenga un nitrógeno** directamente unido al anillo pirazólico.
5. **Eliminar** los sustituyentes X-Y.

Me permito resaltar que al ser tantos los cambios estructurales a realizar, y dado el hecho de que no existe ninguna sugerencia en el documento **D2** sobre dichos cambios, **estos no serían evidentes para la persona versada en la materia.**

Adicionalmente, si se tiene en consideración que en el momento de la invención no era conocido el sitio activo dentro de la estructura terciaria de la mayoría de las proteínas quinasas, **la persona versada en la materia no habría podido predecir que los cambios que tendrían que realizarse sobre la estructura de los compuestos revelados en D2, no eliminaría completamente la actividad de inhibidores de proteínas quinasas, o reduciría el número de estas proteínas sobre la cuales el compuesto podría actuar como inhibidor.**

Como se muestra en el documento *J. Med. Chem...*, **2005**, 48, 3080-3084, (citado anteriormente) el diseño de cada uno de los sustituyentes sobre la molécula es importante a fin de asegurar una interacción fuerte entre el inhibidor y la proteína quinasa (Figura 1). Por ejemplo el átomo de nitrógeno unido al anillo en la posición 3, soporta un hidrógeno que está formando parte de los puentes intermoleculares con la quinasa.

Gracias a su estructura, los compuestos de la presente invención actúan como inhibidores de diferentes clases de proteína quinasa, no sólo aquellas dependientes de ciclina (por ejemplo cdk2, cdk4) sino también otros tipos como son MAPK, PKA y aurora-2 (también conocida como aurora A), (páginas 128-140 de la descripción).

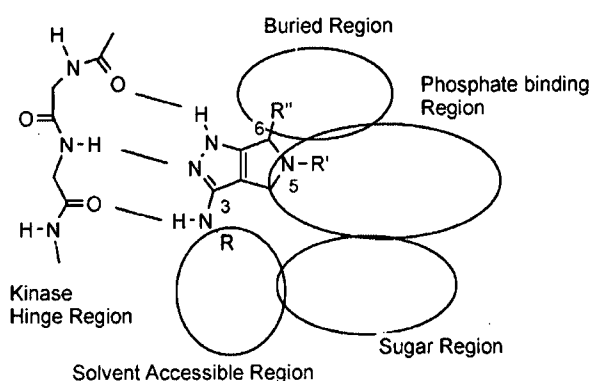


Figure 1. Schematic representation of the 1,4,5,6-tetrahydro pyrrolo[3,4-c]pyrazole scaffold in the kinase ATP binding pocket.

La interacción de los compuestos aquí revelados con la proteína quinasa es competitiva con el ATP, que es el nucleósido que preferentemente se une a esta clase de proteínas. Los compuestos de la presente invención muestran una estructura mimética con ATP que permite la interacción estrecha con la proteína quinasa y con ello la inhibición de su actividad, como se muestra en la figura 2 del citado documento *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 3080-3084.

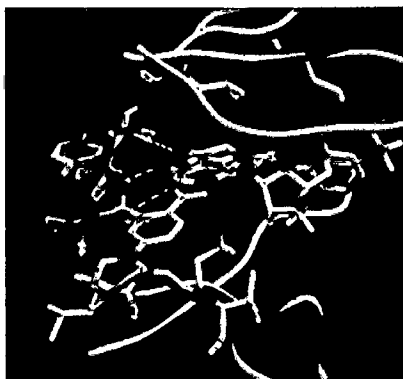


Figure 2. Superposition of the structure of Aurora-A complex with 18 (turquoise carbon atoms) on that of the act form of Aurora-A in complex with ADP and TPX2¹⁵ (brown carbon atoms).

De esta forma, al no tener conocimiento de la interacción exacta del ATP con las proteínas quinasas, y el complejo que dichas proteína quinasa forman con la proteína asociada al microtúbulo TPX2, **la persona medianamente versada en la materia no podría suponer que, para mejorar la inhibición de las proteínas quinasas, debería realizar cinco cambios estructurales sobre los compuestos revelados en D2.**

Finalmente, me permito señalar que lo anteriormente expuesto muestra que la persona versada en la materia no llegaría de forma obvia a los compuestos revelados en la presente solicitud a partir del estado del arte más próximo, toda vez que **dicho estado del arte no muestra específicamente ni sugiere que los biciclo pirazoles en donde el anillo unido al pirazol no es aromático, N-sustituidos y con un nitrógeno directamente unido en la posición 3 del anillo pirazólico, puedan tener una alta actividad como inhibidores de las proteínas quinasas.**

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

6. Conclusión

Por último, me permito manifestar que las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, junto con los argumentos técnicos expuestos anteriormente han mostrado que la presente solicitud es lo suficientemente clara al describir la invención reclamada.

Dichos cambios en el capítulo reivindicatorio igualmente excluyen de manera absoluta la posibilidad que los compuestos aquí revelados o el proceso de obtención de estos estén incluidos en las enseñanzas del documento **D1**, demostrando la **novedad de la presente invención frente a dicho documento D1.**

De la misma manera, los argumentos técnicos expuestos mostraron de manera incontrovertible que **la persona versada en la materia no podría llegar de manera obvia a los biciclo-pirazoles materia de la presente invención a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, demostrando así el nivel inventivo que tiene la solicitud en estudio frente al estado del arte más próximo.**

7. Anexo me permito presentar:

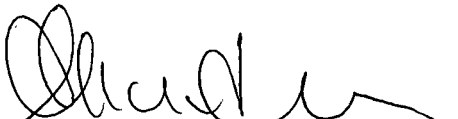
- (i) Recibo número 08-13,618, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (ii) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 19 reivindicaciones, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente; y
- (iii) Copia del documento *J. Med .Chem.*, 2005, 48, 3080-3084 referido en el texto.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

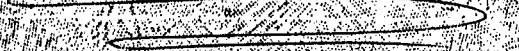
8. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **21 FEB 2008**
Ante mí **JUAN MANUEL BOTERO MEDINA**
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

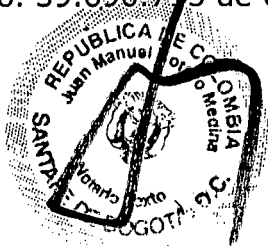
Comparecieron: 


quien (es) exhibió(aron) la(s) C.C. **39690713**
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma esta diligencia




ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-018884- -00008-0000

Fecha: 2008-02-22 16:46:48 Dep. 2020 NULCREACIONE
 Tra. 11 PATENTELIYI Eve 379 FASENACIONALI
 Act. 444 RLSPUESTAREQUE Folios: 131

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RF OFFICIAL DE CAJA : 08 - 13,618
 FECHA : FEBRERO 15 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2926434	15/02/2008	11,405,000.00

***** CONCEPTO *****

CANTY	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

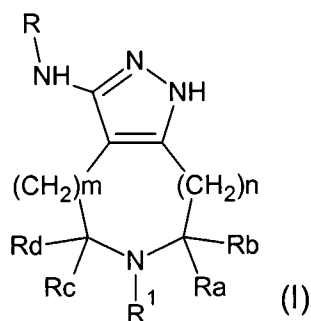
SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto biciclo-pirazol de la formula (I):



donde

- R es un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre -COR', -COOR', -CONHR', -CONR'R'', -NH-C(=NH)NHR', -C(=NH)NHR', -SO₂R', -SO₂NHR' o -SO₂NR'R''; en donde R' y R'', iguales o diferentes, son seleccionados independientemente entre hidrógeno o un grupo arilo alquilo C₁-C₆, , cicloalquilo C₃-C₆, arilo o alquilo C₁-C₆, rectos o ramificados, opcional y adicionalmente sustituido, o R' y R'' tomados juntos forman una cadena alquileno C₄-C₆;

- R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre R', -COR', -COOR', -CONHR', -CONR'R'', -NH-C(=NH)NHR', -C(=NH)NHR', -SO₂R', -SO₂NHR' o -SO₂NR'R''; en donde R' y R'', iguales o diferentes, son seleccionados independientemente entre hidrógeno o un grupo arilo alquilo C₁-C₆, , cicloalquilo C₃-C₆, arilo o alquilo C₁-C₆, rectos o ramificados, opcional y adicionalmente sustituido, o R' y R'' tomados juntos forman una cadena alquileno C₄-C₆;

- Ra, Rb, Rc y Rd, iguales o diferentes, son seleccionados independientemente entre hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₆, arilo, arilo alquilo C₁-C₆ o CH₂OR', rectos o ramificados donde R' es como se definió más arriba, o Ra y Rb y/o Rc y Rd tomados junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo

cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

- m y n, cada uno independientemente, representa 0 o un número entero de 1 a 2, con la condición de que $m + n$ sea menor que, o igual a, 2 ($m + n \leq 2$);

y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R es $-COR'$ o $-CONHR'$ y R_1 es R' , $-COR'$, $-CONHR'$, $-CONR'R''$, $-SO_2R'$, $-SO_2NHR'$ o $-SO_2NR'R''$, en donde R' y R'' , iguales o diferentes, son seleccionados entre hidrógeno o arilo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o alquilo C_1-C_6 , rectos o ramificados, opcionalmente sustituidos, o R' y R'' tomados juntos forman una cadena alquileno C_4-C_6 ;

- R_a y R_b , iguales o diferentes, son seleccionados entre hidrógeno o alquilo C_1-C_3 recto o ramificado, o tomados junto con el átomo de carbono al cual están unidos, R_a y R_b forman un grupo cicloalquilo C_3-C_6 ;

- R_c y R_d son ambos átomos de hidrógeno;

- m es 0 o 1;

- n es 0 o 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R es $-COR'$ o $-CONHR'$ y R_1 es R' , $-COR'$, $-CONHR'$, $-CONR'R''$, $-SO_2R'$, $-SO_2NHR'$ o $-SO_2NR'R''$, en donde R' y R'' , iguales o diferentes, son seleccionados entre hidrógeno o grupos arilo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o alquilo C_1-C_6 , rectos o ramificados, opcionalmente

sustituidos, o R' y R'' tomados juntos forman una cadena alquileo C_4-C_6 ; R_a es hidrógeno; R_b es un grupo $-CH_2OR'$ en donde R' es como se definió más arriba; R_c y R_d son ambos átomos de hidrógeno; m es 0 o 1; n es 0.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R es $-COR'$ o $-CONHR'$ y R_1 es R' , $-COR'$, $-CONHR'$, $-CONR'R''$, $-SO_2R'$, $-SO_2NHR'$ o $-SO_2NR'R''$, en donde R' y R'' , iguales o diferentes, son seleccionados entre hidrógeno o grupos arilo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o alquilo C_1-C_6 , rectos o ramificados, opcionalmente sustituidos, o R' y R'' tomados juntos forman una cadena alquileo C_4-C_6 ; R_a , R_b , R_c y R_d son todos átomos de hidrógeno; m y n son ambos 0.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R es $-COR'$ o $-CONHR'$ y R_1 es R' , $-COR'$, $-CONHR'$, $-CONR'R''$ o $-SO_2R'$, en donde R' y R'' , iguales o diferentes, son seleccionados entre hidrógeno o grupos arilo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o alquilo C_1-C_6 , rectos o ramificados, opcionalmente sustituidos, o R' y R'' tomados juntos forman una cadena alquileo C_4-C_6 ; R_a y R_b iguales o diferentes, son seleccionados entre hidrógeno o alquilo C_1-C_3 recto o ramificado o, tomados junto con el átomo de carbono al cual están unidos, R_a y R_b forman un grupo cicloalquilo C_3-C_6 ;

- R_c y R_d son ambos átomos de hidrógeno;

- m es 1;

- n es 0.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R es -COR' o -CONHR' y R₁ es R', -COR', -CONHR', -CONR'R'' o -SO₂R', en donde R' y R'', iguales o diferentes, son seleccionados entre hidrógeno o grupos arilo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o alquilo C₁-C₆, rectos o ramificados, opcionalmente sustituidos, o R' y R'' tomados juntos forman una cadena alquileno C₄-C₆;

- Ra y Rb iguales o diferentes, son seleccionados entre hidrógeno o alquilo C₁-C₃ recto o ramificado o, tomados junto con el átomo de carbono al cual están unidos, Ra y Rb forman un grupo cicloalquilo C₃-C₆;

- Rc y Rd son ambos átomos de hidrógeno;

- m es 0;

- n es 1.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R es -COR' o -CONHR' y R₁ es R', -COR', -CONHR', -CONR'R'', -SO₂R', -SO₂NHR' o -SO₂NR'R'', en donde R' y R'', iguales o diferentes, son seleccionados entre hidrógeno o grupos arilo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o alquilo C₁-C₆, rectos o ramificados, opcionalmente sustituidos, o R' y R'' tomados juntos forman una cadena alquileno C₄-C₆;

- m y n son ambos 0;

- cada uno de Ra y Rb independientemente es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ o Ra y Rb tomados junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo C₃-C₆; y Rc y Rd son hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R es -COR' o -CONHR' y R₁ es R', -COR', -CONHR', -CONR'R'', -SO₂R', -SO₂NHR' o -SO₂NR'R'', en donde R' y R'', iguales o diferentes, son seleccionados entre hidrógeno o grupos arilo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o alquilo C₁-C₆, rectos o ramificados, opcionalmente sustituidos, o R' y R'' tomados juntos forman una cadena alquileno C₄-C₆;

- m y n son ambos 0;

- Ra, Rb, Rc y Rd son hidrógeno.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:

1. N-{5-fenilacetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}fenilacetamida;

2. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}fenilacetamida;

3. N-bencil-N'-(3-fenilacetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;

4. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}fenilacetamida;

5. N-etil-N'-(3-fenilacetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-

c]pirazol-5-il}urea;

6. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(fenil)fenilacetamida;

7. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftilacetamida;

8. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-furan-2-carboxamida;

9. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-5-clorotiofeno-2-carboxamida;

10. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-6-cloronicotinamida;

11. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-benzofuran-2-carboxamida;

12. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;

13. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;

14. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-piperonilamida;

15. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-[2-metil-5-fenil-furan-3-carboxamida];

16. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-(quinolina-6-carboxamida);

17. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-[5-(4-clorofenil)furan-2-carboxamida];

18. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
19. N-{5-bencensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
20. N-{5-benzoil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
21. N-{5-(1-naftaleno)sulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
22. N-{5-(1-naftoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
23. N-{5-fenilacetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
24. N-fenil-N'-(3-(4-tertbutil-benzamido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
25. N-isopropil-N'-(3-(4-tertbutil-benzamido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
26. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxilbenzamida;
27. N-{5-benzoil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;
28. N-{5-(1-naftoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;
29. N-isopropil-N'-(3-(4-fenoxi-benzamido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
30. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-[2-

(2-naftil)propionamida;

31. N-isopropil-N'-(3-piperonilcarboxamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
32. N-ciclohexil-N'-(3-(4-tertbutil-benzamido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
33. N-etil-N'-(3-(4-tertbutil-benzamido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
34. N-(2,6-dietilfenil)-N'-(3-(4-tertbutil-benzamido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
35. N-ciclohexil-N'-(3-(2-etil-butiramido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
36. N-(2,6-dietilfenil)-N'-(3-piperonilcarboxamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
37. N-2-metoxifenil-N'-(3-(2-naftalen-2-il-propionamido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
38. N-(1-fenil)etil-N'-(3-(2-naftalen-2-il-propionamido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
39. N-{5-fenilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-naftalen-2-il)-propionamida;
40. N-(2,5-dimetilfenil)-N'-(3-(4-tertbutil-benzamido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
41. N-(2,5-dimetilfenil)-N'-(3-(2-etil-butiramido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
42. N-(4-fluorofenil)-N'-(3-(2-etil-butiramido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;

43. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
44. N-2-clorofenil-N'-(3-(2-naftalen-2-il-propionamido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
45. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-(2-naftil)-propionamida;
46. N-{5-(3-metil-butanoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;
47. N-{5-(2-fenil-tiazol-4-il)acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;
48. N-{5-(2-tienil-acetil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
49. N-{5-(3-piridinil-acetil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
50. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;
51. N-{5-(2-metilpropil)carbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
52. N-{5-(2-fenil-tiazol-4-il)acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
53. N-{5-(2-tienil)acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;
54. N-{5-(benzo[1,3]dioxo-5-il)acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metilbutanamida;
55. N-{5-(1-naftaleno)sulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-

c]pirazol-3-il}-ciclopropilcarboxamida;

56. N-{5-(2-metoxifenil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-naftalen-2-il)-propionilamida;

57. N-{5-(2-furoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-naftalen-2-il)-propionilamida;

58. N-{5-[5-(1-morfolinometil)furan-2-carbonil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;

59. N-{5-{4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil}acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;

60. N-{5-(1-H-benzotriazol-5-carbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;

61. N-{5-(pirrol-3-carbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;

62. N-{5-{4-[2-oxo-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil}acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;

63. N-{5-(4-metilsulfonamido-fenil)acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;

64. N-{5-[2-(6-oxo-1(6H)-piridazinil)acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;

65. N-{5-(3-carbamoilmetoxi-fenil)acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;

66. N-{5-(4-carbamoilmetoxi-fenil)acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;

67. N-{5-[4-(1-pirrolidinil)fenil]acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;

68. N-{5-carbamoiiloxiacetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;
69. N-{5-{4-[2-(4-metilpiperazin-2-il)etoxi]fenil}acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;
70. N-{5-{4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil}acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;
71. N-{5-{4-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil}acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
72. N-{5-(4-metilsulfonamido-fenil)acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
73. N-{5-(piridina-3-carbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
74. N-{5-(piridina-3-carbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
75. N-{5-(piridina-4-carbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
76. N-{5-(2-metil-piridina-3-carbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
77. N-{5-(2-tiometil-piridina-3-carbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
78. N-{5-(pirazina-2-carbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
79. N-{5-(3-furoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;
80. N-{5-(2-tenoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-

4-fenoxibenzamida;

81. N-{5-(7-metoxi-benzofuran-2-carbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;

82. N-{5-(benzofuran-2-carbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;

83. N-{5-(2-furoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;

84. N-{5-(3-furoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;

85. N-{5-(2-furoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;

86. N-{5-(3-tenoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;

87. N-{5-(quinoxalina-2-carbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;

88. N-{5-(2-tienil)acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;

89. N-{5-(quinolina-6-carbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;

90. N-{5-(3-furoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;

91. N-{5-(pirazina-2-carbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;

92. N-{5-[2-(6-oxo-1(6H)-piridazinil)acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-4-tertbutilbenzamida;

93. N-{5-(4-carbamoilmetoxi-fenil)acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
94. N-{5-carbamoiloxiacetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
95. N-{5-{4-[2-(4-metilpiperazin-2-il)etoxi]fenil}acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
96. N-{5-(2-metilsulfonamidotiazol-4-carbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
97. N-{5-(benzofuran-2-carbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;
98. N-{5-(piridina-2-carbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;
99. N-{5-(2-metil-piridina-3-carbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;
100. N-{5-(quinolina-4-carbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;
101. N-{5-[4-(1-pirrolidin-2-on)benzoil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
102. N-{5-feniletil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
103. N-n-butil-N'-(3-(2-naftalen-2-il-propionamido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
104. N-isopropil-N'-(3-(2-naftalen-2-il-propionamido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
105. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-

5-il}-2-naftilpropionamida;

106. N-{5-etoxicarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}-3-(2-naftalen-2-il)-propionamida;

107. N-{5-(3-metilbutilpirrol)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}-3-(2-naftalen-2-il)-propionilamida;

108. N-{5-aminocarbonilmetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}-3-(2-naftalen-2-il)-propionamida;

109. N-{5-(pirrol-3-ilcarbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}-3-(2-naftalen-2-il)-propionamida;

110. N-{5-etoxicarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;

111. N-{5-isopentil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;

112. N-butyl-N'-(3-(4-tertbutil-benzamido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;

113. N-{5-(indol-2-il)carbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;

114. N-{5-(1-metil-indol-3-il)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;

115. N-{5-[4-(1-imidazolilmetil)benzoil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;

116. N-{5-[4-(1-imidazolilmetil)benzoil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;

117. N-{5-[4-(1-pirrolidin-2-on)benzoil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;

118. N-{5-(2-morfolinometil-5-furoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;
119. N-{5-(5-acetilamino-2-furoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-naftalen-2-il)-propionamida;
120. N-{5-(4-metil-piperazin-1-il)acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-naftalen-2-il)-propionamida;
121. N-{5-(piperidin-1-il)acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-naftalen-2-il)-propionamida;
122. N-{5-(pirrolidin-1-il-carbonil)metil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-naftalen-2-il)-propionamida;
123. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-(4-pirrolidin-1-il)-fenilacetamida;
124. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-((4-pirrolidin-1-il)fenil)propionamida;
125. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-(4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)fenil)acetamida;
126. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-(4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)fenil)propionamida;
127. N-2-metoxifenil-N'-(2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-propionamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
128. N-2,4-difluorofenil-N'-(2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-propionamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;

129. N-(1-fenil)etil-N'-{2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-propionamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
130. N-2-metoxifenil-N'-{2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-propionamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
131. N-2,4-difluorofenil-N'-{2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-propionamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
132. N-(1-fenil)etil-N'-{2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-propionamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
133. N-{5-fenilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-propionamida;
134. N-2-metoxifenil-N'-{[4-(2-oxo-4-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
135. N-2-clorofenil-N'-{[4-(2-oxo-4-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
136. N-(1-fenil)etil-N'-{[4-(2-oxo-4-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
137. N-n-butil-N'-{[4-(2-oxo-4-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
138. N-{5-fenilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil-acetamida;
139. N-n-butil-N'-{2-[4-(2-oxo-4-pirrolidin-1-il)-fenil]-propionamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
140. N-{5-fenilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-propionamida;
141. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-

- il}-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil-acetamida;
142. N-n-butil-N'-{2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-propionamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
143. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-propionamida;
144. N-2-metoxifenil-N'-{(4-pirrolidin-1-il-fenil)-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
145. N-2-clorofenil-N'-{(4-pirrolidin-1-il-fenil)-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
146. N-(1-fenil)etil-N'-{(4-pirrolidin-1-il-fenil)-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
147. N-n-butil-N'-{(4-pirrolidin-1-il-fenil)-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
148. N-{5-fenilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-acetamida;
149. N-etil-N'-{[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
150. N-i-propil-N'-{[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
151. N-{5-(2-furoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil-acetamida;
152. N-{5-(2-metoxifenil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil-acetamida;
153. N-{5-aminocarbonilmetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil-acetamida;

154. N-i-propil-N'-{(4-pirrolidin-1-il-fenil)-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
155. N-etil-N'-{(4-pirrolidin-1-il-fenil)-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
156. N-{5-aminocarbonilmetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-acetamida;
157. N-{5-(3-metilbutirroil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil-acetamida;
158. N-n-butil-N'-{3-(naft-2-il)-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
159. N-n-butil-N'-{3-(3-metil-fenil)-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
160. N-n-butil-N'-{3-(3-fluoro-fenil)-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
161. N-n-butil-N'-{3-(3-piridil)-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
162. N-n-butil-N'-{3-(biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxamido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
163. N-n-butil-N'-{3-fenoxiacetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
164. N-n-butil-N'-{3-(4-metil-fenil)-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
165. N-n-butil-N'-{3-(4-fluoro-fenil)-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
166. N-n-butil-N'-{3-(3,4-difluoro-fenil)-acetamido-4,6-

dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;

167. N-n-butil-N'-(3-(4-trifluorometoxi-fenil)-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;

168. N-n-butil-N'-(3-(2-metil-fenil)-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;

169. N-n-butil-N'-(3-(2-bromo-fenil)-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;

170. N-n-butil-N'-(3-(2,5-difluoro-fenil)-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;

171. N-n-butil-N'-(3-(4-(pirrolidin-1-il-carbonilmetiloxi)-fenil)acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;

172. N-n-butil-N'-(3-(3-(aminocarbonilmetiloxi)-fenil)-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;

173. N-n-butil-N'-(3-(pirid-4-il-acetamido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;

174. N-n-butil-N'-(3-(4-morfolin-1-il)-fenil)-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;

175. N-n-butil-N'-(3-(2-fluoro-fenil)acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;

176. N-n-butil-N'-(3-(3,5-difluoro-fenil)-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;

177. N-n-butil-N'-(3-(6-oxo-6H-piridazin-1-il)-acetamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;

178. N-(5-picolinoil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil-acetamida;

179. N-(5-(tien-2-il)acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil-acetamida;
180. N-(5-(2-furoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil-acetamida;
181. N-(5-etoxiacetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil-acetamida;
182. N-(5-(3-metil-butirroil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil-acetamida;
183. N-(5-butirroil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil-acetamida;
184. N-isopropil-N'-(3-[4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil-acetamido]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
185. N-(n-butyl)-N'-(3-[4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil-acetamido]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
186. N-(5-etoxicarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil-acetamida;
187. N-isopropil-N'-(3-[2-(3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-acetamido]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
188. N-isopropil-N'-(3-(3-bromo-benzamido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
189. N-(5-bencensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-3-bromobenzamida;
190. N-(5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-[4-(1-pirrolidin-2-ona)benzamida;

191. N-etil-N'-(3-(3-bromo-benzamido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
192. Amida N-{5-(8-quinolina)sulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-toluica;
193. N-fenil-N'-(3-(3-bromo-benzamido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
194. N-{5-fenilacetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-bromobenzamida;
195. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-bromobenzamida;
196. N-isopropil-N'-(3-[4-(1-pirrolidin-2-on)benzamido]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
197. Amida N-{5-(8-quinolina)carbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-toluica;
198. N-{5-(1-naftaleno)sulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenilbenzamida;
199. N-{5-(1-naftoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenilbenzamida;
200. N-{5-(1-naftoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;
201. N-fenil-N'-(3-(4-fenil-benzamido)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;
202. N-{5-fenilacetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenilbenzamida;
203. Amida N-{5-(1-naftaleno)sulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-

c]pirazol-3-il}-p-toluica;

204. Amida N-{5-(1-naftoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-toluica;

205. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fenoxibenzamida;

206. N-{5-(4-cloro-2,5-difluorobenzoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-(2-naftil)acetamida;

207. N-{5-[tert-butil carboxilato]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-(2-naftil)acetamida;

208. N-{5-[(1-metilciclopropil) carbonil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-(2-naftil)acetamida;

209. N-[5-(ciclobutilcarbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-2-(2-naftil)acetamida;

210. N-[5-(2-fluorobenzoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-2-(2-naftil)acetamida;

211. N-[5-(piridin-3-ilcarbonil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-2-(2-naftil)acetamida;

212. N-{5-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil) carbonil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-(2-naftil)acetamida;

213. N-[5-(2,4,5-trifluorobenzoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-2-(2-naftil)acetamida;

214. N-[5-(2-metilpent-4-enoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-2-(2-naftil)acetamida;

215. N-[5-(ciclopropilacetil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-2-(2-naftil)acetamida;

216. N-[5-(5-fluoro-2-metilbenzoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-2-(2-naftil)acetamida;
217. N-{5-[2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-(2-naftil)acetamida;
218. N-{5-[(3-metoxiciclohexil)carbonil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-(2-naftil)acetamida;
219. N-[5-(2,4-dicloro-5-fluorobenzoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-2-(2-naftil)acetamida;
220. N-[5-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-2-(2-naftil)acetamida;
221. N-{5-[4-(1H-imidazol-1-il)benzoil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-(2-naftil)acetamida;
222. N-{5-[4-(aminosulfonil)butanoil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-(2-naftil)acetamida;
223. N-{5-[(8-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)carbonil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-(2-naftil)acetamida;
224. N-(5-piruvoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2-(2-naftil)acetamida;
225. N-[5-(2,2-dimetilpropanoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-2-(2-naftil)acetamida;
226. N-(5-but-2-inoil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2-(2-naftil)acetamida;
227. N-[5-(3-yodo-4-metilbenzoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]-2-(2-naftil)acetamida;
228. N-{5-[(benciloxi)acetil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-

- c]pirazol-3-il}-2-(2-naftil)acetamida;
229. N-{5-(2-fluoro-2-fenilacetil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;
230. N-{5-(2-fluoro-2-fenilacetil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;
231. N-{5-(2-tienil-acetil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazino)benzamida;
232. N-{5-(3-metil-butanoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazino)benzamida;
233. N-{5-(2-furoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazino)benzamida;
234. N-{5-fenilacetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazino)benzamida;
235. N-{5-bencenosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazino)benzamida;
236. N-(2,6-dietilfenil)-N'-{3-[4-(4-metilpiperazino)benzamida]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
237. N-etil-N'-{3-[4-(4-metilpiperazino)benzamida]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
238. N-{5-(2-fluoro-2-fenilacetil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-[4-(1-pirrolidin-2-ona)benzamida];
239. N-{5-(2-fluoro-2-fenilacetil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazino)benzamida;
240. N-{5-(2-tienil-acetil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-

3-il}-piperonilamida;

241. N-{5-(3-metil-butanoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-piperonilamida;

242. N-{5-(2-furoil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-piperonilamida;

243. N-{5-fenilacetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-piperonilamida;

244. N-{5-bencenosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-piperonilamida;

245. N-{5-(2-trifluorometil)bencenosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-piperonilamida;

246. N-etil-N'-(3-piperonilcarboxamido-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)urea;

247. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-acetamida;

248. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopropanocarboxamida;

249. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isobutiramida;

250. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopentanocarboxamida;

251. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-benzamida;

252. Amida N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-picolinica;

253. Amida N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-nicotinica;
254. Amida N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isonicotinica;
255. Amida N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metil-2-furoica;
256. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-carboxamida;
257. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-carboxamida;
258. Amida N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-toluica;
259. Amida N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-toluica;
260. Amida N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-toluica;
261. Amida N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-salicilica;
262. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorobenzamida;
263. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorobenzamida;
264. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida;
265. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-

tiofeno-2-acetamida;

266. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-
tiofeno-3-acetamida;

267. Amida N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-
il}-fenilpropiolica;

268. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-
cianobenzamida;

269. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-
cianobenzamida;

270. Amida N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-
il}-trans-cinámica;

271. Amida N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-
il}-cis-cinámica;

272. Amida N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-
il}-3-(3-piridil)acrílica;

273. Amida N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-
il}-3-(4-piridil)acrílica;

274. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-
fenilpropionamida;

275. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-
tolilacetamida;

276. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-
tolilacetamida;

277. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-
tolilacetamida;

278. Amida N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-anísica;
279. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metoxibenzamida;
280. Amida N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-anísica;
281. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenoxiacetamida;
282. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorofenilacetamida;
283. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorofenilacetamida;
284. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorofenilacetamida;
285. Amida N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)acrílica;
286. Amida N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-tienil)acrílica;
287. Amida N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)propanoica;
288. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-clorobenzamida;
289. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-clorobenzamida;
290. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-

clorobenzamida;

291. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-piperidinpropionamida;

292. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-acetilbenzamida;

293. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetilbenzamida;

294. Amida N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftoica;

295. Amida N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftoica;

296. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-benzoilpropionamida;

297. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetamidobenzamida;

298. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,5-dimetoxibenzamida;

299. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,6-dimetoxibenzamida;

300. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,4-dimetoxibenzamida;

301. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,5-dimetoxibenzamida;

302. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tenoil)-propionamida;

303. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftilacetamida;
304. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenilbenzamida;
305. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-acetamida;
306. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopropanocarboxamida;
307. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isobutiramida;
308. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopentanocarboxamida;
309. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-benzamida;
310. Amida N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-picolinica;
311. Amida N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-nicotinica;
312. Amida N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isonicotinica;
313. Amida N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metil-2-furoica;
314. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-carboxamida;
315. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-

tiofeno-3-carboxamida;

316. Amida N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-toluica;

317. Amida N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-toluica;

318. Amida N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-toluica;

319. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenilacetamida;

320. Amida N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-salicilica;

321. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorobenzamida;

322. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorobenzamida;

323. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida;

324. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-acetamida;

325. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-acetamida;

326. Amida N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenilpropiolica;

327. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-cianobenzamida;

370

328. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-cianobenzamida;
329. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}
330. Amida N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-cis-cinamica;
331. Amida N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-piridil)acrílica;
332. Amida N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(4-piridil)acrílica;
333. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fenilpropionamida;
334. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-tolilacetamida;
335. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-tolilacetamida;
336. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-tolilacetamida;
337. Amida N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-anísica;
338. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metoxibenzamida;
339. Amida N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-anísica;
340. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenoxiacetamida;

341. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorofenilacetamida;
342. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorofenilacetamida;
343. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorofenilacetamida;
344. Amida N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)acrílica;
345. Amida N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-tienil)acrílica;
346. Amida N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)propanoica;
347. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-clorobenzamida;
348. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-clorobenzamida;
349. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-clorobenzamida;
350. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-piperidinapropionamida;
351. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-acetilbenzamida;
352. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetilbenzamida;
353. Amida N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-

il}-1-naftoica;

354. Amida N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftoica;

355. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-benzoilpropionamida;

356. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetamidobenzamida;

357. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,5-dimetoxibenzamida;

358. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,6-dimetoxibenzamida;

359. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,4-dimetoxibenzamida;

360. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,5-dimetoxibenzamida;

361. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tenoil)-propionamida;

362. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftilacetamida;

363. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftilacetamida;

364. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenilbenzamida;

365. N-{5-feniletıl-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-acetamida;

373

366. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopropanocarboxamida;
367. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-isobutiramida;
368. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopentanocarboxamida;
369. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-benzamida;
370. Amida N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-picolínica;
371. Amida N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-nicotínica;
372. Amida N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-isonicotínica;
373. Amida N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metil-2-furoica;
374. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-carboxamida;
375. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-carboxamida;
376. Amida N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-toluica;
377. Amida N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-toluica;
378. Amida N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-

- il}-p-toluica;
379. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenilacetamida;
380. Amida N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-salicílica;
381. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorobenzamida;
382. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorobenzamida;
383. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida;
384. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-acetamida;
385. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-acetamida;
386. Amida N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenilpropiólica;
387. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-cianobenzamida;
388. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-cianobenzamida;
389. Amida N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-trans-cinámica;
390. Amida N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-cis-cinámica;

391. Amida N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-piridil)acrílica;
392. Amida N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(4-piridil)acrílica;
393. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fenilpropionamida;
394. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-tolilacetamida;
395. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-tolilacetamida;
396. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-tolilacetamida;
397. Amida N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-anísica;
398. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metòxibenzamida;
399. Amida N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-anísica;
400. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenoxiacetamida;
401. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorofenilacetamida;
402. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorofenilacetamida;
403. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-

fluorofenilacetamida;

404. Amida N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)acrílica;

405. Amida N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-tienil)acrílica;

406. Amida N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)propanoica;

407. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-clorobenzamida;

408. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-clorobenzamida;

409. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-clorobenzamida;

410. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-piperidinpropionamida;

411. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-acetilbenzamida;

412. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetilbenzamida;

413. Amida N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftoica;

414. Amida N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftoica;

415. N-{5-feniletíl-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-benzoilpropionamida;

416. N-{5-feniletil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetamidobenzamida;
417. N-{5-feniletil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,5-dimetoxibenzamida;
418. N-{5-feniletil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,6-dimetoxibenzamida;
419. N-{5-feniletil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,4-dimetoxibenzamida;
420. N-{5-feniletil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,5-dimetoxibenzamida;
421. N-{5-feniletil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tenoil)-propionamida;
422. N-{5-feniletil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftilacetamida;
423. N-{5-feniletil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftilacetamida;
424. N-{5-feniletil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenilbenzamida;
425. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-acetamida;
426. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopropanocarboxamida;
427. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isobutiramida;
428. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-

il}-ciclopentanocarboxamida;

429. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-benzamida;

430. Amida N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-picolínica;

431. Amida N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-nicotínica;

432. Amida N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isonicotínica;

433. Amida N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metil-2-furoica;

434. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-carboxamida;

435. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-carboxamida;

436. Amida N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-toluica;

437. Amida N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-toluica;

438. Amida N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-toluica;

439. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenilacetamida;

440. Amida N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-salicílica;

441. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorobenzamida;
442. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorobenzamida;
443. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida;
444. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-acetamida;
445. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-acetamida;
446. Amida N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenilpropiólica;
447. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-cianobenzamida;
448. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-cianobenzamida;
449. Amida N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-trans-cinámica;
450. Amida N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-cis-cinámica;
451. Amida N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-piridil)acrílica;
452. Amida N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(4-piridil)acrílica;
453. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-

- il}-2-fenilpropionamida;
454. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-tolilacetamida;
455. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-tolilacetamida;
456. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-tolilacetamida;
457. Amida N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-anísica;
458. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metoxibenzamida;
459. Amida N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-anísica;
460. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenoxiacetamida;
461. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorofenilacetamida;
462. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorofenilacetamida;
463. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorofenilacetamida;
464. Amida N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)acrílica;
465. Amida N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-tienil)acrílica;

466. Amida N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)propanoica;
467. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-clorobenzamida;
468. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-clorobenzamida;
469. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-clorobenzamida;
470. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-piperidinapropionamida;
471. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-acetilbenzamida;
472. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetilbenzamida;
473. Amida N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftoica;
474. Amida N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftoica;
475. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-benzoilpropionamida;
476. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetamidobenzamida;
477. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,5-dimetoxibenzamida;
478. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-

il}-2,6-dimetoxibenzamida;

479. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,4-dimetoxibenzamida;

480. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,5-dimetoxibenzamida;

481. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tenoil)-propionamida;

482. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftilacetamida;

483. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftilacetamida;

484. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenilbenzamida;

485. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-acetamida;

486. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopropanocarboxamida;

487. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isobutiramida;

488. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopentanocarboxamida;

489. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-benzamida;

490. Amida N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-picolínica;

491. Amida N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-nicotínica;
492. Amida N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isonicotínica;
493. Amida N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metil-2-furoica;
494. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-carboxamida;
495. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-carboxamida;
496. Amida N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-toluica;
497. Amida N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-toluica;
498. Amida N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-salicílica;
499. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorobenzamida;
500. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorobenzamida;
501. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida;
502. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-acetamida;
503. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-

- 3-il)-tiofeno-3-acetamida;
504. Amida N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-fenilpropiónica;
505. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-3-cianobenzamida;
506. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-4-cianobenzamida;
507. Amida N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-trans-cinámica;
508. Amida N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-cis-cinámica;
509. Amida N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-3-(3-piridil)acrílica;
510. Amida N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-3-(4-piridil)acrílica;
511. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2-fenilpropionamida;
512. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-o-tolilacetamida;
513. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-m-tolilacetamida;
514. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-p-tolilacetamida;
515. Amida N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-o-anísica;

516. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metoxibenzamida;
517. Amida N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-anísica;
518. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenoxiacetamida;
519. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorofenilacetamida;
520. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorofenilacetamida;
521. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorofenilacetamida;
522. Amida N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)acrílica;
523. Amida N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-tienil)acrílica;
524. Amida N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)propanoica;
525. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-clorobenzamida;
526. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-clorobenzamida;
527. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-clorobenzamida;
528. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-

3-il}-1-piperidinapropionamida;

529. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-acetilbenzamida;

530. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetilbenzamida;

531. Amida N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftoica;

532. Amida N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftoica;

533. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-benzoilpropionamida;

534. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetamidobenzamida;

535. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,5-dimetoxibenzamida;

536. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,6-dimetoxibenzamida;

537. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,4-dimetoxibenzamida;

538. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,5-dimetoxibenzamida;

539. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tenoil)-propionamida;

540. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftilacetamida;

541. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftilacetamida;
542. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenilbenzamida;
543. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-acetamida;
544. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopropanocarboxamida;
545. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isobutiramida;
546. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopentanocarboxamida;
547. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-benzamida;
548. Amida N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-picolínica;
549. Amida N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-nicotínica;
550. Amida N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isonicotínica;
551. Amida N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metil-2-furoica;
552. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-carboxamida;
553. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-

c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-carboxamida;

554. Amida N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-toluica;

555. Amida N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-toluica;

556. Amida N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-toluica;

557. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenilacetamida;

558. Amida N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-salicilica;

559. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorobenzamida;

560. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorobenzamida;

561. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida;

562. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-acetamida;

563. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-acetamida;

564. Amida N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenilpropiólica;

565. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-cianobenzamida;

566. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-cianobenzamida;
567. Amida N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-trans-cinámica;
568. Amida N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-cis-cinámica;
569. Amida N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-piridil)acrílica;
570. Amida N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(4-piridil)acrílica;
571. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fenilpropionamida;
572. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-tolilacetamida;
573. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-tolilacetamida;
574. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-tolilacetamida;
575. Amida N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-anísica;
576. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metoxibenzamida;
577. Amida N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-anísica;
578. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-

c]pirazol-3-il}-fenoxiacetamida;

579. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorofenilacetamida;

580. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorofenilacetamida;

581. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorofenilacetamida;

582. Amida N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)acrílica;

583. Amida N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-tienil)acrílica;

584. Amida N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)propanoica;

585. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-clorobenzamida;

586. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-clorobenzamida;

587. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-clorobenzamida;

588. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-piperidinpropionamida;

589. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-acetilbenzamida;

590. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetilbenzamida;

591. Amida N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftoica;
592. Amida N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftoica;
593. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-benzoilpropionamida;
594. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetamidobenzamida;
595. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,5-dimetoxibenzamida;
596. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,6-dimetoxibenzamida;
597. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,4-dimetoxibenzamida;
598. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,5-dimetoxibenzamida;
599. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tenoil)-propionamida;
600. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftilacetamida;
601. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftilacetamida;
602. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenilbenzamida;
603. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-

c]pirazol-3-il}-acetamida;

604. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopropanocarboxamida;

605. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isobutiramida;

606. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopentanocarboxamida;

607. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-benzamida;

608. Amida N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-picolínica;

609. Amida N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-nicotínica;

610. Amida N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isonicotínica;

611. Amida N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metil-2-furoica;

612. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-carboxamida;

613. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-carboxamida;

614. Amida N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-toluica;

615. Amida N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-toluica;

616. Amida N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-toluica;
617. Amida N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-salicilica;
618. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorobenzamida;
619. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorobenzamida;
620. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida;
621. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-acetamida;
622. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-acetamida;
623. Amida N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenilpropiólica;
624. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-cianobenzamida;
625. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-cianobenzamida;
626. Amida N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-trans-cinámica;
627. Amida N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-cis-cinámica;
628. Amida N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-

c]pirazol-3-il}-3-(3-piridil)acrílica;

629. Amida N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(4-piridil)acrílica;

630. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fenilpropionamida;

631. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-tolilacetamida;

632. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-tolilacetamida;

633. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-tolilacetamida;

634. Amida N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-anísica;

635. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metoxibenzamida;

636. Amida N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-anísica;

637. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenoxiacetamida;

638. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorofenilacetamida;

639. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorofenilacetamida;

640. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorofenilacetamida;

641. Amida N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)acrílica;
642. Amida N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-tienil)acrílica;
643. Amida N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)propanoica;
644. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-clorobenzamida;
645. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-clorobenzamida;
646. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-clorobenzamida;
647. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-piperidinapropionamida;
648. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-acetilbenzamida;
649. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetilbenzamida;
650. Amina N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftoica;
651. Amida N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftoica;
652. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-benzoilpropionamida;
653. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-

c]pirazol-3-il}-4-acetamidobenzamida;

654. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,5-dimetoxibenzamida;

655. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,6-dimetoxibenzamida;

656. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,4-dimetoxibenzamida;

657. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,5-dimetoxibenzamida;

658. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tenoil)-propionamida;

659. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftilacetamida;

660. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftilacetamida;

661. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenilbenzamida;

662. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-acetamida;

663. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopropanocarboxamida;

664. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isobutiramida;

665. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopentanocarboxamida;

666. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-benzamida;
667. Amida N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-picolínica;
668. Amida N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-nicotínica;
669. Amida N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isonicotínica;
670. Amina N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metil-2-furoica;
671. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-carboxamida;
672. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-carboxamida;
673. Amida N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-toluica;
674. Amida N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-toluica;
675. Amida N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-toluica;
676. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenilacetamida;
677. Amida N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-salicíllica;
678. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-

c]pirazol-3-il}-2-fluorobenzamida;

679. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorobenzamida;

680. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida;

681. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-acetamida;

682. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-acetamida;

683. Amida N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenilpropiólica;

684. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-cianobenzamida;

685. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-cianobenzamida;

686. Amida N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-trans-cinámica;

687. Amida N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-cis-cinámica;

688. Amida N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-piridil)acrílica;

689. Amida N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(4-piridil)acrílica;

690. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fenilpropionamida;

691. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-tolilacetamida;
692. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-tolilacetamida;
693. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-tolilacetamida;
694. Amida N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-anísica;
695. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metoxibenzamida;
696. Amida N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-anísica;
697. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenoxiacetamida;
698. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorofenilacetamida;
699. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorofenilacetamida;
700. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorofenilacetamida;
701. Amida N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)acrílica;
702. Amida N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-tienil)acrílica;
703. Amida N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-

c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)propanoica;

704. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-clorobenzamida;

705. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-clorobenzamida;

706. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-clorobenzamida;

707. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-piperidinpropionamida;

708. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-acetilbenzamida;

709. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetilbenzamida;

710. Amida N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftoica;

711. Amida N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftoica;

712. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-benzoilpropionamida;

713. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetamidobenzamida;

714. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,5-dimetoxibenzamida;

715. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,6-dimetoxibenzamida;

401

716. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,4-dimetoxibenzamida;
717. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,5-dimetoxibenzamida;
718. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tenoil)-propionamida;
719. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftilacetamida;
720. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftilacetamida;
721. N-{5-benzoilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenilbenzamida;
722. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-acetamida;
723. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopropanocarboxamida;
724. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isobutiramida;
725. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopentanocarboxamida;
726. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-benzamida;
727. Amida N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-picolínica;
728. Amida N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-

c]pirazol-3-il}-nicotínica;

729. Amida N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isonicotínica;

730. Amida N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metil-2-furoica;

731. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-carboxamida;

732. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-carboxamida;

733. Amida N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-toluica;

734. Amida N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-toluica;

735. Amida N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-toluica;

736. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenilacetamida;

737. Amida N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-salicílica;

738. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorobenzamida;

739. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorobenzamida;

740. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida;

741. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-acetamida;
742. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-acetamida;
743. Amida N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenilpropiólica;
744. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-cianobenzamida;
745. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-cianobenzamida;
746. Amida N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-trans-cinámica;
747. Amida N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-cis-cinámica;
748. Amida N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-piridil)acrílica;
749. Amida N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(4-piridil)acrílica;
750. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fenilpropionamida;
751. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-tolilacetamida;
752. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-tolilacetamida;
753. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-

il}-p-tolilacetamida;

754. Amida N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-anísica;

755. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metoxibenzamida;

756. Amida N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-anísica;

757. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenoxiacetamida;

758. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorofenilacetamida;

759. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorofenilacetamida;

760. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorofenilacetamida;

761. Amida N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)acrílica;

762. Amida N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-tienil)acrílica;

763. Amida N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)propanoica;

764. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-clorobenzamida;

765. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-clorobenzamida;

766. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-clorobenzamida;
767. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-piperidinapropionamida;
768. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-acetilbenzamida;
769. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetilbenzamida;
770. Amida N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftoica;
771. Amida N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftoica;
772. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-benzoilpropionamida;
773. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetamidobenzamida;
774. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,5-dimetoxibenzamida;
775. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,6-dimetoxibenzamida;
776. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,4-dimetoxibenzamida;
777. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,5-dimetoxibenzamida;
778. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-

il}-3-(2-tenoil)-propionamida;

779. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftilacetamida;

780. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftilacetamida;

781. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenilbenzamida;

782. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-acetamida;

783. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopropanocarboxamida;

784. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isobutiramida;

785. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopentanocarboxamida;

786. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-benzamida;

787. Amida N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-picolínica;

788. Amida N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-nicotínica;

789. Amida N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isonicotínica;

790. Amida N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metil-2-furoica;

791. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-carboxamida;
792. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-carboxamida;
793. Amida N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-toluica;
794. Amida N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-toluica;
795. Amida N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-toluica;
796. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenilacetamida;
797. Amida N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-salicílica;
798. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorobenzamida;
799. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorobenzamida;
800. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida;
801. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-acetamida;
802. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-acetamida;
803. Amida N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-

c]pirazol-3-il}-fenilpropiónica;

804. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-cianobenzamida;

805. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-cianobenzamida;

806. Amida N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-trans-cinámica;

807. Amida N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-cis-cinámica;

808. Amida N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-piridil)acrílica;

809. Amida N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(4-piridil)acrílica;

810. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fenilpropionamida;

811. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-tolilacetamida;

812. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-tolilacetamida;

813. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-tolilacetamida;

814. Amida N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-anísica;

815. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metoxibenzamida;

816. Amida N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-anísica;
817. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenoxiacetamida;
818. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorofenilacetamida;
819. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorofenilacetamida;
820. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorofenilacetamida;
821. Amida N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)acrílica;
822. Amida N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-tienil)acrílica;
823. Amida N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)propanoica;
824. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-clorobenzamida;
825. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-clorobenzamida;
826. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-clorobenzamida;
827. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-piperidinapropionamida;
828. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-

il}-2-acetilbenzamida;

829. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetilbenzamida;

830. Amida N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftoica;

831. Amida N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftoica;

832. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-benzoilpropionamida;

833. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetamidobenzamida;

834. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,5-dimetoxibenzamida;

835. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,6-dimetoxibenzamida;

836. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,4-dimetoxibenzamida;

837. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,5-dimetoxibenzamida;

838. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tenoil)-propionamida;

839. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftilacetamida;

840. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftilacetamida;

841. N-{5-aminosulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenilbenzamida;
842. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-acetamida;
843. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopropanocarboxamida;
844. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isobutiramida;
845. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopentanocarboxamida;
846. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-benzamida;
847. Amida N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-picolínica;
848. Amida N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-nicotínica;
849. Amida N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isonicotínica;
850. Amida N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metil-2-furoica;
851. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-carboxamida;
852. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-carboxamida;
853. Amida N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-

c]pirazol-3-il}-o-toluica;

854. Amida N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-toluica;

855. Amida N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-toluica;

856. Amida N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-salicilica;

857. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorobenzamida;

858. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorobenzamida;

859. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida;

860. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-acetamida;

861. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-acetamida;

862. Amida N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenilpropiólica;

863. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-cianobenzamida;

864. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-cianobenzamida;

865. Amida N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-trans-cinámica;

866. Amida N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-cis-cinámica;
867. Amida N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-piridil)acrílica;
868. Amida N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(4-piridil)acrílica;
869. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fenilpropionamida;
870. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-tolilacetamida;
871. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-tolilacetamida;
872. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-tolilacetamida;
873. Amida N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-anísica;
874. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metoxibenzamida;
875. Amida N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-anísica;
876. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenoxiacetamida;
877. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorofenilacetamida;
878. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-

il}-3-fluorofenilacetamida;

879. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorofenilacetamida;

880. Amida N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)acrílica;

881. Amida N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-tienil)acrílica;

882. Amida N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)propanoica;

883. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-clorobenzamida;

884. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-clorobenzamida;

885. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-clorobenzamida;

886. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-piperidinapropionamida;

887. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-acetilbenzamida;

888. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetilbenzamida;

889. Amida N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftoica;

890. Amida N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftoica;

891. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-benzoilpropionamida;
892. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetamidobenzamida;
893. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,5-dimetoxibenzamida;
894. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,6-dimetoxibenzamida;
895. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,4-dimetoxibenzamida;
896. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,5-dimetoxibenzamida;
897. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tenoil)-propionamida;
898. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftilacetamida;
899. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftilacetamida;
900. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenilbenzamida;
901. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-acetamida;
902. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopropanocarboxamida;
903. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-

il}-isobutiramida;

904. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-ciclopentanocarboxamida;

905. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-benzamida;

906. Amida N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-picolínica;

907. Amida N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-nicotínica;

908. Amida N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-isonicotínica;

909. Amida N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metil-2-furoica;

910. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-carboxamida;

911. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-carboxamida;

912. Amida N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-toluica;

913. Amida N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-toluica;

914. Amida N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-toluica;

915. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenilacetamida;

916. Amida N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-salicilica;
917. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorobenzamida;
918. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorobenzamida;
919. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida;
920. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-2-acetamida;
921. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-tiofeno-3-acetamida;
922. Amida N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenilpropiólica;
923. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-cianobenzamida;
924. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-cianobenzamida;
925. Amida N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-trans-cinámica;
926. Amida N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-cis-cinámica;
927. Amida N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-piridil)acrílica;
928. Amida N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-

c]pirazol-3-il}-3-(4-piridil)acrílica;

929. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fenilpropionamida;

930. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-m-tolilacetamida;

931. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-tolilacetamida;

932. Amida N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-o-anísica;

933. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-metoxibenzamida;

934. Amida N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-p-anísica;

935. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenoxiacetamida;

936. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-fluorofenilacetamida;

937. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-fluorofenilacetamida;

938. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorofenilacetamida;

939. Amida N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)acrílica;

940. Amida N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(3-tienil)acrílica;

941. Amida N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tienil)propanoica;
942. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-clorobenzamida;
943. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-clorobenzamida;
944. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-clorobenzamida;
945. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-piperidinapropionamida;
946. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-acetilbenzamida;
947. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetilbenzamida;
948. Amida N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftoica;
949. Amida N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftoica;
950. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-benzoilpropionamida;
951. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-acetamidobenzamida;
952. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2,5-dimetoxibenzamida;
953. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-

il}-2,6-dimetoxibenzamida;

954. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,4-dimetoxibenzamida;

955. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3,5-dimetoxibenzamida;

956. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-tenoil)-propionamida;

957. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-2-naftilacetamida;

958. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-1-naftilacetamida;

959. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fenilbenzamida;

960. N-{5-acetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il},N'-(4-clorobencil) urea;

961. N-{5-bencil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il},N'-(4-clorobencil) urea;

962. N-{5-fenil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il},N'-(4-clorobencil) urea;

963. N-{5-aminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il},N'-(4-clorobencil) urea;

964. N-{5-etilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il},N'-(4-clorobencil) urea;

965. N-{5-metansulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il},N'-(4-clorobencil) urea;

966. N-{5-bencilsulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il},N'-(4-clorobencil) urea;
967. N-{5-toluensulfonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il},N'-(4-clorobencil) urea;
968. N-{5-bencilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il},N'-(4-clorobencil) urea; y
969. N-{5-fenilaminocarbonil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il},N'-(4-clorobencil) urea;
970. N-(5-(1-naftalenocarbonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-3-fenoxi-benzamida;
971. N-(5-(1-naftalenocarbonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-4-tertbutil-benzamida;
972. N-(5-(2-furoil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-(4-fenil)fenilacetamida;
973. N-(5-(2-furoil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-2-(2-naftil)propanamida;
974. N-(5-(2-furoil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-2-(3-fluoro-4-fenil-fenil)propanamida;
975. N-(5-(2-metoxibenzoil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-(2-naftalen)acetamida;
976. N-(5-(2-metoxi-benzoil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-[4-(1-pirrolidin-2-on)]fenilacetamida;
977. N-(5-(2-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-(4-fenil)fenilacetamida;
978. N-(5-(4-fluoro-benzoil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-

c]pirazol-3-il)-4-fluorobenzamida;

979. N-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-c]piridin-3-il)-3-fluorobenzamida;

980. N-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-(2-naftaleno)acetamida;

981. N-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)acetamida;

982. N-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)benzamida;

983. N-(5-aminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-fenilacetamida;

984. N-(5-benzoil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-(4-fenil)fenilacetamida;

985. N-(5-benzoil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-3-fluorobenzamida;

986. N-(5-benzoil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-3-fenoxi-benzamida;

987. N-(5-benzoil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-4-fluorobenzamida;

988. N-(5-benzoil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-4-fenoxibenzamida;

989. N-(5-benzoil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-4-tertbutil-benzamida;

990. N-(5-benzoil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)acetamida;

991. N-(5-benzoil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)benzamida;
992. N-(5-benzoil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)ciclopropanocarboxamida;
993. N-(5-benzoil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-fenilacetamida;
994. N-(5-bencilsulfonil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)ciclopropanocarboxamida;
995. N-(5-fenilacetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-(2-naftaleno)acetamida;
996. N-(5-fenilacetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-fenilacetamida;
997. N,N-dimetil-N' {3-(2-fenil-tiazol-4-il)acetamido-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
998. N,N-dimetil-N' {3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)acetamido-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
999. N,N-isopropil-N' {3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)acetamido-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
1000. N-[5-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-3-metoxibenzamida;
1001. N-[5-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-3-fenoxibenzamida;
1002. N-[5-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-3-fenoxibenzamida;
1003. N-[5-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4,5,6,7-

tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-4-tertbutil-benzamida;
1004.N-[5-(2-fenilacetil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]acetamida;
1005.N-[5-(2-fenilacetil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]benzamida;
1006.N-[5-(bencilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-3-bromobenzamida;
1007.N-[5-(bencilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-3-fluorobenzamida;
1008.N-[5-(bencilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]acetamida;
1009.N-[5-(bencilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]benzamida;
1010.N-[5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-3-fluoro-benzamida;
1011.N-[5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-3-metoxi-benzamida;
1012.N-[5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-4-fluorobenzamida;
1013.N-[5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-4-fenoxibenzamida;
1014.N-[5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-4-fenoxi-benzamida;
1015.N-[5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-4-tertbutil-benzamida;

- 1016.N-[5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]acetamida;
- 1017.N-[5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]benzamida;
- 1018.N-[5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]ciclopropanocarboxamida;
- 1019.N-[5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-fenilacetamida;
- 1020.N-[5-(quinolina-8-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-4-fenoxibenzamida;
- 1021.N-[5-(quinolina-8-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]acetamida;
- 1022.N-[5-benzoil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-(2-naftaleno)acetamida;
- 1023.N-[5-isobutiril-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-4-fluorobenzamida;
- 1024.N-[5-fenilacetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-3-fluorobenzamida;
- 1025.N-[5-fenilacetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-3-metoxibenzamida;
- 1026.N-[5-fenilacetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-3-fenoxibenzamida;
- 1027.N-[5-fenilacetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-4-fluorobenzamida;
- 1028.N-[5-fenilacetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-

- c]pirazol-3-il]-4-fenoxibenzamida;
- 1029.N-[5-fenilacetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]-4-tert-butil-benzamida;
- 1030.N-[5-fenilacetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il]ciclopropanocarboxamida;
- 1031.N-{5-(2-furoil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-4-tert-butil-benzamida;
- 1032.N-{5-(2-naftaleno)sulfonil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-3-bromobenzamida;
- 1033.N-{5-(2-tienil)acetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-3-metoxibenzamida;
- 1034.N-{5-(2-tienil)acetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-3-fenoxibenzamida;
- 1035.N-{5-(2-tienil)acetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida;
- 1036.N-{5-(2-tienil)acetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;
- 1037.N-{5-(2-tienil)acetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-4-tertbutil-benzamida;
- 1038.N-{5-(2-tienil)acetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-acetamida;
- 1039.N-{5-(2-tienil)acetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}ciclopropanocarboxamida;
- 1040.N-{5-(3-trifluorometilbenceno)sulfonil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-3-bromo-benzamida;

1041. N- { 5- (4- clorobenceno) sulfonil- 4, 5, 6, 7-
tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-3-bromobenzamida;
1042. N- { 5- (4- fluorobenceno) sulfonil- 4, 5, 6, 7-
tetrahidropiridina[,3-c]pirazol-3-il}-3-bromobenzamida;
1043. N- { 5- (4- metoxibenceno) sulfonil- 4, 5, 6, 7-
tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-3-bromobenzamida;
1044. N- { 5- (4- tertbutilbenceno) sulfonil- 4, 5, 6, 7-
tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-3-bromobenzamida;
1045. N- { 5- (4- toluensulfonil) - 4, 5, 6, 7- tetrahidropiridina[4,3-
c]pirazol-3-il}-3-bromobenzamida;
1046. N- { 5- (quinolina- 8- sulfonil) - 4, 5, 6, 7-
tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-3-fluorobenzamida;
1047. N- { 5- (quinolina- 8- sulfonil) - 4, 5, 6, 7-
tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-3-metoxi-benzamida;
1048. N- { 5- (quinolina- 8- sulfonil) - 4, 5, 6, 7-
tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-4-fluoro-benzamida;
1049. N- { 5- (quinolina- 8- sulfonil) - 4, 5, 6, 7-
tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-4-fenoxi-benzamida;
1050. N- { 5- (quinolina- 8- sulfonil) - 4, 5, 6, 7-
tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-4-tertbutil-benzamida;
1051. N- { 5- (quinolina- 8- sulfonil) - 4, 5, 6, 7-
tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-benzamida;
1052. N- { 5- (quinolina- 8- sulfonil) - 4, 5, 6, 7-
tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-
il}ciclopropanocarboxamida;

1053. N-(5-(quinoxalina-2-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-3-fenoxibenzamida;
1054. N-(5-(quinoxalina-2-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-4-tertbutil-benzamida;
1055. N-(5-[2-(2-tienil)acetil]-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)benzamida;
1056. N-(5-bencensulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-3-bromobenzamida;
1057. N-(5-bencensulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-3-fluorobenzamida;
1058. N-(5-bencensulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-3-fenoxibenzamida;
1059. N-(5-bencensulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-4-fluorobenzamida;
1060. N-(5-bencensulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-4-fenoxibenzamida;
1061. N-(5-bencensulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-4-tertbutil-benzamida;
1062. N-(5-bencensulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)-3-acetamida;
1063. N-(5-bencensulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)benzamida;
1064. N-(5-bencensulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il)ciclopropanocarboxamida;
1065. N-(5-bencilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-

c]pirazol-3-il}-3-metoxibenzamida;

1066.N-{5-bencilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-3-fenoxibenzamida;

1067.N-{5-bencilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida;

1068.N-{5-bencilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-4-fenoxibenzamida;

1069.N-{5-bencilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-3-il}-4-tertbutil-benzamida;

1070.N-bencil-N' {3-(2-(2-naftaleno)propionamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;

1071.N-bencil-N' {3-(2-(6-metoxi-2-naftaleno)propionamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;

1072.N-bencil-N' {3-(2-naftaleno)acetamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;

1073.N-bencil-N' {3-(3-metoxi-benzamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;

1074.N-bencil-N' {3-(3-metil-butanamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;

1075.N-bencil-N' {3-(4-fenil)fenilacetamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;

1076.N-bencil-N' {3-(2-(2-naftaleno)propionamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;

1077.N-bencil-N' {3-(2-(6-metoxi-2-naftaleno)propionamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;

430

1078. N-bencil-N' {3-(2-naftaleno)acetamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
1079. N-bencil-N' {3-(3-metil-butanamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
1080. N-bencil-N' {3-[2-(4-fenil-3-fluoro-fenil)propionamido]-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
1081. N-bencil-N' {3-benzamido-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
1082. N-bencil-N' {3-fenilacetamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
1083. N-etil-N' {3-(2-(2-naftaleno)propionamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
1084. N-etil-N' {3-(2-(6-metoksi-2-naftaleno)propionamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
1085. N-etil-N' {3-(2-naftaleno)acetamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
1086. N-etil-N' {3-(3-metil-butanamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
1087. N-etil-N' {3-(4-fluorobenzamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
1088. N-etil-N' {3-(4-fenil)fenilacetamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
1089. N-etil-N' {3-[2-(4-fenil-3-fluoro-fenil)propionamido]-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
1090. N-etil-N' {3-benzamido-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-

c]pirazol-5-il}urea;

1091. N-etil-N' {3-fenilacetamido-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;

1092. N-isopropil-N' {3-(1-metil-indol-3-il)acetamido-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;

1093. N-isopropil-N' {3-(2-(2-naftaleno)propionamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;

1094. N-isopropil-N' {3-(2-(6-metoxi-2-naftaleno)propionamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;

1095. N-isopropil-N' {3-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)acetamido-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;

1096. N-isopropil-N' {3-(3-fluorobenzamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;

1097. N-isopropil-N' {3-(3-metoxi-benzamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;

1098. N-isopropil-N' {3-(4-fluorobenzamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;

1099. N-isopropil-N' {3-(4-fenil)fenilacetamido-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;

1100. N-isopropil-N' {3-(4-tertbutil-benzamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;

1101. N-isopropil-N' {3-[2-(4-fenil-3-fluorofenil)propionamido]-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;

1102. N-isopropil-N' {3-[4-(1-pirrolidin-2-on)fenilacetamido]-

- 4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
- 1103.N-isopropil-N' {3-acetamido-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
- 1104.N-isopropil-N' {3-benzamido-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
- 1105.N-isopropil-N' {3-ciclopropanocarboxamido-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
- 1106.N-isopropil-N' {3-fenilacetamido-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
- 1107.N-fenil-N' {3-(2-naftaleno)acetamido-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
- 1108.N-fenil-N' {3-(3-fluorobenzamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
- 1109.N-fenil-N' {3-(3-metil-butanamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
- 1110.N-fenil-N' {3-(3-fenoxibenzamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
- 1111.N-fenil-N' {3-(4-fenoxibenzamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
- 1112.N-fenil-N' {3-(4-tertbutil-benzamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
- 1113.N-fenil-N' {3-acetamido-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
- 1114.N-fenil-N' {3-benzamido-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;

1115. N-fenil-N' {3-ciclopropanocarboxamido-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
1116. N-fenil-N' {3-fenilacetamido-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
1117. N-propil-N' {3-(4-fenil)fenilacetamido-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea;
1118. N-butil-N' {3-(2-naftaleno)acetamido-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1-il}urea;
1119. N-butil-N' {3-(3-bromo)benzamido-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1-il}urea;
1120. N-butil-N' {3-(4-fluoro)benzamido-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1-il}urea;
1121. N-butil-N' {3-(4-tertbutil)benzamido-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1-il};
1122. N-butil-N' {3-ciclopropanocarboxamido-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1-il}urea;
1123. N-butil-N' {3-fenilacetamido-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;
1124. N-etil-N' {3-(2-naftaleno)acetamido-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1-il}urea;
1125. N-etil-N' {3-(3-bromo)benzamido-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1-il}urea;
1126. N-etil-N' {3-(4-fluoro)benzamido-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1-il}urea;
1127. N-etil-N' {3-(4-tertbutil)benzamido-6,6-dimetil-4,6-

dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1-il}urea;

1128.N-etil-N' {3-ciclopropanocarboxamido-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1-il}urea;

1129.N-etil-N' {3-fenilacetamido-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;

1130.N-{5-(2-tienil-acetil)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1-il}-(3-bromo)benzamida;

1131.N-{5-(2-tienil-acetil)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-(2-naftaleno)acetamida;

1132.N-{5-(2-tienil-acetil)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-(4-fluoro)benzamida;

1133.N-{5-(2-tienil-acetil)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-(4-tertbutil)benzamida;

1134.N-{5-(2-tienil-acetil)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}ciclopropanocarboxamida;

1135.N-{5-(2-tienil-acetil)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-fenilacetamida;

1136.N-{5-(4-fluorobenzoil)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1-il}-(3-bromo)benzamida;

1137.N-{5-(4-fluorobenzoil)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1-il}-(4-fluoro)benzamida;

1138.N-{5-(4-fluorobenzoil)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-(2-naftaleno)acetamida;

1139.N-{5-(4-fluorobenzoil)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-(4-tertbutil)benzamida;

1140. N-{5-(4-fluorobenzoil)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}ciclopropanocarboxamida;
1141. N-{5-(4-fluorobenzoil)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}fenilacetamida;
1142. N-{5-acetil-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-(2-naftaleno)acetamida;
1143. N-{5-acetil-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-(3-bromo)benzamida;
1144. N-{5-acetil-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-(4-fluoro)benzamida;
1145. N-{5-acetil-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-(4-tertbutil)benzamida;
1146. N-{5-acetil-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}ciclopropanocarboxamida;
1147. N-{5-acetil-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}fenilacetamida;
1148. N-{5-fenilacetil-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-(2-naftaleno)acetamida;
1149. N-{5-fenilacetil-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-(3-bromo)benzamida;
1150. N-{5-fenilacetil-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-(4-fluoro)benzamida;
1151. N-{5-fenilacetil-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-(4-tertbutil)benzamida;
1152. N-{5-fenilacetil-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-

c]pirazol-3-il}ciclopropanocarboxamida;

1153.N-isopropil-N' {3-(4-tertbutil-benzamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[3,4-c]pirazol-6-il}urea;

1154.N-{6-(2-tienil)acetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutil-benzamida;

1155.N-{6-acetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutil-benzamida;

1156.N-{6-metansulfonil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutil-benzamida;

1157.N-etil-N' {3-(4-tertbutil-benzamido)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[3,4-c]pirazol-6-il}urea;

1158.N-{6-(3-metil)butiril-4,5,6,7-tetrahidropiridina[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutil-benzamida;

1159.N-{6-(2-furoil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutil-benzamida;

1160.N-{6-fenilacetil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutil-benzamida;

1161.N-{6-fenilsulfonil-4,5,6,7-tetrahidropiridina[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutil-benzamida;

1162.N-{6-(quinolina-8-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropiridina[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutil-benzamida;

1163.N-{5-isopentil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutilbenzamida;

1164.N-{5-feniletil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutil-benzamida;

1165. N-{5-(2-tien-2-iletíl)-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-tertbutil-benzamida;

1166. N,N-dimetil-N'-{3-(2-naftalen-2-il-propionamido)-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-5-il}urea;

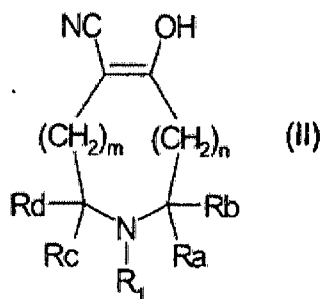
1167. N-{5-(piperidin-1-il)carbamoil)-4,6-dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il}-3-(2-naftalen-2-il)propionamida; y

1168. N,N-dimetil-N'-{3-(2-fenil-tiazol-4-il)acetamido-4,5,6,7-tetrahidropiridina[4,3-c]pirazol-5-il}urea.

10. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I), como se definió en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

11. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende:

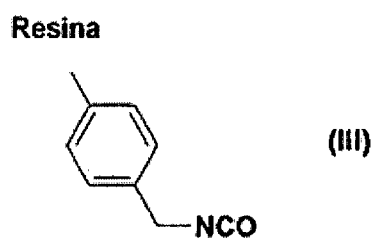
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



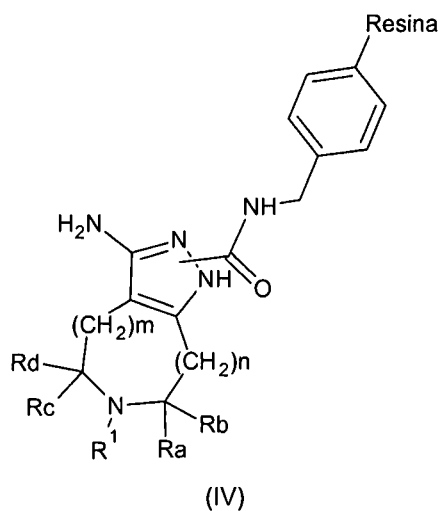
en donde R_1 , que es como se definió en la reivindicación 1, no es hidrógeno, y R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , m y n son como se

definieron en la reivindicación 1, con hidrazina o sal de hidrazina, de modo de obtener un compuesto de fórmula (I) en donde R es hidrógeno y R₁, que es como se definió más arriba, no es hidrógeno;

a') hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) así obtenido con una resina isocianato poliestirénica de fórmula (III):

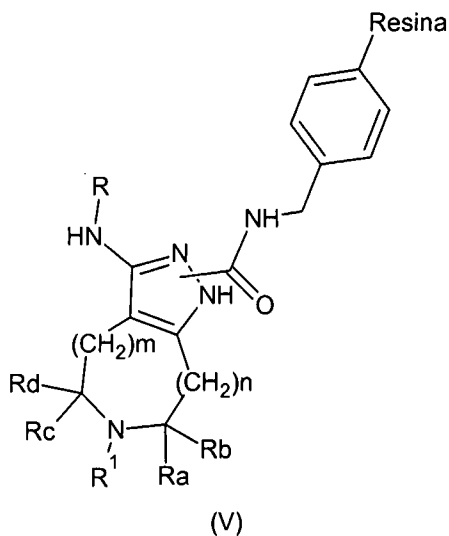


de modo de obtener una poliestirenometilurea, de fórmula (IV):



en donde Ra, Rb, Rc, Rd, m y n son como se definieron en la reivindicación 1 y R₁, que es como se definió en la reivindicación 1, no es hidrógeno;

b) convertir un compuesto de fórmula (IV) así obtenido en un compuesto de fórmula (V):



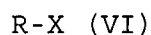
en donde R, que es como se definió en la reivindicación 1, es distinto de hidrógeno y R₁, Ra, Rb, Rc, Rd, m y n son como se definieron en la reivindicación 1; y

c) separar bajo condiciones alcalinas un compuesto de fórmula (V) de modo de eliminar la resina y de obtener el compuesto de fórmula (I) deseado y, opcionalmente, convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) y/o en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque, en el paso a), la reacción entre un

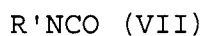
compuesto de fórmula (II) e hidrazina o una sal de hidrazina se realiza en presencia de cantidades catalíticas de un ácido seleccionado entre ácido clorhídrico, acético o sulfúrico.

13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11 para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (V) donde R es seleccionado de $-\text{COR}'$, $-\text{COOR}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NHR}'$, o $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, donde R' y R'' son como se definió en la reivindicación 1; R_1 no es hidrógeno y Ra , Rb , Rc , Rd , m y n son como se definió en la reivindicación 1, donde en el paso b) un compuesto de fórmula (I), o un compuesto de fórmula (IV), teniendo R igual a hidrógeno, reacciona con un compuesto de fórmula (VI)



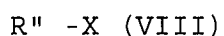
donde R es como se definió en la reivindicación 1, excepto hidrogeno y X es un grupo saliente.

14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (V) caracterizado porque R es un grupo $-\text{CONHR}'$; R' que es como se definió en la reivindicación 1, es distinto de hidrógeno, R_1 no es hidrógeno y Ra , Rb , Rc , Rd , m y n son como se definió en la reivindicación 1, en donde en el paso b) se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (IV) que tiene R igual a hidrógeno, con un compuesto de fórmula (VII):



en donde R' , que es como se definió en la reivindicación 1, es distinto de hidrógeno.

15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (V), caracterizado porque R es un grupo $\text{-CONHR}'\text{R}''$, en donde R' y R'', que son como se definieron más arriba, son distintos de hidrógeno, en donde en el paso b) se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I) o (V) con un compuesto de fórmula (VIII) :



en donde R'', que es como se definió en la reivindicación 1, es distinto de hidrógeno, y X es un grupo saliente adecuado.

16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (V), caracterizado porque R es un grupo $\text{-CONR}'\text{R}''$, en donde R' y R'', que son como se definieron más arriba, son distintos de hidrógeno, R₁ no es hidrógeno y Ra, Rb, Rc, Rd, m y n son como se definieron en la reivindicación 1, en donde en el paso b) se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I) o (IV), que tiene R igual a hidrógeno con 4-nitrofenilcloroformato y subsiguientemente con un compuesto de fórmula (IX):



en donde R' y R'', que son como se definieron en la reivindicación 1, no son hidrógeno.

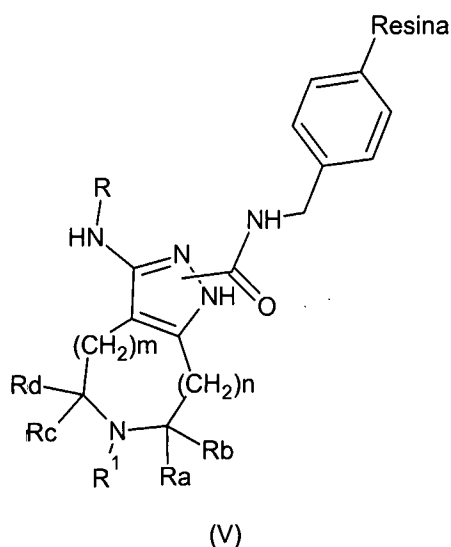
17. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (V), caracterizado porque R es un grupo $\text{R}'\text{CH}_2\text{-}$, en donde R', que es como se definió más arriba, no es hidrógeno, en donde en el paso b) se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I) o

(V), que tiene R igual a hidrógeno, bajo condiciones reductoras, con un compuesto de fórmula (X):



en donde R', que es como se definió más arriba, no es hidrógeno.

18. Una pluralidad de miembros de un compuesto de formula (V):



en donde:

R es un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre $-COR'$, $-COOR'$, $-CONHR'$, $-CONR'R''$, $-NH-C(=NH)NHR'$, $-C(=NH)NHR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2NHR'$ o $-SO_2NR'R''$; en donde R' y R'', iguales o diferentes, son seleccionados independientemente entre hidrógeno o un grupo arilo alquilo C_1-C_6 , , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o alquilo C_1-C_6 , rectos o ramificados, opcional y adicionalmente

sustituido, o R' y R" tomados juntos forman una cadena alquilenos C₄-C₆;

-R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre R', -COR', -COOR', -CONHR', -CONR'R", -NH-C(=NH)NHR', -C(=NH)NHR', -SO₂R', -SO₂NHR' o -SO₂NR'R"; en donde R' y R", iguales o diferentes, son seleccionados independientemente entre hidrógeno o un grupo arilo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o alquilo C₁-C₆, rectos o ramificados, opcional y adicionalmente sustituido, o R' y R" tomados juntos forman una cadena alquilenos C₄-C₆;

Ra, Rb, Rc y Rd, iguales o diferentes, son seleccionados independientemente entre hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₆, arilo, arilo alquilo C₁-C₆ o CH₂OR', rectos o ramificados, opcional y adicionalmente sustituidos donde R' es como se definió más arriba, o Ra y Rb y/o Rc y Rd

tomados junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido; m y n, cada uno independientemente, representa 0 o un número entero de 1 a 2, con la condición que m + n es menor igual a, 2 (m + n ≤ 2).

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque la resina poliestirénica es resina de metilisocianato poliestireno.

Potent and Selective Aurora Inhibitors Identified by the Expansion of a Novel Scaffold for Protein Kinase Inhibition

Daniele Fancelli,* Daniela Berta, Simona Bindi, Alexander Cameron, Paolo Cappella, Patrizia Carpinelli, Cornel Catana,[†] Barbara Forte, Patrizia Giordano, Maria Laura Giorgini, Sergio Mantegani, Aurelio Marsiglio, Maurizio Meroni, Juergen Moll, Valeria Pittalà,[‡] Fulvia Roletto, Dino Severino, Chiara Soncini, Paola Storici, Roberto Tonani, Mario Varasi, Anna Vulpetti, and Paola Vianello

Nerviano Medical Sciences - Oncology, via Pasteur 10, 20014 Nerviano, Milan, Italy

Received November 17, 2004

Potent and selective Aurora kinase inhibitors were identified from the combinatorial expansion of the 1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazole bi-cycle, a novel and versatile scaffold designed to target the ATP pocket of protein kinases. The most potent compound reported in this study had an IC_{50} of 0.027 μ M in the enzymatic assay for Aur-A inhibition and IC_{50} s between 0.05 μ M and 0.5 μ M for the inhibition of proliferation of different tumor cell lines.

One of the emerging targets in oncology drug discovery is represented by Aurora kinases,^{1–3} a small family composed of three Ser/Thr protein kinases: Aurora-A, B, and C. Besides playing a crucial role in mitosis,^{1,4} where they have been implicated in centrosome maturation, chromosome segregation, and cytokinesis, Aurora kinases have been found to be overexpressed in a number of tumor cell lines and human primary tumors.^{5,6} Inhibition of the Aurora kinase activity in tumor cell lines typically leads to the accumulation of polyploid cells, apoptosis, and block of proliferation.^{7,8} In vivo, a “small molecule” inhibitor of Aurora kinases recently demonstrated remarkable efficacy in animal tumor models.⁸

As a part of our program toward the development of anticancer kinase inhibitors, we have designed new molecules based on the 3-aminopyrazole moiety, a well-known adenine mimetic pharmacophore present in several classes of kinase inhibitors.^{9–11} The $NH_2-C-N-NH$ pattern of the 3-aminopyrazole moiety, which is stereochemically well suited to form hydrogen bonding interactions with the kinase hinge region of the ATP pocket, was embedded within the 1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazole to give an original scaffold endowed with additional positions for increasing diversity (Figure 1).¹²

In this paper we report on the synthesis and biological characterization of potent Aurora kinases inhibitors, identified by the combinatorial expansion of the 1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazole scaffold.

Chemistry The synthesis of the 3-amino-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazole scaffold, protected as the *N*-*tert*-butoxycarbonyl derivative at position 5, is described in Scheme 1.^{13,14} ($R, R' = H$). Treatment of commercial *N*-(2-cyanoethyl)glycine with sulfuric acid and methanol afforded methyl ester **2**, which was protected at the nitrogen with *tert*-butoxycarbonyl to give **3**. Reaction of **3** with sodium methoxide furnished 4-oxo-pyrrolidine-

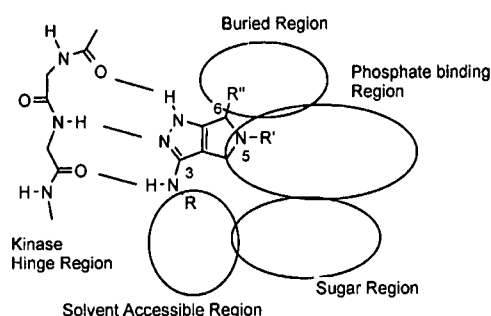
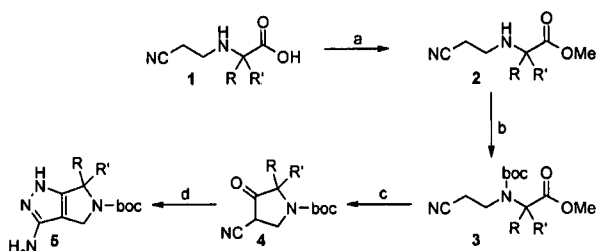


Figure 1. Schematic representation of the 1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazole scaffold in the kinase ATP binding pocket.

Scheme 1^a



^a Reagents and conditions for $R, R' = H$: (a) MeOH, H_2SO_4 , 7 h, reflux; (b) di-*tert*-butyl dicarbonate, DCM/aq $NaHCO_3$ (1:1), 24 h, 22 °C; (c) MeONa, toluene, 3 h, 80 °C, then 2 N HCl; (d) hydrazine hydrochloride, EtOH, 3 h, 60 °C, then aq $NaHCO_3$.

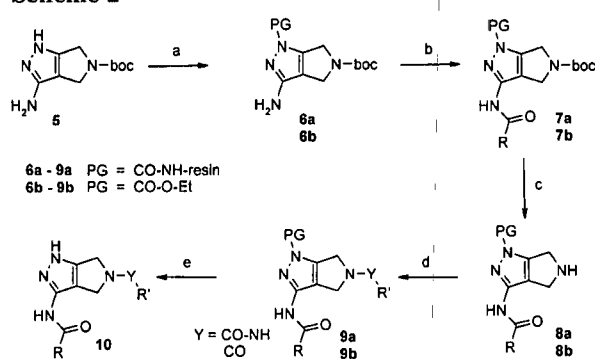
3-carbonitriles **4**, while cyclization to provide tetrahydropyrrolopyrazole **5** was accomplished by treatment with hydrazine in ethanol. Tetrahydropyrrolopyrazoles substituted at position 6 can be similarly obtained by carrying out the process on the corresponding substituted cyanoethylglycines.¹⁴

To perform the following combinatorial expansion, a novel and simple method to load pyrazoles onto solid support was developed, by treating tetrahydropyrrolopyrazole **5** with polystyrene isocyanate resin (Scheme 2). The resulting urea linker between one of the ring nitrogens and the resin is stable to the acidic conditions employed in the synthesis and sufficiently labile to allow a clean cleavage of the final compounds by alkaline hydrolysis. After acylation of the amino group at posi-

* To whom correspondence should be addressed. Phone: +39-0331-58-1546. Fax: +39-0331-58-1757. E-mail: daniele.fancelli@nervianoms.com.

[†] Current address: Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Rd., Ann Arbor, MI 48105.

[‡] Current address: Università degli Studi di Catania, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Viale Andrea Doria 6, 95125 Catania, Italy.

Scheme 2^{a,b}

^a Solid-phase conditions, PG = CONH-Polystyrenic resin: (a) PS-NCO, DCM, 20 h, 22 °C; (b) RCOCl, DIEA, DCM, 16 h, 22 °C; (c) TFA/DCM (1:1), 3 h, 22 °C; (d) R'NCO or R'COOH, TBTU, NMM, DCM or DMF, 24 h, 22 °C; (e) NaOH aq, MeOH, 72 h, 40 °C, then HCl 35%. ^b Solution-phase conditions, PG = COOEt: (a) EtCOCl, THF, 20 h, 22 °C; (b) RCOCl, DIEA, THF, 16 h, 22 °C; (c) HCl (12 equiv, 4 N in dioxane), DCM, 24 h, 22 °C; (d) R'NCO or R'COOH, TBTU, NMM, DCM or DMF, 24 h, 22 °C; (e) Et₃N 10% in MeOH, 3–6 h, 22 °C

tion 3 and treatment with TFA to unmask the dihydropyrrole nitrogen, reaction of the intermediate **8a** with isocyanates led to ureas while coupling with carboxylic acids in the presence of TBTU and NMM furnished amides. Using aqueous NaOH in MeOH, final products were cleaved from the resin, and after neutralization with HCl, crude mixtures were filtered through Si-cartridges.

According to Scheme 2a shown above, 22 acyl chlorides were used in step b and 46 acylating agents in step d to produce an initial set of about 1000 compounds, to be routinely used in the screens against different kinase targets. Building block selection was carried out by first filtering the combined sets of commercial and proprietary reagents according to synthetic constraints and medicinal chemistry criteria and then by clustering the resulting lists by structural similarity. One representative reagent per cluster was finally selected. Synthetic steps a–c were carried out on a multigram scale, while intermediates **8a** were portioned in smaller aliquots. Typically, by working on 200 mg of resin **8a**, about 10–40 mg of final compound **10** were obtained as dry powder in adequate purity for screening purposes (identity confirmed by ¹H NMR and MS. HPLC raw area % >90 at 220 and 254 nm; experimental details are available on line in the Supporting Information). A close analogue solution-phase process, based on the protection of the pyrazole ring nitrogen as ethyl carbamate (Scheme 2b), was also developed to allow large scale productions. In particular, by using 4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzoyl chloride in step b and 2,6-diethyl-phenylisocyanate in step d, the process outlined in Scheme 2b allowed multigram productions of the compound **18** in high yield and purity.

Discussion In a screen against Aurora kinase A, the library gave an inhibition hit rate (IC₅₀ < 10 μM) exceeding 10%, with 7% exhibiting sub-micromolar activity. At this stage, without the need to analyze the SAR in depth, it became apparent that all the most potent Aurora inhibitors in this set were characterized by 4'-substituted benzamido groups at position 3. With

the aim of rapidly advancing toward promising cellular activity, we initially focused our attention on entries **11–14** (Table 1).

This subset of 4-*tert*-butylbenzamide derivatives emerged on the basis of the antiproliferative effect on the human colon carcinoma cell line HCT-116, in combination with high inhibitory activities on Aurora-A. Despite their promising activity, entries **11–14** are poorly soluble compounds (<15 μM in buffer pH 7), thus hampering their further development. The subsequent lead optimization was primarily directed to the preparation of soluble analogues. Based on the hypothesis that the *tert*-butyl is directed toward the outside of the enzyme (Figure 1), and having in mind that the substituents placed in that region have often been used for the optimization of the physicochemical properties in other kinase inhibitor series, we planned the parallel synthesis of several arrays of analogues of compounds **11–14**, bearing different hydrophilic moieties at position 4'.

Table 1 shows the results from a series of 4-methyl-piperazin-1-yl analogues (entries **15–18**). Compound **18** showed improved potency and greatly increased aqueous solubility (>200 μM in buffer pH 7), and so was selected for more extensive characterization.

Kinase Inhibition and Binding Mode Compound **18** is a potent inhibitor of Aurora kinases (IC₅₀ = 27 nM, 135 nM, and 120 nM versus Aurora-A, -B, and -C, respectively). Screened against a panel of enzymes representing diverse families of Tyr and Ser-Thr kinases, it exhibited >25-fold selectivity for Aurora-A enzyme over 19 out of the 20 kinases evaluated (data available in the Supporting Information). The minor cross-reactivity with FGFR1 (IC₅₀ = 0.4 μM) is not expected to be involved in the antiproliferative and cell cycle block effects on tumor cells exhibited by the compound.

The crystal structure of **18** was solved as a complex with the kinase domain of Aurora-A and refined at a resolution of 2.5 Å. As can be seen in Figure 2 the compound makes the expected hydrogen bonding interactions with the hinge region that are shown in Figure 1, while the 2,6-disubstitution of the phenylurea at position 5 forces the phenyl ring approximately perpendicular to the pyrrolopyrazole. The Nε atom of Lys 162 is situated directly above the phenyl ring at a distance of 3.5 Å and is within hydrogen bonding distance of the carboxyl oxygen of the ligand (~3.1 Å).

Cell Assays Incubation of HCT-116 cells with compound **18** for 24 h led to an accumulation of cells with ≥4 N DNA content (Figure 3). This phenotype is consistent with the expected molecular mechanism of action and the crucial role of Aurora kinases for cell cycle progression. A similar phenotype has been seen with two previously described Aurora kinase inhibitors.^{7,8}

To further demonstrate that in cells compound **18** acts as an Aurora kinase inhibitor, we analyzed its effect on histone H3 phosphorylation. In particular the Aurora-B kinase family member has been shown to be critical for phosphorylation of histone H3 at Ser10 and this has been correlated with mitosis and chromosome condensation. As shown in Figure 4 compound **18** is able to inhibit histone H3 phosphorylation on Ser10 in HCT-116 cells.

ature was 120 °C; cone was 10 V. Retention times and purity refer to UV detection at 220 nm. Mass values are given as *m/z* ratio.

Chromatographic method B: HPLC performed on a Waters X Terra RP 18 (4.6 × 50 mm, 3.5 μm) column using a Waters 2795 HPLC system equipped with a 996 Waters PDA detector and a S.E.D.E.R.E Sedex 55 evaporative light scattering (ELS) detector. Mobile phase A was pH 10 0.05% aqueous ammonia/acetonitrile (95:5), and mobile phase B was H₂O/acetonitrile (5:95). Gradient from 10 to 90% B in 8 min, hold 90% B 2 min. UV detection at 220 and 254 nm. ELS detector: gas was air, temperature was 34 °C, pressure was 2.3 bar, gain was 9. Flow rate 1 mL/min. Injection volume 10 μL. Retention times and purity refer to ELS detection.

¹H NMR spectra were recorded on a Varian Inova 400 operating at 400.45 MHz or on a Varian Inova 500 operating at 499.76 MHz; both instruments are equipped with an Indirect detection probe (¹H {¹⁵N-³¹P}). The residual signal of the deuterated solvent was used as internal reference, the chemical shifts are expressed in ppm (δ).

[(2-Cyanoethyl)amino]acetic Acid Methyl Ester (2). Six milliliters of H₂SO₄ 96% (0.112 mol) was added dropwise to a suspension of [(2-cyanoethyl)amino]acetic acid (9.3 g, 0.078 mol) in methanol (100 mL). The reaction mixture was refluxed for 7 h, the solvent evaporated under vacuum, and the residue diluted with NaOH 20% until pH 8. The aqueous layer was extracted with DCM (3 × 50 mL), and the separated organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was evaporated to dryness to give 9.32 g of a yellow oil (84%), which was used in the next step without further purification. LRMS (pos. ESI, M + H⁺) *m/z* 143.

[tert-Butoxycarbonyl-(2-cyanoethyl)amino]acetic Acid Methyl Ester (3). Di-*tert*-butyl dicarbonate (27.63 g, 0.127 mol) and NaHCO₃ sat. solution (90 mL) were added to a mixture of methyl [(2-cyanoethyl)amino]acetate in DCM (90 mL). The resulting solution was stirred for 24 h at 22 °C, the organic layer was separated, and the aqueous layer was washed with DCM (3 × 50 mL). The recollected organic fractions were dried over anhydrous Na₂SO₄, and the solvent was evaporated to dryness. The obtained residue was purified on a silica gel column by using a mixture hexane/EtOAc (4:1) to give 13.4 g of the title compound as a colorless oil (88%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.45 (s, 9 H), 2.67 (m, 2 H), 3.46 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 3.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 3.98 (d, *J* = 2.6 Hz, 2 H). LRMS (pos. ESI, M + H⁺) *m/z* 243.

4-Cyano-1-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-one (4). Sodium methylate (3.02 g, 0.0543 mol) was added to a solution of methyl [tert-butoxycarbonyl-(2-cyanoethyl)amino]acetic acid methyl ester (13.2 g, 0.0543 mol) in anhydrous toluene (120 mL). The reaction mixture was stirred for 3 h at 80 °C, cooled to 0 °C, and filtered. The obtained white solid was suspended in 1 N HCl (55 mL), stirred for 2 h at 22 °C, and then cooled to 0 °C and filtered again. The white solid was washed with water and dried under vacuum to give 9.5 g of the title compound (83%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.39 (s, 9 H), 4.02 (m, 4 H), 12.12 (br s, 1 H). LRMS (pos. ESI, M + H⁺) *m/z* 211.

tert-Butyl 3-Amino-4,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyrazole-5-carboxylate (5). A mixture of 4-cyano-1-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-one (9.0 g, 0.043 mol) and hydrazine dihydrochloride (4.5 g, 0.0428 mol) in ethanol (250 mL) was stirred at 60 °C for 3 h. After cooling to 0 °C, a solution of saturated sodium bicarbonate (600 mL) was slowly added dropwise. The solvent was evaporated under vacuum, the residual water extracted with AcOEt, and the organic phase dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was evaporated to dryness to give a crude solid. Purification by flash chromatography over silica gel eluting with DCM/methanol (46:4), afforded the title compound as a white solid (3.56 g, 31%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.41 (s, 9 H), 4.12 (m, 4 H), 4.99 (br s, 2H), 11.15 (br s, 1 H). LRMS (pos. ESI, M + H⁺) *m/z* 225.

5-*tert*-Butyl 1-Ethyl 3-Amino-4,6-dihydro-pyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate (6b). A solution of ethyl chlorocarbonate (8.9 mL, 93 mmol) in THF (250 mL) was

slowly added to a mixture of *tert*-butyl 3-amino-4,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyrazole-5-carboxylate (20 g, 89 mmol) and DIEA (92 mL, 528 mmol) in THF (500 mL) at 0–5 °C. The reaction was kept at the same temperature for 2 h, allowed to reach r.t., and stirred overnight. The obtained mixture was evaporated to dryness and the resulting residue extracted with AcOEt and water. The organic layer was separated, dried over sodium sulfate, and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography (ethyl acetate/cyclohexane 4:6 to 7:3) to give 19 g (72%) of the title compound as a white solid. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.25, 1.26 (2 t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, rotamers), 1.42 (s, 9 H), 4.11–4.19 (m, 2 H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.41–4.47 (m, 2 H), 5.65 (s, 2 H). LRMS (pos. ESI, M + H⁺) *m/z* 297.

5-*tert*-Butyl 1-Ethyl 3-[[4-(4-Methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate (7b). Oxalyl chloride (23.2 mL, 265 mmol) was added to a suspension of 4-(4-methyl-1-piperazinyl)benzoic acid (11.7 g, 53 mmol) in DCM (320 mL) and DMF (52 mL). After refluxing the mixture for 6.5 h, volatiles were carefully removed under reduced pressure. The resulting 4-methylpiperazinobenzoyl chloride dihydrochloride was portion-wise added to a solution of 5-*tert*-butyl 1-ethyl 3-amino-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate (13.1 g, 44.3 mmol) in dry THF (620 mL) and DIEA (54.4 mL, 0.32 mol) under stirring at room temperature. The resulting suspension was stirred 16 h at room temperature, and 1 h at 40 °C. After solvent removal, the residue was taken up with AcOEt (600 mL) and the organic layer washed with aqueous Na₂CO₃ and brine and dried over Na₂SO₄. Solvent was evaporated, and the residue was triturated with a mixture of Et₂O (135 mL) and AcOEt (15 mL), filtered, and dried under vacuum to give 20 g (90%) of the title compound as a white solid. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 and 1.37 (2 t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, rotamers), 1.50 (s, 9 H), 2.27 (s, 3H), 2.48 (m, 4 H), 3.32–3.38 (m, 4 H), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.50–4.65 (m, 4 H), 7.0 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.97 and 7.8 (2 d, *J* = 9.0, 2 H, rotamers), 11.15 and 11.16 (2 s, 1 H, rotamers). LRMS (pos. ESI, M + H⁺) *m/z* 499.

Ethyl 3-[[4-(4-Methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate Dihydrochloride (8b). A 4 N solution of HCl in dioxane (122 mL, 488 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 5-*tert*-butyl 1-ethyl 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate (19.5 g, 39.1 mmol) in dry DCM (240 mL); precipitation of a white solid occurred almost immediately. The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h; after dilution with Et₂O (100 mL), the solid was filtered, extensively washed with Et₂O, and dried under vacuum at 50 °C to give 19.8 g (100%) of the title compound, used in the next step without further purification. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 2.80 (d, *J* = 4.6 Hz, 3 H), 3.10–3.20 (m, 2 H), 3.23 (td, *J* = 13.3, 2.1 Hz, 2 H), 3.38–3.51 (m, 2 H), 4.05 (d, *J* = 13.4 Hz, 2 H), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.47 (m, 2 H), 4.54 (m, 2 H), 7.07 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 10.39 (m, 2 H), 10.94 (br s, 1 H), 11.36 (s, 1 H). LRMS (pos. ESI, M + H⁺) *m/z* 399.

Ethyl 5-(2,6-Diethyl-phenylcarbamoyl)-3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,4-c]pyrazole-1-carboxylate (9b). A solution of diethylphenylisocyanate (6.53 mL, 37.8 mmol) in DCM (20 mL) was added dropwise to a suspension of ethyl 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate trihydrochloride (16 g, 31.5 mmol) in DCM (370 mL) and DIEA (21.5 mL, 126 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 18 h, washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated. The residue was triturated with a mixture of Et₂O (300 mL) and AcOEt (30 mL), filtered, extensively washed with Et₂O, and dried under vacuum at 40 °C to give 14.4 g (80%) of the title compound as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 6 H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.41 (m, 4 H), 2.55 (q, *J* = 7.5 Hz, 4 H), 3.28 (m, 4 H),

4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.70 (m, 4 H), 6.95 (d, $J = 9.1$ Hz, 2 H), 7.06 (d, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 7.13 (dd, $J = 8.4, 6.5$ Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 11.13 (s, 1 H). LRMS (pos. ESI, $M + H^+$) m/z 574.

N-(2,6-Diethylphenyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-4,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyrazole-5-carboxamide (18). A solution of ethyl 5-(2,6-diethyl-phenyl-carbamoyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)benzoylamino]-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,4-c]pyrazole-1-carboxylate (11 g, 19.2 mmol) in MeOH (320 mL) and Et₃N (32 mL) was stirred at 30 °C for 3 h. The resulting mixture was evaporated under reduced pressure and the residue taken up with Et₂O and re-evaporated (three times). The resulting solid was triturated with a mixture of AcOEt (300 mL) and Et₂O (30 mL), filtered, washed, and dried under vacuum to give 8.0 g (83% yield) of the title compound as a white powder (mp 240–242 °C). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 6 H), 2.34 (br s, 3 H), 2.55 (q, $J = 7.6$ Hz, 4 H), 2.53–2.74 (m, 4 H), 3.29 (m, 4 H), 4.45–4.68 (m, 4 H), 6.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.06 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 7.13 (dd, $J = 8.5, 6.6$ Hz, 1 H), 7.67 (br s, 1 H), 7.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 10.56 (br s, 1 H), 12.08 and 12.32 (2 br s, 1 H, tautomers). LRMS (pos ESI, $M + H^+$) m/z 502. HPLC method A: Rt 3.36 min. purity 100%; HPLC method B: t_R 4.89 min. Purity 100%.

Aurora Assays. The Aurora proteins were produced in insect cells as a GST-fusion protein and purified using GST affinity chromatography and gel filtration. The biochemical activity of compounds was determined by incubation with Aurora kinase and substrate, followed by quantitation of the phosphorylated product. Compounds were 3-fold serially diluted from 10 μ M to 0.0005 μ M and then incubated for 60 min at room temperature in the presence of ATP/³³P-ATP mix (10 μ M), CHOCTide 4 $\times$ (8 μ M) for Aurora-A (2.5 nM); ATP/³³P-ATP mix (20 μ M), CHOCTide 4 $\times$ (8 μ M) for Aurora-B (32 nM) or ATP/³³P-ATP mix (37 μ M), Auroratide (27 μ M) for Aurora-C (0.5 nM) in a final volume of 30 μ L of buffer (HEPES pH 7.5 50 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM; NaVO₃ 3 μ M + 0.2 mg/mL BSA); using 96 U bottom plates. After incubation, the reaction was stopped by the addition of 100 μ L of PBS + 32 mM EDTA + 0.1% Triton X-100 + 500 μ M ATP, containing 1 mg streptavidin-coated SPA beads (biotin capacity 130 pmol/mg). After 20 min incubation for substrate capture, 100 μ L of the reaction mixture were transferred into Optiplate (PerkinElmer) 96-well plates containing 100 μ L of 5 M CsCl, left to stand for 4 h to allow stratification of beads to the top of the plate, and counted using TopCount (Packard) to measure substrate-incorporated phosphate.

Cell Proliferation Assay The human colon cancer cell line HCT-116 was seeded at 5000 cells/cm² in a 24-well plate using F12 medium supplemented with 10% FCS, 2 mM L-glutamine, and 1% penicillin/streptomycin and maintained at 37 °C, 5% CO₂, and 96% relative humidity. The following day plates were treated in duplicates with 5 μ L of an appropriate dilution of compounds starting from a 10 mM stock in DMSO. Two untreated control wells were included in each plate. After 72 h of treatment, medium was withdrawn and cells detached from each well using 0.5 mL of 0.05% (w/v) trypsin, 0.02% (w/v) EDTA (Gibco). Samples were diluted with 9.5 mL of Isoton and counted using a Multisizer 3 cell counter. Data were evaluated as percent of the control wells: % of CTR = (treated – blank)/(control – blank). IC₅₀ values were calculated by LSW/Data Analysis using Microsoft Excel sigmoidal curve fitting.

Cell Cycle Analysis by Flow Cytometry (FACS). One million cells before being fixed by methanol 70% were centrifuged at 300g for 5 min. After a wash in PBS, cells were resuspended in 1 mL of PBS containing propidium iodide 25 μ g/mL, Nonidet P-40 0.002%, and RNase A 12.5 μ g/mL. The cells were kept in the dark for 60–90 min at 37 °C before FACS analysis. For cell cycle analysis were collected 10 000 events, discriminating cell aggregates by appropriate gates by BD FACSCalibur.

Western Blot. Subconfluent HCT-116 cells were lysed directly on plates in a solution containing 0.125 M TrisHCl

pH 6.8 and 2% SDS. Samples were sonicated for a few seconds and heated for 3 min at 95 °C. An amount of 20 μ g proteins/well was loaded and separated through SDS–PAGE (12% acrylamide) and transferred onto nitrocellulose filters. Filters were saturated in 5% milk in TBS containing 0.05% Tween 20 (TBS-T) for 1 h at r.t. A rabbit polyclonal anti-phospho-H3 (1:250, Upstate biotechnology # 06–570) was incubated for 1 h at room temperature at 4 °C, followed by washes in TBS-T and incubation with secondary horseradish peroxidase (HRP) conjugated anti rabbit Ig antibody. HRP-conjugated antibodies were detected with ECL (Amersham).

Supporting Information Available: Combinatorial chemistry methodology, analytical characterization of compounds 11–17, selectivity data for compound 18, and crystallographic methods are available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

References

- (1) Meraldi, P.; Honda, R.; Nigg, E. A. Aurora kinases link chromosome segregation and cell division to cancer susceptibility. *Curr. Opin. Genet., Dev.* 2004, 14(1), 29–36.
- (2) Warner, S. L.; Bearss, D. J.; Han, H.; Von Hoff, D. D. Targeting Aurora-2 kinase in cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2003, 2(6), 589–595.
- (3) Doggrell, S. A. Dawn of Aurora kinase inhibitors as anticancer drugs. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2004, 13(9), 1199–1201.
- (4) Sasai, K.; Katayama, H.; Stenoien, D. L.; Fujii, S.; Honda, R.; Kimura, M.; Okano, Y.; Tatsuka, M.; Suzuki, F.; Nigg, E. A.; Earnshaw, W. C.; Brinkley, W. R.; Sen, S. Aurora-C kinase is a novel chromosomal passenger protein that can complement Aurora-B kinase function in mitotic cells. *Cell Motil. Cytoskeleton* 2004, 59, 249–263.
- (5) Bischoff, J. R.; Anderson, L.; Zhu, Y.; Mossie, K.; Ng, L.; Souza, B.; Schryver, B.; Flanagan, P.; Clairvoyant, F.; Ginther, C.; Chan, C. S.; Novotny, M.; Slamon, D. J.; Plowman, G. D. A homolog of Drosophila aurora kinase is oncogenic and amplified in human colorectal cancers. *EMBO J.* 1998, 17(11), 3052–3065.
- (6) Warner, S. L.; Bearss, D. J.; Han, H.; Von Hoff, D. D.; Targeting Aurora-2 kinase in cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2003, 2(6), 589–95.
- (7) Ditchfield, C.; Johnson, V. L.; Tighe, A.; Ellston, R.; Haworth, C.; Johnson, T.; Mortlock, A.; Keen, N.; Taylor, S. S.; Aurora B couples chromosome alignment with anaphase by targeting BubR1, Mad2, and Cenp-E to kinetochores. *J. Cell Biol.* 2003, 161(2), 267–280.
- (8) Harrington, E. A.; Bebbington, D.; Moore, J.; Rasmussen, R. K.; Ajose-Adeogun, A. O.; Nakayama, T.; Graham, J. A.; Demur, C.; Hercend, T.; Diu-Hercend, A.; Su, M.; Golec, J. M. C.; Miller, K. M. X-680, a potent and selective small-molecule inhibitor of the Aurora kinases, suppresses tumor growth in vivo. *Nat. Med.* 2004, 10(3), 262–327.
- (9) Tang, J.; Shewchuk, L. M.; Sato, H.; Hasegawa, M.; Washio, Y.; Nishigaki, N. Anilino-pyrazole as selective CDK2 inhibitors: design, synthesis, biological evaluation, and X-ray crystallographic analysis. *Bioorg., Med. Chem. Lett.* 2003, 13(18), 2985–2988.
- (10) Pevarello, P.; Brasca, G. M.; Amici, R.; Orsini, P.; Traquandi, G.; Corti, L.; Piutti, C.; Sansonna, P.; Villa, M.; Pierce, B. S.; Pulici, M.; Giordano, P.; Martina, K.; Fritzen, E. L.; Nugent, R. A.; Casale, E.; Cameron, A.; Ciomei, M.; Roletto, F.; Isacchi, A.; Fogliatto, G.; Pesenti, E.; Pastori, W.; Marsiglio, A.; Leach, K. L.; Clare, P. M.; Fiorentini, F.; Varasi, M.; Vulpatti, A.; Warpehoski, M. A. 3-Aminopyrazole Inhibitors of CDK2/Cyclin A as Antitumor Agents. 1. Lead Finding. *J. Med. Chem.* 2004, 47(13), 3367–3380.
- (11) Regan, J.; Capolino, A.; Cirillo, P. F.; Gilmore, T.; Graham, A. G.; Hickey, E.; Kroe, R. R.; Madwed, J.; Moriak, M.; Nelson, R.; Pargellis, C. A.; Swinamer, A.; Torcellini, C.; Tsang, M.; Moss, N. Structure–Activity Relationships of the p38 MAP Kinase Inhibitor 1-(5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]urea. *J. Med. Chem.* 2003, 46(13), 4676–4686.
- (12) Vulpatti, A.; Bosotti, R. Sequence and Structural Analysis of Kinase ATP Pocket Residues. *Il Farmaco*, in press.
- (13) Gadekar, S. M.; Johnson, B. D.; Cohen, E. Dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazoles. *J. Med. Chem.* 1968, 11(3), 616–618.
- (14) Fancelli, D.; Pittala, V.; Varasi, M. Combinatorial preparation of bicyclo pyrazoles as kinase inhibitors for treatment of cancer and other proliferative disorders. WO 02/012242, 2000.
- (15) Bayliss, R.; Sardon, T.; Vernos, I.; Conti, E.; Structural basis of Aurora-A activation by TPX2 at the mitotic spindle. *Mol. Cell* 2003, 12(4), 851–862.

JM049076M

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
SISTEMA DE TRAMITES-CONSULTA DE TRÁMITES*

Viernes 22 de Agosto de 2008

< < > >

Datos del Trámite (PENDIENTE)

Radicación: Año: 2003 * Número: 18884 * Ctrl: * Cons Rad: 7 * Secu Even: 0 *

Tipo Trámite: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II *

Tipo Evento: 379. FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II *

Tipo Actuación: 467. SOLICITUD PRORROGA *

Dependencia Origen: *

Dependencia Destino: 2020. DIVISION DE NUEVAS CREACIONES *

Solicitante/Destinatario: ALICIA LLOREDA RICAURTE * Tipo: Contendida

Identificación CC . CEDULA DE CIUDADANIA Número: 30690713.0

Dirección: CALLE 72 NO.5-83 PISO 5 BOGOTA D.C. COLOMBIA

de Radicación: EN . ENTRADA *

Folios: 2

Fecha de Radicación: Día: 8 Mes: Enero Año: 2008 16:07:59

Entrega: VENTANILLA

fecha:

Observaciones:

Otros Datos

[Documentos][Recibos][Ver Documento]

Nueva Consulta

Regresar

[Cerrar Sesión]

Registro : 6 / 9

Información adicional en la Oficina de Sistemas

Año	Número	Ctrl	Cons Rad	Sec Eve	Trámite	Evento	Actuación	Tipo	Fecha	Solicitante	Asignacion/ Estado- Correspondenc
3	18884		0	0	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II	SOLICITUD	PI	2003-03-05 00:00:00	LLOREDA ANTONIO JOSE	
3	18884		1	0	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II	PRESENTACION	EN	2003-03-05 17:18:44	LLOREDA JOSE A	
3	18884		2	0	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II	COMPLEMENTO DE INFORMACION	EN	2003-06-11 16:09:03	LLOREDA JOSE A	
					PCT-						

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 03-18884

Clasificación Internacional (IPC): C07C 487/04, A61K 31/4162, A61K31/4178

Concepto Técnico No. 995

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/EP01/08639

Fecha de Presentación Internal.

25-07-2001

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:

Folios: 25 a 364

como se radicó inicialmente

Reivindicaciones:

Folios 365 a 472

como se radicó inicialmente

Folios 531 a 635

Prioridad:

Folio: 1.

Número: US09/635,914. Fecha: 10-08-2000.

Rta. del Solicitante:

Folios: 510 a 529

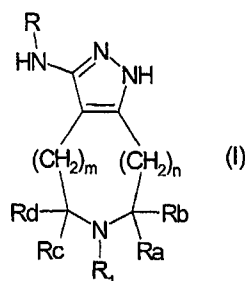
2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la prioridad para la materia contenida en la solicitud.

1 Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Biciclopirazoles Activos como Inhibidores de Quinas, Procedimiento para su Preparación y Composiciones Farmacéuticas que lo Contienen" (folio 25)

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en derivados de:



Reivindicaciones 1–9: Un compuesto de la fórmula (I)

Reivindicación 10: Una composición farmacéutica que contiene los derivados.

Reivindicaciones 11 a 17: Un procedimiento para la síntesis de derivados de (I).

Reivindicaciones 18 a 19: Intermediarios de la fórmula (V).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles para tratar enfermedades ligadas a proteínas quinasas desreguladas.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona composiciones que contienen derivados de biciclopiazol de la fórmula (I) y un vehículo y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención se catalogó según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC.) como: CO7C 487/04, A61K 31/4162, A61K31/4178.

2 De la solicitud de Patente

2.3 Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción sí cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

2.4 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio contenido en los folios 531 a 635 sí cumple con el requisito de definición claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

3 Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La solicitud sí cumple con el requisito de unidad de invención.

4 No es una invención (artículo 15 D 486 literal a-f)

Las reivindicaciones no se catalogan dentro de ninguno de los numerales del artículo 15, por lo cual las reivindicaciones sí son invenciones

5 Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

El objeto de la solicitud no se encuentra dentro del alcance de las excepciones de patentabilidad por lo cual las reivindicaciones si son patentables.

6 Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

La materia de las las reivindicaciones no se refiere a usos ni segundos usos.

7 Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

La solicitud no presenta oposiciones.

8 Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 10-08-2000

Consultadas las bases de datos con que cuenta la oficina y las otras fuentes utilizadas para determinar el estado de la técnica no se encontró documento alguno relacionado con el objeto de la solicitud.

10. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante presentan un nuevo capítulo reivindicatorio con 19 reivindicaciones que comprende los folios 531 a 635. Luego del estudio de este documento, esta oficina establece que el mismo no amplía la materia contenida en la publicación original y en consecuencia es aceptado para estudio de patentabilidad.

El solicitante presenta los resultados de actividad de los compuestos representativos de la solicitud que demuestran que dichos compuesto son inhibidores de la enzima Aurora-A, los cuales fueron publicados en J. Med. Chem., 2005, 48, 3080-3084. Al evaluar este documento esta oficina encuentra que dichos estudios subsanan la objeción interpuesta con respecto a la utilidad de los compuestos para resolver el problema técnico planteado y a la ausencia de resultados de actividad. Así mismo, estos resultados soportan el nivel inventivo de los compuestos reclamados en la presente solicitud.

El solicitante elimina la posibilidad de que el sustituyente R pueda ser R'. Esta oficina reconoce que con esto se retiran de la solicitud los compuestos que ya se habían divulgado en el estado de la técnica y resuelve las objeciones interpuestas a la reivindicación original 14.

11. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

11.1 Novedad (artículo 16 D486)

De acuerdo con el numeral 9, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de la invención contenida en las reivindicaciones 1 a 19. En conclusión la invención es novedosa de acuerdo

a lo estipulado en el art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

11.2 Nivel inventivo (artículo 18 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 19 se refieren a biciclopirazoles útiles como inhibidores de proteínas quinasas. No se encontró dentro del estado de la técnica, tal como lo estipulado en el numeral 9, documento alguno que afecte el nivel inventivo de dichas reivindicaciones. En consecuencia la invención tiene nivel inventivo de acuerdo a lo estipulado en el art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

12.1 Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

La invención contenida en las reivindicaciones 1 a 19 sí tiene Aplicación Industrial.

13 Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 19 (folios: 531 a 635).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 995	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202073
------------------------------------	--