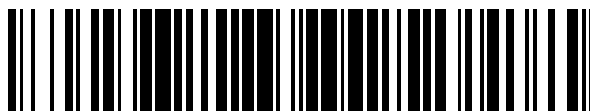


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 994**

51 Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2008 E 08718102 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 2139477**

54 Título: **Derivados de pirazolo piridina como inhibidores de la NADPH oxidasa**

30 Prioridad:

22.03.2007 US 896284 P
04.06.2007 EP 07109555

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.03.2013

73 Titular/es:

GENKYOTEX SA (100.0%)
16, CHEMIN DES AULX
1228 PLAN-LES-OUATES, CH

72 Inventor/es:

PAGE, PATRICK;
ORCHARD, MIKE;
FIORASO-CARTIER, LAETITIA y
MOTTIRONI, BIANCA

74 Agente/Representante:

RODRÍGUEZ ÁLVAREZ, Francisco José

ES 2 398 994 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolo piridina como inhibidores de la NADPH oxidasa

5 **Ámbito Técnico**

La presente invención se refiere a derivados de pirazolo piridina de Fórmula (I), la composición farmacéutica de los mismos y a su utilización para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos que afectan a las enfermedades del metabolismo, enfermedades de la piel o hueso, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades renales, trastornos de reproducción, trastornos inflamatorios y cánceres. Específicamente, la presente invención se refiere a derivados útiles de pirazolo piridina para la preparación de una formulación farmacéutica para la modulación, en particular la inhibición de la actividad o función de la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

15 **Estado de la Técnica**

Las oxidasas NADF (NOX) son proteínas que transfieren electrones a través de las membranas biológicas. En general, el aceptor de electrones es el oxígeno y el producto de la reacción de transferencia de electrones es superóxido. Por lo tanto, la función biológica de las enzimas NOX es la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) desde el oxígeno. Las especies reactivas del oxígeno (ROS) son derivados de moléculas pequeñas derivadas del oxígeno, incluyendo los radicales de oxígeno (anión superóxido [O_2^-], [HO^\cdot] de hidroxilo, peroxilo [ROO^\cdot], alcoxilo [RO^\cdot] y hydroperoxilo [HOO^\cdot]) y algunos no-radicales que son agentes oxidantes y/o pueden ser fácilmente convertidos en radicales. Agentes oxidantes que contienen nitrógeno, como el óxido nítrico también son llamados especies reactivas del nitrógeno (RNS). La generación de ROS es generalmente una cascada de reacciones que comienza con la producción de superóxido. El superóxido rápidamente dismuta a peróxido de hidrógeno espontáneamente, especialmente en un pH bajo o catalizado mediante el superóxido dismutasa. Otros elementos en la cascada de la generación de ROS incluyen la reacción de superóxido con óxido nítrico para formar peroxinitrito, la formación del ácido hipocloroso mediante la catalización con peroxidasa desde peróxido de hidrógeno y la reacción catalizada por hierro de Fenton que conduce a la generación de radical hidroxilo.

Las ROS interactúan ávidamente con un gran número de moléculas incluyendo otras pequeñas moléculas inorgánicas así como ADN, proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos. Esta reacción inicial puede generar un segundo radical, multiplicando con ello el daño potencial. Las ROS están involucradas no sólo en el daño celular y muerte de patógenos, sino también en un gran número de procesos regulatorios reversibles en prácticamente todas las células y los tejidos. Sin embargo, a pesar de la importancia de las ROS en la regulación de procesos fisiológicos fundamentales, la producción de ROS puede también irreversiblemente destruir o alterar la función de la molécula objetivo. En consecuencia, las ROS han sido cada vez más identificados como contribuyentes en daños en organismos biológicos, llamado "estrés oxidativo".

Durante la inflamación, la NADPH oxidasa es una de las fuentes más importantes de la producción de ROS en las células vasculares bajo condiciones inflamatorias (Thabut et al., 2002, *J. Biol. Chem.*, 277:22814-22821).

En el pulmón, los tejidos están expuestos constantemente a oxidantes que se generan endógenamente por reacciones metabólicas (por ejemplo, por la respiración mitocondrial o activación de células inflamatorias reclutadas) o exógenamente en el aire (por ejemplo, humo de cigarrillo o contaminantes del aire). Además, los pulmones, constantemente expuestos a tensiones de oxígeno alto en comparación con otros tejidos, tienen un área superficial y suministro de sangre considerable y son particularmente susceptibles a lesiones mediadas por ROS (Brigham, 1986, *Chest*, 89(6): 859-863). La generación de ROS dependiente de la NADPH oxidasa ha sido descrita en células endoteliales pulmonares y en células de músculo liso. La activación de NADPH oxidasa en respuesta a estímulos se piensa que está involucrada en el desarrollo de trastornos respiratorios tales como la hipertensión pulmonar y aumento de la vasoconstricción pulmonar (Djordjevic et al., 2005, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25, 519-525; Liua et al., 2004, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 287: L111-118). Además, la fibrosis pulmonar, ha sido caracterizada por la inflamación del pulmón y excesiva generación de ROS.

Los osteoclastos, que son células parecidas a macrófagos que desempeñan un papel crucial en la regeneración de los huesos (por ejemplo, la resorción del hueso), generan ROS a través de mecanismos dependientes de NADPH oxidasa (Yang et al., 2002, *J. Cell. Chem* 84, 645-654).

La diabetes es conocida por aumentar el estrés oxidativo (por ejemplo, mayor generación de ROS por auto-oxidación de glucosa) tanto en humanos y animales y se ha dicho que el aumento de estrés oxidativo desempeña un papel importante en el desarrollo de complicaciones diabéticas. Se ha demostrado que la aumentada localización de peróxido y la disfunción de las células endoteliales en la parte central de la retina de ratas diabéticas coincide con las áreas de actividad de NADPH oxidasa en las células endoteliales retinales (Ellis et al., 2000, *Free Rad. Biol. Med.*, 28:91-101). Además, se ha sugerido que controlar el estrés oxidativo (ROS) en las mitocondrias y/o

inflamación puede ser un enfoque beneficioso para el tratamiento de la diabetes (Pillarsetti et al., 2004, Expert Opin. Ter. Targets, 8(5):401-408).

Las ROS también están fuertemente implicadas en la patogenia de la aterosclerosis, la proliferación celular, la hipertensión y la reperusión de lesiones cardiovasculares en general (Cai et al., 2003, Trend Farmacol. Sci., 24:471-478). No sólo es la producción de superóxido, por ejemplo en la pared arterial, aumentada por todos los factores de riesgo para la aterosclerosis, sino que las ROS también inducen muchos "proaterogénicos" en respuestas celulares *in vitro*. Una consecuencia importante de la formación de ROS en las células vasculares es el consumo de óxido nítrico (NO). El NO inhibe el desarrollo de enfermedades vasculares y la pérdida de NO es importante en la patogenia de las enfermedades cardiovasculares. Se ha divulgado el aumento de actividad de la oxidasa NADPH en la pared vascular después de lesiones por balón (Shi et al., 2001, Throm. Vasc. Biol., 2001, 21, 739-745).

Se cree que el estrés oxidativo o daño del radical libre es también un factor causal importante en enfermedades neurodegenerativas. Tales daños pueden incluir anomalías mitocondriales, desmielinización neuronal, apoptosis, muerte neuronal y menor rendimiento cognitivo, dando lugar potencialmente al desarrollo de trastornos neurodegenerativos progresivos (Nunomura et al., 2001, J. Neuropatol. Exp. Neurol., 60:759-767; Girouard, 2006, J. Appl. Physiol. 100:328-335).

Además, la generación de ROS por esperma ha sido demostrada en un gran número de especies y ha sido sugerida como atribuible a una NADPH oxidasa en espermatozoides (Vernet et al., Biol. Reprod., 2001, 65:1102-1113). Se ha sugerido que la excesiva generación de ROS está implicada en la patología del esperma, incluyendo la infertilidad masculina y también en algunos trastornos del pene y cáncer de próstata.

Las NADPH oxidasas son enzimas multi-subunidades constituidas por un citocromo dominio b558 vinculado a membrana y tres subunidades de proteína citosólica, p47phOx, p67phOx y un pequeño GTPase, Rac. Se han identificado siete isoformas de enzimas NOX incluyendo NOX₁, NOX₂, NOX₃, NOX₄, NOX₅, DUOX₁ y DUOX₂ (Leto et al., 2006, Antioxid Redox Signal, 8(9-10):1549-61; Cheng et al., 2001, Gene, 16; 269(1-2):131-40).

Por ello, las ROS derivadas de NADPH contribuyen a la patogenia de numerosas enfermedades, especialmente las enfermedades o trastornos cardiovasculares, desorden o enfermedad respiratoria, enfermedad o trastorno que afecta el metabolismo, trastornos óseos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, trastorno o enfermedad de reproducción, dolor, cáncer y enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal. Por lo tanto, sería altamente deseable desarrollar nuevos agentes activos, centrándose en la señalización en cascada ROS, especialmente en NADPH oxidasas (NOX).

El documento EP 1 505 068 divulga los derivados de pirazolo pirimidina como inhibidores de la NADPH Oxidase

Resumen de la invención

La presente invención está dirigida hacia nuevas moléculas útiles en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos relacionados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH Oxidasa) tales como enfermedades cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos que afectan el metabolismo, enfermedades de la piel y/o hueso, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades renales, trastornos de reproducción, trastornos inflamatorios, cáncer, trastornos alérgicos, traumatismos, séptico, hemorrágico y shock anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal o de otras enfermedades y trastornos asociados con Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH Oxidasa). De manera importante, la invención se refiere a nuevas moléculas útiles en la inhibición o la reducción de la producción de ROS en las células.

Un primer aspecto de la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la Fórmula (I), en donde G₁, G₂, G₃, G₄ y G₅ están definidas a continuación, así como sales farmacéuticamente aceptables y un activo farmacéutico asimismo derivado de la misma para su uso como un medicamento.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que contenga al menos un derivado de pirazolo piridina según la invención, así como sales farmacéuticamente aceptables y activo farmacéutico derivado y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente o su excipiente.

Un tercer aspecto de la invención reside en un uso de un derivado de pirazolo piridina según la invención así como sales farmacéuticamente aceptables y activo farmacéutico derivado para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición seleccionada de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades renales, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan el ojo, y/o la lente y/o condiciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cáncer, trastornos alérgicos, traumatismos, séptico, hemorrágico y shock anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal y/u otras enfermedades y trastornos asociados con Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH Oxidasa).

Un aspecto de la presente aplicación se refiere a un método para el tratamiento de un paciente que sufre de una enfermedad o condición seleccionada de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos de los huesos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades renales, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan el ojo y/o la lente y/o condiciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cáncer, trastornos alérgicos, traumatismos, séptico, hemorrágico y shock anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal y/o otras enfermedades o trastornos asociados con Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH Oxidasa). El método comprende la administración de un derivado de pirazolo piridina según la Fórmula (I), en donde G_1 , G_2 , G_3 , G_4 y G_5 son como se define a continuación, así como sales farmacéuticamente aceptables y activo farmacéutico derivado en un paciente que lo necesita.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a un derivado de pirazolo piridina según la Fórmula (I), en donde G_1 , G_2 , G_3 , G_4 y G_5 son tal como se define a continuación, así como sales farmacéuticamente aceptables y activo farmacéutico derivado del mismo, para utilización en el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos del hueso, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades del riñón, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan el ojo y/o la lente o condiciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cáncer, trastornos alérgicos, traumatismos, séptico, hemorrágico y shock anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal y otras enfermedades y/o trastornos asociados con Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH Oxidasa).

Otras características y ventajas de la invención serán aparentes de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

Los párrafos siguientes proporcionan definiciones de los diversas fracciones químicas que constituyen los compuestos según la invención y que se pretenden utilizar uniformemente a través de la especificación y Reivindicaciones, a menos que una definición expresamente establecida proporcione una definición más amplia.

El término "alquilo" cuando se usa solo o en combinación con otros términos, se compone de una cadena lineal o ramificada C_1 - C_{20} alquilo que se refiere a grupos monovalentes alquilo que tienen de 1 a 20 átomos de carbono. Este término se ejemplifica por grupos, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, n-heptilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, tetrahydrogeranilo, n-dodecilo, n-tridecilo, n-tetradecilo, n-pentadecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-nonadecilo y n-eicosanilo y similares. Preferiblemente, estos incluyen C_1 - C_9 alquilo, y más preferiblemente C_1 - C_6 alquilo y especialmente preferentemente C_1 - C_4 alquilo, que, por analogía, se refieren, respectivamente, a los grupos monovalentes alquilo de 1 a 9 átomos de carbono, grupos monovalentes alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y grupos monovalentes alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "alqueno" cuando se utiliza solo o en combinación con otros términos, constituye una cadena lineal o ramificada C_2 - C_{20} alqueno. Puede tener cualquier número de enlaces dobles en todas las posiciones disponibles, y la configuración del enlace doble puede ser la configuración (E) o (Z). Este término se ejemplifica por grupos tales como vinilo, alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo, 1-octenilo, geranilo, 1-decenilo, 1-tetradecenilo, 1-octadecenilo, 9-octadecenilo, 1-eicosenilo y 3, 7, 11, 15-tetrametil-1-hexadecenilo y similares. Preferiblemente, estos incluyen C_2 - C_8 alqueno y más preferiblemente C_2 - C_6 alqueno. Entre otros, especialmente preferidos están vinilo o etenilo ($-CH=CH_2$), n-2-propenilo (alilo, $-CH_2CH=CH_2$), isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1 butenilo, 2-butenilo y 3-metil-2-butenilo y similares.

El término "alquino" cuando se utiliza solo o en combinación con otros términos, se compone de una cadena lineal o ramificada C_2 - C_{20} alquino. Puede tener cualquier número de enlaces triples en cualquier posición disponible. Este término se ejemplifica por grupos tales como grupos de alquino que pueden tener un número de carbono de 2-20 y, opcionalmente, un doble enlace, como en el caso de etinilo ($-C\equiv CH$), 1-propinilo, 2-propinilo (propargilo: $-CH_2C\equiv CH$), 2-butenilo, 2-penteno-4-inilo y similares. Preferiblemente, estas incluyen C_2 - C_2 alquino, más preferentemente C_2 - C_6 alquino y similares.

El término "heteroalquilo" se refiere a C_1 - C_{12} -alquilo, preferiblemente C_1 - C_6 -alquilo, en donde al menos un carbono ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N o S, incluyendo 2-metoxi etilo y similares. □

El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono con un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., indenilo, naftilo). Los arilos incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno y similares.

- El término "alquil arilo" se refiere a grupos arilo de un sustituyente alquilo, incluyendo metil fenilo, etil fenilo y similares.
- 5 El término "aril alquilo" se refiere a grupos alquilo de un sustituyente arilo, incluyendo 3-fenilpropanilo, bencilo y similares.
- 10 El término "heteroarilo" se refiere a un heteroaromático monocíclico, o a un grupo bicíclico o tricíclico heteroaromático anillo-fusionado. Ejemplos concretos de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo opcionalmente sustituido, pirrolil, pirimidinil, furilo, tienil, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, compuestos, pirazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, oxadiazolil 1,2,5-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,3,4-triazinil, 1,2,3-triazinil, benzofurilo, [2,3-dihidro benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolil, isoindolil, 3H-indolil, benzimidazolil, imidazo[1,2-a]piridil, benzotiazolil, benzoxa-zolil, quinolizininil, quinazolininil, ptalazinil, quinoxalinil, cinnolinil, naptiridinil, pirido[3,4-b]piridil, pirido[3,2-b]piridil, pirido[4,3-b]piridil, quinolil, isoquinolil, tetrazolil, 5,6,7,8-tetrahidroquinolil, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolil, purinil, pteridinil, carbazolil, xantenil o benzoquinolil.
- 15 El término "alquil heteroarilo" se refiere a grupos heteroarilo, que tienen un sustituyente alquilo, incluyendo metil furilo y similares.
- 20 El término "heteroaril alquilo " se refiere a grupos alquilo de un sustituyente heteroarilo, incluyendo furil metilo y similares.
- El término "alquenil arilo" se refiere a un grupo arilo habiendo un sustituyente alquenil, incluyendo vinil fenilo y similares.
- 25 El término "aril alquenilo" se refiere a un grupos de alquenil con un sustituyente arilo, incluyendo el fenil vinilo y similares.
- El término "alquenil heteroarilo" se refiere a grupos de heteroarilo, con un sustituyente alquenilo, incluyendo el vinil piridinilo y similares.
- 30 El término "heteroaril alquenilo" se refiere a grupos de alquenilo con un sustituyente heteroarilo, incluyendo piridinil vinilo y similares
- 35 El término "C₃-C₈-cicloalquilo" se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono con un anillo sencillo (por ejemplo, ciclohexil) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, norbornilo). C₃-C₈-cicloalquilo incluye ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.
- 40 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo de C₃-C₈-cicloalquilo según la definición anterior, en que hasta 3 átomos de carbono se sustituirán por heteroátomos elegidos entre el grupo formado por O, S, NR, R siendo definido como hidrogeno o metilo. Los heterocicloalquilo incluyen piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinil y tetrahidrofurano y similares.
- 45 El término "alquil C₃-C₈-cicloalquilo" se refiere a grupos C₃-C₈-cicloalquilo con un sustituyente alquilo, incluyendo metil ciclopentil propilo y similares.
- El término "C₃-C₈-cicloalquil alquilo" se refiere a grupos alquilo con un sustituyente C₃-C₈-cicloalquilo, incluyendo 3-ciclopentil propilo y similares.
- 50 El término "alquil heterocicloalquilo" se refiere a grupos de heterocicloalquilo, con un sustituyente alquilo, incluyendo 4-metilpiperidinil y similares.
- El término "heterocicloalquil alquilo" se refiere a grupos alquilo con un sustituyente heterocicloalquilo, incluyendo (1-metilpiperidin-4-il) metilo y similares.
- 55 El término "carboxilo" se refiere al grupo - C(O)OH.
- El término "carboxil alquilo" se refiere a los grupos alquilo con un sustituyente carboxilo, incluyendo 2-carboxietil y similares.
- 60 El término "acilo" se refiere al grupo -C(O)R donde R incluye H, "alquilo" preferentemente "alquilo", "arilo", "heteroarilo", "C₃-C₈-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "alquil arilo," "heteroaril alquilo", " C₃-C₈-cicloalquil alquilo" o " heterocicloalquil alquilo", incluyendo acetilo y similares.
- 65 El término " acil alquilo" a los grupos alquilo con un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetiletilo y similares.

El término "aril acilo" se refiere a grupos arilo con un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetilfenil y similares.

El término "aciloxi" se refiere al grupo -OC(O)R donde R incluye H, "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", " aril alquilo", "heteroaril alquilo", "aril alquenilo", "heteroaril alquenilo", "aril alquinilo", "heteroaril alquinilo", " C₃-C₈-cicloalquil alquilo ", o "heterocicloalquil alquilo", incluyendo acetiloxi y similares.

El término " aciloxi alquilo" se refiere a grupos alquilo con un sustituyente aciloxi, incluyendo 2-(etilcarboniloxi) etilo y similares.

El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-R donde R incluye "alquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril alquilo" o "heteroaril alquilo". Los grupos alcoxi preferidos incluyen por ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi o similares.

El término "alcoxi alquilo" se refiere a grupos alquilo con un sustituyente alcoxi, incluyendo metoxietilo y similares.

El término "alcoxycarbonilo" se refiere al grupo -C(O)OR donde R incluye "alquilo", "arilo", "heteroarilo", " aril alquilo ", "heteroaril alquilo" o "heteroalquilo".

El término "alcoxycarbonil alquilo" se refiere a los grupos alquilo con un sustituyente alcoxycarbonilo, incluyendo 2-(benciloxycarbonilo)etilo y similares.

El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O) NRR' donde R y R' son independientemente H, alquilo, arilo, heteroarilo, "aril alquilo" o "heteroaril alquilo," incluyendo N- fenil carbonilo y similares.

El término "aminocarbonil alquilo" se refiere a los grupos alquilo con un sustituyente aminocarbonilo, incluyendo 2-(dimetilaminocarbonil)etilo, N-etil acetamidilo, N,N-Dietil-acetamidilo y similares.

El término "acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R' donde R y R' son independientemente H, "alquilo", "alquenil", "alquinil", "C₃-C₈-cicloalquilo", "heterocicloalquilo," "arilo," "heteroarilo," "aril alquilo", "heteroaril alquilo," "aril alquenilo", "heteroaril alquenilo", "aril alquinilo", "heteroaril alquinilo", "cicloalquil alquilo," o "heterocicloalquil alquilo", incluyendo acetilamino y similares.

El término "acilamino alquilo" se refiere a grupos alquilo con un sustituyente acilamino, incluyendo 2-(propionilamino)etilo y similares.

El término "ureido" se refiere al grupo -NRC(O)NR'R" donde R, R y R" son independientemente H, "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril alquilo", "heteroaril alquilo," "aril alquenilo", "heteroaril alquenilo", "aril alquinil", "heteroaril alquinilo", "cicloalquil alquilo," o "heterocicloalquil alquilo," y donde R' y R, " junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, puede opcionalmente formar un anillo de 3-8 miembros de heterocicloalquilo.

El término " ureido alquilo " se refiere a grupos -alquilo con un sustituyente ureido, incluyendo 2-(N'- metilureido)etilo y similares.

El término "carbamato" se refiere al grupo -NRC(O)OR' donde R y R' son independientemente "alquilo", "alquenil", "alquinil", "C₃-C₈-cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril alquilo", "heteroaril alquilo", "arilo alquenilo", "heteroaril alquenilo", "aril alquinilo", "heteroaril alquinilo", "cicloalquil alquilo," o "heterocicloalquil alquilo" y, opcionalmente, R también puede ser hidrógeno.

El término "amino" se refiere al grupo -NRR' donde R y R' son independientemente H, "alquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil arilo", " alquil heteroarilo ", "cicloalquilo", o "heterocicloalquilo" y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, opcionalmente pueden formar un anillo de 3-8 miembros de heterocicloalquilo.

El término "amino alquilo" se refiere a grupos alquilo con un sustituyente amino, incluyendo 2-(1-pirrolidinilo)etilo y similares.

El término "amonio" se refiere a un grupo cargado positivamente -N⁺RR'R" donde R, R' y R" son independientemente "alquilo", "alquil arilo", "alquil heteroarilo", "cicloalquilo", o "heterocicloalquilo" y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden opcionalmente formar un anillo de 3-8 miembros de heterocicloalquilo.

El término " amonio alquilo " se refiere a grupos alquilo con un sustituyente de amonio, incluyendo 1-etilpirrolidinium y similares.

El término "halógeno" se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "sulfonilo" se refiere a un grupo $-\text{OSO}_2\text{-R}$ donde R es seleccionado de "alquilo", "alquilo" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo $-\text{OSO}_2\text{-CF}_3$, "alquenil", "alquinil", "C₃-C₈-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril alquilo", "heteroaril alquilo", "aril alquenilo", "heteroaril alquenilo", "aril alquinilo", "heteroaril alquinilo", "cicloalquil alquilo," o "heterocicloalquil alquilo".

5 El término "sulfonilo alquilo" se refiere a grupos alquilo con un sustituyente sulfonilo, incluyendo 2-(metilsulfonilo)etilo y similares.

10 El término "sulfonilo" se refiere al grupo $-\text{SO}_2\text{-R}$, en donde R es seleccionado de "arilo", "heteroarilo", "alquilo", "alquilo" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo $-\text{SO}_2\text{-CF}_3$, "alquenilo", "alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril alquilo", "heteroaril alquilo", "aril alquenilo", "heteroaril alquenilo", "aril alquinilo", "heteroaril alquinilo", "cicloalquil alquilo," o "heterocicloalquil alquilo".

15 El término "sulfonil alquilo" se refiere a grupos alquilo con un sustituyente sulfonilo, incluyendo 2-(metilsulfonil)etilo y similares.

20 El término "sulfonil" se refiere a un grupo $-\text{S(O)-R}$ en donde R es seleccionado de "alquilo", "alquilo" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo $-\text{SO-CF}_3$, "alquenilo", "alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril alquilo", "alquilo hetero", "arilo alquenil", "heteroaril alquenilo", "arilo alquinil", "heteroarilo alquinil", "C₃-C₈-cicloalquil alquilo" o "heterocicloalquil alquilo".

El término "sulfonil alquilo" se refiere a grupos alquilo con un sustituyente sulfonil, incluyendo 2-(metilsulfonil)etil y similares.

25 El término "sulfonil" se refiere a grupos $-\text{S-R}$ donde R incluye H, "alquilo," "alquilo" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo S-CF_3 , "alquenilo", "alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril alquilo", "heteroaril alquilo", "aril alquenilo", "heteroaril alquenilo", "aril alquinilo", "heteroaril alquinil", "cicloalquil alquilo," o "heterocicloalquilo alquilo". Los grupos sulfonil incluyen preferentemente metilsulfonil, etilsulfonil y similares.

30 El término "sulfonil alquilo" se refiere a grupos de C₁-C₅-alquilo con un sustituyente sulfonil, incluyendo 2-(etilsulfonil)etilo y similares.

35 El término "sulfonilamino" se refiere a un grupo $-\text{NRSO}_2\text{-R}'$ donde R y R' son independientemente "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril alquilo", "heteroaril alquilo", "aril alquenilo", "heteroaril alquenilo", "aril alquinilo", "heteroaril alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquil alquilo", o "heterocicloalquil alquilo".

40 El término "sulfonilamino alquilo" se refiere a los grupos alquilo con un sustituyente sulfonilamino, incluyendo 2-(etilsulfonilamino)etilo y similares.

45 El término "aminosulfonil" se refiere a un grupo $-\text{SO}_2\text{-NRR}'$ donde R y R' son independientemente H, "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril alquilo", "heteroaril alquilo", "aril alquenilo", "heteroaril alquenilo", "aril alquinilo", "heteroaril alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquil alquilo" o "heterocicloalquil alquilo" y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden opcionalmente formar un anillo de 3-8 miembros de heterocicloalquilo. Los grupos aminosulfonilo incluyen ciclohexilaminosulfonilo, piperidinilsulfonilo y similares.

50 El término "aminosulfonil alquilo" se refiere a grupos alquilo con un sustituyente aminosulfonil, incluyendo 2-(ciclohexilaminosulfonil)etilo y similares.

55 A menos que lo contrario esté limitado por la definición del sustituyente individual, el término "sustituido" se refiere a grupos sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "alquil arilo", "alquil heteroarilo", "alquil cicloalquilo", "alquilo heterocicloalquilo", "amino", "aminosulfonil," "amonió", "acil amino", "amin carbonilo," "arilo", "heteroarilo", "sulfonil", "sulfonilo," "alcoxi", "alcoxi carbonilo," "carbamato", "sulfonil", "halógeno", trihalometilo, ciano, hidroxil, mercapto, nitro y similares.

60 El término «sales o complejos farmacéuticamente aceptables» se refiere a sales o complejos de los compuestos especificados a continuación de Fórmula (I). Ejemplos de tales sales incluyen, pero no se limitan, a sales básicas de adición formadas por la reacción de compuestos de Fórmula (I) con bases orgánicas o inorgánicas como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico como los seleccionados en el grupo formado por los metales alcalinos (sodio, potasio o litio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio), o con una alquil amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Sales de amina derivadas de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, morfolina, N-Me-D-glucamina, N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina, trometamina,

65

etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilmorfolina, procaína, piperidina, piperazina y las similares están contempladas dentro del ámbito de la invención.

5 También están incluidas sales que se forman a partir de sales de ácido de adición formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares), así como sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmico, ácido alginico, ácido poliglutámico, ácido naftalen sulfónico, ácido naftalen disulfónico y ácido poligalacturónico.

10 "Activo derivado farmacéutico" se refiere a cualquier compuesto que en la administración al destinatario, sea capaz de proporcionar directa o indirectamente, la actividad aquí divulgada. El término "indirectamente" abarca también profármacos que se pueden convertir a la forma activa de la droga a través de enzimas endógenas o metabolismo. El profármaco es un derivado del compuesto según la invención y presenta actividad inhibidora de la NADPH oxidasa que tiene un grupo químicamente o metabólicamente descomponible y un compuesto que se puede convertir en un compuesto farmacéutico activo in vivo mediante solvolisis bajo condiciones fisiológicas. La invención abarca además cualesquiera tautómeros de los compuestos según la invención.

20 El término «trastorno o enfermedad cardiovascular» comprende aterosclerosis, especialmente enfermedades o trastornos asociados con la disfunción endotelial incluyendo pero no limitado a la hipertensión, las complicaciones cardiovasculares de la diabetes Tipo I o de Tipo II, hiperplasia intimal, enfermedad coronaria del corazón, vasoespasma cerebral, de coronarias o arterial, disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica, restenosis, trauma causado por un stent, accidente cerebrovascular, ataque isquémico, complicaciones vasculares como las de después de un trasplante de órgano o infecciones virales o bacterianas, infarto de miocardio, hipertensión, formación de placas ateroscleróticas, agregación plaquetaria, angina de pecho, aneurisma, disección aórtica, enfermedad isquémica del corazón, hipertrofia cardíaca, embolia pulmonar, eventos tromboticos incluyendo trombosis venosa profunda, daño causado después de isquemia por la restauración de flujo de sangre o entrega de oxígeno o como en trasplante de órganos, cirugía a corazón abierto, angioplastia, choque hemorrágico, angioplastia de órganos isquémicos incluyendo corazón, cerebro, hígado, riñón, retina e intestinos.

30 El término "trastorno o enfermedad respiratoria" comprende asma bronquial, bronquitis, rinitis alérgica, síndrome respiratorio en adulto, fibrosis quística, infección viral pulmonar (gripe), hipertensión pulmonar y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC).

35 El término "trastorno alérgico " incluye fiebre del heno y asma.

El término "traumatismo" incluye politraumatismo.

40 El término «enfermedad o trastorno que afecta el metabolismo» incluye obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo II.

El término "enfermedad o trastorno de la piel" incluye la psoriasis, eczema, dermatitis, formación de cicatrices y curación de heridas.

45 El término "trastorno de hueso" incluye osteoporosis, osteoporosis, osteosclerosis, periodontitis y hiperparatiroidismo.

50 El término «enfermedad o trastorno neurodegenerativo» incluye una enfermedad o un estado caracterizado por una degeneración o alteración del sistema nervioso central (SNC), especialmente a nivel de las neuronas como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, epilepsia y distrofia muscular. Asimismo incluye los estados neuro-inflamatorios y desmielinizante o enfermedades como leucoencefalopatías y leucodistrofias.

55 El término "desmielinizante" se refiere a un estado o una enfermedad del SNC que comprende la degradación de la mielina alrededor de los axones. En el contexto de la invención, el término enfermedad desmielinizante pretende comprender las condiciones que forman parte de un proceso que desmieliniza las células tal como la esclerosis múltiple, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), mielopatías, cualquier condición neuroinflamatoria que implica leucocitos autorreactivos dentro del SNC, enfermedad metabólica congénita, una neuropatía con mielinización anormal, desmielinización inducida por medicamentos, desmielinización inducida por radiación, una condición hereditaria desmielinizante, una enfermedad desmielinizante inducida por príon, desmielinización inducida por encefalitis o una lesión de la médula espinal. Preferiblemente, la condición es esclerosis múltiple.

60 El término «enfermedad renal o trastorno» incluye nefropatía diabética, insuficiencia renal, glomerulonefritis, nefrotoxicidad de aminoglicósidos y compuestos de platino y vejiga hiperactiva.

65

El término " enfermedad o trastorno de la reproducción" incluye la disfunción eréctil, trastornos de la fertilidad, hipertrofia prostática y la hipertrofia prostática benigna.

5 El término «enfermedad o trastorno que afecta el ojo y/o la lente» incluye cataratas incluyendo catarata diabética, reopacificación de la lente después de la cirugía de cataratas, retinopatía diabética y otras formas de retinopatía.

El término «condiciones que afectan el oído interno» incluye presbiacusia, tinitus, enfermedad de Meniere y otros problemas de equilibrio, utriculolitis, migraña vestibular y ruido inducido por pérdida de la audición y la pérdida de la audición inducida por fármacos (ototoxicidad).

10 El término "trastorno o enfermedad inflamatoria" significa enfermedad inflamatoria intestinal, sepsis, shock séptico, síndrome de dificultad respiratoria para adultos, pancreatitis, shock inducido por trauma, asma bronquial, rinitis alérgica, artritis reumatoide, artritis reumatoide crónica, arteriosclerosis, hemorragia intracerebral, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, psoriasis, fibrosis quística, accidente cerebrovascular, bronquitis aguda, bronquitis crónica, bronquiolitis aguda, bronquiolitis crónica, artrosis, gota, mielitis, espondilitis anquilosante, síndrome de Reuter, artritis psoriásica, espondiloartritis, artritis juvenil o espondilitis anquilosante juvenil, artritis reactiva, artritis infecciosa o artritis después de la infección, artritis gonocócica, artritis tuberculosa, artritis viral, artritis por bacterias, artritis sifilítica, enfermedad de Lyme, artritis inducida por el "síndrome de angeitis", poliarteritis nodosa, angeitis anafiláctica, granulomatosis de Luegenec, polimialgia reumatoide, reumatismo articular celular, artritis de deposición de calcio cristal, pseudogota, reumatismo no-artrítico, bursitis, tendosinovitis, inflamación del epicondilo (codo de tenista), síndrome del túnel carpiano, trastornos por uso repetitivo (escribir a máquina), formas mezcladas de artritis, artropatía neuropática, artritis hemorrágica, peliosis vascular, osteoartropatía hipertrófica, reticulohistiocitosis multicéntrica, artritis inducida por enfermedades específicas, pigmentación de la sangre, enfermedad de células falciformes y otras anomalías de la hemoglobina, hiperlipoproteinemia, disgammaglobulinemia, hiperparatiroidismo, acromegalia, fiebre mediterránea familiar, enfermedad de Bechet, enfermedad autoinmune sistémico eritematosa, esclerosis múltiple y enfermedad de Crohn o enfermedades como policondritis recidivante, las enfermedades intestinales inflamatorias crónicas (EII) o las enfermedades relacionadas que requieren la administración a un mamífero en una dosis terapéutica efectiva de un compuesto expuesto en la Fórmula (I) en una dosis suficiente para inhibir la NADPH oxidasa.

25 El término enfermedades o trastornos de hígado incluye fibrosis hepática, fibrosis inducida por alcohol, esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica.

35 El término "artritis" significa artritis reumática aguda, artritis reumatoide crónica, artritis clamidial, artritis crónica de absorción, artritis quillosa, artritis basada en enfermedad intestinal, artritis filarial, artritis gonorreica, artritis gotosa aguda, artritis hemofílica, artritis hipertrófica, artritis crónica juvenil, artritis de Lyme, artritis neonatal del potro, artritis nodular, artritis ocrónica, artritis psoriásica o artritis supurativa o las enfermedades que requieren la administración a un mamífero en una dosis terapéutica efectiva de un compuesto expresado por la Fórmula (I) en una dosis suficiente para inhibir la NADPH oxidasa.

40 El término «dolor» incluye hiperalgesia asociada a dolor inflamatorio.

45 El término "cáncer" significa carcinoma (p. ej., fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, sarcoma de endotelio, linfangiosarcoma, linfangioendotelioma, periosteoma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma prostático, carcinoma de células escamosas, carcinoma de célula basal, adenocarcinoma, carcinoma de glándula de sudor, carcinoma de glándula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, orquionco, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de vejiga o cáncer epitelial) o las enfermedades relacionadas que requieren la administración a un mamífero en una dosis terapéutica efectiva de un compuesto expresada por la Fórmula (I) en una dosis suficiente para inhibir la NADPH oxidasa.

55 El término "enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal", incluye la gestión de la enfermedad intestinal isquémica con trastornos de mucosa gástrica, enteritis/colitis, quimioterapia para cáncer o neutropenia.

60 Tal como se utiliza en este documento, "tratamiento" y "trato" y similares generalmente significa obtener un efecto deseado farmacológico y fisiológico. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevención o parcialmente prevenir una enfermedad, síntoma o condición y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o total de una enfermedad, condición, síntoma o efecto adverso atribuido a la enfermedad. El término "tratamiento" como se utiliza se aquí se refiere a cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero y sobre todo un ser humano e incluye: (a) la prevención de la enfermedad que se produzca en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que no ha sido diagnosticado que la sufre; (b) inhibiendo la enfermedad, es decir, deteniendo su desarrollo; o aliviar la enfermedad, es decir, causando la regresión de la enfermedad o sus síntomas o condiciones.

El término "sujeto" en este documento se refiere a los mamíferos. Por ejemplo, están contemplados por la presente invención los mamíferos incluyendo seres humanos, primates, animales domésticos tales como vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares.

- 5 El término "inhibidor" usado en el contexto de la invención está definido como una molécula que inhibe completamente o parcialmente la actividad de la NADPH oxidasa o inhibe o reduce la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS).

Composiciones

10 La invención proporciona agentes farmacéuticos o terapéuticos como composiciones y métodos para el tratamiento de un paciente, preferiblemente un paciente mamífero y más preferentemente un paciente humano que sufre de un trastorno médico y en particular un trastorno mediado por la NADPH oxidasa, como un trastorno o enfermedad cardiovascular, un trastorno o enfermedad respiratoria, una enfermedad o trastorno que afecta el metabolismo, un
15 trastorno de la piel, un trastorno del hueso, un trastorno neuroinflamatorio, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad renal, un trastorno de la reproducción, una enfermedad o trastorno que afecta el ojo y/o la lente, una condición que afecta el oído interno, un trastorno o enfermedad inflamatoria, una enfermedad del hígado, dolor, un cáncer y/o una enfermedad o trastornos del sistema gastrointestinal.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener uno o más derivados de pirazolo piridina en cualquier forma que se describe a continuación. Además, las composiciones de esta invención pueden constar de uno o más ingrediente(s) adicionales farmacéuticamente aceptables, tales como alumbre, estabilizadores, agentes antimicrobianos, tampones, agentes colorantes, sustancias aromáticas, adyuvantes y similares.

25 Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante empleado convencionalmente, portador, diluyente o excipiente pueden incluirse en forma de composiciones farmacéuticas y de dosis unitarias del mismo y en tal forma pueden ser empleadas como sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas o líquidos como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas llenas con el mismo, todo para uso oral o en forma de soluciones
30 inyectables estériles para utilización parenteral (incluyendo subcutánea). Estas composiciones farmacéuticas y sus formas de unidades de dosificación pueden constar de ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos activos adicionales o principios y esas formas de unidad de dosificación pueden contener cualquier cantidad efectiva del ingrediente activo acorde con el rango de dosis diaria previsto a emplearse. Las composiciones según la invención son preferentemente inyectables.

35 Las composiciones de esta invención también pueden ser formulaciones líquidas, incluyendo, pero no estando limitadas a, suspensiones acuosas u oleicas, soluciones, emulsiones, jarabes y elixires. Las formas líquidas convenientes para la administración oral pueden incluir un vehículo adecuado acuoso o no acuoso con tampones, agentes de suspensión y dispensación, colorantes, sabores y similares. Las composiciones también pueden formularse como un producto seco para la reconstitución con agua o cualquier otro medio adecuado antes de usar.
40 Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos, incluyendo, pero no limitando a, agentes de suspensión, agentes de emulsión, vehículos no acuosos y conservantes. Los agentes de suspensión incluyen, pero no se limitan a, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas. Los agentes emulsionantes incluyen, pero no se limitan a, lecitina, monooleato de sorbitán y acacia. Los vehículos no acuosos incluyen, pero no se limitan a, aceites comestibles, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos, propilenglicol y alcohol etílico. Los
45 conservantes incluyen, pero no se limitan a, metil o propil p-hidroxibenzoato y ácido sórbico. Otros materiales, así como técnicas de proceso y similares se definen en el capítulo 5 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000, Merck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora aquí como referencia.

50 Las composiciones sólidas de esta invención pueden ser en forma de tabletas o pastillas formuladas de manera convencional. Por ejemplo, las tabletas y cápsulas de administración oral pueden contener excipientes convencionales incluyendo, pero no limitando a, aglutinantes, llenadores, lubricantes, disgregantes y agentes humectantes. Los agentes de enlace incluyen, pero no se limitan a, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón y polivinilpirrolidona. Los llenadores incluyen, pero no se limitan a, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio y sorbitol. Los lubricantes incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilén glicol y sílice. Los disgregantes incluyen, pero no se limitan a, almidón de patata y glicolato sódico de almidón. Los agentes humectantes incluyen, pero no se limitan a, lauril sulfato de sodio. Las tabletas pueden estar recubiertas según métodos bien conocidos en la técnica.

60 Las composiciones inyectables se basan normalmente en solución estéril salina inyectable o solución salina fosfato-tampónada u otros portadores inyectables conocidos en la técnica.

Las composiciones de esta invención también pueden ser formuladas como supositorios, que pueden contener bases de supositorio incluyendo, pero no limitando a, manteca de cacao o glicéridos. Las composiciones de esta
65 invención también pueden formularse para inhalación, que puede ser en forma de, incluyendo pero no limitando a, una solución, suspensión o emulsión que puede ser administrado como un polvo seco o en forma de un aerosol con

un propulsor, tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano. Las composiciones de esta invención también pueden ser formuladas como formulaciones transdérmicas incluyendo un vehículo acuoso o no acuoso, incluyendo, pero no limitando a, cremas, ungüentos, lociones, pastas, yeso medicinal, parche o membrana.

5 Las composiciones de esta invención también pueden formularse para administración parenteral, incluyendo pero no limitando a, por inyección o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden ser en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación incluyendo pero no limitando a, agentes de suspensión, estabilización y dispersantes. La composición
10 también puede ser proporcionada en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado incluyendo, pero no limitando a, agua estéril, libre de pirógenos.

Las composiciones de esta invención también pueden formularse como una preparación en depósito, que puede administrarse por implantación o por inyección intramuscular. Las composiciones pueden formularse con materiales
15 poliméricos o hidrofóbicos (como una emulsión en un aceite aceptable, por ejemplo), resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles (como una sal poco soluble, por ejemplo).

Las composiciones de esta invención también pueden formularse como una preparación de liposoma. La preparación de liposoma puede constar de liposomas que penetran en las células de interés o el *estrato córneo* y fusionan con la membrana celular, obteniendo como resultado la entrega de los contenidos de los liposomas en la
20 célula. Otras formulaciones adecuadas pueden emplear niosomas. Las niosomas son vesículas lípidas similares a los liposomas, con membranas que consisten en gran parte de lípidos no iónicos, algunas formas de ellas son eficaces para el transporte de compuestos a través del estrato córneo. Los compuestos de esta invención también pueden ser administrados en formas de liberación sostenida o desde sistemas de liberación sostenida de entrega de medicamentos. Una descripción representativa de liberación sostenida de materiales también pueden encontrarse
25 en los materiales incluidos en *Remington's Farmaceutical Sciences*.

Modo de administración

Las composiciones de esta invención puede administrarse en cualquier forma, incluyendo pero no limitando a, por
30 vía oral, por vía parenteral, por vía sublingual, transdérmica, rectal, transmucosalmente, vía tópica, mediante inhalación, vía de administración bucal o intranasal o combinaciones de los mismos. La administración parenteral incluye, pero no se limita a, intravenosa, intra-arterial, intra-peritoneal, subcutánea, intramuscular, intra-tecal y intra-articular. Las composiciones de esta invención también pueden ser administradas en forma de un implante, lo que permite una liberación lenta de las composiciones, así como una controlada infusión lenta. En una Realización preferente, derivados de pirazolo piridina según la invención son administrados por vía intravenosa o subcutánea.
35

Esta invención está aún más ilustrada por los siguientes ejemplos que no pretenden limitar el alcance de la invención de cualquier manera.

40 La dosis administrada, como única o múltiples dosis, a un individuo variará dependiendo de una variedad de factores, incluyendo propiedades farmacocinéticas, condiciones del paciente y las características (sexo, edad, peso corporal, salud, tamaño), extensión de los síntomas, tratamientos simultáneos, frecuencia del tratamiento y el efecto deseado.

45 Pacientes

En una Realización, los pacientes según la invención son pacientes que sufren de una enfermedad o trastorno cardiovascular.

50 En otra Realización, los pacientes según la invención son pacientes que sufren de un trastorno o enfermedad respiratoria.

En otra Realización, los pacientes según la invención son pacientes que sufren de una enfermedad o trastorno que afecta el metabolismo.

55 En otra Realización, los pacientes según la invención son pacientes que sufren de un trastorno de la piel.

En otra Realización, los pacientes según la invención son pacientes que sufren de un trastorno de hueso.

60 En otra Realización, los pacientes según la invención son pacientes que sufren de un trastorno neuroinflamatorio y/o un trastorno neurodegenerativo.

En otra Realización los pacientes según la invención son pacientes que sufren de una enfermedad renal.

65 En otra Realización los pacientes según la invención son pacientes que sufren de trastorno de la reproducción.

En otra Realización los pacientes según la invención son pacientes que sufren de una enfermedad o trastorno que afecta el ojo, y/o la lente y/o una condición que afecta el oído interno.

5 En otra Realización, los pacientes según la invención son pacientes que sufren de enfermedad o trastorno inflamatorio.

En otra Realización, los pacientes según la invención son pacientes que sufren de una enfermedad del hígado.

10 En otra Realización, los pacientes según la invención son pacientes que sufren de dolor, como dolor inflamatorio.

En otra Realización, los pacientes según la invención son pacientes que padecen un cáncer.

En otra Realización, los pacientes según la invención son pacientes que sufren trastornos alérgicos

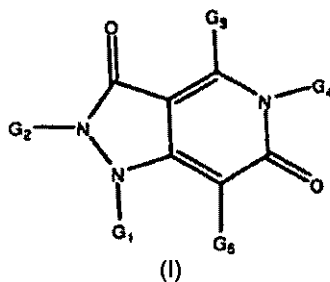
15 En otra Realización, los pacientes según la invención son pacientes que sufren traumatismos.

En otra Realización, los pacientes según la invención son pacientes que sufren de choque séptico, hemorrágico y anafiláctico.

20 En otra Realización, los pacientes según la invención son pacientes que sufren de una enfermedad o trastornos del sistema gastrointestinal.

Utilización de acuerdo con la invención

25 En una Realización, la invención proporciona un derivado de la pirazolo piridina según la Formula (I):



30 donde G₁ se selecciona de H, opcionalmente sustituido alquilo como aminocarbonil alquilo (p. ej. fenilacetamide), opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil alquilo, opcionalmente sustituido heterocicloalquil alquilo, opcionalmente sustituido aril alquilo como opcionalmente sustituido fenil alquilo como opcionalmente sustituido fenil metil (por ejemplo, metil fenilo o metil fenil 3-metilo o 4-fluorobencilo o 2-clorobencilo o 4-clorobencilo o 4-metil bencilo o 4-bromobencilo); y opcionalmente sustituido heteroaril alquilo como opcionalmente sustituido piridina alquilo como piridina-2-il metilo;

35 G₂ se selecciona de H; opcionalmente sustituido alquilo; opcionalmente sustituido alqueniil; opcionalmente sustituido alquiniil; opcionalmente sustituido arilo como fenilo (por ejemplo, fenilo o 4-fluorofenilo o 4-metoxifenilo o 4-nitrofenilo o 2-clorofenilo o 2-metil fenilo o 4-(trifluorometil) fenilo o 4-(trifluorometoxi) fenilo o 2,5-difluorofenilo o 2-metoxifenilo); opcionalmente sustituido alquil arilo; opcionalmente sustituido aril alquilo; opcionalmente sustituido heteroarilo, como opcionalmente sustituido benzotiazolil (p. ej. 1,3-benzotiazol-2-il) o opcionalmente sustituido piridinil (por ejemplo, piridin-2-il); opcionalmente sustituido alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril alquilo; opcionalmente sustituido alqueniil arilo; opcionalmente sustituido aril alqueniilo; opcionalmente sustituido alqueniil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril alqueniilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido alquilo C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil alquilo; opcionalmente sustituido alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil alquilo;

40 G₃ se selecciona de H; opcionalmente sustituido alquilo como metilo o etilo; opcionalmente sustituido alqueniilo; opcionalmente sustituido alquiniil; opcionalmente sustituido arilo como opcionalmente sustituido fenilo (por ejemplo, fenilo); opcionalmente sustituido alquil arilo; opcionalmente sustituido aril alquilo; opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril alquilo; opcionalmente sustituido alqueniil arilo; opcionalmente sustituido aril alqueniilo; opcionalmente sustituido alqueniil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril alqueniilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido alquil C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido C₈-C₃-cicloalquil alquilo; opcionalmente sustituido alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil alquilo;

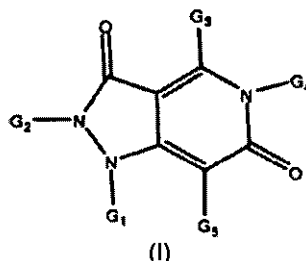
45 G₄ se selecciona de H, opcionalmente sustituido alquilo tal como opcionalmente sustituido pentilo (p. ej. isopentil) u opcionalmente sustituido heteroalquilo como opcionalmente sustituido metoxi (p. ej. 2-metoxietil); opcionalmente

- sustituido alqueniil; opcionalmente sustituido alquinil; opcionalmente sustituido arilo; opcionalmente sustituido alquil arilo; opcionalmente sustituido aril alquilo; opcionalmente sustituido fenil metilo (p. ej. ácido benzoico metil o bencilo) como opcionalmente sustituidos fenil etilo (por ejemplo, 2-fenil etilo, 4-metoxifenil etilo); opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril alquilo como
- 5 opcionalmente sustituido tiofenil alquilo como opcionalmente sustituidos tiofenil metilo (por ejemplo, tiofen-2-il metil) u opcionalmente sustituido imidazolil alquilo como opcionalmente sustituido imidazolil etilo (p. ej. imidazol-4-il etilo) o opcionalmente sustituido indolil alquilo como opcionalmente sustituido indolil etilo (por ejemplo, indol-3-il etilo) u opcionalmente sustituido furanil alquilo como opcionalmente sustituido furanil metilo (por ejemplo furan-2-il metilo) u
- 10 opcionalmente sustituido benzodioxolil alquilo como opcionalmente sustituido benzodioxolil metilo (por ejemplo, 1,3-benzodioxol-5-il metilo) u opcionalmente sustituido piridinil alquilo como opcionalmente sustituido piridinil metilo (p.ej. piridina-3-il metilo o piridin-2-il metilo); opcionalmente sustituido alqueniil arilo; opcionalmente sustituido aril alqueniilo; opcionalmente sustituido alqueniil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril alqueniilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo tal como opcionalmente sustituido morfolinilo (por ejemplo, 5-morfolin-4-il) u opcionalmente sustituido piperazinilo (por ejemplo, 4-metil piperazinil) u opcionalmente
- 15 sustituido piperidinilo (por ejemplo, 4-metilbencil)piperidin-4-il); opcionalmente sustituido alquil C₃-C₈-cicloalquilo; y opcionalmente sustituido C₃-C₈- cicloalquil alquilo; opcionalmente sustituido alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil alquilo como opcionalmente sustituido morfolinil alquilo como opcionalmente sustituido morfolinil propilo (por ejemplo, 3-(morfolin-4-il)propil)) opcionalmente sustituido morfolinil etilo (por ejemplo, 2-morfolin-4-iletil); u opcionalmente sustituido piperazinil alquilo como opcionalmente sustituido piperazinil etilo (por
- 20 ejemplo, etilo 2-(4-acetilpiperazin-1-il) ó 2-(4-hexanoil piperazin-1-il) etilo) u opcionalmente sustituido pirrolidinil alquilo como opcionalmente sustituidos pirrolidinil propilo (por ejemplo, 3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil) u opcionalmente sustituido tetrahidrofuranil alquilo como opcionalmente sustituido tetrahidrofuranil metilo (por ejemplo, metil tetrahidrofuran-2-il);
- 25 G₅ se selecciona de H, opcionalmente sustituido alquilo; opcionalmente sustituido alqueniilo; opcionalmente sustituido alquinilo; opcionalmente sustituido arilo; opcionalmente sustituido alquil arilo; opcionalmente sustituido aril alquilo; opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril alquilo; opcionalmente sustituido alqueniil arilo; opcionalmente sustituido arilo alqueniil; opcionalmente sustituido alqueniil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril alqueniilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido alquil C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil alquilo; opcionalmente sustituido alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil alquilo; así como sales farmacéuticamente aceptables y activo farmacéutico derivado del mismo, para su uso como un medicamento.
- 30
- 35 En una Realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención en donde G₁ es H.
- En otra Realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención en donde se selecciona G₁ de opcionalmente sustituido aril alquilo y opcionalmente sustituido heteroaril alquilo.
- 40
- En otra Realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención en donde G₁ es opcionalmente sustituido alquilo.
- En otra Realización más, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención en donde G₂ es seleccionado de opcionalmente sustituido arilo y opcionalmente sustituido heteroarilo.
- 45
- En otra Realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención en la que G₃ es H.
- 50
- En otra Realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención en la que G₃ es opcionalmente sustituido alquilo, así como opcionalmente sustituido metilo.
- En otra Realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención en la que el G₃ es opcionalmente sustituido arilo.
- 55
- En otra Realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención en donde se selecciona G₄ de opcionalmente sustituido alquilo; opcionalmente sustituido alqueniilo y opcionalmente sustituido alquinilo.
- 60
- En otra Realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención en donde se selecciona G₄ de opcionalmente sustituido aril alquilo y opcionalmente sustituido heteroaril alquilo.
- En otra Realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención en donde G₄ es opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil alquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil alquilo.
- 65

En otra Realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención en donde G_4 es opcionalmente sustituido heterocicloalquilo.

5 En otra Realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención en donde G_5 es H.

En otra Realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de la pirazolo piridina según la Fórmula (I):



10 en donde G_1 se selecciona de H, opcionalmente sustituido alquilo como aminocarbonilo alquilo (p. ej. fenilacetamida), opcionalmente sustituido cicloalquil alquilo, opcionalmente sustituido heterocicloalquil alquilo, opcionalmente sustituido aril alquilo como opcionalmente sustituido fenil alquilo como opcionalmente sustituido fenil metil (por ejemplo, fenil metil ó 3-metil fenil metil ó 4-fluorobencilo ó 2-clorobencilo ó 4-metilbencilo ó 4-bromobencilo); y opcionalmente sustituido heteroaril alquilo como piridina alquilo como metil piridina-2-il metil;

15 G_2 se selecciona de H; opcionalmente sustituido alquilo; opcionalmente sustituido alquenoilo; opcionalmente sustituido alquinoilo; opcionalmente sustituido arilo tal como opcionalmente sustituido fenilo (p. ej. fenilo ó 4-fluorofenil ó 4-metoxifenil ó 4-nitrofenil ó 2-clorofenil ó 2-metil fenilo ó 4-(trifluorometil)fenilo ó 4-(trifluorometoxi)fenilo ó 2,5-difluorofenil ó 2-metoxifenil); opcionalmente sustituido alquil arilo; opcionalmente sustituido aril alquilo; opcionalmente sustituido heteroarilo, como opcionalmente sustituido benzotiazolil (por ejemplo, 1,3-benzotiazol-2-il) u opcionalmente sustituido piridinil (por ejemplo, piridin-2-il); opcionalmente sustituido alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril alquilo; opcionalmente sustituido alquenoil arilo; opcionalmente sustituido aril alquenoilo; opcionalmente sustituido alquenoil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril alquenoilo; opcionalmente sustituido C_3 - C_8 -cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido alquil C_3 - C_5 -cicloalquilo; opcionalmente sustituido C_6 - C_3 -cicloalquil alquilo; opcionalmente sustituido alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil alquilo;

20 G_3 se selecciona de H; opcionalmente sustituido alquilo como metilo o etilo; opcionalmente sustituido alquenoilo; opcionalmente sustituido alquinoilo; opcionalmente sustituido arilo como opcionalmente sustituido fenilo (por ejemplo, fenilo); opcionalmente sustituido alquil arilo; opcionalmente sustituido aril alquilo; opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril alquilo; opcionalmente sustituido alquenoil arilo; opcionalmente sustituido aril alquenoilo; opcionalmente sustituido alquenoil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril alquenoilo; opcionalmente sustituido C_3 - C_8 -cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido alquil C_3 - C_6 -cicloalquilo; opcionalmente sustituido C_3 - C_5 -cicloalquil alquilo; opcionalmente sustituido alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil alquilo;

25 G_4 se selecciona de H, opcionalmente sustituido alquilo como pentilo (p. ej. isopentilo) o opcionalmente sustituido heteroalquilo como opcionalmente sustituido metoxi (por ejemplo, 2-metoxietil); opcionalmente sustituido alquenoilo; opcionalmente sustituido alquinoilo; opcionalmente sustituido arilo; opcionalmente sustituido alquil arilo; opcionalmente sustituido aril alquilo tal como opcionalmente sustituido fenil metil (p. ej. ácido benzoico metil o bencilo) u opcionalmente sustituido fenil etilo (p. ej. 2-fenil, etilo 2-(4-metoxifenil)etilo); opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido alquil heteroarilo; opcionalmente sustituidos heteroaril alquilo como opcionalmente sustituido tiofenil alquilo como opcionalmente sustituido tiofenil metilo (por ejemplo, tiofen-2-il metilo) u opcionalmente sustituido imidazolil alquilo como opcionalmente sustituido imidazolil etilo (p. ej. imidazol-4-il etilo) u

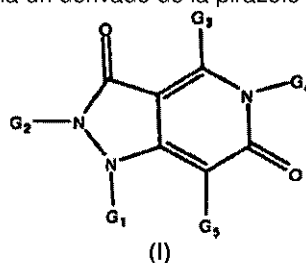
30 opcionalmente sustituido indolil alquilo como opcionalmente sustituido indolil etilo (por ejemplo, indol-3-il etil) u opcionalmente sustituido furanil alquilo como opcionalmente sustituidos furanil metilo (por ejemplo furan-2-il metilo) u opcionalmente sustituido benzodioxolil alquilo como opcionalmente sustituidos benzodioxolil metilo (por ejemplo, 1,3-benzodioxol-5-il metilo) u opcionalmente sustituido piridinil alquilo como opcionalmente sustituido piridinil metilo (p.ej. piridina-3-il metil ó piridin-2-il metilo); opcionalmente sustituido alquenoil arilo; opcionalmente sustituido aril alquenoilo; opcionalmente sustituido alquenoil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril alquenoilo; opcionalmente sustituido C_3 - C_8 -cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo tal como opcionalmente sustituido morfolinil (por ejemplo, 5-morfolin-4-il) u opcionalmente sustituidos piperazinil (por ejemplo 4-metil piperazinil) u opcionalmente sustituido piperidinilo (por ejemplo, 4-metilbenzil)piperidin-4-il); opcionalmente sustituido alquil C_3 - C_5 -cicloalquilo; y opcionalmente sustituido C_3 - C_8 -cicloalquil alquilo; opcionalmente sustituido alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil alquilo como opcionalmente sustituido morfolinil alquilo como opcionalmente sustituido morfolinil propilo (por ejemplo, 3-(morfolin-4-il) propil), opcionalmente sustituido morfolinil etilo (por ejemplo, 2-morfolin-4-il etilo); u opcionalmente sustituido piperazinil alquilo opcionalmente sustituido como piperazinil etilo (por ejemplo, 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etilo ó 2-(4-hexanoil piperazin-1-il)etilo) u opcionalmente sustituido pirrolidinil alquilo como opcionalmente sustituido pirrolidinil propil (por ejemplo, 3-(2-oxopirrolidin-1-il) propil) u opcionalmente

35 40 45 50 55

sustituido tetrahidrofuranil alquilo como opcionalmente sustituido tetrahidrofuranil metilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-2-il metilo);

G₅ se selecciona de **H**, opcionalmente sustituido alquilo; opcionalmente sustituido alqueniilo; opcionalmente sustituido alquiniilo; opcionalmente sustituido arilo; opcionalmente sustituido alquil arilo; opcionalmente sustituido aril alquilo; opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril alquilo; opcionalmente sustituido alqueniil arilo; opcionalmente sustituido aril alqueniilo; opcionalmente sustituido alqueniil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril alqueniilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido alquil C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil alquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquil alquilo y opcionalmente sustituido alquil heterocicloalquilo; como sales farmacéuticamente aceptables y activo farmacéutico derivado del mismo, para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición seleccionada de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades renales, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan el ojo y/o la lente y/o condiciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cáncer, trastornos alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico y anafiláctico, trastornos del sistema gastrointestinal y otras enfermedades y trastornos asociados con Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

En otra Realización, la invención proporciona un derivado de la pirazolo piridina según la Formula (I):



en donde G₁, G₂, G₃, G₄ y G₅ son descritas en este documento; tales como sales farmacéuticamente aceptables y activo farmacéutico derivado, para utilización en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición seleccionada de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades renales, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan el ojo y/o la lente y/o condiciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cáncer, trastornos alérgicos, traumatismos, shock séptico, hemorrágico y anafiláctico, trastornos del sistema gastrointestinal y otras enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

Los compuestos de la presente invención incluyen en particular esos seleccionados del grupo siguiente:
4-metil-2-fenil-5-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

- 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona
5-(furan-2-ilmetil)-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil}ácido benzoico;
4-metil-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-metil-2-fenil-5-(2-feniletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
5-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona,
2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(2-metilbutil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona,
2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona,
2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(4-hexanoilpiperazin-1-il)etil]-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-benzil-5-(furan-2-ilmetil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-1-(3-metilbenzil)-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
1-(4-fluorobenzil)-5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
1-(2-clorobenzil)-4-metil-5-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-benzil-4-metil-5-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
1-(4-clorobenzil)-5-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
y
5-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
5-benzil-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
5-benzil-2-(4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
5-benzil-2-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-morfolin-4-il-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
5-benzil-4-metil-2-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

- 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1-(3-metilbenzil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(4-fluorobenzil)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1-(4-metilbenzil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(2-clorobenzil)-4-metil-5-morfolin-4-il-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)dione;
 5 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(4-bronobenzil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-iletel)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-3,6-dioxo-2,3,5,6-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-1-il]-
 N-fenilacetamide;
 4-metil-2-fenil-5-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(2-feniletel)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona
 10 5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-metil-5-morfolin-4-il-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(2-clorobenzil)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-benzil-4-etil-2-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(2-feniletel)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 15 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-morfolin-4-il-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)diona;
 4-metil-5-(2-morfolin-4-iletel)-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-5-morfolin-4-il-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(2-clorofenil)-4-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 20 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-5-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-
 diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(2-metoxietel)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 25 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-[1-(4-metilbenzil)piperidin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxietel)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 30 5-(2-morfolin-4-iletel)-2-piridin-2-il-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2,4-difenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(2-clorofenil)-4-etil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona
 35 4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(2,5-difluorofenil)-4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 y
 4-etil-2-(2-metoxifenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona.

40 En otra Realización, la presente aplicación se refiere al método para el tratamiento de un paciente que sufre de una enfermedad o condición seleccionada de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos del hueso, trastornos neuroinflamatorio y/o neurodegenerativos, enfermedades renales, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan el ojo y/o la lente y/o condiciones que afectan el oído interno, enfermedades inflamatorias, enfermedades del hígado, dolor, cánceres, trastornos alérgicos, , traumatismos, shock séptico, hemorrágico y anafiláctico, trastornos del sistema gastrointestinal y otras enfermedades y trastornos asociados con Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa). El método incluye administrar un compuesto según la Fórmula (I) en un paciente que lo necesite.

50 En otra Realización, la invención proporciona un derivado de la pirazolo piridina según la invención; así como sales farmacéuticamente aceptables y activo farmacéutico derivado del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionadas de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios o neurodegenerativos, enfermedades renales, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan el ojo y/o la lente y/o condiciones que afectan el oído interno, enfermedades inflamatorias, enfermedades del hígado, dolor, trastornos alérgicos, cánceres, traumatismos, shock séptico hemorrágico y anafiláctico, trastornos del sistema gastrointestinal y otras enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

60 En otra Realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado pirazolo piridina, según la Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente o su excipiente.

Los compuestos de la invención han sido nombrados según las normas de la IUPAC utilizadas en el programa ACD/Name (versión 10.01).

65 Los compuestos según la presente invención también incluyen sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereoisómeros y sus formas racémicas, así como sus sales farmacéuticamente aceptables. Los derivados que se ejemplifican en esta invención pueden prepararse a partir de

materias primas disponibles utilizando los siguientes métodos generales y procedimientos. Debe ser tenido en cuenta el hecho que en donde se den condiciones típicas o experimentales preferentes (temperaturas de reacción, tiempo, moles de los reactivos, disolventes etc.), también se pueden utilizar otras condiciones experimentales a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptima pueden variar con los reactivos particulares o disolventes utilizados, pero tales condiciones pueden determinarse por la persona experta en técnica, utilizando procedimientos de rutinarios de optimización.

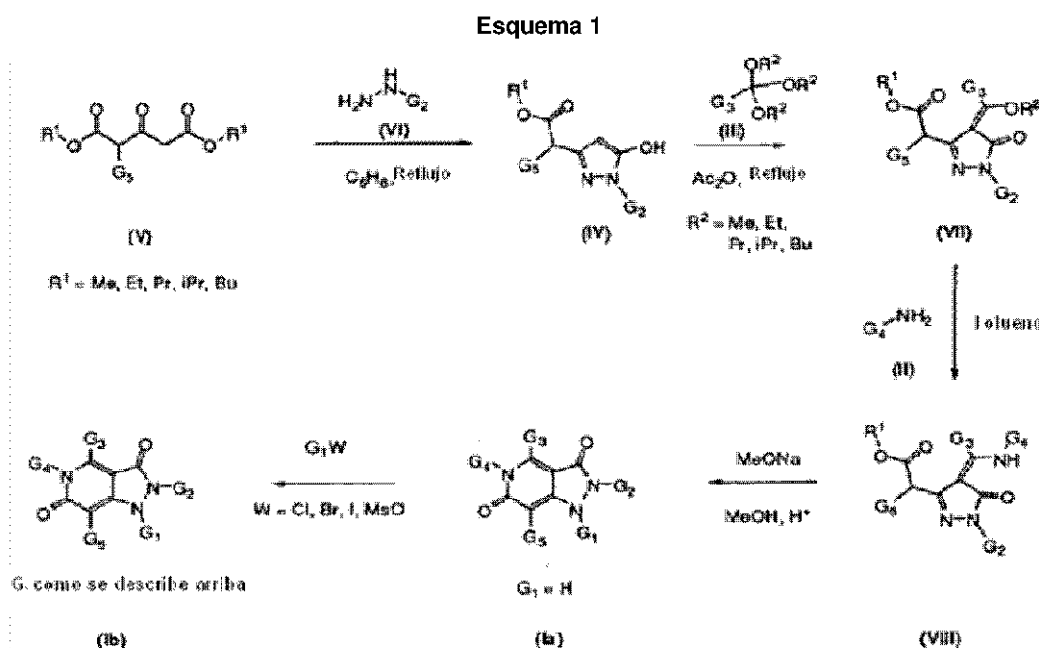
Las referencias citadas en este documento se incorporan por referencia en su totalidad. La presente invención no está limitada en su alcance por las específicas Realizaciones descritas, que se intenta que sirvan como ilustraciones sencillas de aspectos individuales de la invención y componentes y métodos funcionalmente equivalentes están dentro del alcance de la invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención, además de aquellas que se muestran y se describen en este documento se harán evidentes para aquellos especializados en la técnica de la anterior descripción y los dibujos que la acompañan. Esas modificaciones pretenden mantenerse dentro del ámbito de las Reivindicaciones adjuntas.

En la invención que se ha descrito, los siguientes ejemplos se presentan a modo de ilustración y no de limitación.

Síntesis de compuestos de la invención

Los derivados noveles según la Fórmula (I) pueden prepararse a partir de materias primas disponibles utilizando los siguientes métodos generales y procedimientos. Debe ser tenido en cuenta el hecho que en donde se den condiciones típicas o experimentales preferentes (temperaturas de reacción, tiempo, moles de los reactivos, disolventes etc.), también se pueden utilizar otras condiciones experimentales a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptima pueden variar con los reactivos particulares o solventes utilizados, pero tales condiciones pueden determinarse por la persona experta en técnica, utilizando procedimientos de rutinarios de optimización.

El enfoque sintético general para la obtención de compuestos de fórmula (I) está representado in el Esquema 1 a continuación.



Los derivados de Pirazolo piridina según la Fórmula (I), en la cual los sustituyentes G_1, G_2, G_3, G_4 y G_5 son como se ha definido anteriormente, puede ser preparados en tres etapas químicas, desde derivados de la hidracina hechos a medida o comercialmente disponibles según la Fórmula (VI), derivados de acetona dicarboxilato según la Fórmula (V), derivados de amina primaria según la fórmula (II) y derivados de trialquilo orto ester según la fórmula (III), siguiendo el protocolo sintético destacado como se indica en el Esquema 1. En un método más específico, un derivado de la hidracina según la Fórmula (VI) en donde G_2 se define como anteriormente es hecho reaccionar con un derivado de acetona dicarboxilato según la fórmula (V) en donde G_5 y R^1 se definen como más arriba, en neutro y bajo condiciones de reflujo en un solvente conveniente tal como benceno, tolueno u otros solventes no-reactivos durante más tiempo dependiendo de la reactividad intrínseca de compuestos según la Fórmula (VI) para proporcionar los correspondientes 4-sustituidos 2-hidroxi pirazolo derivados según la Fórmula (IV). Los compuestos intermedios según la Fórmula (IV) son más tarde hechos reaccionar con trialquilo orto ester derivados según la Fórmula (III) en donde G_3 y R^2 se definen como más arriba, para permitir la formación de un intermedio de la

Fórmula (VII) en presencia de ácido acético y bajo condiciones de reflujo. Los compuestos intermedios de Fórmula (VII) se tratan además con derivados de la amina primaria según la Fórmula (II) donde G_4 se define como más arriba, en solventes tales como tolueno o benceno en condiciones de reflujo, para obtener los compuestos intermedios de la Fórmula (VIII). Los derivados de pirazolo según la fórmula (Ia), es decir, de Fórmula (I) en la que G_1 es H, están aislados después de ciclización de los compuestos intermedios de Fórmula (VIII), preferentemente en solventes proticos en presencia de una base como metanolato de sodio, isopropanolato de sodio o similares, utilizando el estándar de condiciones de reflujo bien conocidas por la persona experta en la técnica tal como se muestra en el Esquema 1.

Esta reacción puede realizarse en solventes tales como metanol, etanol, isopropanol o solventes no-reactivos a temperatura ambiente durante largo periodo de tiempo dependiendo de la reactividad intrínseca de compuestos según la Fórmula (VIII), pero generalmente requiere la necesidad de métodos tradicionales de calentamiento térmico o microondas, utilizando condiciones estándar bien conocidas por la persona experta en la técnica como se muestra en el Esquema 1, más arriba. En un paso posterior, los derivados de pirazolo piridina de Fórmula (Ia) fueron tratados con un agente alquilante tal como cloruros de alquilo, bromuros, yoduros o mesilatos, donde G_1 se define como más arriba, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, trietilamina, hidruro de sodio o carbonato de potasio así como una base en un solvente adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, mediante método térmico tradicional o utilizando la tecnología de microondas. Después de este proceso los derivados de la pirazolo piridina según la Fórmula (I) quedan aislados, utilizando condiciones estándar bien conocidas por la persona experta en la técnica como se muestra en el Esquema 1.

Las abreviaturas siguientes se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:

A (Angstrom), Ac_2O (anhídrido acético), eq. (equivalente), min (minuto), h (hora), g (gramo), MHz (megahercio), mL (mililitro), mm (milímetros), mmol (milimol), mM (milimolar), ng (nanogramo), nm (nanómetro), rt (temperatura ambiente), NADPH (abreviatura de Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato), BSA (sero albumina bovina), DCF (2,7-diclorodihidrofluoresceina), DCM (diclorometano), DIPEA (diisopropil etilamina), DMSO (dimetil sulfóxido) DMF (N,N-dimetilformamida), DAPI (4,6 Diamidino-2-fenilindol), DPI (difenil-iodonio), cHex (ciclohexano), EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), EGF (Factor de crecimiento epidérmico), EtOAc (acetato de etilo), FC (Flash de cromatografía en gel de sílice), HBSS (solución salina tamponada de Hank), HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), H_2DCF -DA (2', 7'-diclorodihidrofluorescein diacetato), MEM (2-metoxietoximetilo), MS (espectrometría de masas), NBT (nitroazul de tetrazolio), NMR (resonancia magnética), PBS (tampón fosfato salino), PetEter (éter de petróleo) TEA (trietil amina), TFA (ácido trifluoroacético), TGF- β (Factor de crecimiento tumoral beta), THF (tetrahidrofurano), tBuOK (tert-butóxido de potasio), ROS (especies reactivas del oxígeno), SOD (superóxido dismutasa), SPA (ensayo de proximidad de centelleo), TLC (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

Si el anterior conjunto de métodos generales de síntesis no es aplicable para obtener compuestos según la Fórmula (I) y/o intermedios necesarios para la síntesis de los compuestos de la Fórmula (I), se utilizarán métodos adecuados de preparación conocidos por cualquier persona experta en la técnica. En general, las vías de síntesis para cualquier compuesto individual de la Fórmula (I) dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula y hasta la disponibilidad de productos intermedios necesarios; una vez más, estos factores serán apreciados por aquellos de habilidad normal en la técnica. Para todos los métodos de protección y desprotección, consultar Philip J. Kocienski, en «Protecting Groups», Georg Tieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3rd Edition 1999.

Los compuestos de esta invención pueden aislarse en asociación con las moléculas del solvente por cristalización de evaporación de un solvente apropiado. Las sales de ácido farmacéuticamente aceptables añadidas de los compuestos de Fórmula (I), que contienen un centro básico, pueden ser preparadas de forma convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre se puede tratar con un ácido adecuado, ya sea limpio o en una solución adecuada y la sal resultante aislada por filtración o evaporación bajo vacío del solvente de la reacción. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables añadidas pueden obtenerse de manera análoga al tratar una solución de compuesto de Fórmula (I) con una base adecuada. Ambos tipos de sales pueden ser formadas o interconvertidas utilizando técnicas de resinas de intercambio iónico.

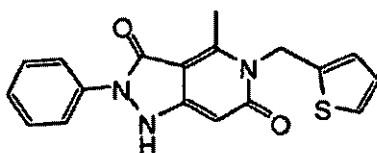
En lo siguiente la invención presente será ilustrada mediante algunos ejemplos, que no deben ser visto como limitantes del alcance de la invención.

Los datos HPLC, RMN y MS proporcionados en los ejemplos que se describen a continuación se obtienen como sigue: HPLC: Columna Symmetry de Waters CS8 50 x 4,6 mm, Condiciones: MeCN/ H_2O , 5 a 100% (8 min), plot máximo 230-400 nm; Espectro de masas: PE-SCIEX API 150 EX (APCI y ESI), espectro LC/MS: Waters ZMD (ES); 1H -NMR: Broker DPX-300MHz.

Los preparados para purificaciones HPLC se realizan con el sistema HPLC Waters Prep LC 4000 equipado con columnas Prep Nova-Pak[®]HR C186 μm 60Å, 40 x 30 mm (hasta 100 mg) o con XTerra[®] Prep MS C8, 10 μm , 50 x 300 mm (hasta 1 g). Todas las purificaciones se realizan con un gradiente de MeCN/ H_2O 0,09% TFA; Detección ultravioleta a 254 nm y 220 nm; flujo de 20 mL/min (hasta 50 mg). El análisis TLC se realiza en placas pretratadas

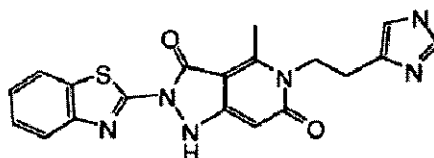
Merck de 60F₂₅₄. Las purificaciones por cromatografía flash se realizan en soporte de SiO₂, utilizando ciclohexano/EtOAc o mezclas de DCM/MeOH como eluyentes.

Ejemplo 1: Formación de 4-metil-2-fenil-5-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4.3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (1) (Compuesto la, Esquema 1)



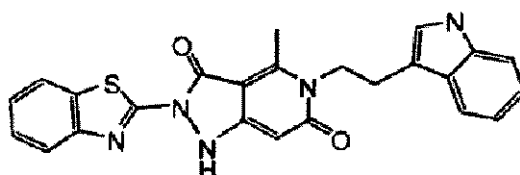
Siguiendo los métodos generales como se indica en el ejemplo 7 a continuación, a partir de fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-tiofen-2-ilmetanamina, el compuesto de título (1) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento del 70% (pureza del 98% por HPLC). MS (ESI⁺): 338,6; MS(ESI⁻): 336,4.

Ejemplo 2: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-metil-1H-pirazolo[4.3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (2) (Compuesto la, Esquema 1)



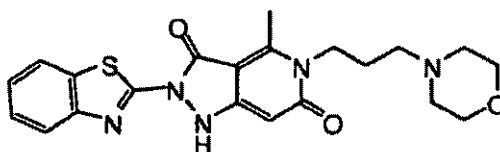
Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 7, a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 2-(1H-imidazol-5-il)etanamina, el compuesto de título (2) fue aislado como un sólido amarillo beige con el 75% de rendimiento (pureza del 98% por HPLC). MS(ESI⁺): 393,5; MS(ESI⁻): 391,6.

Ejemplo 3: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-1H-pirazolo[4.3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (3) (Compuesto la, Esquema 1)



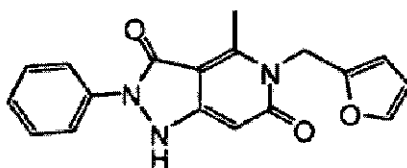
Siguiendo los métodos generales como se indica en el ejemplo 7, desde 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 2-(1H-indol-3-il)etanamina, el compuesto de título (3) fue aislado como un blanco sólido con 76% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 442,6; MS(ESI⁻): 440,7.

Ejemplo 4: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4.3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (4) (Compuesto la, Esquema 1)



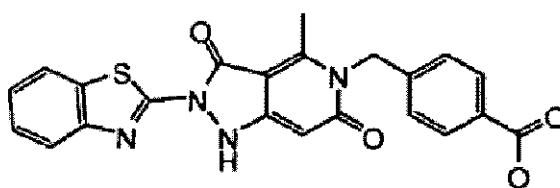
Siguiendo los métodos generales como se indica en el ejemplo 7, a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, el compuesto de título (4) fue aislado como un sólido blanco con 72% de rendimiento (96% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 426,6; MS(ESI⁻): 424,7.

Ejemplo 5: Formación de 5-(furan-2-ilmetil)-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4.3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (5) (Compuesto la, Esquema 1)



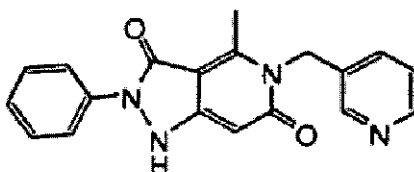
5 Siguiendo los métodos generales como se indica en el ejemplo 7, a partir de fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-furan-2-ilmetanamina, el compuesto de título (5) fue aislado como un sólido blanco de rendimiento de 79% (96% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 322,5; MS(ESI⁻): 320,4.

Ejemplo 6: Formación de 4-H[[2-(1.3-benzotiazol-2-il)-4-metil-3.6-dioxo-1.2.3.6-tetrahidro-5H-pirazolo[4.3-c]piridin-5-il]metil]ácido benzoico (6) (Compuesto la, Esquema 1)



10 Siguiendo los métodos generales como se indica en el ejemplo 7, a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 4-(aminometil) ácido benzoico, el compuesto de título (6) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento 78% (99% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 433,5; MS(ESI⁻): 431,4.

15 **Ejemplo 7: Formación de 4-metil-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4.3-c]piridina-3.6(2H,5H)-diona (7) (Compuesto la, Esquema 1)**



20 **a) Metil (5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-il)acetato (Compuesto de Fórmula (IV), Esquema 1).** La mezcla de dimetil 3-oxopentanedioato (10 mmol, 1,74 g) y fenilhidrazina (10 mmol, 1.08 g) en benceno seco (50 ml) fue refluído durante 8 h, luego el solvente fue removido in vacuo y se separó el compuesto de título mediante recristalización de i-PrOH (20 ml). Rendimiento: 80%. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆, ppm): 3,49 (2H, s), 3,68 (3H, s), 5,43 (1H, s), 7,12 (1H, t, 7,4 Hz), 7,35 (2H, t, 7,6 Hz), 7,78 (2H, d, 7,9 Hz), 11,1 (1 H, bs)

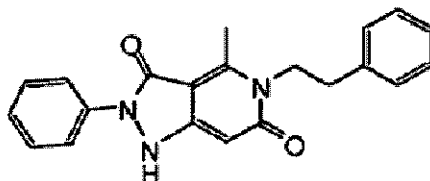
25 **b) Metil [(4Z)-4-(1-etoxietilideno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de Fórmula (VII) (Esquema 1).** La mezcla anterior obtenida metil (5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-il)acetato (Compuesto de Fórmula (IV), 1,85 g), anhídrido acético (1,00 ml) y MeC(OEt)₃ (2,50 ml) fue refluída durante 1 h y dejada durante la noche a una temperatura ambiente. El precipitado resultante fue recogido por filtración y lavado con éter etílico (10 ml) con el fin de obtener producto crudo metil [(4Z)-4-(1-etoxietilideno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (1,20 g, 80% de pureza) con rendimientos del 50%. ¹HNMR (400 MHz, CDC13, ppm): 1,42 (3H, t, 7,1Hz), 2,78(3H, s), 3,73(3H, s), 3,76(2H, s), 4,31(2H, q, 6,9Hz), 7,16 (1H, t, 7,2 Hz), 7,37(2H, t, 7,6 Hz), 7,97(2H, d, 8,0 Hz). MS(ESI⁺): 303,3; MS(ESI⁻): 301,2.

30 **c) Metil [(4Z)-5-oxo-1-fenil-4-{1-[(piridin-3-ilmetil)amino]etilideno}-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de Fórmula (VIII) (Esquema 1).** La mezcla anterior obtenida metilo [(4Z)-4-(1-etoxietilideno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il] (Compuesto de la Fórmula (VII), 1,20 g) y 3-aminometilpiridina (0,45 g) fue refluída en tolueno (20 ml) durante 0,5 h y dejada durante la noche a una temperatura ambiente. El producto esperado resultante metil [(4Z)-5-oxo-1-fenil-4-{1-[(piridin-3-ilmetil)amino]etilideno}-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (0,87 g) fue recogido por filtración y lavado con éter etílico (20 ml). Rendimiento del 60%. ¹HNMR (400 MHz, CDC13, ppm): 2,38 (3H, s), 3,71(3H, s), 3,82(2H, s), 4,71(2H, d, 5,9 Hz), 7,18 (1H, t, 7,2 Hz), 7,38 (3H, m), 7,70 (1H, d, 7,7 Hz), 7,97(2H, d, 8,0 Hz), 8,63(2 H, bs), 12,17(1H, bs). MS(ESI⁺): 365,3; MS(ESI⁻): 363,5.

45 **d) 4-metil-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4.3-c]piridina-3.6C(2H,5H)-diona (7) (Compuesto de la Fórmula (la) (Esquema 1)**

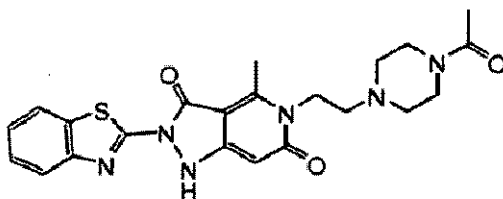
Una solución isopropanólica de NaOi-Pr, obtenida disolviendo sodio (0,055 g) en i-PrOH (50 ml), fue tratada con la anterior obtenida metilo [(4Z)-5-oxo-1-fenil-4-[[piridin-3-ilmetil]amino]etilideno]-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de Fórmula (VIII), 0,87 g). La mezcla de reacción fue refluida durante 9 h y luego enfriada y neutralizada a pH 7 con solución acuosa de HCl (20%). El precipitado formado fue filtrado, lavado con agua (20 ml) y secado con aire. Se obtuvo 0,46 g de producto cromatográficamente puro con rendimiento del 58%. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 2,77(3H s), 5,38 (2H, s), 5,82(1H, s) 7,18 (1H, t, 7,5 Hz), 7,36(1H, m), 7,45(2H, t, 7,6 Hz), 7,56(1H, d, 7,7 Hz), 7,73(2H, d, 8,0 Hz), 8,49(2H, bs), 10,8(1H, bs). MS(ESI⁺): 333,5; MS(ESI⁻): 331,5.

10 **Ejemplo 8: Formación de 4-metil-2-fenil-5-(2-feniletill-1H-pirazolo[4.3-c]piridina-3.6(2H.5H)-diona** (8) (Compuesto la, Esquema 1)



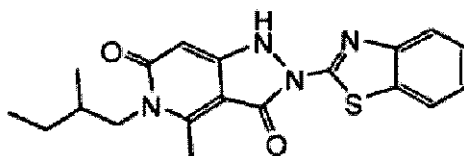
15 Siguiendo los métodos generales como se indica en el ejemplo 7, partiendo de la fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 2-feniletanamina, el compuesto de título (8) fue aislado como un sólido blanco de rendimiento del 80% (pureza del 98% por HPLC). MS(ESI⁺):346,7; MS(ESI⁻): 344,5.

20 **Ejemplo 9: Formación de 5-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-2-(1.3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1H-pirazolo[4.3-c]piridina-3.6(2H.5H)-diona** (9) (Compuesto la, Esquema 1)



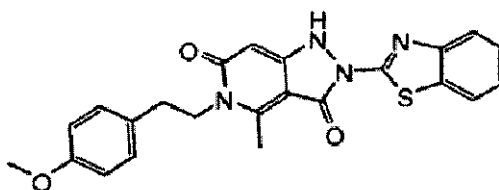
25 Siguiendo los métodos generales como se indica en el ejemplo 7, a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etanamina, el compuesto de título (9) fue aislado como un blanco sólido con rendimiento del 73% (94% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 453,6; MS(ESI⁻): 451,7.

Ejemplo 10: Formación de 2-(1.3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(2-metilbutil)-1H-pirazolo[4.3-c]piridina-3.6(2H.5H)-diona (10) (Compuesto la, Esquema 1)



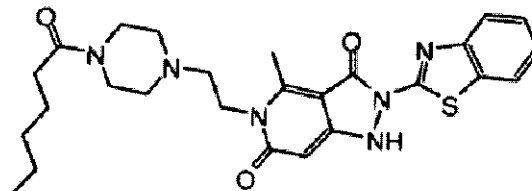
30 Siguiendo los métodos generales como se indica en el ejemplo 7, a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 2-metilbutan-1-amina, el compuesto de título (10) fue aislado como un sólido blanco de rendimiento del 77% (99% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 369,7; MS(ESI⁻): 367,8.

35 **Ejemplo 11: Formación de 2-(1.3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metil-1H-pirazolo[4.3-c]piridina-3.6(2H.5H)-diona** (11) (Compuesto la, Esquema 1)



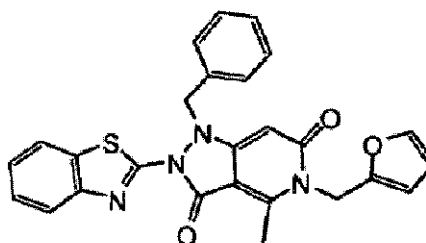
Siguiendo los métodos generales como se indica en el ejemplo 7, a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 2-(4-metoxifenil)etanamina, el compuesto de título (11) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento del 79% (97% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 433,6; MS(ESI⁻): 431,7.

5 **Ejemplo 12: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(4-hexanoilpiperazin-1-il)etil]-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (12) (Compuesto Ia, Esquema 1)**



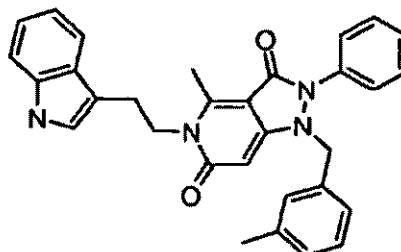
10 Siguiendo los métodos generales como se indica en el ejemplo 7, a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 2-(4-hexanoilpiperazin-1-il)etanamina, el compuesto de título (12) fue aislado como un sólido beige con un 71% de rendimiento (95% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 508,8; MS(ESI⁻): 506,6.

15 **Ejemplo 13: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-benzil-5-(furan-2-ilmetil)-4-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (13) (Compuesto Ib, Esquema 1)**



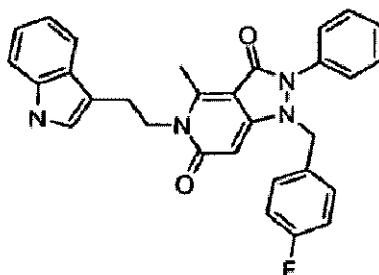
20 Siguiendo los métodos generales como se indica en el ejemplo 7, desde 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano, 1-furan-2-ilmetanamina y alquilación con (clorometil) benceno (1 eq.) y el compuesto intermedio correspondiente según la Fórmula (Ia) (1 eq.) en presencia de trietilamina (1,5 eq.) refluído en THF, el compuesto de título (13) fue aislado como un sólido beige de rendimiento del 61% (97% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 469,6; MS(ESI⁻): 467,3.

25 **Ejemplo 14: Formación de 5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-1-(3-metilbenzil)-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (14) (Compuesto Ib, Esquema 1)**



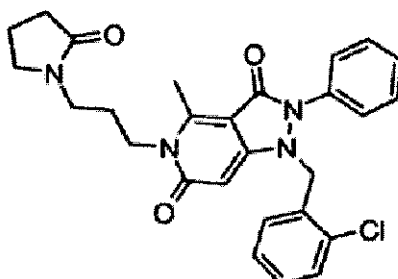
30 Siguiendo los métodos generales como se indica en los Ejemplos 7 y 13, partir de fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano, 2-(1H-indol-3-il)etanamina y 1-(clorometil)-3-metilbenceno, el compuesto de título (14) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento del 58% (pureza del 98% por HPLC). MS(ESI⁺): 489,6; MS(ESI⁻): 487,5.

35 **Ejemplo 15: Formación de 1-(4-fluorobenzil)-5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (15) (Compuesto Ib, Esquema 1)**



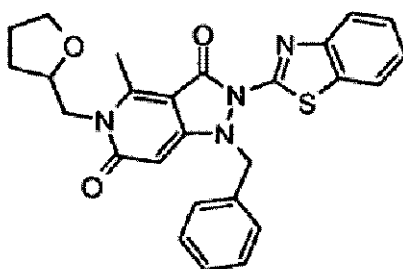
5 Siguiendo los métodos generales como se indica en los Ejemplos 7 y 13, a partir de fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano, 2-(1H-indol-3-il)etanamina y 1-(clorometil)-4-fluorobenceno, el compuesto de título (15) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento del 55% (95% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 493,6; MS(ESI⁻): 491,6.

Ejemplo 16: Formación de 1-(2-clorobenzil)-4-metil-5-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (16) (Compuesto Ib, Esquema 1)



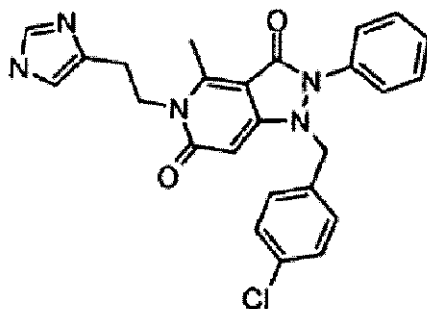
10 Siguiendo los métodos generales, como se indica en los Ejemplos 7 y 13, a partir de fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano, 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-uno y 1-cloro-2-(clorometil) benceno, el compuesto de título (16) fue aislado como un sólido blanco de rendimiento del 51% (pureza del 98% por HPLC). MS(ESI⁺): 492,1; MS(ESI⁻):490,0.

15 **Ejemplo 17: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-benzil-4-metil-5-(tetrahidro furan-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (17) (Compuesto Ib, Esquema 1)**



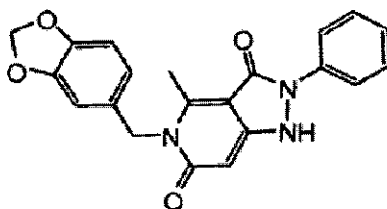
20 Siguiendo los métodos generales como se indica en los Ejemplos 7 y 13, desde 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano, 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina y (clorometil)benceno, el compuesto de título (17) fue aislado como un sólido beige con rendimiento del 61% (97% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 473,7; MS(ESI⁻): 471,6.

25 **Ejemplo 18: Formación de 1-(4-clorobenzil)-5-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (18) (Compuesto Ib, Esquema 1)**



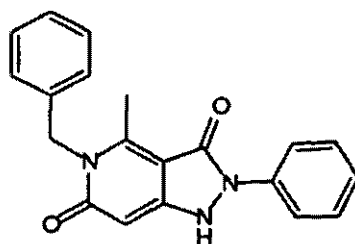
5 Siguiendo los métodos generales, como se indica en los Ejemplos 7 y 13, a partir de fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano, 2-(1H-imidazol-5-il)etanamina y 1-cloro-4-(clorometil) benceno, el compuesto de título (18) fue aislado como un sólido beige de rendimiento del 63% (pureza del 98% por HPLC). MS(ESI⁺): 461,0; MS (ESI⁻): 459,0.

Ejemplo 19: Formación de 5-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (19) (Compuesto la, Esquema 1)



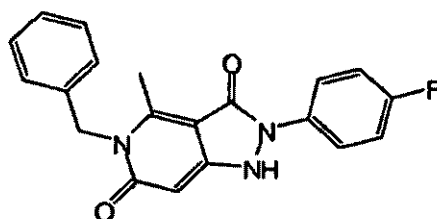
10 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), partiendo de la fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina, el compuesto de título (19) fue aislado como un sólido beige con rendimiento del 78% (99% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 376,5; MS(ESI⁻): 374,5.

15 **Ejemplo 20: Formación de 5-benzil-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,25H)-diona (20) (Compuesto la, Esquema 1)**

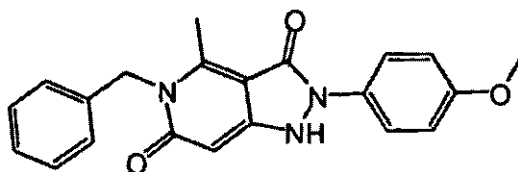


20 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y bencilamina, el compuesto de título (20) fue aislado como un sólido beige con rendimiento del 79% (99% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 332,5; MS(ESI⁻): 330,4.

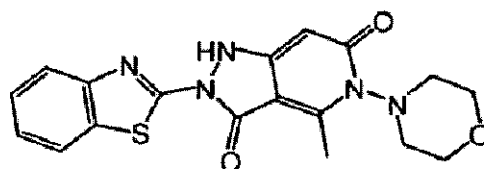
25 **Ejemplo 21: Formación de 5-benzil-2-(4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (21) (Compuesto la, Esquema 1)**



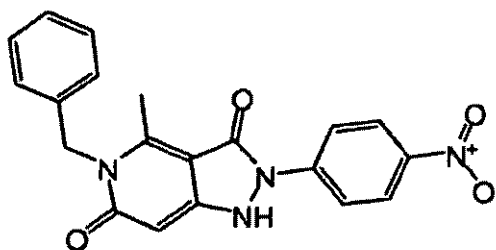
30 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de (4-fluorofenil) hidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y bencilamina, el compuesto de título (21) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento del 86% (99% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 350,5; MS(ESI⁻): 348,6.

Ejemplo 22: Formación de 5-benzil-2-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazolo[4.3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (22) (Compuesto la, Esquema 1)

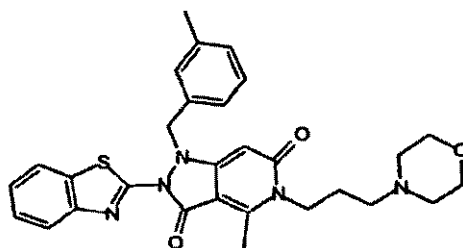
5 Siguiendo los métodos generales, como se indica en el ejemplo 7 a), a partir de (4-metoxifenil) hidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y bencilamina, el título compuesto (22) fue aislado como un sólido beige con rendimiento del 78% (95% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 362,6; MS(ESI⁻): 360,5.

Ejemplo 23: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-morfolin-4-il-1H-pirazolo[4.3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (23) (Compuesto la, Esquema 1)

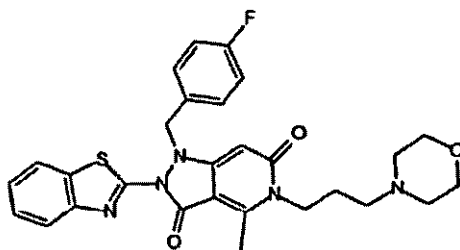
15 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y morfolin-4-amina, el compuesto de título (23) fue aislado como un sólido amarillento con rendimiento del 81% (99% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 384,5; MS(ESI⁻): 382,5.

Ejemplo 24: Formación de 5-benzil-4-metil-2-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[4.3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (24) (Compuesto la, Esquema 1)

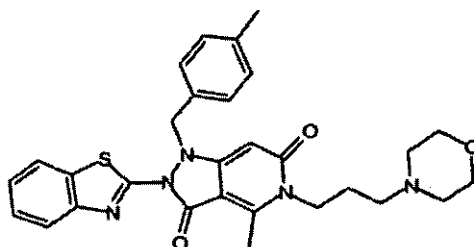
25 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de (4-nitrofenil)hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y bencilamina, el compuesto de título (24) fue aislado como un sólido amarillo con rendimiento del 72% (96% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 377,6; MS (ESI⁻): 375,5.

Ejemplo 25: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1-(3-metilbenzil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4.3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (25) (Compuesto lb, Esquema 1)

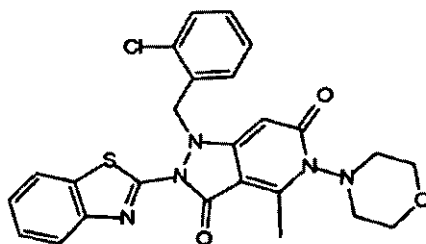
35 Siguiendo los métodos generales como se indica en Ejemplos 7 y 13, desde 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano, 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina y 1-(clorometil)-3-metilbenceno, el compuesto de título (25) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento del 68% (pureza del 98% por HPLC). MS (ESI⁺): 530,9; MS (ESI⁻): 528,6.

Ejemplo 26: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(4-fluorobenzil)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (26) (Compuesto Ib, Esquema 1)

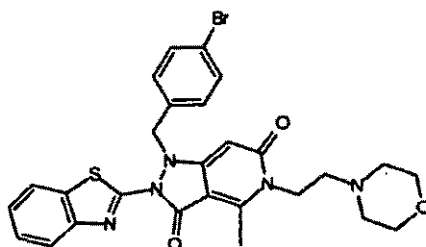
5 Siguiendo los métodos generales como se indica en Ejemplos 7 y 13, desde 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano, 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina y 1-(clorometil)-4-fluorobenceno, el compuesto de título (26) fue aislado como un sólido beige con rendimiento del 54% (pureza del 98% por HPLC). MS(ESI⁺): 534,9; MS(ESI): 532,6.

Ejemplo 27: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1-(4-metilbenzil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (27) (Compuesto Ib, Esquema 1)

15 Siguiendo los métodos generales como se indica en Ejemplos 7 y 13, desde 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano, 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina y 1-(bromometil)-4-metilbenceno, el compuesto de título (27) fue aislado como un sólido beige con rendimiento del 62% (pureza del 98% por HPLC). MS(ESI⁺): 530,8; MS(ESI): 528,6.

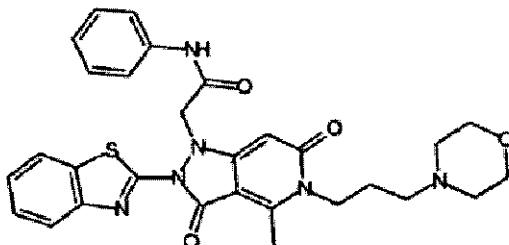
Ejemplo 28: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(2-clorobenzil)-4-metil-5-morfolin-4-il-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (28) (Compuesto Ib Esquema 1)

25 Siguiendo los métodos generales como se indica en Ejemplos 7 y 13, desde 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano, morfolin-4-amina y 1-cloro-2-(clorometil) benceno, el compuesto de título (28) fue aislado como un sólido beige de rendimiento del 56% (pureza del 98% por HPLC). MS(ESI⁺): 509,1; MS (ESI): 507,0

Ejemplo 29: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(4-bromobenzil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)diona (29) (Compuesto Ib, Esquema 1)

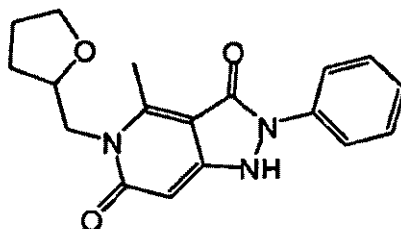
Siguiendo los métodos generales como se indica en Ejemplos 7 y 13, desde 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1, 1, 1-trietoxietano, 2-morfolin-4-iletanamina y 1-bromo-4-(clorometil) benceno, el compuesto de título (29) fue aislado como un sólido beige con rendimiento del 50% (pureza del 98% por HPLC). MS(ESI⁺): 581,7; MS(ESI⁻): 579,4.

5 **Ejemplo 30: Formación de 2-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-3,6-dioxo-2,3,5,6-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-N-fenilacetamida (30) (Compuesto Ib, Esquema 1)**



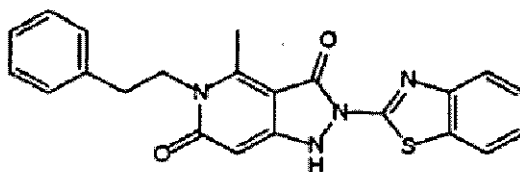
10 Siguiendo los métodos generales como indica en Ejemplos 7 y 13, a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano, 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina y 2-bromo-N-fenilacetamida, el compuesto de título (30) fue aislado como un sólido beige con rendimiento del 67% (pureza del 98% por HPLC). MS(ESI⁺): 559,8; MS(ESI⁻): 557,4.

15 **Ejemplo 31: Formación de 4-metil-2-fenil-5-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (31) (Compuesto Ia, Esquema 1)**



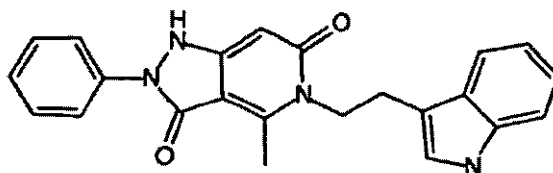
20 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina, el compuesto de título (31) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento del 78% (99% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 326,5; MS(ESI⁻): 324,4.

25 **Ejemplo 32: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(2-feniletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (32) (Compuesto Ia, Esquema 1)**



30 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 2-feniletanamina el compuesto de título (32) fue aislado como un sólido beige con rendimiento del 64% (97% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺):403,7; MS(ESI⁻): 401,5.

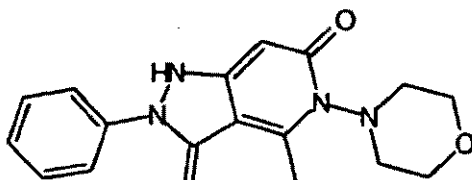
35 **Ejemplo 33: Formación de 5-[2-(1H-indol-3-iletil)-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (33) (Compuesto Ia, Esquema 1)**



40

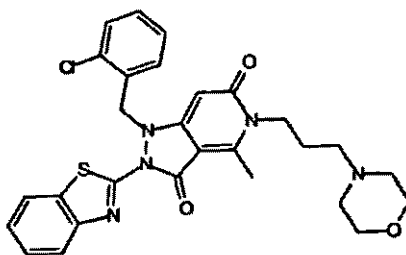
5 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), partir de fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 2-(1H-indol-3-il)etanamina, el compuesto de título (33) fue aislado como un sólido beige con rendimiento del 82% (99% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 335,5; MS(ESI⁻): 333,3.

10 **Ejemplo 34: Formación de 4-metil-5-morfolin-4-il-2-fenil-1H-pirazolo[4.3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (34) (Compuesto Ia, Esquema 1)**



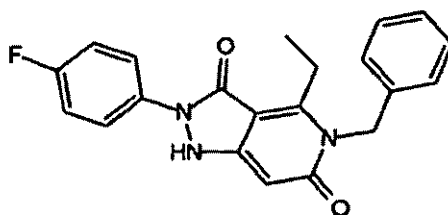
20 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y morfolin-4-amina, el título compuesto (34) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento del 87% (99% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 327,6; MS(ESI⁻): 325,4.

25 **Ejemplo 35: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(2-clorobenzil)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (35) (Compuesto Ib Esquema 1)**



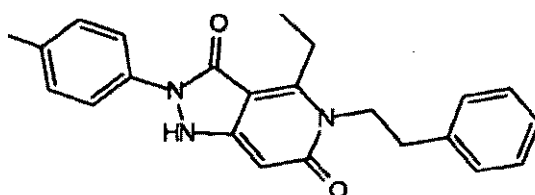
35 Siguiendo los métodos generales como se indica en Ejemplos 7 y 13, desde 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano, 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina y, 1-cloro-2-(clorometil) benceno, el compuesto de título (35) fue aislado como un sólido beige con rendimiento del 61% (pureza del 98% por HPLC). MS(ESI⁺): 551,2; MS(ESI⁻): 549,4.

40 **Ejemplo 36: Formación de 5-benzil-4-etil-2-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (36) (Compuesto Ia, Esquema 1)**



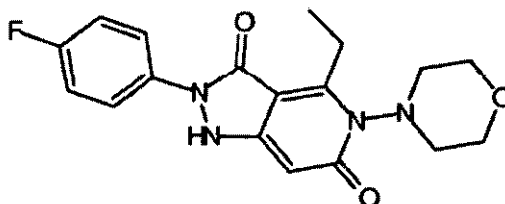
40 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de (4-fluorofenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y bencilamina, el título compuesto (36) fue aislado como un sólido amarillento con rendimiento del 80% (96% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 364,5; MS(ESI⁻): 362,2.

45 **Ejemplo 37: Formación de 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(2-feniletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (37) (Compuesto Ia, Esquema 1)**



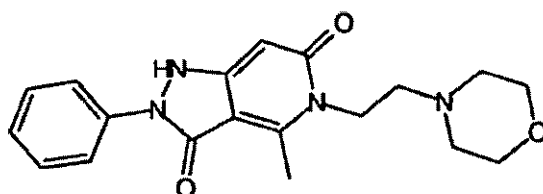
Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de (4-fluorofenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 2-feniletanamina, el compuesto de título (37) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento del 83% (97% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 378,5; MS(ESI⁻): 376,4.

5 **Ejemplo 38: Formación de 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-morfolin-4-il-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (38) (Compuesto la, Esquema 1)**



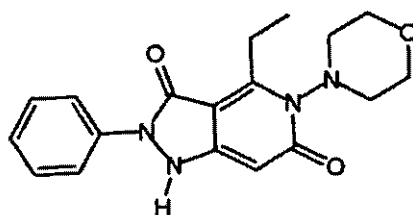
10 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de (4-fluorofenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y morfolin-4-amina, el compuesto de título (38) fue aislado como un sólido beige con rendimiento del 77% (99% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 358,7; MS(ESI⁻): 356,2.

15 **Ejemplo 39: Formación de 4-metil-5-(2-morfolin-4-iletil)-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (39) (Compuesto la, Esquema 1)**



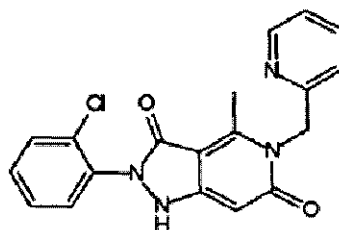
20 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 2-morfolin-4-iletanamina, el compuesto de título (39) fue aislado como un sólido beige con rendimiento del 63% (95% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 355,5; MS(ESI⁻): 353,5.

25 **Ejemplo 40: Formación de 4-etil-5-morfolin-4-il-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (40) (Compuesto la, Esquema 1)**



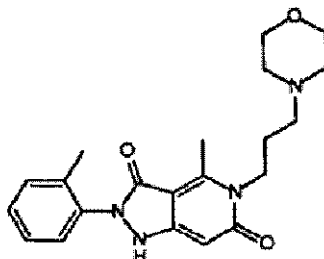
30 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), partiendo de fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y morfolin-4-amina, el compuesto de título (40) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento del 89% (pureza del 98% por HPLC). MS(ESI⁺): 341, (MS(ESI⁻): 339,4

35 **Ejemplo 41: Formación de 2-(2-clorofenil)-4-metil-5-(piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (41) (Compuesto la, Esquema 1)**



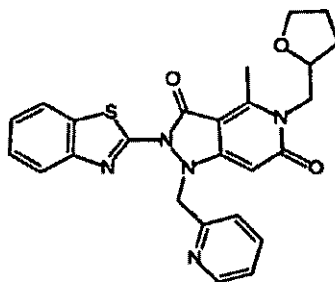
Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de (2-clorofenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-piridin-2-ilmetanamina, el compuesto de título (41) fue aislado como un sólido amarillo con rendimiento del 81% (99% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 367,9; MS(ESI⁻): 365,7.

5 **Ejemplo 42: Formación de 4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (42) (Compuesto la, Esquema 1)**



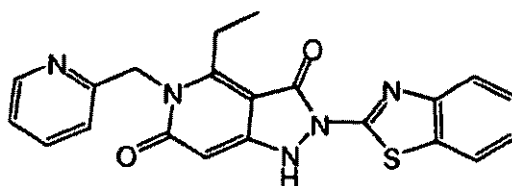
10 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de (2-metilfenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, el compuesto de título (42) fue aislado como un sólido amarillento con rendimiento del 72% (98% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 383,6; MS(ESI⁻): 381,5.

15 **Ejemplo 43: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-5-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (43) (Compuesto lb, Esquema 1)**



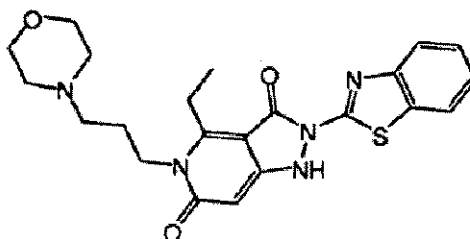
20 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplos 7 y 13, a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano, 1-(tetrahidrofurano-2-il)metanamina y 2-(clorometil)piridina, el compuesto de título (43) fue aislado como un sólido beige con rendimiento del 60% (pureza del 98% por HPLC). MS(ESI⁺): 474,6; MS(ESI⁻): 472,5.

25 **Ejemplo 44: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (44) (Compuesto la, Esquema 1)**



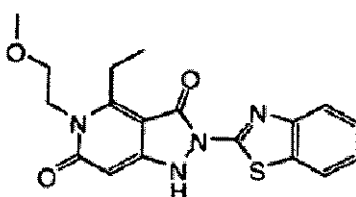
35 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 1-piridin-2-ilmetanamina, el compuesto de título (44) fue aislado como un sólido amarillo con rendimiento del 83% (95% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 404,6; MS(ESI⁻): 402,5.

40 **Ejemplo 45: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (45) (Compuesto la, Esquema 1)**



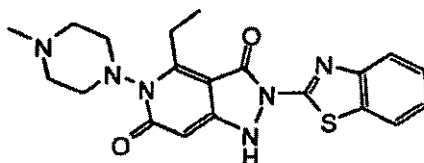
5 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, el título compuesto (45) fue aislado como un sólido beige con rendimiento del 82% (pureza del 98% por HPLC). MS (ESI⁺): 440,5; MS(ESI⁻): 438,4.

Ejemplo 46: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (46) (Compuesto la, Esquema 1)



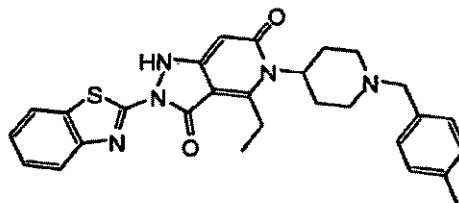
10 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 2-metoxietanamina, el compuesto de título (46) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento del 69% (97% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 371,4; MS(ESI⁻): 369,4.

15 **Ejemplo 47: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (47) (Compuesto la, Esquema 1)**



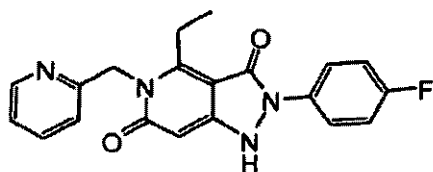
20 **Ejemplo 48: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-[1-(4-metilbenzil)piperidin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (48) (Compuesto la, Esquema 1)**

25 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 4-metilpiperazin-1-amina, el compuesto de título (47) fue aislado como un sólido beige con rendimiento del 78% (98% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 411,6; MS(ESI⁻): 409,4.



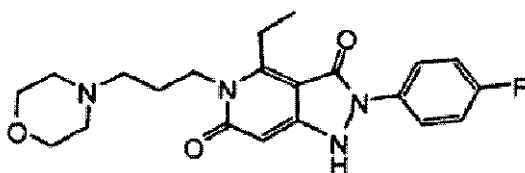
30 Siguiendo los métodos generales, como se indica en el ejemplo 7 a), partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 1-(4-metilbenzil)piperidin-4-amina, el compuesto de título (48) fue aislado como un sólido amarillo con rendimiento del 55% (92% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 500,6; MS(ESI⁻): 498,6

35 **Ejemplo 49: Formación de 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-[piridin-2-ilmetil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (49) (Compuesto la, Esquema 1)**



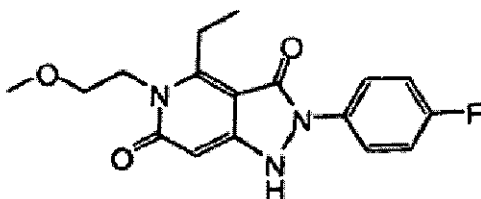
5 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de (4-fluorofenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 1-piridin-2-ilmetanamina, el compuesto de título (49) fue aislado como un sólido amarillento con rendimiento del 77% (99% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 365,5; MS(ESI⁻): 363,7.

Ejemplo 50: Formación de 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (50) (Compuesto la, Esquema 1)



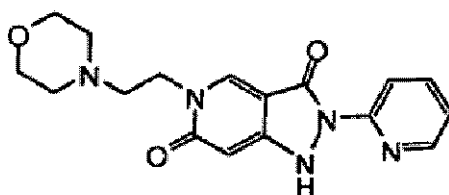
10 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), partiendo de (4-fluorofenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, el título compuesto (50) fue aislado como un sólido amarillento con rendimiento del 78% (pureza del 99% por HPLC). MS (ESI⁺): 401,5; MS(ESI⁻): 399,3.

15 **Ejemplo 51: Formación de 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-C(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (51) (Compuesto la, Esquema 1)**



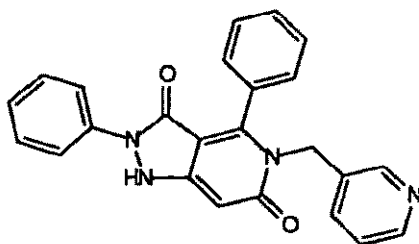
20 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de (4-fluorofenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 2-metoxietanamina, el compuesto de título (51) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento del 76% (98% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 332,4; MS(ESI⁻): 330,4.

Ejemplo 52: Formación de 5-(2-morfolin-4-iletil)-2-piridin-2-il-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (52) (Compuesto la, Esquema 1)



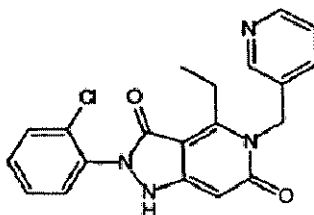
25 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de 2-hidrazinopiridina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoximetano y 2-morfolin-4-iletanamina, el compuesto de título (52) fue aislado como un sólido amarillento con rendimiento del 68% (97% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 342,5; MS(ESI⁻): 340,3.

30 **Ejemplo 53: Formación de 2,4-difenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (53) (Compuesto la, Esquema 1)**



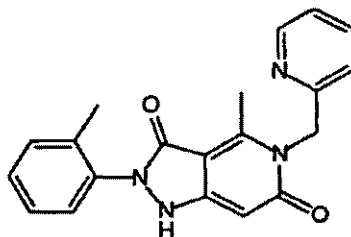
5 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), partiendo de fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, (trietoximetil)benceno y 1-piridin-3-ilmetanamina, el compuesto de título (53) fue aislado como un sólido beige con rendimiento del 79% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 395,5; MS(ESI⁻): 393,2.

Ejemplo 54: Formación de 2-(2-clorofenil-4-etil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4.3-c]piridina-3.6(2H,5H)-diona (54) (Compuesto la, Esquema 1)



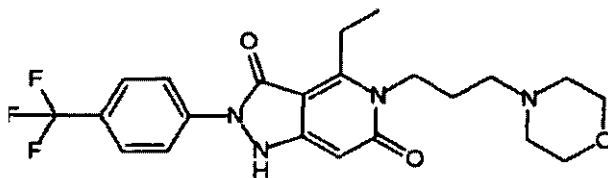
10 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), partiendo de (2-clorofenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 1-piridin-3-ilmetanamina, el compuesto de título (54) fue aislado como un sólido amarillo con rendimiento del 74% (pureza del 98% por HPLC). MS(ESI⁺): 381,8; MS(ESI⁻): 379,6.

Ejemplo 55: Formación de 4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4.3-c]piridina-3.6(2H,5H)-diona (55) (Compuesto la, Esquema 1)



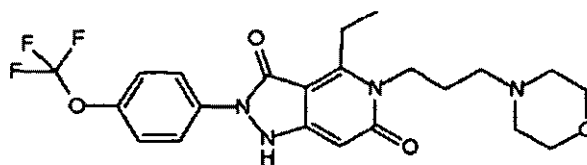
15 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de (2-metilfenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-piridin-2-ilmetanamina, el compuesto de título (55) fue aislado como un sólido amarillo con rendimiento del 63% (pureza del 98% por HPLC). MS(ESI⁺): 347,5; MS(ESI⁻): 345,6.

Ejemplo 56: Formación de 4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H- pirazolo[4.3-c]piridina-3.6(2H,5H)-diona (56) (Compuesto la, Esquema 1)



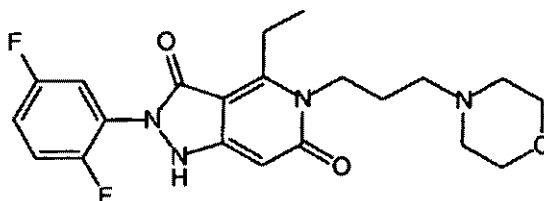
25 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), desde [4-(trifluorometil) fenil] hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, el compuesto de título (56) fue aislado como un sólido amarillo con rendimiento del 59% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺) 451,5; MS(ESI⁻): 449,4.

Ejemplo 57: Formación de 4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H- pirazolo[4.3-c]piridina-3.6(2H,5H)-diona (57) (Compuesto la, Esquema 1)



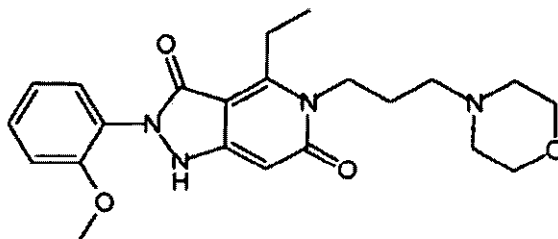
5 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), desde [4-(trifluorometoxi)fenil]hidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, el compuesto de título (57) fue aislado como un sólido amarillo con rendimiento del 67% (97% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 467,4; MS(ESI⁻): 465,6.

Ejemplo 58: Formación de 2-(2,5-difluorofenil)-4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (58) (Compuesto Ia, Esquema 1)



10 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de (2,5-difluorofenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, el compuesto de título (58) fue aislado como un sólido amarillo con rendimiento del 71 % (98% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 419,7; MS(ESI⁻): 417,3.

Ejemplo 59: Formación de 4-etil-2-(2-metoxifenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (59) (Compuesto Ia, Esquema 1)



20 Siguiendo los métodos generales, como se indica en Ejemplo 7 a), a partir de (2-metoxifenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, el compuesto de título (59) fue aislado como un sólido amarillento con rendimiento del 67% (pureza del 99% por HPLC). MS(ESI⁺): 413,6; MS(ESI⁻): 411,7.

Ejemplo 60: Medición de niveles de especies reactivas de oxígeno en cultivos celulares diferentes

La actividad de los compuestos según la invención puede ser probada por su actividad en la inhibición o reducción de la formación de especies reactivas del oxígeno (ROS) de oxígeno en las células. La actividad de los compuestos está probada en los siguientes cultivos celulares mediante diferentes técnicas como el nitrozul de tetrazolio, rojo Amplex, quimioluminiscencia (Luminol) y 2',7'- diclorodihidrofluoresceina diacetato de (H₂DCF-DA) según los protocolos que se detallan a continuación.

Células de Microglia de línea humana

35 Las células de microglia de línea humana (HMC3, microglia humano clon 3) (Janabi et al, 1995, Neurosci Lett. 195:105) fueron cultivadas en MEM (medio mínimo esencial de Eagle), que contiene 10% FBS (medio de maduración con suero) con 50 U/ml penicilina G sódica 50 µg/ml de sulfato de estreptomina y se incubó a 37 °C durante 24 horas. Se añadió IFN-γ (IFN-γ humano, Roche. 11 040 596 001) al medio de cultivo para una concentración final de 10 ng/ml 24 h, antes de la detección de formación O₂⁻.

Las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC)

45 Las HUVEC se cultivan en medio basal endotelial suplementado con hidrocortisona (1 µg/mL, Calbiochem), Extracto de cerebro bovino (12 µg/mL), gentamicina (50 µg/mL, Calbiochem), anfotericina B (50 ng/mL, Calbiochem) EGF (10 ng/mL y 10% FCS hasta el cuarto paso. Cuando se inició el quinto paso, las células fueron cultivadas con menor concentración de FCS (2%) en la ausencia de EGF, si no se indica lo contrario. Todos los experimentos se realizaron con células del quinto paso. Las células se incubaron con OxLDL (lipoproteína oxidada de baja densidad) o su tampón como control durante 24 h, antes de la detección de formación de O₂⁻.

Células HL-60

5 La línea celular de leucemia mieloide aguda humana HL-60 fue cultivada en RPMI 1640 (Invitrogen) suplementado con 10% de suero de ternera inactivado por calor, 2 mM de glutamina, 100 U/mL penicilina (Sigma) y 100 µg de estreptomycin (Sigma) a 37°C bajo una atmósfera húmeda del 5% de CO₂. La diferenciación de HL 60 al fenotipo neutrófilo se activó agregando Me₂SO (concentración final 1,25% v/v durante 6 días) al medio de cultivo.

1. Nitroazul de tetrazolio de (NBT)

10 El superóxido intracelular y extracelular se midió mediante una técnica colorimétrica utilizando una test cuantitativo de nitroazul de tetrazolio. La conversión SOD-inhibitante de NBT a formazán, un precipitado azul fino, en presencia del anión superóxido se midió usando un espectrómetro FLUOstar OPTIMA (BMG Labtech). Después de la incubación con estímulos adecuados, las células se tripsinizaron (1X tripsina-EDTA), recogidas por centrifugación y lavadas con PBS para eliminar el medio. Las 5 x 10⁵ células se platearon en placas de 48 pocillos y se incubaron en una solución salina equilibrada de Hank con 0,5 mg/mL NBT con o sin 800 U/mL de SOD en presencia o ausencia de compuestos según la invención. Como un control, fue incluido DPI en una concentración final de 10 µM. Después de 2,5 horas, las células se fijaron y lavaron con metanol para eliminar el NBT no reducido. El formazán reducido se disolvió entonces en 230 µl de hidróxido de potasio 2 M y en 280 µl de dimetilsulfóxido. La absorción se midió a 630 nm. Para el cálculo, la absorbancia a 630 nm fue normalizada para cada pocillo individual. La media de los cuatro valores en blanco fue restada de cada valor corregido para cada momento. Las actividades NOX se expresaron como % de la actividad en las células control. La actividad residual de las células tratadas con DPI fue generalmente <10 %.

2. Rojo Ampex

25 El peróxido de hidrógeno extracelular se midió utilizando Amplex UltraRed (sondas moleculares). Las células se tripsinizaron (1X tripsina-EDTA), recogidas por centrifugación y re-suspendidas en HBSS suplementado con 1% de glucosa. Las células fueron sembradas en placas negras de 96 pocillos con una densidad de 50.000 células en 200 µl tampón prueba (HBSS 1% glucosa conteniendo 0,005% U/mL de peroxidasa de rábano (Roche) y 50 µl de Rojo Amplex en presencia o ausencia de compuestos según la invención. Como control, fue incluido DPI en una concentración final de 10 µM. Las placas se colocaron en el lector fluorescente de placas Optima Fluorescent y mantenido a 37°C durante 20 min. La fluorescencia se midió por periodos de 15 min horas con longitudes de onda de excitación y emisión de 544 nm y 590 nm respectivamente. Las actividades NOX se expresaron como % de la actividad de las células control. La actividad residual de las células tratadas con DPI fue generalmente <10%.

35 La Tabla 1 a continuación resume el porcentaje de inhibición de la actividad NOX medida por Ampex rojo utilizando células HL 60 diferenciadas con DMSO como se describió anteriormente:

Tabla 1

| Compuesto número | Inhibición (%) |
|------------------|----------------|
| (1) | 53 |
| (9) | 51 |
| (12) | 60 |

40 La Tabla 2 a continuación resume la actividad de IC₅₀ de NOX medida mediante Ampex rojo utilizando células HL 60 diferenciados con DMSO como se describió anteriormente:

Tabla 2

| Compuesto número | IC ₅₀ (µM) |
|------------------|-----------------------|
| (1) | 1,1 |
| (9) | 8,4 |
| (10) | 4,0 |

| | |
|------|------|
| (12) | 6,4 |
| (14) | 13,8 |
| (21) | 13,4 |
| (23) | 14,5 |
| (30) | 12,9 |
| (31) | 14,5 |
| (36) | 4,3 |
| (44) | 4,3 |
| (46) | 2,7 |
| (53) | 4,4 |

3. Quimioluminiscencia (Luminol)

5 Las ROS se midieron utilizando la sonda quimioluminiscente luminol. Las células fueron cultivadas y plateadas como en el caso del Ampex rojo, salvo que el agente Ampex rojo fue reemplazado por 10 µg/mL de luminol (Sigma 09235). La emisión de luz se registró continuamente a 37°C durante 60 minutos utilizando la función de la luminiscencia del lector fluorescente de placa FLUOstar OPTIMA. La media de los cuatro valores en blanco fue restada de cada valor corregido para cada momento. Las actividades NOX se expresaron como % de la actividad en las células control. La actividad residual de las células tratadas con DPI fue generalmente <% 10.

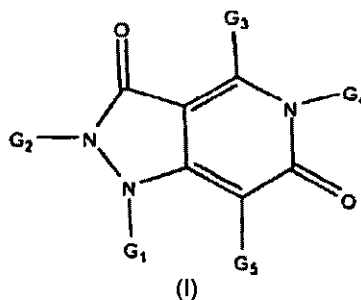
4. 2',7'-Diacetato de diclorodihidrofluoresceína (H₂DCF-DA)

15 Las HUVEC fueron plateadas en cubreobjetos y dejadas en reposo durante toda la noche en 0,5% de BSA antes de estimulación con TGF-β. Las células fueron cargadas por 10 minutos con 5 µM de CM-H₂DCFDA en medio libre de rojo fenol en la oscuridad y luego tratados con TGF-β (R&D Systems) en presencia o ausencia de compuestos según la invención. Las células fueron luego se visualizaron mediante microscopía de inmunofluorescencia después de la fijación y tinción de los núcleos con DAPI o examen directo mediante microscopía confocal. La fluorescencia DCF se visualizó a una longitud de onda de excitación de 488 nm y emisión de 515 a 540 nm. Para evitar la oxidación de la foto del tinte indicador, se obtuvieron imágenes con un solo escaneo rápido utilizando parámetros idénticos para todas las muestras. Para el cálculo, la absorbancia a 540 nm fue normalizada para absorbancia a 540 nm para cada pocillo individual. La media de los cuatro valores en blanco se restó de cada valor corregido para cada momento. Las actividades NOX se expresaron como % de la actividad de las células control. La actividad residual de las células tratadas con DPI fue generalmente <10%.

25

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de la pirazolo piridina según la Fórmula (I):



donde G₁ se selecciona de H, sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilC₁-C₆-alquilo, opcionalmente sustituido heterocicloalquil C₁-C₆-alquilo, opcionalmente sustituido arilo C₁-C₆-alquilo y sustituido opcionalmente heteroarilo C₁-C₆ alquilo; G₂ se selecciona de H, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquilo, sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquinilo, sustituido opcionalmente arilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil arilo, opcionalmente sustituido aril C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido heteroarilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heteroarilo, opcionalmente sustituido heteroaril C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenil arilo, opcionalmente sustituido aril C₂-C₆ alquenilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenil heteroarilo, opcionalmente sustituido heteroaril C₂-C₆ alquenilo, opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo, opcionalmente sustituido heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquilo, opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquilo C₁-C₆ alquilo; G₃ se selecciona de H, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquinilo, opcionalmente sustituido arilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil arilo, opcionalmente sustituido aril C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido heteroarilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heteroarilo, opcionalmente sustituido heteroaril C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenil arilo, opcionalmente sustituido arilo C₂-C₆ alquenilo, opcionalmente sustituido heteroaril C₂-C₆ alquenilo, opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo, opcionalmente sustituido heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquilo, opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo; G₄ se selecciona de H, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquinilo, arilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil arilo, opcionalmente sustituido aril C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido heteroarilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heteroarilo, opcionalmente sustituido heteroaril C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenil arilo, opcionalmente sustituido arilo C₂-C₆ alquenilo, opcionalmente sustituido heteroaril C₂-C₆ alquenilo, opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo, opcionalmente sustituido heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquilo, opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo; G₅ se selecciona de H, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquinilo, opcionalmente sustituido arilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil arilo, opcionalmente sustituido aril C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido heteroarilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heteroarilo, opcionalmente sustituido heteroaril C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenil arilo, opcionalmente sustituido aril C₂-C₆ alquenilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenil heteroarilo, opcionalmente sustituido heteroaril C₂-C₆ alquenilo, opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo, opcionalmente sustituido heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquilo, opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo; así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso como un medicamento; en donde el término "sustituido" se refiere a grupos sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "alquil arilo", "alquil heteroarilo", "alquil cicloalquilo", "alquil heterocicloalquilo", "amino", "aminosulfonil", "amonio", " acil amina", "amino carbonilo," "arilo", "heteroaril", "sulfonil", "sulfonilo", "alcoxi", "alcoxi carbonilo", "carbamato", "sulfanilo", "halógeno", "trihalometil", ciano, hidroxilo, mercapto y nitro.

2. Un derivado para su utilización de acuerdo con la Reivindicación 1, donde G₁ es H.
3. Un derivado para su utilización de acuerdo con la Reivindicación 1, donde G₁ está opcionalmente sustituido por aril C₁-C₆ alquilo y opcionalmente sustituido heteroaril C₁-C₆ alquilo.

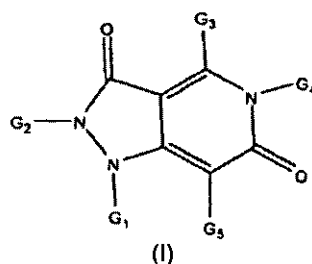
4. Un derivado para su utilización de acuerdo con la Reivindicación 1, donde G₁ es opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquilo
5. Un derivado para su utilización de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 4 en donde G₂ se selecciona de opcionalmente sustituido arilo y opcionalmente sustituido heteroarilo
6. Un derivado para su utilización de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en donde G₃ es H.
7. Un derivado para su utilización de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en el que el G₃ es opcionalmente sustituido C₁-C₆-cicloalquilo
8. Un derivado para su utilización de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 donde G₃ es opcionalmente sustituido arilo.
9. Un derivado para su utilización de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 donde G₄ TS es opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alqueno y opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquino
10. Un derivado para su utilización de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 donde G₄ es seleccionado de opcionalmente sustituido heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo y, opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquilo.
11. Un derivado para su utilización de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 donde G₄ es opcionalmente sustituido heterocicloalquilo.
12. Un derivado para su utilización de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 donde G₅ es H.
13. Un derivado según cualquiera de las Reivindicaciones de 1 a 12 seleccionado del siguiente grupo:
- 4-metil-2-fenil-5-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H, 5H)-diona,
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-(furan-2-ilmetil)-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-15-diona;
 4-{[2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il] metilo}acido benzoico;
 4-metil-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-metil-2-fenil-5-(feniletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(2-metilbutil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(4-hexanoilpiperazin-1-il)etil]-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-benzil-5-(furan-2-ilmetil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-1-(3-metilbenzil)-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 1-(4-fluorobenzil)-5-[2-(1H-indol-3-il)-4-metil-2-fenil-1-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 1-(2-clorobenzil)-4-metil-5-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3 etil)-4-metil-2-fenil-1,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-benzil-4-metil-5-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 1-(4-clorobenzil)-5-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-benzil-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-benzil-2-(4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-dione;
 5-benzil-2-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]pyridine-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-morfolin-4-il-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona
 5-benzil-4-metil-2-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1-(3-metilbenzil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6 (2 H, 5 H)-diona,
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(4-fluorobenzil)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1-(4-metilbenzil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona,
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(2-clorobenzil)-4-metil-5-morfolin-4-il-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(4-bromobenzil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-iletal)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-3,6-dioxo-2,3,5,6-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-N-fenilacetamida;
 4-metil-2-fenil-5-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(2-feniletíl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-metil-5-morfolin-4-il-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(2-clorobenzil)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-benzil-4-etil-2-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(2-feniletíl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-morfolin-4-il-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-metil-5-(2-morfolin-4-iletíl)-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-5-morfolin-4-il-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(2-clorofenil)-4-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona,
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-5-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(2-metoxietíl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxietíl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-(2-morfolin-4-iletíl)-2-piridin-2-il-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2,4-difenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(2-clorofenil)-4-etil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(2,5-difluorofenil)-4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 y
 4-etil-2-(2-metoxifenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona.

14. Una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado según alguna de las Reivindicaciones de 1 a 13 y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Una utilización de un derivado de la pirazolo piridina según la Fórmula (I), en donde G₁, G₂, G₃, G₄ y G₅ son tal como se define en cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, así como sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición seleccionada de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades renales, trastornos de la reproducción, enfermedades que afecten el ojo y/o la lente y/o condiciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cánceres, trastornos alérgicos, traumatismos, hemorrágicos, sépticos y shock anafiláctico y enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal.

16. Un derivado de la pirazolo piridina según la Fórmula (I):



en donde G₁, G₂, G₃, G₄ y G₅ son tal como se define en cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, seleccionados de la siguiente grupo:

5-benzil-4-etil-2-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(2-feniletíl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-morfolin-4-il-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(2-clorofenil)-4-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

ES 2 398 994 T3

- 4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-5-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
5 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
10 5-(2-morfolin-4-iletal)-2-piridin-2-il-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
y
2-(2,5-difluorofenil)-4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona,
15 así como sus sales farmacéuticamente aceptables