

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 240**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/437** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2009 E 09787268 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 2349261**

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

30 Prioridad:

**23.09.2008 EP 08164853**

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

**10.12.2013**

73 Titular/es:

**GENKYOTEX SA (100.0%)  
Chemin des Aulx 16  
1228 Plan-les-Ouates , CH**

72 Inventor/es:

**PAGE, PATRICK;  
ORCHARD, MIKE;  
LALEU, BENOÏT y  
GAGGINI, FRANCESCA**

74 Agente/Representante:

**RODRÍGUEZ ÁLVAREZ, Francisco José**

**ES 2 433 240 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).

Derivados de la piridina pirazolo como inhibidores de la naphd oxidasa

## DESCRIPCIÓN

### 5 **Ámbito de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de piridina pirazolo 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 piridina pirazolo 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 (NADF oxidasa).

### 15 **Antecedentes de la invención**

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 el superóxido. Por lo tanto, la función biológica de las encimas 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 [ $O_2^-$ ], [ $HO^·$ ] de hidroxilo, peróxido [ $ROO^·$ ], alcoxilo [ $RO^·$ ] y hidroperóxido [ $HOO^·$ ]) y algunos no-radicales que son agentes oxidantes y/o que pueden ser convertidos fácilmente en radicales. Los 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.

**[0003]** 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 NADF oxidasa es una de las fuentes más importantes de la producción de ROS en las células vasculares bajo condiciones inflamatorias (Tabut 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 NADF oxidasa ha sido descrita en células endoteliales pulmonares y en células de músculo liso. La activación de NADF oxidasa en respuesta a los estímulos se piensa que está involucrada en el desarrollo de trastornos respiratorios tales como la hipertensión pulmonar y el aumento de la vasoconstricción pulmonar (Djordjevic et al., 2005, Arterioscler. Tromb. 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 NADF 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 NADF oxidasa en las células endoteliales retíneas (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).

5 Las ROS también están fuertemente implicadas en la patogenia de la aterosclerosis, la proliferación celular, la hipertensión y la repercusión de lesiones cardiovasculares en general (Cai et al., 2003, Trend Pharmacol. 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 NADF en la pared vascular después de lesiones por balón (Shi et al., 2001, Trom. Vasc. Biol., 2001, 21, 739-745)

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

20 Además, la generación de ROS por esperma ha sido demostrada en un gran número de especies y ha sido sugerida como atribuible a una NADF oxidasa dentro de los 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.

25 Las NADF 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 NOX<sub>1</sub>, NOX<sub>2</sub>, NOX<sub>3</sub>, NOX<sub>4</sub>, NOX<sub>5</sub>, DUOX<sub>1</sub> y DUOX<sub>2</sub> (Leto et al., 2006, Antioxid Redox Signal, 8(9-10):1549-61; Cheng et al., 2001, Gene, 16; 269(1-2):131-40).

30 El documento EP 1 505 068 divulga las pirimidinas (1,5-a) pirazolo como inhibidores de la NADF oxidasa.

35 Por ello, las ROS derivadas de NADF 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 NADF oxidasas (NOX).

#### Resumen de la invención

40 La presente invención se dirige hacia nuevas moléculas útiles en el tratamiento y profilaxis de Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADF oxidasa) relacionados con trastornos como enfermedades cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos que afectan el metabolismo, enfermedades de la piel y/o el hueso, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades del riñón, trastornos de la reproducción, trastornos inflamatorios, cánceres, enfermedades alérgicas, traumatismos, choque séptico, hemorrágico y anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal, angiogénesis y condiciones dependientes de angiogénesis. Especialmente, la invención se relaciona con nuevas moléculas útiles en la inhibición o reducción de la producción de ROS en las células.

50 Un primer aspecto de la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la Fórmula (I), en donde **G**<sub>1</sub>, **G**<sub>2</sub>, **G**<sub>3</sub>, **G**<sub>4</sub> y **G**<sub>5</sub> se definen a continuación, así como sus propias sales farmacéuticamente aceptables.

55 **J** Un segundo aspecto de la invención se refiere a un derivado de la piridina pirazolo según la Fórmula (I), en donde **G**<sub>1</sub>, **G**<sub>2</sub>, **G**<sub>3</sub>, **G**<sub>4</sub> y **G**<sub>5</sub> están definidas más abajo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables y sus propios derivados activos farmacéuticamente para su utilización como un medicamento.

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

60 Un cuarto aspecto de la invención reside en la utilización de un derivado de la piridina pirazolo según la invención así como sus sales farmacéuticamente aceptables y el derivado activo farmacéuticamente del mismo 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, óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades del riñón, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan el ojo y/o la lente y/o condiciones afectando el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cánceres, trastornos alérgicos, traumatismos, choque séptico,

hemorrágico y anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal, angiogénesis y angiogénesis-dependientes y/u otras enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADF oxidasa).

5 Otro aspecto de la invención se refiere a un derivado de la piridina pirazolo según la Fórmula (I), en donde **G<sub>1</sub>**, **G<sub>2</sub>**, **G<sub>3</sub>**, **G<sub>4</sub>** y **G<sub>5</sub>** están definidos a continuación, así como sus sales farmacéuticamente aceptables y el derivado farmacéuticamente activo del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios o neurodegenerativos, enfermedades del riñón, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan al ojo y/o la lente y/o condiciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cánceres, enfermedades alérgicas, traumatismos, choque séptico hemorrágico y anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal, angiogénesis y angiogénesis-dependientes y otras enfermedades y/o trastornos asociados con Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADF oxidasa).

15 Un aspecto según la invención se refiere a los procesos para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) según la invención.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

20 **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.

25 El término "alquilo" cuando se usa solo o en combinación con otros términos, se compone de una cadena lineal o ramificada C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 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<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> alquilo, y más preferiblemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo y especialmente preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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. Especialmente, aquellos que incluyen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.

30 El término "alqueno" cuando se utiliza solo o en combinación con otros términos, constituye una cadena lineal o ramificada C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alqueno. Puede tener cualquier número de dobles enlaces 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-eicoseno y 3, 7, 11, 15-tetrametil-1-hexadecenilo y similares. Preferiblemente, estos incluyen C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alqueno y más preferiblemente C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno. Entre otros, especialmente preferidos están vinilo o etenilo (-CH=CH<sub>2</sub>), n-2-propenilo (alilo, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1 butenilo, 2-butenilo y 3-metil-2-butenilo y similares.

35 El término "alquino" cuando se usa sola o en combinación con otros términos, se compone de una cadena recta o ramificada C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alquino. Puede tener cualquier número de enlaces triples en cualquier posición disponible. Este término se ejemplifica mediante grupos tales como grupos de alquino que pueden tener un número de carbonos de 2-20 y, opcionalmente, un doble enlace, como en el caso de etinilo (-C≡CH), 1-propinilo, 2-propinilo (propargilo: -CH<sub>2</sub>C≡CH), 2-butinilo, 2-penteno-4-inilo y similares. En particular, esos incluyen C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alquino, más preferiblemente C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquino y similares. Preferentemente aquellos que incluyen C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquino que se refieren a grupos que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y tienen al menos 1 o 2 sitios de in-saturación de alquino.

40 El término "heteroalquilo" se refiere a C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-alquilo, preferiblemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-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

45 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.

50 El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil arilo" se refiere a grupos arilo que tienen un sustituto alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, metil fenilo, etil fenilo y similares.

El término "alquil arilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituto de arilo, incluyendo 3-fenilpropanilo, bencilo y similares.

5 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-triazolil, 1,2,3-triazolil, benzofurilo, [2,3-dihidro benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolil, isoindolil, 3H-indolil, bencimidazolil, imidazo[1,2-a]piridil, benzotiazolil, benzoxa-zolil, 10 quinolicinil, quinazolinil, ptalacinil, 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-tetrahydroquinolil, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolil, purinil, pteridinil, carbazolil, xantenil o benzoquinolil.

15 El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heteroarilo" se refiere a grupos heteroarilo con un sustituto alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, incluyendo metil furilo y similares.

El término "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo" se refiere a grupos alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituto de heteroarilo, incluyendo furil metilo y similares.

20 El término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> aril alqueno" se refiere a grupos arilo que tienen un sustituto alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, incluyendo vinilo fenil y similares.

25 El término "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo" se refiere a grupos alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituto arilo, incluyendo fenil vinilo y similares.

El término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroaril alqueno" se refiere a grupos heteroarilo con un sustituto de alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, incluyendo piridinil vinilo y similares.

30 El término "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo" se refiere a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alqueno con un sustituto de heteroarilo, incluyendo piridinil vinilo y similares.

35 El término "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-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). C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo incluye ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.

40 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-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 piperacinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinil y tetrahydrofuranilo y similares.

El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo" se refiere a grupos C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo con un sustituto alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, incluyendo ciclopentil metilo y similares.

45 El término "alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituto C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cycloalquilo, incluyendo 3-ciclopentil propilo y similares.

50 El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heterocicloalquilo" se refiere a grupos heterocicloalquilo con un sustituto alquilo- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, incluyendo 4-metilpiperidinil y similares.

El término "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" se refiere a grupos alquil- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituto heterocicloalquilo, incluyendo (1-metilpiperidin-4-il) metilo y similares.

55 El término "carboxilo" se refiere al grupo -C(O) OH.

El término "alquil carboxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" refiere a grupos alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituto de carboxilo, incluyendo 2-carboxietilo y similares.

60 El término "acilo" se refiere al grupo -C(O)R donde R incluye H, "alquilo" preferentemente "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilo", "heteroarilo", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "alquil arilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo" o "alquil heterocicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", incluyendo acetilo y similares.

El término "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> acilo" a grupos alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetiletilo y similares.

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

- 5 El término "aciloxi" se refiere al grupo -OC(O)R donde R incluye H, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo," "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo" "heterocicloalquilo", "arilo" "heteroarilo", "alquil arilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo" "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo", "heteroaril-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo," " C<sup>1</sup>-C<sub>6</sub> alquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo", o "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo ", incluyendo acetiloxi y similares.
- 10 El término "alquil aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituto de aciloxi, incluyendo 2-(etilcarboniloxi) etilo y similares.
- El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-R donde R incluye "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "aril", "heteroarilo", "aril alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo". Preferentemente los grupos alcoxi incluyen por ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi y similares.
- 15 El término "alquil alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente alcoxi, incluyendo metoxietilo y similares.
- El término "alcoxycarbonil" se refiere al grupo -C(O)R donde R incluye "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilo", "heteroarilo", "alquil arilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" o "heteroalquilo".
- 20 El término "alquil alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituto alcoxycarbonil, incluyendo 2-(benciloxycarbonil) etilo y similares.
- El término "aminocarbonil" se refiere al grupo -C(O)NRR' donde R y R' son independientemente H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo, heteroarilo, "alquil arilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo," incluyendo N-fenil carbonilo y similares.
- 25 El término "alquil aminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo con un sustituto aminocarbonilo, incluyendo 2-(dimetilaminocarbonil) etilo, N-etil acetamidilo, N, N-dietil-acetamidilo y similares.
- 30 El término "acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R' donde R y R' son independientemente H, "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>," "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo," "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil arilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo," "alquenilo aril-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroaril-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo", "cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," o "alquil heterocicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", incluyendo acetilamino y similares.
- 35 El término "alquil acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituto acilamino, incluyendo 2-(propionilamino) etilo y similares.
- 40 El término "ureido" se refiere al grupo -NRC(O)NR'R" donde R, R' y R" son independientemente H, "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>," "alquenilo", "alquinilo", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo," "heteroarilo", "alquil arilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "alquenil arilo-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroaril-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo", "cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo," o "heterocicloalquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo," y donde R' y R, "junto con el átomo del nitrógeno al que están unidos, pueden, opcionalmente, formar un anillo 3-8-miembros de heterocicloalquilo.
- 45 El término "ureido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" se refiere a grupos alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituto ureido, incluyendo 2-(N'-metilureido) etilo y similares.
- 50 El término "carbamato" se refiere al grupo -NRC(O)OR' donde R y R' son independientemente "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>," "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo," "alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil arilo", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo," "alquenil arilo-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo", "heteroaril-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo", "cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo," o "heterocicloalquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" y opcionalmente R también puede ser hidrógeno. El término "amino" se refiere al grupo -NRR' donde R y R' son independientemente H, "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilo", "heteroarilo", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil arilo", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heteroarilo," "cicloalquilo", o "heterocicloalquilo" y donde R y R', junto con el átomo del nitrógeno al cual están vinculados, opcionalmente pueden formar un anillo de 3-8 miembros de heterocicloalquilo.
- 55 El término "amin alquilo" se refiere a grupos alquilo con un sustituto amino, incluyendo 2-(1-pirrolidinil) etilo y similares.
- 60 El término "amonio" se refiere a un grupo cargado positivamente -N<sup>+</sup>RR'R" donde R, R' y R" son independientemente "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil arilo", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heteroarilo," "cicloalquilo", o "heterocicloalquilo" y donde R y R', junto con el átomo del nitrógeno al cual están vinculados, opcionalmente pueden formar un anillo de 3-8-miembros de heterocicloalquilo.
- 60 El término "alquil amonio" refiere a grupos alquilo con un sustituto amonio, incluyendo 1-etilpirrolidinio y similares.
- El término "halógeno" se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.
- 65 El término "sulfoniloxi" se refiere a un grupo -OSO<sub>2</sub>-R donde R es seleccionado de "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>," "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con halógenos, por ej., un grupo -OSO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo," "alquinilo", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil arilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo," "alquenil arilo-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>",

"heteroaril-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "cicloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alqueno," o "alquil heterocicloalquilo".

5 El término "alquil sulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo con un sustituto de sulfonilo, incluyendo 2-(metilsulfonilo) etilo y similares.

10 El término "sulfonilo" se refiere al grupo "-SO<sub>2</sub>-R" en donde R se selecciona de "arilo", "heteroarilo", "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" sustituido con halógenos, por ej., un grupo -SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil arilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo", "alqueno arilo-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroaril-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "cicloalquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo," o "alquil heterocicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

15 El término "alquil sulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo con un sustituto de sulfonilo, incluyendo 2-(metilsulfonilo) etilo y similares.

20 El término "sulfonilo" se refiere a un grupo "-S(O)-R" en el cual R se selecciona de "alquilo", "alquilo sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF<sub>3</sub>", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo", "heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo", "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo", o "alquil heterocicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

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

25 El término "sulfonilo" se refiere a grupos -S-R donde R incluye H, "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -S-CF<sub>3</sub>, "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "aril", "heteroarilo", "alquil aril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo", "alqueno arilo-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroaril-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "alquilo heteroarilo", "cicloalquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo," o "alquil heterocicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>". Preferentemente los grupos sulfonilo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares.

30 El término "alquil sulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquilo con un sustituto sulfonilo, incluyendo 2-(etilsulfonilo) etilo y similares

35 El término "sulfonilamino" se refiere a un grupo -NRSO<sub>2</sub>-R' donde R y R' son independientemente "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil arilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo", "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "heteroaril-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo", o "alquil heterocicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

40 El término "alquil sulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo con un sustituto de sulfonilamino, incluyendo 2-(etilsulfonilamino) etilo y similares.

45 El término "aminosulfonilo" se refiere a un grupo -SO<sub>2</sub>-NRR' donde R y R' son independientemente H, "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil arilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo", "aril alqueno", "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "heteroaril-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo", o "heterocicloalquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" y donde R y R', junto con el átomo del nitrógeno al que están vinculados, pueden formar opcionalmente un anillo de 3-8 miembros heterocicloalquilo. Los grupos aminosulfonilo incluyen ciclohexilaminosulfonilo, piperidinilsulfonilo y similares.

50 El término "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminosulfonilo" se refiere a grupos alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituto aminosulfonilo, incluyendo 2-(ciclohexilaminosulfonilo) etilo y similares. A menos que lo contrario esté limitado por la definición del sustituto individual, todos los anteriores sustituyentes deben entenderse como poder ser todos sustituidos opcionalmente.

55 A menos que lo contrario esté limitado por la definición del sustituto individual, el término "sustituido" se refiere a grupos sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil arilo", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heteroarilo", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil cicloalquilo", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heterocicloalquilo", "amino", "aminosulfonilo", "amino", "acil amino", "amino carbonilo", "arilo", "heteroarilo", "sulfonilo", "sulfonilo", "alcoxi", "alcoxi carbonilo", "carbamato", "sulfonilo", "halógeno", trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro y similares.

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

trometamina, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-morfolina, procaína, piperidina, piperacina y similares están contempladas dentro del ámbito del momento 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 benzóico, ácido tánico, ácido palmico, ácido alginico, ácido poliglútamico, ácido naftalen sulfónico, ácido naftalen disulfónico y ácido poligalacturónico.

10 La expresión "derivado activo 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 encimas endógenas o metabolismo. El profármaco es un derivado del compuesto según la invención y presenta actividad inhibidora de la NADF 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 pecto, 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, fibrosis idiopática 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 la 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 óseo" incluye osteoporosis, osteopenia, 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 desmielinizantes o enfermedades tales 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 prión, desmielinización inducida por encefalitis o una lesión de la médula espinal. Preferiblemente, la condición es la 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. En una realización particular, la terminología relativa a la invención incluye trastornos o enfermedades crónicas del riñón.

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, re-opacificación de la lente después de la cirugía de cataratas, retinopatía diabética y otras formas de retinopatía.

10 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).

15 El término "trastorno o enfermedad inflamatoria" significa enfermedad inflamatoria intestinal, sepsis, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria para adultos, pancreatitis, choque 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, 20 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 aneigitis", poliarteritis nodosa, aneigitis anafiláctica, granulomatosis de Luegenec, polimialgia reumatoide, reumatismo articular celular, 25 artritis de deposición de calcio cristal, pseudogota, reumatismo no-artrítico, bursitis, tendosinovitis, inflamación del epicóndilo (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, 30 disgammaglobulinemia, hiperparatiroidismo, acromegalia, fiebre mediterránea familiar, enfermedad de Becet, 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 NADF oxidasa.

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

40 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 NADF oxidasa.

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

50 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, rabiomasarcoma, 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, 55 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, adenocarcinoma de pulmón, 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 NADF oxidasa.

60 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

65 El término "angiogénesis" incluye angiogénesis por brotación, angiogénesis invaginativa, vasculogénesis, arteriogenesis y linfangiogénesis. La angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos desde los capilares pre-existentes o vénulas post-capilares y ocurre en condiciones patológicas tales como el cáncer, la artritis y la inflamación. Una gran variedad de tejidos u órganos compuestos por tejidos organizados, pueden apoyar la angiogénesis en las enfermedades incluyendo la piel, músculo, intestino, tejido conectivo, las articulaciones, huesos y tejido similar en el cual los vasos sanguíneos pueden invadirlo debido al estímulo angiogénico. Tal y como se utiliza en este documento, el término "condición dependiente de angiogénesis" pretende significar una condición donde el proceso de angiogénesis o vasculogénesis mantiene o aumenta una condición patológica. La vasculogénesis resulta de la formación de vasos sanguíneos nuevos derivados de angioblastos que son precursores

de células endoteliales. Ambos procesos dan como resultado la formación de nuevos vasos sanguíneos y se incluyen en el significado del concepto de las condiciones dependiente de angiogénesis. Del mismo modo, el término "angiogénesis" como se utiliza en este documento se pretende incluir formación *de novo* de vasos tales como aquellos procedentes de la vasculogénesis, así como aquellos derivados de ramificación y brotes de vasos, capilares y vénulas existentes.

El término "inhibitorio de la angiogénesis," significa que es eficaz en la disminución en el grado, cantidad o tasa de la neo vascularización. Efectuar una disminución en el grado, cantidad o tasa de proliferación de células endoteliales o migración en el tejido es un ejemplo concreto de inhibir la angiogénesis. La actividad inhibidora de la angiogénesis, es particularmente útil en el tratamiento de cualquier cáncer cuando se dirige a los procesos de crecimiento del tumor y en la ausencia de neo vascularización del tejido del tumor, el tejido tumoral no obtiene los nutrientes requeridos, retrasa el crecimiento, cesa el crecimiento adicional, retrocede y, en última instancia se hace necrótico dando como resultado la muerte del tumor. Además, una actividad inhibidora de la angiogénesis es particularmente útil en el tratamiento cualquier cáncer al ser particularmente eficaz contra la formación de metástasis porque su formación también requiere vascularización de un tumor primario de modo que las células de cáncer metastásico pueden salir el tumor primario y su establecimiento en un sitio secundario requiere neo vascularización para apoyar el crecimiento de las metástasis.

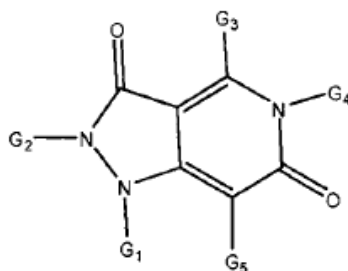
Tal como se utiliza en este documento, "tratamiento" y "trato" y similares generalmente significa obtener un efecto deseado farmacológico y fisiológico. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevención o parcialmente prevenir una enfermedad, síntoma o condición y/o puede ser terapéutico en 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.

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

### Compuestos según la invención

En una realización, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la Fórmula (I):



(I)

donde  $G_1$  es;  $G_2$  se selecciona de H; opcionalmente sustituido alquil  $C_1-C_6$  como metilo opcionalmente sustituido arilo (por ejemplo metilo); opcionalmente sustituido arilo como fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo o 4-fluorofenil o 3-cloro-fenil 4-metoxifenil o 4-nitrofenil o 2-clorofenil o 2-metil fenil o fenil 4-(trifluorometil) o 4-(trifluorometoxi) fenil o 2,5-difluorofenil o 2,5-diclorofenil o 2-metoxifenil o 4-(benciloxi) fenil o 3-Benzonitrilo o acetamida 3-fenil o fenilo 2-cloro-4-fluoro); Opcionalmente sustituido  $C_1-C_6$  alquil aril; aril opcionalmente sustituido  $C_1-C_6$  alquil como bencilo opcionalmente sustituido (por ejemplo bencilico); Opcionalmente sustituido heteroarilo como opcionalmente sustituido benzotiazolil (por ejemplo 1,3-benzotiazol-2-il) u opcionalmente sustituido piridinil (por ejemplo piridin-2-il o (4-metil piperacina-1-il)-sulfonilpiridina-2-il) u opcionalmente sustituido tiazolil (por ejemplo 4-fenil-1,3-tiazol-2-il); Opcionalmente sustituido  $C_1-C_6$  alquil heteroarilo; Opcionalmente sustituido heteroaril alquilo  $C_1-C_6$ ;  $C_3-C_8$ -cicloalquilo opcionalmente sustituido como opcionalmente sustituido ciclohexilo (por ejemplo ciclohexilo); Opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; Opcionalmente sustituido alquil de  $C_3-C_8$ -cicloalquilo; opcionalmente sustituido alquil de  $C_3-C_8$ -cicloalquilo  $C_1-C_6$ ; Opcionalmente sustituidos  $C_1-C_6$  alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil- $C_1-C_6$  alquil;  $G_3$  es seleccionado de  $-(C_2) n-R_1$  y  $-(C_2) p-R_5$ ;  $R_1$  es seleccionado de  $-NR_2R_3$ ;  $-OR_4$ ; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido como pirrolidinil morfolinil opcionalmente

sustituido (por ejemplo 4-morfolin-4-ilor 4-bencil morfolinil-2-il), opcionalmente sustituido (por ejemplo 4-pirrolidin-1-il), opcionalmente sustituido piperidinilo (por ejemplo 4-fenil piperidin-1-il), opcionalmente sustituido dihidroindolil (por ejemplo 2,3-dihidro-1H-indol-1-il), opcionalmente sustituido piperaciniil (por ejemplo 3-metoxifenil-piperacini-1-il o 2-clorofenil piperacini-1-il o 3-clorofenil-piperacini-1-il o 4-piridin-2il piperacini-il);  $-CR_6R_7$ ; Opcionalmente sustituido acil -C(O)NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente de H; Opcionalmente sustituido alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como metilo; Opcionalmente sustituido alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; Opcionalmente sustituido C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniil; aril opcionalmente sustituido como fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo o 2-metoxifenil); opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril; Opcionalmente sustituido alquil aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como fenilo opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil tal como opcionalmente sustituido bencilo (por ejemplo bencilo o 3-fluorobencilo 2-clorobencil o 3-metoxibencil); Opcionalmente sustituido heteroarilo; Opcionalmente sustituido alquil heteroarilo; alquil sustituidos opcionalmente heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como opcionalmente sustituido piridin alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como metilo opcionalmente sustituidos piridin (por ejemplo metil 4-metilpiridin-2-il o piridin-3il); opcionalmente sustituido C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno aril; Opcionalmente sustituido arilo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; Opcionalmente sustituido alquenoil heteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; Opcionalmente sustituido heteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoil; Opcionalmente sustituido C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo; Opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; alquil sustituido opcionalmente C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo; Opcionalmente sustituido alquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituidos heterocicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil o NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> forma anillo seleccionado de heteroarilo opcionalmente sustituido y opcionalmente sustituido heterocicloalquilo tales como opcionalmente sustituido morfolin (morfolin-4-il o 4-morfolin-1-il), opcionalmente sustituido piperidina (por ejemplo 4-fenil piperidin-1-il), opcionalmente sustituido dihidroindolil (por ejemplo 2,3-dihidro-1H-indol-1-il), opcionalmente sustituido piperaciniil (por ejemplo oxifenil 3-met piperacini-1-il o 2-clorofenil piperacini-1-il o 3-clorofenil piperacini-1-il); R<sub>4</sub> se selecciona de H; opcionalmente sustituido alquil alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; Opcionalmente sustituido alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como metilo opcionalmente sustituido (por ejemplo metil); Opcionalmente sustituido alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; Opcionalmente sustituido alquiniil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; Opcionalmente sustituido arilo tal como opcionalmente sustituido naftalenil fenilo (por ejemplo fenilo o 4-fluorofenil o 4-clorofenil o 3-clorofenil 3-metoxifenil fenil amino or 3-dimetil), opcionalmente sustituido (por ejemplo 4-naftalen-il); Opcionalmente sustituido alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo; Opcionalmente sustituido alquil aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como fenilo opcionalmente sustituido opcionalmente sustituido tales como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido bencilo (por ejemplo bencilo o 2.2.2, trifluoro-1-fenil metil o 3-metoxi bencilico o 4-metoxi bencilor 2-clorobencil o 4-clorobencil o 3-dimetilamino metil bencilo o difenil), tales como fenil etil opcionalmente sustituido (por ejemplo etil 4-clorofenil); Opcionalmente sustituido heteroarilo; Opcionalmente sustituido alquil heteroarilo; Opcionalmente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido heteroarilo tales como opcionalmente sustituido piridin alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido piridin metilo (por ejemplo metil piridina-3il); Opcionalmente sustituido C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno aril; Opcionalmente sustituido arilo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alquenoil heteroarilo; Opcionalmente sustituido heteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoil; Opcionalmente sustituido C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; alquil sustituido opcionalmente C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo; Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo; Opcionalmente sustituidos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heterocicloalquilo y alquil sustituidos opcionalmente heterocicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>5</sub> es seleccionado alcoxi opcionalmente sustituido; Opcionalmente sustituido alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; opcionalmente sustituido metilo; Opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril; Opcionalmente sustituido alquil heteroarilo; Opcionalmente sustituido C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alquenoil aril; Opcionalmente sustituido C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoil heteroarilo; alquil sustituido opcionalmente C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo; Alquilo opcionalmente sustituido C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; Opcionalmente sustituidos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heterocicloalquilo y opcionalmente alquil sustituido heterocicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de opcionalmente sustituidos alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; alquiniil opcionalmente sustituido C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; aril opcionalmente sustituido tal como opcionalmente sustituido fenilo (por ejemplo 3-metoxi fenil); opcionalmente sustituidos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril; Opcionalmente sustituido aril alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; Opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido alquil heteroarilo; Opcionalmente sustituido heteroaril alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; Opcionalmente sustituido C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoil aril; opcionalmente sustituido aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoil; Opcionalmente sustituido C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoil heteroarilo; Opcionalmente sustituido alquenoil heteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; Opcionalmente sustituido C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo; Opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; Opcionalmente sustituido alquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo; Opcionalmente sustituido alquil de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; Opcionalmente sustituidos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heterociclo alquilo y opcionalmente sustituido alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo o  $-CR^6R^7$  formando un anillo opcionalmente sustituidos seleccionado de opcionalmente sustituido heteroarilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido y opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; n es un entero seleccionado de 0 a 5; p es un número entero seleccionado de 3 a 5; G<sub>4</sub> se selecciona de H; Opcionalmente sustituido acil; Opcionalmente sustituido acil aminoácidos (por ejemplo 4-fluorofenoxiacetamida); Opcionalmente sustituido alquil acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por ejemplo N-(metil piridin-2-il) acetamida o (4-metilpiperacini-1-il)-4-oxobutil) o (4-metilpiperacini-1-il)-4-oxobutil o 2-morfolin-4-il-2-oxoetil o (4-bencil piperacini-1-il)-2-oxoetil) o N, N-dimetiltriptamina; aminoalquil opcionalmente sustituido (por ejemplo 3-(dietilamino) propilo o etilo acetamida o bencilo metilamino metilo); Opcionalmente sustituidos alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tales como opcionalmente sustituido pentilo (por ejemplo isopentilo) o metilo opcionalmente sustituido (por ejemplo metilo) u opcionalmente sustituido heteroalquilo tales como alquil sustituidos opcionalmente alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como opcionalmente sustituidos metoxi (por ejemplo, 2-metoxietilo o 3-metoxi propilo), opcionalmente sustituido etoxi (por ejemplo 3-etoxipropil); opcionalmente sustituido alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; alquiniil opcionalmente sustituido C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; Opcionalmente sustituido aril; Opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril; Alquilo arilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituidos como metil fenil opcionalmente sustituidos (por ejemplo metilo del ácido benzoico o bencilo o 2-morfolinil-4il-bencilor 2-morfolinil-4ilmetil-bencilo o bencilo (4-metilpiperacini-1-il) metilo o 3,5-dimetiloxibencil o 3-fenoxibencilor 4-metoxibencil o 2-metoxi bencilico o 3-metoxi bencilo o metilo de acetamida de 4-clorobencil o metil fenil) u opcionalmente sustituidos fenil etilo (por ejemplo 2-fenil etilo, etil 4-metoxifenil o etilo 3-metoxi fenil o etilo 4-hidroxifenil); Opcionalmente sustituido heteroarilo; Opcionalmente sustituido heteroaril alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquil sustituidos opcionalmente heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como

opcionalmente sustituido tiofenil alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como opcionalmente sustituido tiofenil metilo (metil tiofen-2-il o 2-metil-1,3-tiazol-4-il) u opcionalmente sustituido imidazolil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil opcionalmente sustituido imidazolil etilo (por ejemplo etil-imidazol-4-il) o alquil sustituidos opcionalmente indolil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como opcionalmente sustituido indolil etilo (por ejemplo, etil indol-3-il) o alquil sustituidos opcionalmente furanil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido furanil metilo (por ejemplo metil furano-2-il) o alquil sustituidos opcionalmente benzodioxolil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como opcionalmente sustituido benzodioxolil metilo (por ejemplo 1, 3-benzodioxol-5-il metilo) o alquil sustituidos opcionalmente piridinil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como opcionalmente sustituido piridinil metilo (por ejemplo, metil piridina-3-il o metil-piridin-2-il o 6-morfolin-4ilpiridin-2il) metil), opcionalmente sustituido piridinil etilo (por ejemplo 2-piridin-2-iletíl) u opcionalmente sustituido alquil oxadiazolil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como oxadiazolil opcionalmente sustituido metilo (por ejemplo 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5il de metilo), o alquil sustituidos opcionalmente piracinil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como opcionalmente sustituido piracinil metilo (por ejemplo metil-piracin-2-il) o alquil sustituidos opcionalmente compuestos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como opcionalmente sustituido pirazolil metilo (por ejemplo 1-metil pirazol-3-il metilo); Opcionalmente sustituido C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil aril; Opcionalmente sustituido alquenil arilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; Opcionalmente sustituido arilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquil como alquil fenilo opcionalmente sustituidos C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> (por ejemplo 3-fenilprop-2-in-il); Opcionalmente sustituido C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil heteroarilo; Opcionalmente sustituidos heteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alquenilo; opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo; Opcionalmente sustituido heterocicloalquilo tales como opcionalmente sustituido morfolinil (por ejemplo 5-morfolin-4-il) u opcionalmente sustituidos piperacinil (por ejemplo 4-metil piperacinil) o piperidin piperidinilo opcionalmente substituido (por ejemplo 4-metilbencil)-4-il); Opcionalmente sustituido alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo; alquil sustituido opcionalmente C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como alquil sustituidos opcionalmente ciclohexilo- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por ejemplo ciclohexilo metilo); Opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heterocicloalquilo y alquil sustituidos opcionalmente heterocicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como alquil sustituidos opcionalmente morfolinil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como opcionalmente sustituidos morfolinil propilo (por ejemplo 3-(morfolin-4-il) propilo o 3-morfolin-4-il-3-fenilpropil), opcionalmente sustituido morfolinil etilo (2-morfolin-4-iletíl o 2-morfolin-4il-2-Feniletíl), opcionalmente sustituido morfolinil metilo (por ejemplo 4-metilmorfolin-2-il); u opcionalmente sustituido piperacinil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil como opcionalmente sustituidos piperacinil etilo (por ejemplo 2-(4-acetilpiperacin-1-il) etilo o 2-(4-hexanoil piperacin-1-il) etil) o alquil sustituidos opcionalmente pirrolidinil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como opcionalmente sustituido pirrolidinil propilo (por ejemplo 3-(2-oxopirrolidin-1-il) propilo) u opcionalmente sustituido alquil tetrahidrofuranil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como opcionalmente sustituido tetrahidrofuranil metilo (metil-por ejemplotetrahidrofuran-2-il) o alquil sustituidos opcionalmente tetrahidropiranil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como opcionalmente sustituido tetrahidropiraniletíl (por ejemplo 2-tetrahidro-2H-piran-2il etilo) u opcionalmente sustituido alquil piridinil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como opcionalmente sustituido piperidin metilo (por ejemplo piperidin-4-il metil, piperidin-3-il metil, metil-1-metilpiperidin-4-il, 1-terc-butíl-1-carboxilato piperidin-4-il metilo; G<sub>5</sub> es H; así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

### Composiciones

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 NADF oxidasa, como un trastorno o enfermedad cardiovascular, un trastorno o enfermedad respiratoria, una enfermedad o trastorno que afecta el metabolismo, un 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, angiogénesis, condiciones dependientes de angiogénesis y/o una enfermedad o trastornos del sistema gastrointestinal.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener uno o más derivados de piridina pirazolo 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.

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 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.

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 acuoso adecuado 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.

Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos, incluyendo, pero no limitándolos 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 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 definan en el capítulo 5 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 20<sup>th</sup> Edition, 2000, Merck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora aquí como referencia.

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, polietileno 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.

Las composiciones inyectables se basan normalmente en solución estéril salina inyectable o solución salina fosfato-tamponada 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 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 limitándolos a cremas, ungüentos, lociones, pastas, yeso medicinal, parche o membrana.

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 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 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 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 en los materiales incluidos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*

#### Modo de administración

Las composiciones de esta invención puede administrarse en cualquier forma, incluyendo pero no limitando a, por 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 piridina pirazolo según la invención son administrados por vía intravenosa o subcutánea.

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

La dosis administrada, como única o múltiples dosis, a un individuo, variará dependiendo de una diversidad 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.

### **Combinación**

5 Según una realización de la invención, los compuestos según la invención y las formulaciones farmacéuticas mismas pueden ser administrados solos o en combinación con un co-agente útil en el tratamiento del cáncer, tales como las sustancias utilizadas en la quimioterapia convencional, dirigidas contra tumores sólidos y para el control del establecimiento de metástasis o sustancias utilizadas en hormonoterapia o cualquier otra molécula que actúa  
10 mediante la activación de muerte celular programada por ejemplo por ejemplo un co-agente seleccionado de la categoría de fármacos que detienen la síntesis de bloques constructivos de molécula de pre ADN como el metotrexato (Abitrexate®), fluorouracilo (Aducil®), hidoxicarbamida (Hidrea®) y la mercaptopurina (Purinatol®). por ejemplo, un co-agente seleccionado de la categoría de drogas que dañan directamente el ADN en el núcleo la célula como la cisplatina (Platinol®) y los antibióticos - daunorrubicina (Cerubidina®), doxorubicina (Adriamycin®), y etoposide (VePesid ®) por ejemplo, un co-agente seleccionado de la categoría de drogas que efectúan la síntesis o  
15 la rotura de los husos mitóticos como Vinblastina (Velban®), Vincristina (Oncovin®) y Pacitaxel (Taxol®).

Según otra realización de la invención, los compuestos según la invención y las mismas formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en combinación con agentes dirigidos a proteínas de la superficie celular tales como un transferente de genes de cadena de receptores de citoquinas y la administración orientada al receptor de citotoxina.  
20

Según otra realización de la invención, los compuestos según la invención y las mismas formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en combinación con la terapia de radiación.  
25

La invención incluye la administración de un compuesto según la invención o de una misma formulación farmacéutica, donde el compuesto según la invención o la misma formulación farmacéutica es administrada a un individuo antes, simultáneamente o secuencialmente con otros regímenes terapéuticos o co-agentes usuales en el tratamiento de cánceres (por ejemplo varios regímenes de fármacos), en una cantidad terapéuticamente efectiva.  
30 Los compuestos según la invención o las mismas formulaciones farmacéuticas que son administradas simultáneamente con dichos co-agentes pueden ser administrados en la misma o en diferente composición(es) y por la misma o por diferentes ruta(s) de administración.

En otra realización particular, se contemplan los compuestos y métodos de la invención para la utilización en el tratamiento de los cánceres en los cuales la administración de un compuesto según la invención es típicamente realizada durante o después de la quimioterapia, hormonoterapia o radioterapia.  
35

En otra realización particular, se contemplan los compuestos y métodos de la invención para la utilización en el tratamiento de cánceres en el cual la administración de un compuesto según la invención es típicamente realizada después de un régimen de quimioterapia, hormonoterapia o radioterapia al tiempo en el cual el tejido del tumor estará intentando responder a la agresión tóxica mediante la inducción de angiogénesis para recuperar la provisión de un suministro de sangre y nutrientes al tejido del tumor.  
40

En otra realización, la administración de un compuesto según la invención se lleva a cabo después de la cirugía por la cual se han eliminado tumores sólidos como una profilaxis contra las metástasis.  
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.

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

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

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

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

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

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.

15 En otra realización, los pacientes según la invención están sufriendo de angiogénesis o condición dependiente de la angiogénesis

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

20 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.

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

#### Utilización según la invención

30 En otra realización, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la Fórmula (I); así como las sales farmacéuticamente aceptables y un derivado farmacéuticamente activo de la misma para su utilización como un medicamento.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención, en donde  $G_2$  es seleccionado de arilo opcionalmente sustituido y opcionalmente sustituido heteroarilo.

35 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención, en donde  $G_2$  es opcionalmente sustituido alquilo  $C_1-C_6$ .

40 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención, en donde  $G_2$  es seleccionado de alquil aril opcionalmente sustituido  $C_1-C_6$  y opcionalmente sustituido alquil heteroarilo  $C_1-C_6$

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención, en donde  $G_3$  es  $-(CH_2)_n-R^1$  en donde  $R^1$  y  $n$  son como se describe en la descripción detallada.

45 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $G_3$  es  $-(CH_2)_p-R^5$ ;  $R^5$  y  $p$  son como se describe en la descripción detallada.

[0150] En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $G_3$  es  $-(CH_2)_n-R^1$ ;  $R^1$  es  $-NR^2R^3$ ;  $R^2$ ,  $R^3$  y  $n$  son como se describe en la descripción detallada.

50 En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $G_3$  es  $-(CH_2)_n-R^1$ ;  $R^1$  es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;  $n$  es como se describe en la descripción detallada.

55 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $G_3$  es  $-(CH_2)_n-R^1$ ;  $R^1$  es  $-OR^4$ ;  $R^4$  y  $n$  son como se describe en la descripción detallada.

60 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $G_3$  es  $-(CH_2)_n-R^1$ ;  $R^1$  es  $-OR^4$ ;  $R^4$  es seleccionado de arilo opcionalmente sustituido y opcionalmente sustituido heteroarilo;  $n$  es como se describe en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $G_3$  es  $-(CH_2)_n-R^1$ ;  $R^1$  es  $-OR^4$ ;  $R^4$  es opcionalmente sustituido alquilo  $C_1-C_6$ ;  $n$  es como se describe en la descripción detallada.

65

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $\mathbf{G}_3$  es  $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^1$ ;  $\text{R}^1$  es  $-\text{OR}^4$ ;  $\text{R}^4$  es seleccionado de alquil arilo opcionalmente sustituido  $\text{C}_1\text{-C}_6$  y opcionalmente sustituido heteroaril alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; n es como se describe en la descripción detallada.

- 5 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $\mathbf{G}_3$  es  $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^1$ ;  $\text{R}^1$  es  $-\text{NR}^2\text{R}^3$ ;  $\text{R}^2$  es opcionalmente sustituido alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ .

10 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $\mathbf{G}_3$  es  $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^1$ ;  $\text{R}^1$  es  $-\text{NR}^2\text{R}^3$ ;  $\text{R}^3$  es aril  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo opcionalmente sustituido;  $\text{R}^2$  y n son como se describe en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $\mathbf{G}_3$  es  $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^1$ ;  $\text{R}^1$  es  $-\text{CR}^6\text{R}^7$ ;  $\text{R}^6$  es H;  $\text{R}^7$  y n son como se describe en la descripción detallada.

- 15 En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $\mathbf{G}_3$  es  $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^1$ ;  $\text{R}^1$  es  $-\text{CR}^6\text{R}^7$ ;  $\text{R}^7$  es arilo opcionalmente sustituido;  $\text{R}^6$  y n son como se describe en la descripción detallada.

20 En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $\mathbf{G}_3$  es  $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^1$ ;  $\text{R}^1$  es  $-\text{CHR}^6\text{R}^7$ ;  $\text{CR}^6\text{R}^7$  forma un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de opcionalmente sustituido heteroarilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido y opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; n es como se describe en la descripción detallada

25 En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $\mathbf{G}_3$  es  $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^1$ ; n es 1;  $\text{R}^1$  es como se describe en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $\mathbf{G}_3$  es  $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^1$ ; n es 3;  $\text{R}^1$  es como se describe en la descripción detallada.

- 30 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $\mathbf{G}_3$  es  $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^1$ ; n es 1;  $\text{R}^1$  es  $-\text{NR}^2\text{R}^3$ ;  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son como se describe en la descripción detallada.

35 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $\mathbf{G}_3$  es  $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^1$ ; n es 3;  $\text{R}^1$  es  $-\text{NR}^2\text{R}^3$ ;  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son como se describe en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $\mathbf{G}_3$  es  $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^1$ ; n es 1;  $\text{R}^1$  es  $-\text{OR}^4$ ;  $\text{R}^4$  es como se describe en la descripción detallada.

- 40 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $\mathbf{G}_3$  es  $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^1$ ; n es 3;  $\text{R}^1$  es  $-\text{OR}^4$ ;  $\text{R}^4$  es como se describe en la descripción detallada.

En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $\mathbf{G}_3$  es  $-(\text{CH}_2)_p\text{-R}^5$ ; p es 4;  $\text{R}^5$  es como se describe en la descripción detallada.

- 45 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $\mathbf{G}_3$  es  $-(\text{CH}_2)_p\text{-R}^5$ ; p es 3;  $\text{R}^5$  es como se describe en la descripción detallada.

50 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $\mathbf{G}_3$  es  $-(\text{CH}_2)_p\text{-R}^5$ ; p es 3;  $\text{R}^5$  es alcoxi opcionalmente sustituido.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $\mathbf{G}_4$  se selecciona de opcionalmente sustituido alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; opcionalmente sustituidos alquenal  $\text{C}_1\text{-C}_6$  y opcionalmente sustituido  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquil.

- 55 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $\mathbf{G}_4$  se selecciona de opcionalmente sustituidos opcionalmente sustituido aril  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquil y sustituido heteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquil.

60 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $\mathbf{G}_4$  está opcionalmente sustituido opcionalmente sustituido  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo y opcionalmente sustituidos heterocicloalquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde  $\mathbf{G}_4$  es opcionalmente sustituido acilo.

65



En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde **G<sub>4</sub>** es opcionalmente sustituido amino acilo.

5 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde **G<sub>4</sub>** es opcionalmente sustituido acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde **G<sub>4</sub>** es opcionalmente sustituido amino alquilo.

10 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la invención en donde **G<sub>4</sub>** está opcionalmente sustituido alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.

15 En otra realización, la invención proporciona un uso de un derivado de la piridina pirazolo según la Fórmula (I) en donde **G<sub>1</sub>**, **G<sub>2</sub>**, **G<sub>3</sub>**, **G<sub>4</sub>** y **G<sub>5</sub>** son como se definen en la descripción detallada, así como sus sales farmacéuticamente aceptable y derivado farmacéuticamente activo del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición seleccionado de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades del riñón, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan al ojo y/o la lente o condiciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cáncer, trastornos alérgicos, traumatismos, choque hemorrágico, séptico y anafiláctico, trastornos del sistema gastrointestinal, angiogénesis, condiciones dependiente de la angiogénesis y otra enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADF oxidasa).

25 En otra realización, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo según la Fórmula (I) en donde **G<sub>1</sub>**, **G<sub>2</sub>**, **G<sub>3</sub>**, **G<sub>4</sub>** y **G<sub>5</sub>** son como se definen en la descripción detallada, así como sus sales farmacéuticamente aceptable y derivado farmacéuticamente activo para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición seleccionada de trastornos cardiovasculares, trastornos de la piel, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo óseo trastornos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades del riñón, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan a los ojos y/o la lente y/o condiciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cánceres, enfermedades alérgicas, traumatismos, choque séptico, hemorrágico y anafiláctico, trastornos del sistema gastrointestinal, angiogénesis, condiciones dependientes de la angiogénesis y otras enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleotide fosfato oxidasa (NADF oxidasa).

35 Los compuestos de la presente invención incluyen, en particular, los seleccionados del siguiente grupo:

5-bencil-2-(2-clorofenil)-4-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 5-bencil-2-(2-clorofenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-butil-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-[4-(benciloxi)fenil]-4-butil-5-(4-clorobencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 40 2-[4-(benciloxi)fenil]-4-butil-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-[4-(benciloxi)fenil]-4-butil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(furan-2-ilinatil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-metoxietilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 45 4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-piridin-2-iletal)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxibencil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[[bencil(metil)amino]metil]-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3-metoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-[4-(benciloxi) fenil]-4-butil-5-(2-metoxietilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3, 6(2H,5H)-diona;  
 50 2-[4-(benciloxi)fenil]-4-butil-5-(2-piridin-2-iletal)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(3-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 5-(4-clorobencil)-2-(3-clorofenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(3-clorofenil)-4-(3-metoxibencil)-5-(2-piridin-2-iletal)-1H-pirazolo [4,3-c], 6(2H,5H)-diona;  
 4-(3-metoxibencil)-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 55 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-bencil-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 2-bencil-5-(3-etoxipropil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona; y  
 2-(3-clorofenil)-4-(metoximetil)-5-(Piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona.

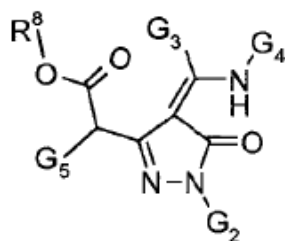
60 Los compuestos de la presente invención incluyen además en particular los seleccionados del siguiente grupo:

2-(3-clorofenil)-4-(metoximetil)-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-bencil-5-(3-etoxipropil)-4-[[3-fluorobencil(metil)amino]metil]-1H-pirazolo [4, 3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(3-clorofenil)-5-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 5-(4-clorobencil)-2-(3-clorofenil)-4-[[3-fluorobencil(metil)amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 65 2-(3-clorofenil)-4-(metoximetil)-5-(2-piridin-2-iletal)-piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 5-(4-clorobencil)-4-(metoximetil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3H-pirazolo[4,3-c], 6(2H,5H)-diona;

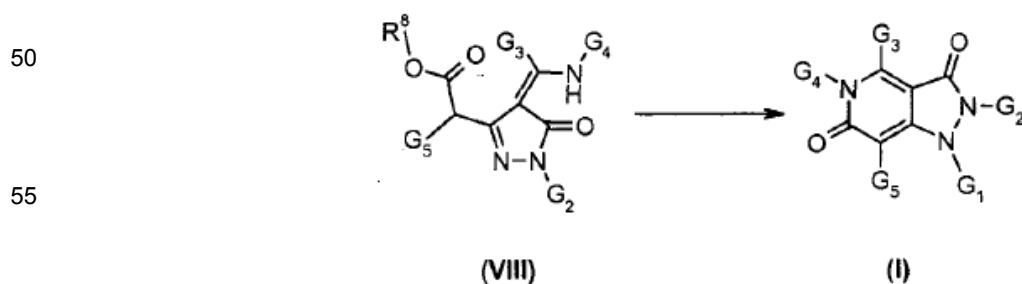
- 2-metil-4-(3-fenoxipropil)-5-(piridin-2-ilinatil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 2-bencil-5-(2-metoxietil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-bencil-4-[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil]-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(3-clorofenil)-4-[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil]-5-(2-piridin-2-iletel)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3, 6(2H,5H)-diona;  
 5 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-(metoximetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-piridin-2-iletel)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(furan-2-ilmetil)-4-(metoximetil)-1H-pirazolo[4,3-c] [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(3-clorofenil)-5-(2-piridin-2-iletel)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3, 6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(metoximetil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 10 2-bencil-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(3-clorofenil)-4-[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil]-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-[4-(Benciloxi)fenil]-5-(piridin-3-ilmetil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-(metoximetil)-2-metil-5-(2-piridin-2-iletel)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H5H)-diona;  
 2-(3-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 15 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3, 6(2H,5H)-diona;  
 2-bencil-5-(3-etoxipropil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-  
 3,6(2H,5H)-diona;  
 20 2-[4-(benciloxi)fenil]-5-(4-clorobencil)-4-[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3 piridina-  
 3,6(2H,5H)-diona;  
 2-[4-(benciloxi)fenil]-4-[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil]-5-(piridin-3-il 2H,5H)-diona;  
 2-[4-(benciloxi)fenil]-5-(4-clorobencil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c],6(2H,5H)-diona;  
 2-[4-(benciloxi)fenil]-5-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 25 5-(4-clorobencil)-2-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 N-[3-({2-[4-(benciloxi)fenil]-3,6-dioxo-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,6-tetraidro-5h-pirazolo[4,3-c]piridin-5-  
 il}metil)fenil]acetamida;  
 N-{3-[(2-[4-(Benciloxi)fenil]-4-[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil]-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo[4,3-  
 c]piridin-5-il)metil]fenil}acetamida;  
 30 2-(3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-metil-4-(fenoximetil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 35 2-(2,5-diclorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2,5-diclorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3, 6(2H,5H)-diona;  
 5-(4-clorobencil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 4-[(benciloxi)metil]-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 5-(2-metoxibencil)-2-metil-4-(3-fenoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 40 4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-[(6-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-[2-(tetraidro-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-(2-piridin-2-iletel)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 5-(3-metoxibencil)-2-metil-4-(3-fenoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 2-metil-4-(3-fenoxipropil)-5-(2-piridin-2-iletel)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 45 4-[(4-clorofenoxi)metil]-5-(3-metoxibencil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(benciloxi)metil]-5-(3-etoxipropil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 4-[(benciloxi)metil]-5-(3-metoxibencil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 4-[(4-clorofenoxi)metil]-5-(3-etoxipropil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3, 6(2H,5H)-diona;  
 50 4-[(benciloxi)metil]-2-metil-5-(2-piridin-2-iletel)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H, 5H)-diona;  
 N-[3-({4-[(benciloxi)metil]-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5h-pirazolo[4,3-c] piridin-5-il}) metil] fenil] acetamida;  
 N-[3-({4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il}metil) fenil]acetamida;  
 4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 55 2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5h)-diona;  
 4-[(benciloxi)metil]-2-metil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-  
 diona;  
 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 60 4-(4-bencilmorfolin-2-il)-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(2-piridin-2-iletel)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 65 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-piridin-2-iletel)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

- N-[(2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metil]fenil]acetamida
- 4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[metil(fenil)amino]metil]-5-(2-piridin-2-ilet)il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-[[metil(fenil)amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[metil(fenil)amino]metil]-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- tert-butil 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metil]piperidina-1-carboxilate;
- 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[3-(dietilamino)propil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona
- 4-[(Benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(Piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(3-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-5-metil-4-(3-fenoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
- 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(3-fluorobencil)(metil)amino]metil]-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(4-fenilpiperidin-1-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il)-N,Ndimetilacetamida;
- 2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(3-metoxibencil)oxi]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[3-[metil(fenil)amino]propil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[4-(4-metoxibencil)oxi]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(2-clorobencil)oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[3-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)propil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(naftalen-1-iloxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[[4-(4-clorobencil)oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[2-(4-clorofenil)etoksi]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[[bencil(metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(dimetilamino)fenoxi]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[[metil(piridin-2-ilmetil)amino]metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[[2-(2-clorobencil)oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[[2-(2-clorobencil)oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[[2-(2-clorobencil)oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietilo)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2 H, 5 H) - diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(3-fluorobencil)(metil)amino]metil]-5-(2-metoxietilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(3-metoxifenoxi)metil]-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[[3-(3-clorobencil)oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(3-dimetilamino)bencil]oxi]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[difenilmetoksi]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(3-metoxifenoxi)metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(3-metoxibencil)(metil)amino]metil]-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(3-fluorobencil)(metil)amino]metil]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[[2-(2-clorobencil)(metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[[2-(2-clorobencil)oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[[metil(piridin-3-ilmetil)amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[[2-(2-clorobencil)(metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(3-metoxibencil)(metil)amino]metil]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

- 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(metoxibencil)oxi]metil]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 5 2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietilo)-4-[[3-(metoxifenil)(metil)amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(metoxifenil)(metil)amino]metil]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[[2-(clorobencil)(metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(metoxibencil)oxi]metil]-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 10 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(metoxibencil)oxi]metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(metoxibencil)oxi]metil]-5-(2-metoxietilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(fluorobencil)(metil)amino]metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[[2-(clorobencil)(metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(metoxibencil)(metil)amino]metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 15 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(metoxifenoxi)metil]-5-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[4-(3-metoxifenil)piperacin-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(metoxifenil)(metil)amino]metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[4-(2-clorofenil)piperacin-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[4-(3-clorofenil)piperacin-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 20 4-[[2-(clorobencil)oxi]metil]-2-(2-metoxifenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[[2-(clorobencil)oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(metoxifenil)(metil)amino]metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-4-[[metil(piridin-2-ilmetil) amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 25 4-[[3-(metoxibencil)oxi]metil]-2-(2-metoxifenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[[3-(metoxibencil)oxi]metil]-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(metoxibencil)(metil)amino]metil]-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(Benciloxi)metil]-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 30 4-[(3-metoxifenoxi)metil]-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-4-[[metil(piridin-3-ilmetil)amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[[metil(piridin-2-ilmetil)amino]metil]-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 35 2-(2-metoxifenil)-4-[[4-(3-metoxifenil)piperacin-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-metoxifenil)-5-metil-4-[(4-piridin-2-ilpiperacin-1-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(4-piridin-2-ilpiperacin-1-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[[2-(clorobencil)oxi]metil]-2-(2-metoxifenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-metoxifenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 40 2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-4-[[piridin-3-ilmetoxi] metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3, 6(2H,5H)-diona;
- y
- 2-(2-clorofenil)-5-(Piracin-2-ilmetil)-4-[(piridin-3-ilmetoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]Piridina-3,6(2H,5h)-diona.



45 En otra realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto según la Formula (I), que comprende la etapa del ciclización de un compuesto de la Fórmula (VIII) en presencia de una base:



en donde  $G_1$  es H;  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  y  $G_5$  tal como se defina en la descripción detallada;  $R^8$  es un alquilo  $C_1$ - $C_6$  tal como metilo, etilo, propilo, alcohol isopropílico o butilo.

5 En una realización particular, se contemplan los compuestos y métodos de la invención para el uso en el tratamiento de un tejido tumoral de un paciente con un tumor, un tumor sólido, una metástasis, un cáncer, un melanoma, un cáncer de piel, un cáncer de peco, un hemangioma o angiofibroma y cáncer similar y para inhibir la angiogénesis es angiogénesis del tejido tumoral donde existe neo vascularización de un tejido tumoral. Los tejidos del tumor sólido típico tratables por los actuales compuestos y métodos incluyen, pero no se limitan a, los tumores de piel, melanoma, pulmón, páncreas, mama, colon, laringe, ovario, próstata, colon, cabeza, cuello, testicular, linfoide, 10 médula ósea, hueso, sarcoma renal, glándulas sudoríparas y tejidos similares. Otros ejemplos de cánceres tratados son glioblastomas.

15 En otra realización particular, se contemplan los compuestos y métodos de la invención para uso en el tratamiento de un tejido inflamado y para inhibir la angiogénesis es tejido inflamado angiogénesis donde existe neovascularization de tejido inflamado. En este caso, el compuesto y el método según la invención contempla la inhibición de la angiogénesis en tejidos artríticos, como por ejemplo en un paciente con reumatismo articular crónico, en los tejidos inflamados inmunes o no inmunes, en el tejido psoriásico y similares.

20 En realizaciones, la invención contempla la inhibición de la angiogénesis en un tejido. El grado de angiogénesis en un tejido y por lo tanto el grado de inhibición mediante los métodos actuales, puede ser evaluado por una variedad de métodos, tal como los que se describen en este documento.

25 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado de piridina pirazolo según la Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente del mismo.

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

30 Los compuestos según la presente invención incluyen un compuesto según la Fórmula (I), sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros y diastereoisómeros y sus formas racemato, así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los derivados ejemplificados en esta invención se pueden preparar con materias primas disponibles de manera inmediata utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. Debe tenerse en cuenta que en donde se den condiciones experimentales típicas o preferentes (es decir, temperatura de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes etc.), otras 35 condiciones experimentales pueden usarse también a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de la reacción pueden variar con los reactivos o solventes específicos utilizados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por la persona experta en la Técnica, utilizando procedimientos rutinario de optimización.

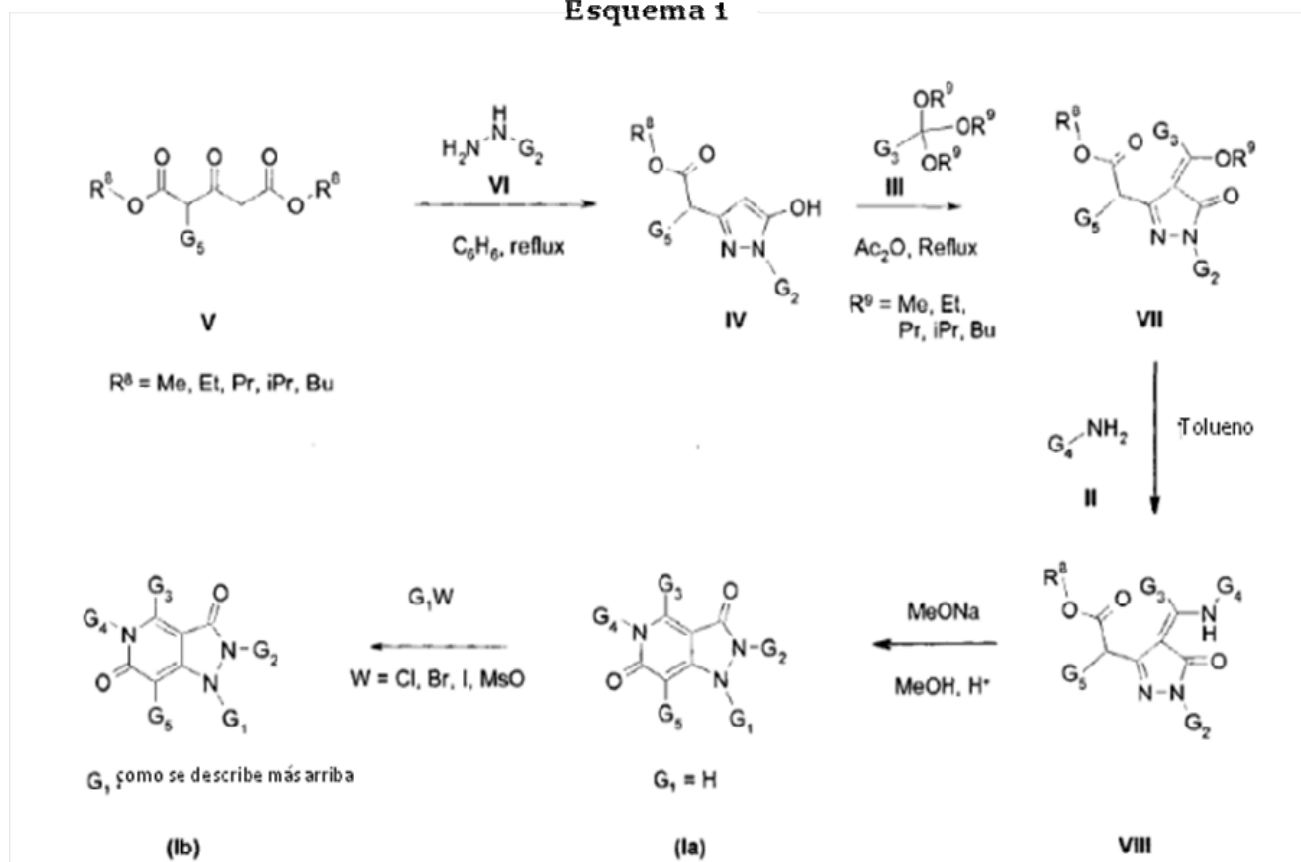
40 Las referencias citadas en este documento están incorporadas como referencia en su integridad. La presente invención no tiene un alcance limitado por las realizaciones específicas descritas en este documento, que se pretende que sean únicamente ilustraciones de aspectos individuales de la invención y otros métodos y componentes funcionalmente equivalentes están dentro del alcance de la invención. En efecto, diversas modificaciones de la invención, además de aquellas que se muestran y describen en este documento se convertirán en aparentes a aquellos expertos en especializado en Técnica gracias a la descripción que antecede y a los dibujos 45 que la acompañan. Está previsto que dichas modificaciones caigan dentro del ámbito de las reivindicaciones anexas.

La invención que se describe, en los siguientes ejemplos, se presenta a modo de ilustración y no de limitación.

#### **Síntesis de los compuestos de la invención:**

50 Los derivados noveles según la Fórmula (I) se pueden preparar de materiales disponibles de partida utilizando los métodos generales y los procedimientos siguientes. Debe considerarse que en donde sean dadas condiciones experimentales típicas o preferentes (es decir, temperatura de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes etc.), otras condiciones experimentales puedan ser también utilizadas a menos que se indique lo contrario. Las 55 condiciones óptimas de la reacción pueden variar con los reactivos o solventes específicos utilizados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por la persona experta en la Técnica, utilizando procedimientos rutinario de optimización. El enfoque sintético general empleado para la obtención de los compuestos de la Fórmula (I) se representa en el Esquema 1 de más abajo.

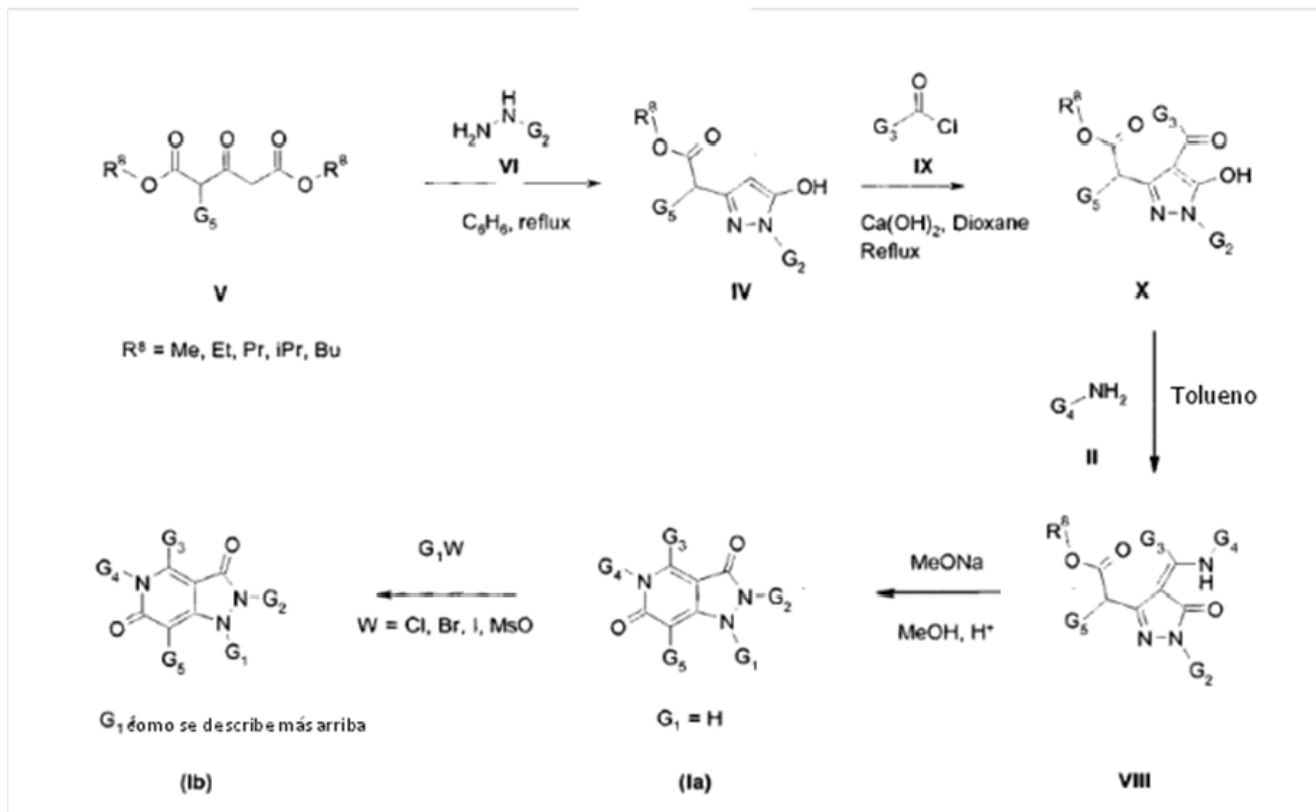
## Esquema 1



Los derivados de piridina pirazolo según la Fórmula (I), por el que los sustituyentes  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  y  $G_5$  son como se definan más arriba, pueden ser preparados en cuatro o cinco etapas químicas, desde hechos a la medida o derivados sustituyentes de hidracina comercialmente disponibles según la Fórmula (VI), derivados de dicarboxilato acetona según la Fórmula (V), derivados primarios aminos según la Fórmula (II) y orto trialquilo ésteres derivados según la Fórmula (III), siguiendo el protocolo de síntesis que 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 defina como más arriba se indica se hizo reaccionar con derivados de dicarboxilato acetona según la Fórmula (V) en donde  $G_5$  y  $R^8$  se definan como se indica más arriba, en condiciones neutras y bajo de reflujo en un solvente adecuado como el benceno, tolueno u otros disolventes no reactivos durante un tiempo dependiente de la reactividad intrínseca de compuestos según la Fórmula (VI) para proporcionar los correspondientes derivados 4-sustituido 2-hidroxilo pirazolo según la Fórmula (IV). Los compuestos intermedios según la Fórmula (IV) se hicieron entonces reaccionar con derivados orto trialquil ésteres según la Fórmula (III) donde  $G_3$  y  $R^9$  se definan como más arriba se indica, para permitir la formación de un intermedio de Fórmula (VII) en presencia de ácido acético y bajo condiciones de reflujo. Los compuestos intermedios de Fórmula (VII) son aun más tratados con derivados amina primarios según la Fórmula (II) en la cual  $G_4$  es como se defina anteriormente, en disolventes como tolueno o benceno bajo condiciones de reflujo, para obtener los compuestos intermedios de Fórmula (VIII). Los derivados de pirazolo según la Fórmula (Ia), es decir de la Fórmula (I) en donde  $G_1$  es H, son aislados después de ciclación de compuestos intermedios de Fórmula (VIII), preferiblemente in solventes práticos en presencia de una base tal como metanolato de sodio, isopropanolato de sodio o similares, usando condiciones normales de reflujo bien conocidas por la persona experta en la Técnica como se muestra en el Esquema 1.

En un paso posterior, los derivados de piridina pirazolo de la Fórmula (Ia) fueron tratados con un agente alquilante tal como alquil cloruros, bromuros, yoduros o mesilatos, en la cual  $G_1$  se defina como más arriba, en presencia de una adecuada base, por ejemplo trietilamina, hidruro de sodio o carbonato de potasio como una base en un solvente adecuado, por ejemplo N, N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, mediante método térmico tradicional o utilizando tecnología de microondas. Alternativamente, los derivados de piridina pirazolo de la Fórmula (Ia) fueron tratados con anhídridos, cloruros de acilo o ácidos carboxílicos en presencia de un reagentes acoplantes, en donde  $G_1$  se defina como más arriba, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, trietilamina, acetato de sodio en un solvente adecuado, por ejemplo, N, N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, diclorometano mediante método térmico tradicional o utilizando tecnología de microondas. Tras este proceso, los derivados de piridina pirazolo según la Fórmula (Ib) son aislados utilizando condiciones normales bien conocidas por la persona experta en la Técnica, tal como se muestra en el Esquema 1.

## Esquema 2

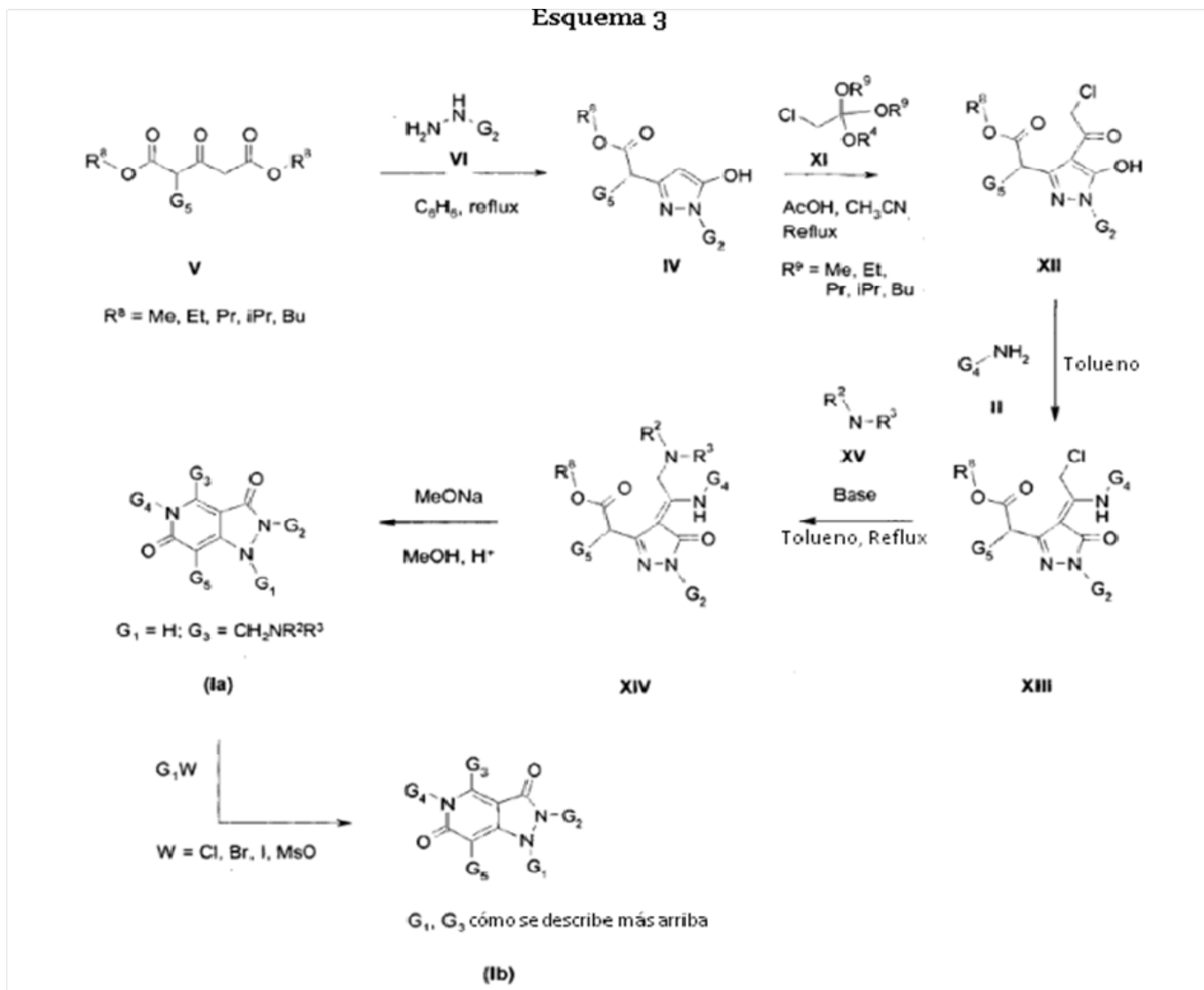


Los derivados de pirazolo piridina según la Fórmula (I), por el que los sustituyentes  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  y  $G_5$  son como se definan más arriba, pueden ser preparados en cuatro o cinco etapas químicas, desde hechos a la medida o derivados sustituyentes de hidracina comercialmente disponibles según la Fórmula (VI), derivados de dicarboxilato acetona según la Fórmula (V), derivados primarios aminos según la Fórmula (II) y derivados de cloruro de acilo según Fórmula (IX) siguiendo el protocolo de síntesis que se indica en el esquema 2 de más arriba. En un método más específico, un derivado de la hidracina según la Fórmula (VI) en donde  $G_2$  se defina como más arriba se indica se hizo reaccionar con derivados de dicarboxilato acetona según la Fórmula (V) en donde  $G_5$  y  $R^8$  se definan como se indica más arriba, en condiciones neutrales y bajo de reflujo en un solvente adecuado como el benceno, tolueno u otros disolventes no reactivos durante un tiempo dependiente de la reactividad intrínseca de compuestos según la Fórmula (VI) para proporcionar los correspondientes derivados 4-sustituido 2-hidroxilo pirazolo según la Fórmula (IV). Los compuestos intermedios según la Fórmula (IV) aún se hicieron reaccionar con derivados de cloruro de acilo según la Fórmula (IX), en donde  $G_3$  definido como se indica más arriba para permitir la formación de un intermedio de la Fórmula (X) en presencia de hidróxido de calcio y bajo condiciones de reflujo. Los compuestos intermedios de la Fórmula (X) son entonces tratados con derivados de amina primaria según la Fórmula (II) en la cual  $G_4$  se defina como se indica más arriba, en disolventes como tolueno o benceno bajo condiciones de reflujo, para obtener los compuestos intermedios de la Fórmula (VIII). Los derivados de pirazolo según la Fórmula (Ia), es decir, de la Fórmula (I) en donde  $G_1$  es H, son aislados después de la ciclización de compuestos intermedios de Fórmula (VIII), preferiblemente en solventes próticos en presencia de base tal como metanolato de sodio, isopropanolato de sodio o similares, utilizando condiciones normales de reflujo bien conocido por la persona experta en la Técnica como se muestra en el Esquema 2.

En un paso posterior, los derivados la piridina pirazolo de la Fórmula (Ia) fueron tratados con un agente alquilante tal como cloruros de alquilo, bromuros, yoduros o mesilatos, en donde  $G_1$  se defina como se indica más arriba, en presencia de una adecuada base, por ejemplo trietilamina, hidruro de sodio o carbonato de potasio como una base en un solvente adecuado, por ejemplo N, N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, método térmico tradicional o utilizando tecnología de microondas. Alternativamente, los derivados de piridina pirazolo de la Fórmula (Ia) fueron tratados con anhídridos, cloruros de acilo y ácidos carboxílicos, en presencia de un reagente acoplante, en donde  $G_1$  se defina como más arriba se indica, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, Trietilamina, acetato de sodio en un solvente adecuado, por ejemplo, N, N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, diclorometano mediante método térmico tradicional o utilizando tecnología de microondas. A raíz de este proceso son aislados los derivados de piridina pirazolo según la Fórmula (Ib), utilizando condiciones normales bien conocidas por la persona experta en la Técnica como se muestra en el Esquema 2.

Estas reacciones pueden realizarse en solventes como el metanol, etanol, isopropanol u otro solvente no reactivo a temperatura ambiente durante un tiempo dependiente de la reactividad intrínseca de los compuestos según la Fórmula (VIII), pero usualmente requiere métodos de calentamiento térmico tradicional o microondas, utilizando condiciones estándar bien conocidas por la persona experta en la Técnica como se muestra en los Esquemas 1 ó 2, de más arriba.

5





aminas secundarias ( $R^2$  y  $R^3$  son definidos como más arriba se indica) según la Fórmula (XV), en donde  $G_3$  se defina como se indica más arriba, en solventes como el tolueno o benceno a temperatura ambiente, para obtener los compuestos intermedios de la Fórmula (XIV). Los derivados de pirazolo según la Fórmula (Ia), es decir, de la Fórmula (I) en donde  $G_1$  es H, son aislados después de ciclización de compuestos intermedios de la Fórmula (XIV), preferiblemente en solventes práticos en presencia de una base como metanolato de sodio, isopropanolato de sodio o similares, utilizando condiciones estándar de reflujo bien conocidas por la persona experta en la Técnica 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 defina 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. Alternativamente, los derivados de piridina pirazolo de Fórmula (Ia) fueron tratados con anhídridos, cloruros de acilo o ácidos carboxílicos en presencia de un reactivos de acoplamiento, en donde  $G_1$  se defina como antes se indica, en presencia de una adecuada base, por ejemplo, Trietilamina, acetato de sodio en un solvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, diclorometano mediante método térmico tradicional o utilizando la tecnología de microondas. Siguiendo este proceso son aislados los derivados de piridina pirazolo según la Fórmula (Ib), utilizando condiciones estándar bien conocidas por la persona experta en la Técnica como se muestra en el Esquema 3.

**Las abreviaturas siguientes se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:**

**Å** (Angström), **Ac<sub>2</sub>O** (anhídrido acético), **eq.** (equivalente), **min** (minuto), **h** (hora), **g** (gramo), **MHz** (megahercios), **mL** (mililitros), **mm** (milímetros), **mmol** (milimol), **mM** (milimolar), **ng** (nanogramo), **nm** (nanómetros), **rt** (temperatura ambiente), **BLM** (Bleomicina), **BSA** (albúmina de suero bovino), **DCF** (2,7-diclorodihidrofluoresceína), **DCM** (diclorometano), **DIPEA** (di-diisopropil etilamina), **DMSO** (dimetil sulfóxido), **DMF** (N,N-Dimetilformamida), **DAPI** (4,6 Diamidino-2-fenilindol), **DPI** (difeníl-iodonio), **cHex** (ciclohexano), **EDTA** (ácido etilendiaminotetraacético), **EGF** (Factor de crecimiento epidérmico), **EtOAc** (acetato de etilo), **FC** (cromatografía Flash en gel de sílice), **HBSS** (solución salina tamponada de Hank), **HPLC** (cromatografía líquida de alto rendimiento), **H<sub>2</sub>DCF-DA** (2',7'-diclorodihidrofluoresceína diacetato), **MEM** (2-metoxietoximetilo), **MS** (espectrometría de masas), **NBT** (nitroazul de tetrazolio), **NADF** (Nicotinamida adenina dinucleotide difosfato forma reducida), **RMN** (resonancia magnética nuclear), **PBS** (fosfato tampón salino), **PetEter** (éter de petróleo), **TEA** (trietil amina) **TFA** (ácido trifluoroacético), **TGF-β** (Factor de crecimiento tumoral beta), **TF** (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 Teodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Syntesis ", Wiley Interscience, 3rd Edition 1999.

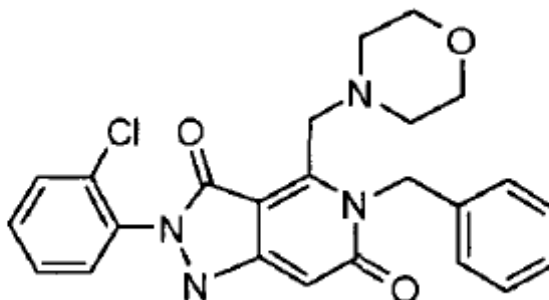
Los compuestos de esta invención pueden aislarse en asociación con las moléculas del solvente por cristalización de evaporación de un solvente apropiado. Las sales de ácido farmacéuticamente aceptables añadidas de los compuestos de Fórmula (I), que contienen un centro básico, pueden ser preparadas de 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 presente invención será ilustrada mediante algunos ejemplos, que no deben ser visto como limitantes del alcance de la invención

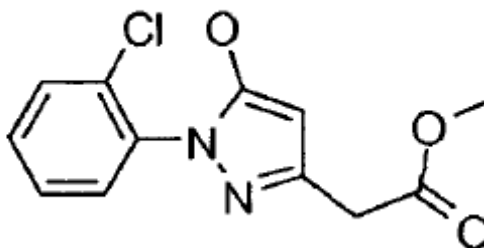
Los datos HPLC, RMN y MS proporcionados en los ejemplos que se describen a continuación se obtienen como sigue: HPLC: Columna Simmetry de Waters CS8 50 x 4,6 mm, Condiciones: MeCN/H<sub>2</sub>O, 5 a 100% (8 min), plot máximo 230-400 nm; Espectro de masas: PE-SCIEX API 150 EX (APCI y ESI), espectro LC/MS: Waters ZMD (ES); <sup>1</sup>H-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  $\mu\text{m}$  60Å, 40 x 30 mm (hasta 100 mg) o con XTerra® Prep MS C8, 10  $\mu\text{m}$ , 50 x 300 mm (hasta 1 g). Todas las purificaciones se realizan con un gradiente de MeCN/H<sub>2</sub>O 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 60F<sub>254</sub>. Las purificaciones por cromatografía flash se realizan en soporte de SiO<sub>2</sub>, utilizando ciclohexano/EtOAc o mezclas de DCM/MeOH como eluyentes.

**Ejemplo 1: Formación de 5-bencil-2-(2-clorofenil)-4-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H, 5H)-diona (1) (Compuesto la, Esquema 3)**

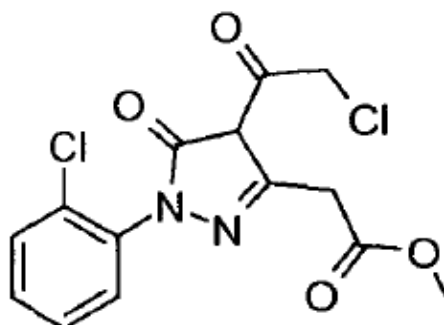


10 a) metil [1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il] acetato (Compuesto de la Formula (IV), Esquema 3).



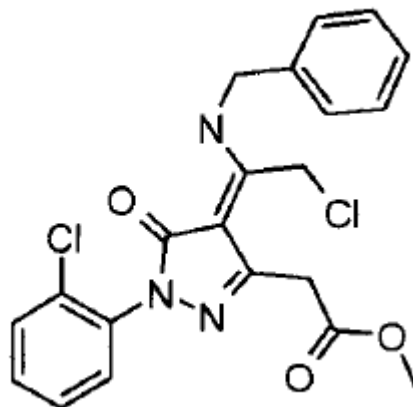
15 A una suspensión de 2-clorofenilhidracina (1,82 g, 10,16 mmol, 1 equiv.) en tolueno anhidro (50 ml) se añadió sucesivamente diisopropiletilamina (2,1 ml, 12,19 mmol, 1,2 equiv.) y dimetil 3-oxopentanoato (1,77 g, 10,16 mmol, 1 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 130-140°C usando un aparato Dean-Stark (se permitió destilar algo de tolueno húmedo). Después de 2 h, el intermedio hidrazona pudo formarse limpiamente. Entonces fue agregada diisopropiletilamina adicional (2,1 ml, 12,19 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 140°C durante 46 h usando sistema Dean-Stark. La mayoría de la restante hidrazona puede eliminarse mediante lavados de la mezcla cruda con tolueno. El aceite marrón resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO<sub>2</sub>. Se obtuvo 1,65 g de puro metil [1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il]acetato como un sólido amarillento. El rendimiento fue del 61%. MS (ESI<sup>+</sup>): 267,8; MS (ESI<sup>-</sup>): 265,6.

25 b) metil[4-(cloroacetil)-1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de la Fórmula (XII), Esquema 3).



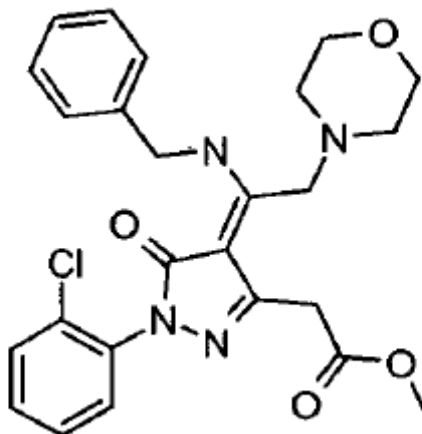
La mezcla de los anteriores obtenidos metil [1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il] acetato (Compuesto de la Fórmula (IV), 0,60 g), fue suspendido en acetonitrilo (5 mL) y ácido acético glacial (14 mg, 0,1 equiv.) y MeC (OEt)<sub>3</sub> (1,33 g) bajo nitrógeno, se calentó a 70°C durante 45-60 minutos. La roja solución resultante se concentró en vacío para conseguir un jarabe rojo que fue lavado con ciclohexano y luego secado en vacío. Debido a su relativa inestabilidad, no se realizó más purificación de metil[4-(cloroacetil)-1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il]acetato (rendimiento cuantitativo 0,77 g). MS (ESI<sup>+</sup>): 344,3; MS(ESI<sup>-</sup>): 342,2.

**c) metil[(4Z)-4-[1-(bencilamino)-2-cloroetilideno]-1-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de la Fórmula (XIII), Esquema 3).**



La mezcla de los anteriores obtenidos metil[4-(cloroacetil)-1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de la fórmula (XII), 0,77 g) y bencilamina (0,218 mg, 0,9 EQ.) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno en tolueno (3 mL) durante 0,5 h. El solvente fue eliminado en vacío. El residuo resultante se demostró que era puro metil[(4Z)-4-[1-(bencilamino)-2-cloroetilideno]-1-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (0,97 g). Rendimiento del 98%. MS (ESI<sup>+</sup>): 433,4; MS(ESI<sup>-</sup>): 431,3.

**d) metil[(4Z)-4-[1-(bencilamino)-2-morfolin-4-iletildene]-1-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de Fórmula (XIV), Esquema 3).**



La mezcla de los anteriores obtenidos 4Z)-4-[1-(bencilamino)-2-cloroetilideno]-1-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de Fórmula (XIII), 0,32 g), morfolina (1 eq.) y DIPEA (1 eq.) se agitó a temperatura ambiente en tolueno (3 mL) bajo nitrógeno durante 0,5 h a 90° C. Fueron añadidos 0,5 eq., adicionales de morfolina para ayudar a la reacción a la terminación. El solvente fue retirado en vacío. El marrón residuo resultante se comprobó que era puro metil[(4Z)-4-[1-(bencilamino)-2-morfolin-4-iletildene]-1-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (0,37 g). Rendimiento del 98%. MS (ESI<sup>+</sup>): 483,9; MS (ESI<sup>-</sup>): 481,8.

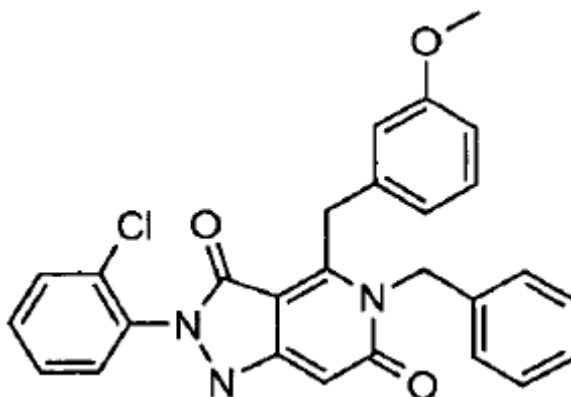
**e) 5-bencil-2-(2-clorofenil)-4-(morfolin-4-iletil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H, 5H)-diona (Compuesto de la Fórmula (Ia), Esquema 3)**

Una solución isopropanólica de *i*-PrONa, obtenida mediante la disolución de sodio (0,017 g, 0,75 mmol, 2 equiv) en *i*-PrOH (2 ml), fue tratada con metil [(4Z)-4-[1-(bencilamino)-2-morfolin-4-iletildene]-1-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de la Fórmula (XIV) (170 mg, 0,75 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, luego fue enfriada y neutralizada a pH 6 mediante la adición de 1 M de

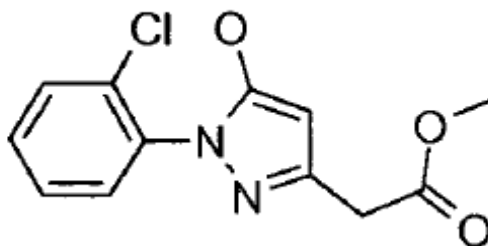
solución de HCl. La *i*-PrOH se removió en vacío y el crudo se purificó por cromatografía flash para producir 9 mg de producto puro 5-bencil-2-(2-clorofenil)-4-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona. El rendimiento fue del 12%. <sup>1</sup>HNMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,37-2,41 (m, 4H); 3,94-4,00 (m, 2H); 5,52-5,55 (m, 2H), 5,84 (s, 1H); 7,07-7,09 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H); 7,30-7,33 (m, 2H); 7,48-7,51 (m, 2H); 7,59-7,61 (m, 1H); 7,63-7,67 (m, 1H). MS (ESI<sup>+</sup>): 451,9; MS (ESI<sup>-</sup>): 449,7.

5

**Ejemplo 2: 5-bencil-2-(2-clorofenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H, 5H)-diona (2)**  
(Compuesto la, Esquema 2)



10 a) metil [1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il] acetato (Compuesto de Formula (IV), Esquema 2).

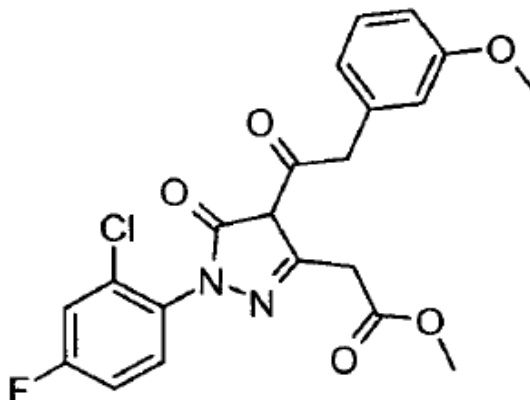


15

A una suspensión de 2-clorofenilhidracina (1,82 g, 10,16 mmol, 1 equiv.) en tolueno anhidro (50 ml) se añadió sucesivamente diisopropiletilamina (2,1 ml, 12,19 mmol, 1,2 equiv.) y dimetil 3-oxopentanoato (1,77 g, 10,16 mmol, 1 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 130-140°C usando un aparato Dean-Stark (se permitió que algo de tolueno húmedo se destilara). Después de 2 h, se formó limpiamente el intermedio hidrazona. Se añadió entonces diisopropiletilamina adicional (2,1 ml, 12,19 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 140°C durante 46 h usando el sistema Dean-Stark. La mayoría de la restante hidrazona pudo eliminarse por lavados de la mezcla cruda con tolueno. El resultante aceite marrón se purificó mediante cromatografía flash sobre SiO<sub>2</sub>. Fue obtenido como un sólido amarillento 1,65 g de puro metil [1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il] acetato. El rendimiento fue del 61% de. MS (ESI<sup>+</sup>): 267,8; MS(ESI<sup>-</sup>): 265,6.

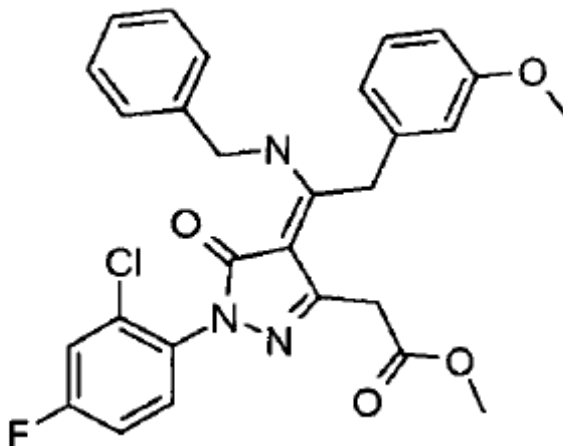
20

b) metil{1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-4-[(4-metoxifenil)acetil]-1H-pirazol-3-il}acetato (Compuesto de Formula (X), Esquema 2).



La mezcla anterior obtenida de metil [1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de Fórmula (IV), 1 g, 3.76 mmol, 1 eq), fue suspendida en dioxano (10 mL) y  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  (0,557 g, 2 equiv.) y (4-Metoxifenil) cloruro de acetilo (0,694 g) bajo nitrógeno, fue calentada a 120 °C durante 45 a 60 minutos. La solución roja resultante se concentró en vacío para conseguir un jarabe rojo que fue repartido entre etanoato de etilo y 0,1 M de HCl frío. Las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera y secadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La evaporación del disolvente produjo metil {1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-4-[(4-metoxifenil)acetil]-1H-pirazol-3-il} acetato como un sólido rosa (1,09 g, 70% de rendimiento, 89% de pureza HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 415,9; MS(ESI<sup>-</sup>): 413,8.

c) metil [(4E)-4-[1-(bencilamina)-2-(4-metoxifenil) etilidene]-1-(2-cloro fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il] acetato (Compuesto de la Fórmula (VIII), Esquema 2).

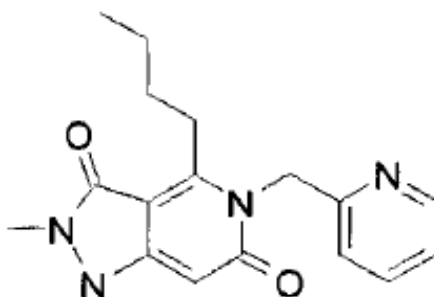


La mezcla anterior obtenida de metil {1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-4-[(4-metoxifenil)acetil]-1H-pirazol-3-il} acetato (Compuesto de la Fórmula (X), 0,1 g, 1 eq) y bencilamina (40 mg, 1,5 eq.) y AcOH (15 mg, 1 eq.) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno en tolueno/NMP(10/1) o acetonitrilo (3 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 2 horas. El solvente fue retirado en vacío. El residuo resultante era dividido entre etilacetato y solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y luego secado sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La evaporación del disolvente produjo puro metil [(4E)-4-[1-(bencilamino)-2-(4-metoxifenil)etilidene]-1-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (El rendimiento cuantitativo fue 149 mg) que fue utilizado en la sin etapa sin purificación.

d) 5-bencil-2-(2-clorofenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H, 5H)-diona (Compuesto de la Fórmula (Ia), Esquema 2)

Una solución isopropanólica de i-PrONa, obtenida mediante la disolución de sodio (0,017 g, 0,75 mmol, 2 equiv.) en i-PrOH (2 ml), fue tratada con metil [(4E)-4-[1-(bencilamino)-2-(4-metoxifenil)etilidene]-1-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de la Fórmula (VIII) (170 mg, 0,36 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, luego fue enfriada y neutralizada a pH 6 por adición de 1 M de HCl. El i-PrOH se removió en vacío y el crudo se purificó por cromatografía flash para conseguir 24 mg de producto puro 5-bencil-2-(2-clorofenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H, 5H)-diona. El rendimiento fue de 14%. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3,69 (s, 3H); 4,40-4,60 (m, 2H); 5,08-5,24 (m, 2H); 5,72 (s, 1H); 6,71-6,73 (m, 2H); 6,80-6,82 (m, 1H); 7,02-7,03(m, 2H); 7,21-7,25 (m, 3H); 7,28-7,31 (m, 3H); 7,47-7,49 (m, 2H); 7,62-7,66. (m, 2H). MS (ESI<sup>+</sup>): 472,9; MS(ESI<sup>-</sup>): 470,7.

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



**a) metil (5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)acetato (Compuesto de Fórmula (IV), Esquema 1).**

5 A una suspensión de metilhidracina (10,16 mmol, 1 equiv.) en tolueno anhidro (50 ml) se agregaron sucesivamente diisopropiletamina (2,1 ml, 12,19 mmol, 1,2 equiv.) y dimetil 3-oxopentanodioato (1,77 g, 10,16 mmol, 1 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 130-140°C usando un aparato Dean-Stark (se permitió de algo de tolueno húmedo destilara). Después de 2 h, el intermedio hidrazona se formó limpiamente. Entonces fue agregada Diisopropiletamina adicional (2,1 ml, 12,19mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 140°C durante 46 h usando el sistema de Dean-Stark. La mayor parte de la restante hidrazona pudo eliminarse por lavados de la mezcla cruda con tolueno. El resultante aceite marrón fue purificado mediante cromatografía flash sobre SiO<sub>2</sub>. Se obtuvo 1,0 g de puro metil (5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-il) acetato como un sólido amarillento. El rendimiento fue del 57%. MS (ESI<sup>+</sup>): 171,4; MS(ESI<sup>-</sup>): 169,4.

**b) metil [(4Z)-4-(1-etoxipentilideno)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de la Fórmula (VII), Esquema 1).**

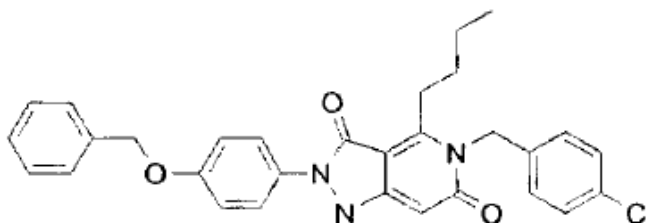
15 La mezcla obtenida del anterior metil(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)acetato (Compuesto de la Fórmula(IV), 0,80 g) en acetonitrilo (5 mL), ácido acético glacial (21 ml, 0,1 equiv.) y BuC (OEt)<sub>3</sub> (3 eq.) fue calentada a 70°C durante 1h15. La roja solución resultante se concentró en vacío para conseguir un jarabe rojo que fue lavado con ciclohexano y luego secado en vacío. Debido a su relativa inestabilidad, no se realizó purificación adicional de metil[(4Z)-4-(1-etoxipentilideno)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (rendimiento cuantitativo 1,0 g.). MS (ESI<sup>+</sup>): 283,4; MS(ESI<sup>-</sup>): 281,3.

**c)metil[(4Z)-1-metil-5-oxo-4-{1-[(piridin-2-ilmetil)amino]pentilideno}-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il] acetato (Compuesto de la Fórmula (VIII), Esquema 1)**

25 La mezcla del anteriormente obtenido metilo [(4Z)-4-(1-etoxipentilideno)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de la Fórmula (VII), 1,05 g) y 1-piridin-2-ilmetanamina (0,262 mL) se agitó a temperatura ambiente en tolueno (25 mL) durante 0,5 h. El solvente fue retirado en vacío. El residuo resultante fue disuelto un mínimo de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y añadido gota a gota a una solución de 200 mL de ciclohexano, resultando en la formación de un precipitado marrón que fue filtrado. Se demostró que este precipitado era puro metil[(4Z)-1-metil-5-oxo-4-{1-[(piridin-2-ilmetil) amino] pentilideno}-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il] acetato (1,20 g). Rendimiento de 92%. MS (ESI<sup>+</sup>): 345,4; MS(ESI<sup>-</sup>): 342,5.

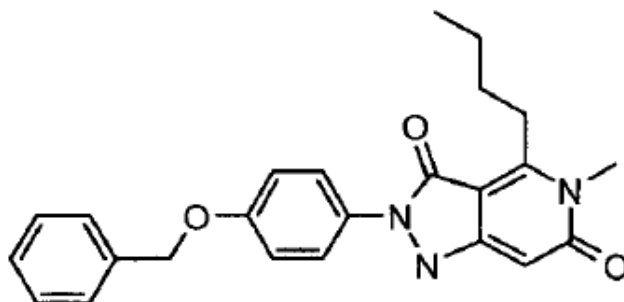
**d)4-butil-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (Compuesto de Fórmula (Ia), Esquema 1)**

35 Una solución isopropanólica de *i*-PrONa, obtenida mediante la disolución de sodio (0,082 g, 3,57 mmol, 1 equiv.) en *i*-PrOH (75 ml), fue tratada con metil [(4Z)-1-metil-5-oxo-4-{1-[(piridin-2-ilmetil)amino]pentilideno}-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il] acetato (Compuesto de la Fórmula (VIII)) (0,61g 3,57 mmol, 1 equiv.). La mezcla de la reacción reflujo por 1 h, luego enfriada y neutralizada a pH 7 por la adición de 0,59 ml de una solución acuosa de HCl 20%. Se retiraron 50 ml de *i*-PrOH *in vacuo* y se agregaron 25 ml de H<sub>2</sub>O antes de colocar el frasco en el refrigerador durante la noche. El precipitado blanco formado fue filtrado, lavado con agua (2 x 5 ml), luego con ciclohexano y secado *in vacuo*. Se obtuvieron 0,88 g de producto puro 4-butil-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona. Rendimiento 80%. HNMR (DMSOd<sub>6</sub>, 400MHz): 0,80 (3H, t, J=7,2 Hz); 1,29-1,35 (2H, m); 1,38-1,43 (2H, m); 3,19 (3H, s); 3,22-3,24 (2H, m); 5,49 (2H, s); 5,72 (1H, s); 7,42 (1H, d, J=8 Hz); 7,62 (1H, t, J = 6,6 Hz); 8,12 (1H, t, J=8 Hz); 8,65 (1H, d, J=5,2 Hz). MS (ESI<sup>+</sup>): 313,4;MS(ESI<sup>-</sup>): 311,3.

**Ejemplo 4: Formación de 2-[4-(benciloxi)fenil]-4-butil-5-(4-clorobencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (4) (Compuesto Ia, Esquema 1)**

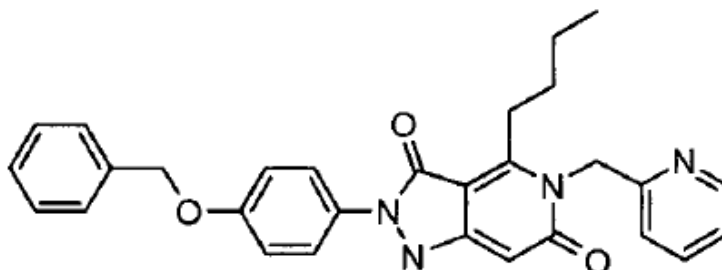
50 Siguiendo los métodos generales como se describen en el ejemplo 3, a partir de [4-(benciloxi)fenil]hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y para-cloro bencilamina, el compuesto de título (4) fue aislado como un sólido amarillento con un 33% de rendimiento (97% de pureza por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 515,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 513,2.

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



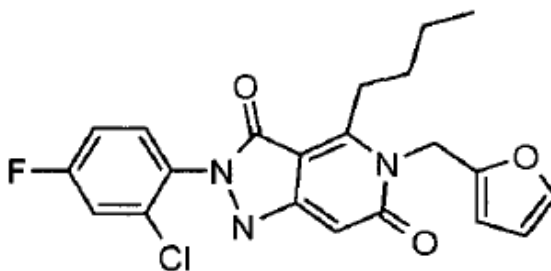
5 Siguiendo los métodos generales como se describen en el ejemplo 3, a partir de [4-(benciloxi)fenil]hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y metilamina, el compuesto de título (5) fue aislado como un sólido amarillento con el 27% de rendimiento (97% de pureza por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 404,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 402,4.

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



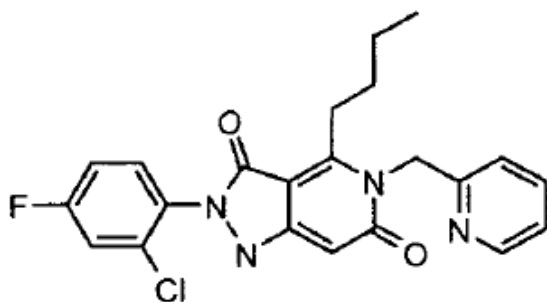
10 Siguiendo los métodos generales como se describen en el ejemplo 3, a partir de [4-(benciloxi)fenil]hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y 1-piridin-2-ilmetanamina, el compuesto de título (6) fue aislado como un sólido amarillento con el 39% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 481,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 479,4.

15 **Ejemplo 7: Formación de 4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(furan-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (7) (Compuesto la, Esquema 1)**



20 Siguiendo los métodos generales como se indican en el ejemplo 3, a partir de (2-cloro-4-fluorofenil)hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano, y 1-furan-2-ilmetanamina, el compuesto de título (7) fue aislado como un sólido amarillento con un rendimiento de 35% (95% de pureza por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 416,9; MS(ESI<sup>-</sup>): 414,4.

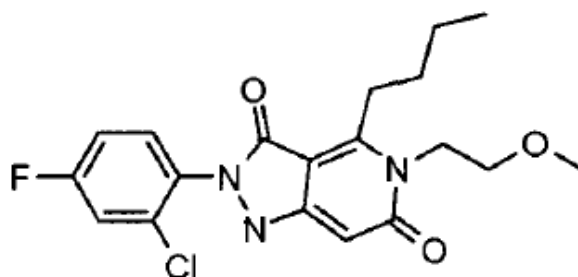
25 **Ejemplo 8: Formación de 4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (8) (Compuesto la, Esquema 1)**



5

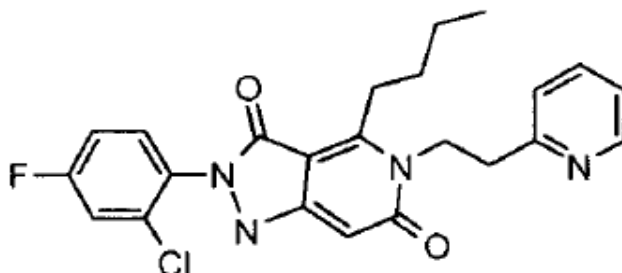
Siguiendo los métodos generales como se indican en el ejemplo 3, a partir de (2-cloro-4-fluorofenil)hidracina, dimetil-3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y 1-piridin-2-ilmetanamina, el compuesto de título (8) fue aislado como un sólido amarillento con el 37% de rendimiento (pureza del 99% por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 427,7; MS(ESI<sup>-</sup>): 425,7.

**Ejemplo 9: Formación de 4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (9) (Compuesto la, Esquema 1)**



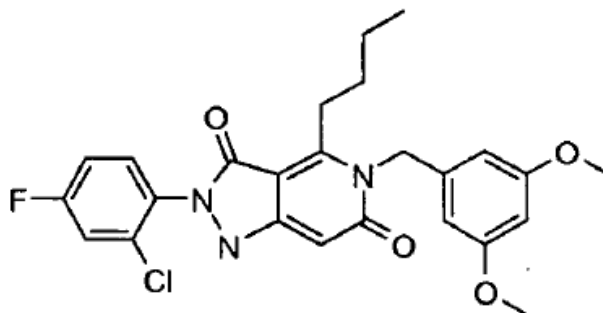
10 Siguiendo los métodos generales como se indican en el ejemplo 3, a partir de (2-cloro-4-fluorofenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y 2-metoxietanamina, el compuesto de título (9) fue aislado como un sólido amarillento con el 32% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 394,8; MS(ESI<sup>-</sup>): 392,4.

**Ejemplo 10: Formación de 4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-piridin-2-il etil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (10) (Compuesto la, Esquema 1)**



15 Siguiendo los métodos generales como se indican en el ejemplo 3, a partir de (2-cloro-4-fluorofenil)hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y 2-piridin-2-iletanamina, el compuesto de título (10) fue aislado como un sólido amarillento con un rendimiento de 33% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 441,8; MS(ESI<sup>-</sup>): 439,7.

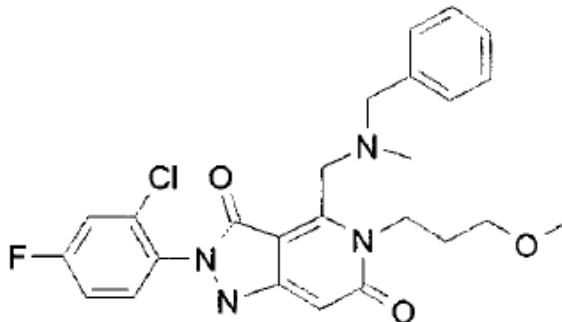
20 **Ejemplo 11: Formación de 4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxi bencil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona (11) (Compuesto la, Esquema 1)**





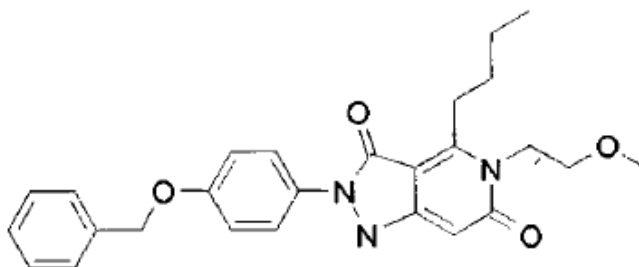
Siguiendo los métodos generales como se indican en el ejemplo 3, a partir de (2-cloro-4-fluorofenil)hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y 1-(3,5-dimetoxifenil) metanamina, el compuesto de título (11) fue aislado como un sólido amarillento con un rendimiento de 40% (pureza del 99% por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 486,9; MS(ESI<sup>-</sup>): 484,4.

5 **Ejemplo 12: Formación de 4-[[bencil(metil)amino]metil]-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3-metoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (12) (Compuesto la, Esquema 3)**



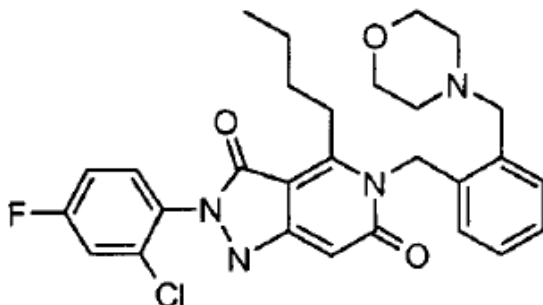
10 Siguiendo los métodos generales como se indican en el ejemplo 1, a partir de (2-cloro-4-fluorofenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 2-cloro-1,1,1-trietoxietane, 3-metoxipropan-1-amina y N-metil-1-fenilmetanamina, el compuesto de título (12) fue aislado como un sólido amarillento con el 29% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 486,5;MS(ESI<sup>-</sup>): 484,4.

15 **Ejemplo 13: Formación de 2-[4-(benciloxi)fenil]-4-butil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (13) (Compuesto la, Esquema 1)**



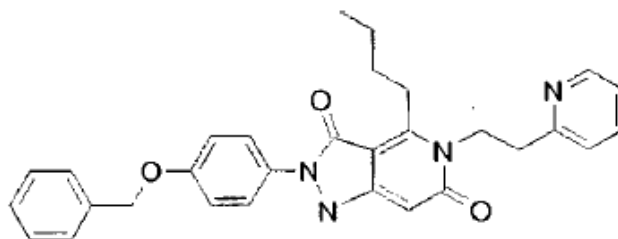
20 Siguiendo los métodos generales como se describen en el ejemplo 3, a partir de [4-(benciloxi)fenil]hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y 2-metoxietanamina, el compuesto de título (13) fue aislado como un sólido amarillento con el 47% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 448,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 446,4.

25 **Ejemplo 14: Formación de 4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[2-(morfolin-4-metil-il) bencil]-1H-pirazolo[4, 3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (14) (Compuesto la, Esquema 1)**



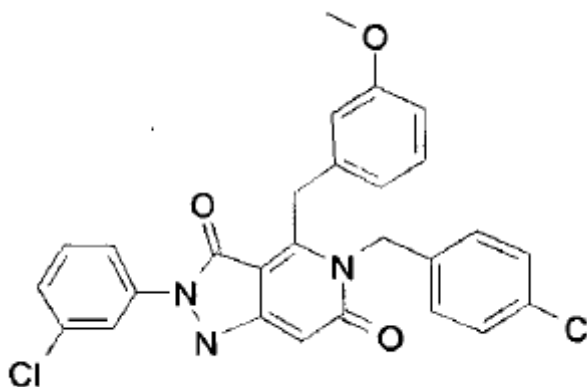
25 Siguiendo los métodos generales como se indican en el ejemplo 3, a partir de (2-cloro-4-fluorofenil) hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y 1-[2-(morfolin-4-ilmetil) fenil] metanamina, el compuesto de título (14) fue aislado como un sólido amarillento con un rendimiento de 31% (pureza del 99% por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 526,5; MS (ESI<sup>-</sup>): 524,4.

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



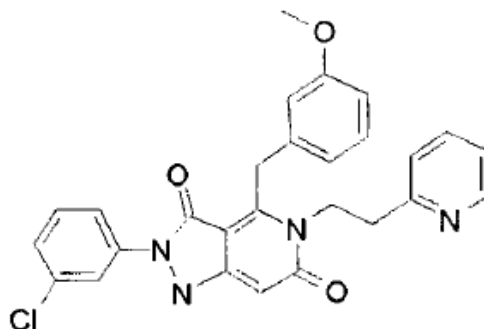
5 Siguiendo los métodos generales como se describe en el ejemplo 3, a partir de [4-(benciloxi) fenil]hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y 2-piridin-2-iletanamina, el compuesto de título (15) fue aislado como un sólido amarillento con el 37% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 495,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 493,4.

**Ejemplo 16: Formación de 5-(4-clorobencil)-2-(3-clorofenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona (16) (Compuesto la, Esquema 2)**



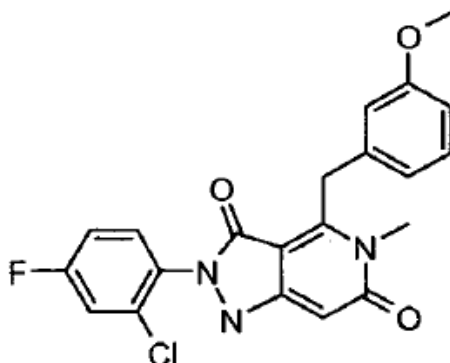
10 Siguiendo los métodos generales como se indican en el ejemplo 2, a partir de (3-clorofenil) hidracina, 3 dimetil-oxopentanodioato, (4-metoxifenil)cloruro de acetilo, y para-cloro bencilamina, el compuesto título (16) fue aislado como un sólido amarillento con un 33% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 507,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 505,4.

15 **Ejemplo 17: Formación de 2-(3-clorofenil)-4-(3-metoxibencil)-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (17) (Compuesto la, Esquema 2)**



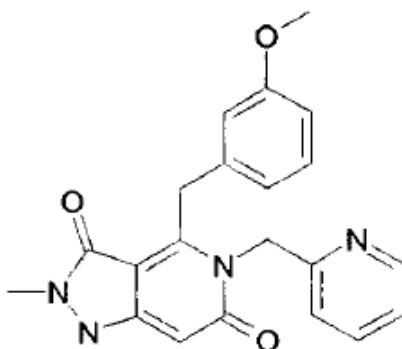
20 Siguiendo los métodos generales como se indican en el ejemplo 2, a partir de (3-cloro-fenil) hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, (4-metoxifenil)cloruro de acetilo, 2-piridin-2-iletanamina, el compuesto de título (17) fue aislado como un sólido amarillento con el 41% de rendimiento (pureza del 99% por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 488,8; MS(ESI<sup>-</sup>): 486,4.

**Ejemplo 18: Formación de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(3-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (18) (Compuesto la, Esquema 2)**



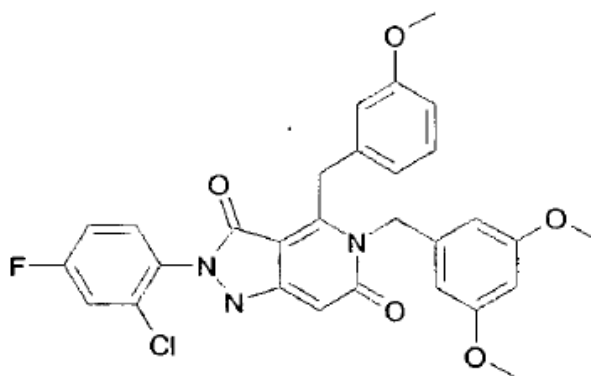
5 Siguiendo los métodos generales como se indican en el ejemplo 2, a partir de (2-cloro-4-fluorofenil)hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, (4-metoxifenil)cloruro de acetilo y la metilamina, el compuesto de título (18) fue aislado como un sólido amarillento con rendimiento de 32% (97% de pureza por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 414,7; MS(ESI<sup>-</sup>): 412,4.

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



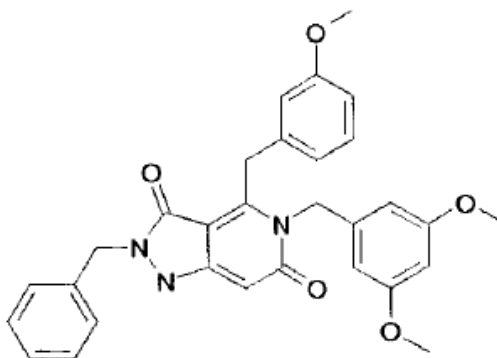
10 Siguiendo los métodos generales como se indican en el ejemplo 2, a partir de metilhidracina, dimetil3-oxopentanodioato, (4-metoxifenil) cloruro de acetilo y 1-piridin-2-ilmetanamina, el compuesto título (18) fue aislado como un sólido amarillento con el 27% de rendimiento (pureza del 99% por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 377,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 375,7.

15 **Ejemplo 20: Formación de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (20) (Compuesto la, Esquema 2)**



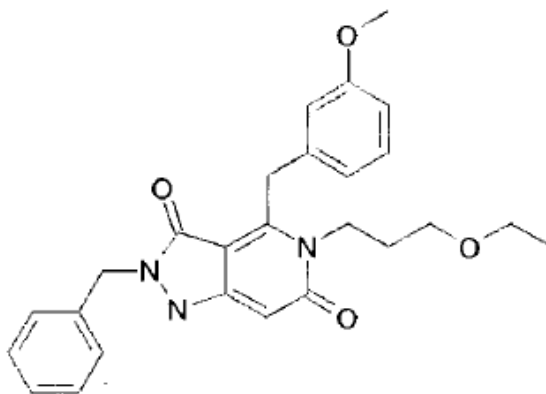
20 Siguiendo los métodos generales como se indican en el ejemplo 2, a partir de (2-cloro-4-fluorofenil)hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, (4-Metoxifenil) cloruro de acetilo y 1-(3, 5-dimetoxifenil) metanamina, el compuesto de título (18) fue aislado como un sólido amarillento con un rendimiento de 31% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 550,9; MS (ESI<sup>-</sup>): 548,8.

**Ejemplo 21: Formación de 2-bencil-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (21) (Compuesto la, Esquema 2)**



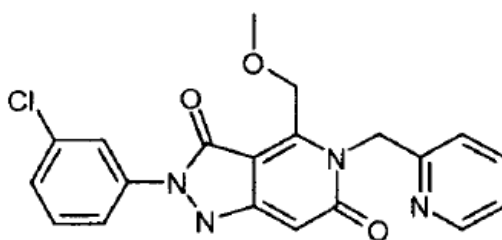
5 Siguiendo los métodos generales como se indican en el ejemplo 2, a partir de bencilhidracina, dimetil3-oxopentanodioato, (4-metoxifenil) cloruro de acetilo y 1-(3,5-dimetoxifenil) metanamina, el compuesto de título (18) fue aislado como un sólido amarillento con rendimiento de 35% (pureza del 99% por HPLC) amarillento. MS (ESI<sup>+</sup>): 512,7; MS (ESI<sup>-</sup>): 510,8.

**Ejemplo 22: Formación de 2-bencil-5-(3-etoxipropil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (22) (Compuesto la, Esquema 2)**



10 Siguiendo los métodos generales como se indican en el ejemplo 2, a partir de bencilhidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, (4-metoxifenil) cloruro de acetilo y 3-metoxipropan-1-Aamina, el compuesto título (18) fue aislado como un sólido blanco con el 45% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 448,.8; MS(ESI<sup>-</sup>): 446,.6.

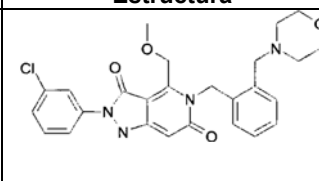
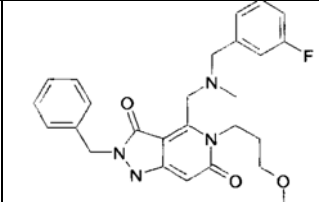
15 **Ejemplo 23: Formación de 2-(3-clorofenil)-4-(metoximetil)-5-(piridin-2-il metil)-1 H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (23) (Compuesto la, Esquema 2)**



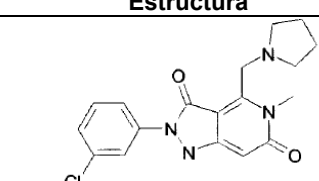
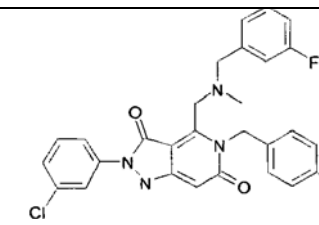
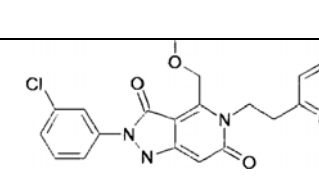
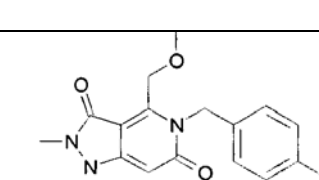
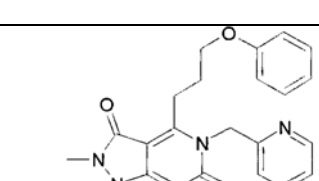
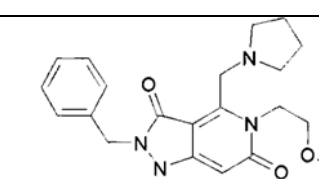
20 Siguiendo los métodos generales como se indican en el ejemplo 2, a partir de (3-clorofenil) hidracina, dimetil3-oxopentanodioat0, metoxi cloruro de acetilo y 1-piridin-2-ilmetanamina, el compuesto título (23) fue aislado como un sólido amarillento con el 39% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 397,9; MS (ESI<sup>-</sup>): 395,7.

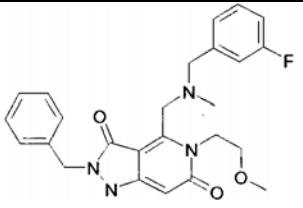
Las estructuras de los compuestos adicionales sintetizados en este documento se enumeran en la siguiente Tabla 1:

Tabla 1

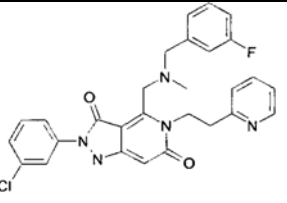
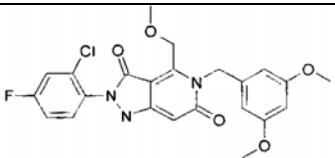
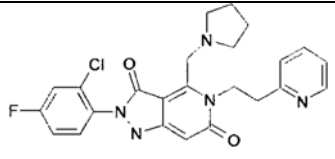
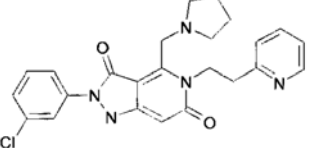
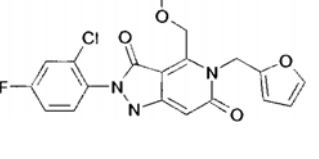
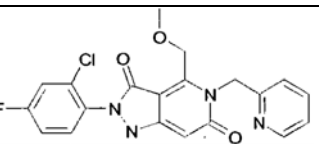
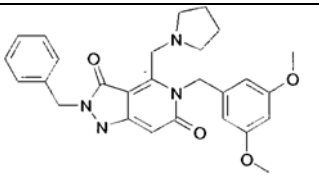
Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
24		2-(3-clorofenil)-4-(metoxi metil)-5-[2-(Morfolin-4-ilmetil)encilo]-1H-pirazolo [4, 3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 496,3	Ej.2, Esquema 2
25		2-bencil-5-(3-etoxi propil)-4-[[3-fluorobencil) (metil) amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 479,7	Ej. 1, Esquema 3

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
26		2-(3- clorofenil)-5-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 359,9	Ej.2, Esquema 3
27		5-(4-clorobencil)-2-(3-clorofenil)-4-[[3-fluorobencil)(metil) amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 538,5	Ej.1, Esquema 3
28		2-(3-clorofenil)-4-(metoximetil)-5-(2-piridin-2-iletíl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridinae-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 411,9	Ej.2, Esquema 2
29		5-(4-clorobencil)-4-(metoximetil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridinae-6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 334,8	Ej.2, Esquema 2
30		2-metil-4-(3-fenoxi propil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 391,3	Ej.2, Esquema 2
31		2-bencil-5-(2-metoxi etil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 383,6	Ej.1, Esquema 3

32		2-bencil-4-((3-fluorobencil)(metil) amino)metil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-]piridina-,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 451,6	Ej.1, Esquema 3
----	---	---	------------------------------	-----------------

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
33		2-(3-clorofenil)-4-((3-fluorobencil)(metil) amino)metil)-5-(2-piridin-2-il etil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H, 5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 519,1	Ej.1, Esquema 3
34		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-(metoximetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 474,8	Ej.2, Esquema 2
35		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-piridin-2-iletíl)-4-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 468,9	Ej.1, Esquema 3
36		2-(3-clorofenil)-5-(2-piridin-2-iletíl)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 450,8	Ej.1, Esquema 3
37		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(furan-2-ilmetil)-4-(metoximetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 404,9	Ej.2, Esquema 2
38		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(metoximetil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 415,9	Ej.2, Esquema 2
39		2-bencil-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 475,8	Ej.1, Esquema 3

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
40		2-(3-clorofenil)-4-[(3-fluorobencil)(metil) amino ]metil]-5-(2-metoxi etil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridine-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 471,9	Ej.1, Esquema 3
41		2-[4-(benciloxi)fenil]-5-(piridin-3-ilmetil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridine-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 508,8	Ej.1, Esquema 3
42		4-(metoximetil)-2-metil-5-(2-piridin-2-il etil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridine-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 315,7	Ej.2, Esquema 2
43		2-(3-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridine-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 403,8	Ej.1, Esquema 3
44		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridine-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 421,9	Ej.1, Esquema 3
45		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3-etoxi propil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridine-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 449,9	Ej.1, Esquema 3
46		2-(3-cloropenil)-5-(3-etoxi propil)-4-[(3-fluoro bencil)(metil) amino] metil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 500,1	Ej.1, Esquema 3

(Continuación)

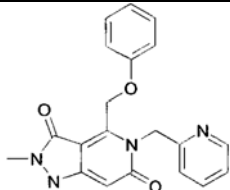
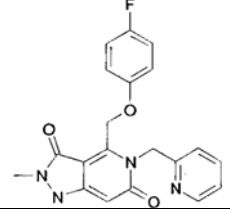
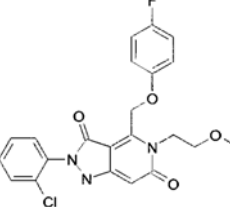
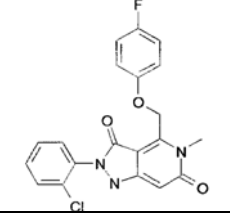
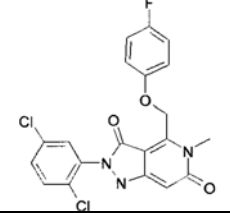
Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
47		2-bencil-5-(3-etoxi propil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridine-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 411,6	Ej.1, Esquema 3

48		2-[4-(benciloxi)fenil]-5-(4-clorobencil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 522,3	Ej.1, Esquema 3
49		2-[4-(benciloxi)fenil]-4-[[3-(3-fluorobencil)(metil) amino]metil]-5-(piridin-3-y)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 576,7	Ej.1, Esquema 3
50		2-[4-(benciloxi)fenil]-5-(4-clorobencil)-4-[[3-(3-fluorobencil)(metil) amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 610,2	Ej.1, Esquema 3
51		2-[4-(benciloxi)fenil]-5-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 431,6	Ej.1, Esquema 3
52		5-(4-clorobencil)-2-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 373,9	Ej.1, Esquema 3
53		N-[3-((2-[4-(benciloxi)fenil]-3,6-dioxo-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metil)fenil]acetamida	MS(ESI <sup>+</sup> ): 564,8	Ej.1, Esquema 3

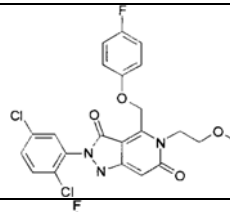
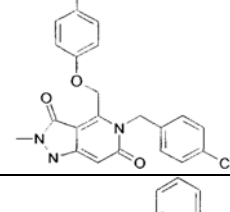
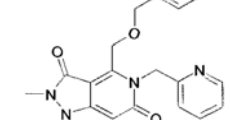
(Continuación)

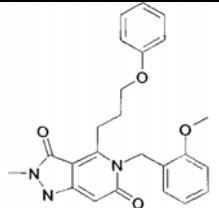
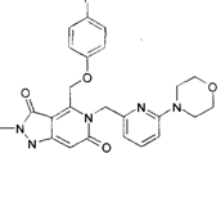
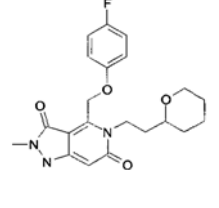
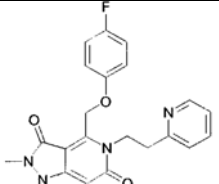
Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
54		N-[3-((2-[4-(benciloxi)fenil]-4-[[3-(3-fluorobencil)(metil) amino]metil]-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metil)fenil]acetamida	MS(ESI <sup>+</sup> ): 632,8	Ej.1, Esquema 3
55		2-(3-clorofenil)-5-(3-etoxi propil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 431,9	Ej.1, Esquema 3



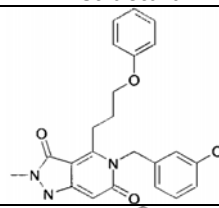
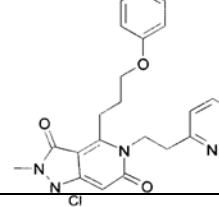
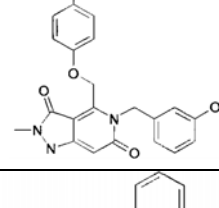
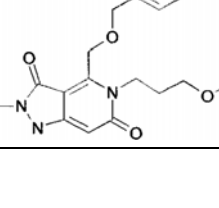
56		2-metil-4-(fenoxi metil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 363,8	Ej.2, Esquema 2
57		4-[(4-fluorofenoxi) metil]-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 381,8	Ej.2, Esquema 2
58		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi) metil]-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 444,9	Ej.2, Esquema 2
59		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi) metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 400,8	Ej.2, Esquema 2
60		2-(2,5-diclorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi) metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 435,4	Ej.2, Esquema 2

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
61		2-(2,5-diclorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi) metil]-5-(2-metoxi etil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 479,5	Ej.2, Esquema 2
62		5-(4-clorobencil)-4-[(4-fluorofenoxi) metil]-2-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 414,9	Ej.2, Esquema 2
63		4-[(benciloxi)metil]-2-metil-5-(piridin-2-il metil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 377,6	Ej.2, Esquema 2

64		5-(2-metoxibencil)-2-metil-4-(3-fenoxi propil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 420,6	Ej.2, Esquema 2
65		4-[(4-fluorofenoxi) metil]-2-metil-5-[(6-morpholin-4-ilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 466.7	Ej.2, Esquema 2
66		4-[(4-fluorofenoxi) metil]-2-metil-5-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 402.3	Ej.2, Esquema 2
67		4-[(4-fluorofenoxi) metil]-2-metil-5-(2-piridin-2-iletel)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 395,6	Ej.2, Esquema 2

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
68		5-(3-metoxibencil)-2-metil-4-(3-fenoxi propil)1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 420,4	Ej.2, Esquema 2
69		2-metil-4-(3-fenoxi propil)-5-(2-piridin-2-iletel)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H, 5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 405,7	Ej.2, Esquema 2
70		4-[(4-clorofenoxi) metil]-5-(3-metoxi bencil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 426,9	Ej.2, Esquema 2
71		4-[(benciloxi)metil]-5-(3-etoxipropil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 372,6	Ej.2, Esquema 2

72		4-[(benciloxi)metil]-5-(3-metoxibencil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 406,7	Ej.2, Esquema 2
73		4-[(4-clorofenoxi)metil]-5-(3-etoxi propil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 392,9	Ej.2, Esquema 2
74		4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 397,9	Ej.2, Esquema 2

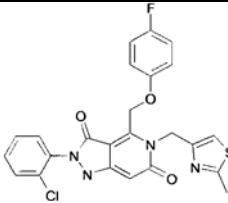
(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
75		4-[(benciloxi)metil]-2-metil-5-(2-piridin-2-il etil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 391,6	Ej.2, Esquema 2
76		N-[3-({4-[(benciloxi)metil]-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo [4,3-c] piridin-5-il}metil)fenil]acetamida	MS(ESI <sup>+</sup> ): 433,5	Ej.2, Esquema 2
77		N-[3-({4-[(4-cloro fenoxi)metil]-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}metil)fenil]acetamida	MS(ESI <sup>+</sup> ): 453,9	Ej.2, Esquema 2
78		4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 381,6	Ej.2, Esquema 2
79		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 478,0	Ej.2, Esquema 2

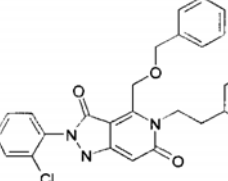
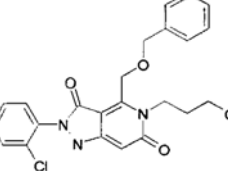
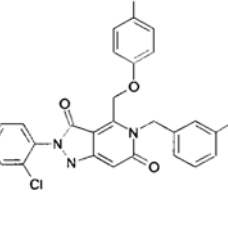
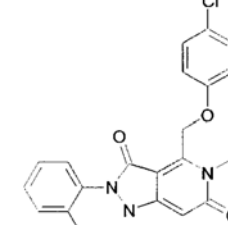
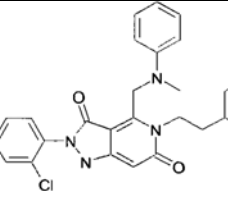
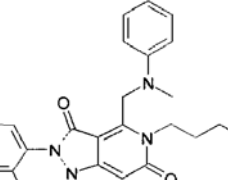
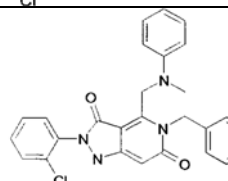
80		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 478,1	Ej.2, Esquema 2
81		4-[(benciloxi)metil]-2-metil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 377,5	Ej.2, Esquema 2

(C0ntinuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
82		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol -3-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 482,9	Ej.2, Esquema 2
83		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 396,7	Ej.2, Esquema 2
84		4-(4-bencilmorpholin-2-il) -2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 451,9	Ej.2, Esquema 2
85		2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxypropil)-4-[(4-fluoro fenoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 472,8	Ej.2, Esquema 2
86		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 491,8	Ej.2, Esquema 2
87		4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-cloro fenol) -5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 494,4	Ej.2, Esquema 2

88		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 497,8	Ej.2, Esquema 2
----	---	---	------------------------------	-----------------

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
89		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-piridin-2-iletíl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 488,2	Ej.2, Esquema 2
90		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 469,1	Ej.2, Esquema 2
91		N-[3-({2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-il}metil)fenil]acetamida	MS(ESI <sup>+</sup> ): 534,2	Ej.2, Esquema 2
92		4-[(4-fenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 417,4	Ej.2, Esquema 2
93		2-(2-clorofenil)-4-{[metil(fenil)amino]metil}-5-(2-piridin-2-iletíl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 487,1	Ej.2, Esquema 2
94		2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-{[metil(fenil)amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 468,0	Ej.2, Esquema 2
95		2-(2-clorofenil)-4-{[metil(fenil)amino]metil}-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 472,9	Ej.2, Esquema 2

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
96		4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 495,5	Ej.2, Esquema 2
97		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 492,8	Ej.2, Esquema 2
98		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 473,9	Ej.2, Esquema 2
99		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 480,2	Ej.2, Esquema 2
100		tert-butil 4-({4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}metil)piperidina-1-carboxilato	MS(ESI <sup>+</sup> ): 580,4	Ej.2, Esquema 2
101		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 482,2	Ej.2, Esquema 2
102		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[3-(dietilamino)propil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 496,1	Ej.2, Esquema 2

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
103		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 473,9	Ej.2, Esquema 2
104		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 440,8	Ej.2, Esquema 2
105		4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 494,4	Ej.2, Esquema 2
106		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 494,1	Ej.2, Esquema 2
107		4-[(3-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 417,6	Ej.2, Esquema 2
108		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 464,9	Ej.2, Esquema 2
109		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-(3-fenoxi)propil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 411,0	Ej.2, Esquema 2

(Continuación)

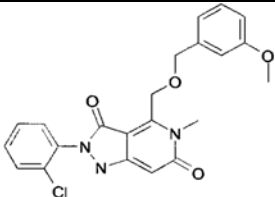
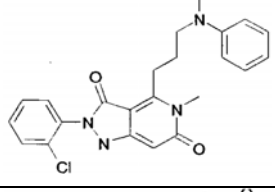
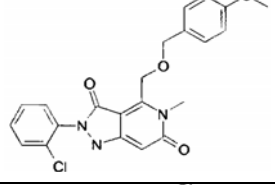
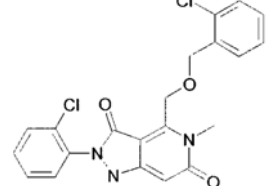
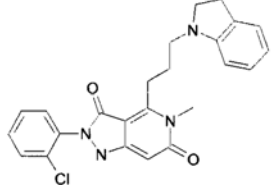
Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
110		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridina-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 473,9	Ej.2, Esquema 2

111		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 478,9	Ej.2, Esquema 2
112		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(2-metil-1,3-thiazol-4-il) metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H) -diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 494,4	Ej.2, Esquema 2
113		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H, 5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 474,9	Ej.2, Esquema 2
114		2-(2-clorofenil)-4-[(3-fluorobencil) (metil)amino]metil]-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 427,9,0	Ej.1, Esquema 3
115		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(4-fenil piperidin-1-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 450,0	Ej.1, Esquema 3
116		2-{4-[(benciloxi) metil]-2-(2-cloro fenil)-3,6-dioxo, 1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-N,N dimetil acetamida	MS(ESI <sup>+</sup> ): 467,9	Ej.2, Esquema 2

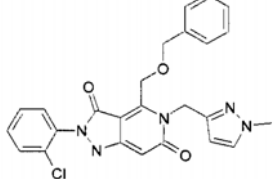
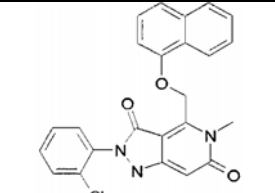
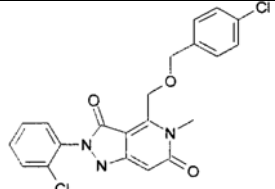
(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
117		2-(2-clorofenil)-4-[(3-etoxifenoxi) metil] -5-metil-1H-pirazolo[4,3-]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 412,8	Ej.2, Esquema 2
118		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi) metil]-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 477,9	Ej.2, Esquema 2



119		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxibencil)oxi]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 426,9	Ej.2, Esquema 2
120		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-{3-[metil(fenil)amino]propil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 423,9	Ej.2, Esquema 2
121		2-(2-clorofenil)-4-[(4-metoxibencil)oxi]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 426,8	Ej.2, Esquema 2
122		4-[(2-clorobencil)oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 431,4	Ej.2, Esquema 2
123		2-(2-clorofenil)-4-[3-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)propil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 435,9	Ej.2, Esquema 2

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
124		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1 H-pirazol-3-il) metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 476,9	Ej.2, Esquema 2
125		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(naftalen-1-iloxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 432,9	Ej.2, Esquema 2
126		4-[(4-clorobencil)oxi]metil]-2-(2-chlorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 431,4	Ej.2, Esquema 2

127		2-(2-clorofenil)-4-{[2-(4-clorofenil)etoxi]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 445,9	Ej.2, Esquema 2
128		4-[[[benzil(metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 409,9	Ej.2, Esquema 2
129		4-[[[benziloxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-[[4-metilmorpholin-2-il]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 496,1	Ej.2, Esquema 2
130		4-[[[benziloxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 480,1	Ej.2, Esquema 2

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
131		2-(2-clorofenil)-4-{[3-(dimetilamino)fenoxi]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 425,9	Ej.2, Esquema 2
132		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[[[metil(piridin-2-ilmetil)amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 411,0	Ej.2, Esquema 2
133		4-[[[2-(2-clorobencil)oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 508,6	Ej.2, Esquema 2
134		4-[[[2-(2-clorobencil)oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 508,5	Ej.2, Esquema 2

135		4-((2-chlorobencil)oxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 475,5	Ej.2, Esquema 2
136		2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-((3-metoxi fenoxi) metil ]-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 456,9	Ej.2, Esquema 2
137		2-(2-clorofenil)-4-((3-fluorobencil) (metil)amino)metil]-5-(2-metoxi etil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 471,8	Ej.2, Esquema 2

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
138		2-(2-clorofenil)4-((3-metoxifenoxi) metil ]-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 489,7	Ej.2, Esquema 2
139		4-(((3-clorobencil)oxi) metil)-2-(2-chloro fenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 431,3	Ej.2, Esquema 2
140		2-(2-clorofenil)-4-((3-(dimetilamino) bencil)oxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 440,1	Ej.2, Esquema 2
141		2-(2-clorofenil)-4-((difenilmetoxi) metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 472,9	Ej.2, Esquema 2
142		2-(2-clorofenil)-4-((3-metoxifenoxi) metil ]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H) diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 489,8	Ej.2, Esquema 2

143		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxibencil)(metil)amino]metil]-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 439,7	Ej.1, Esquema 3
144		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxibencil)(metil)amino]metil]-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 508,6	Ej.1, Esquema 3

(Continuación)

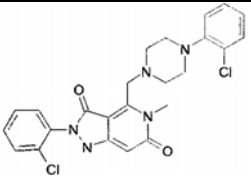
Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
145		4-[(2-clorobencil)(metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 488,4	Ej.1, Esquema 3
146		4-[(2-clorobencil)oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 511,6	Ej.1, Esquema 3
147		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(metil(piridin-3-il)metil)amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 410,9	Ej.1, Esquema 3
148		4-[(2-clorobencil)(metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-H-pirazol-3-il)metil]-H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 524,5	Ej.1, Esquema 3
149		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxibencil)(metil)amino]metil]-5-[(1-metil-H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 520,1	Ej.1, Esquema 3

150		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxibencil)oxi]metil]-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 507,0	Ej.2, Esquema 2
151		2-(2-clorofenil)-4-[(3-etoxifenoxi)metil ]-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-l)metil]-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 492,8	Ej.2, Esquema 2
<b>Compuesto</b>	<b>Estructura</b>	<b>Nombre</b>	<b>Datos</b>	<b>Método</b>
152		2-(2-clorofenil)-4-[(3-etoxifenoxi)metil ]-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 490,9	Ej.2, Esquema 2
153		2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-[(3-metoxi fenil)(metil)amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 469,8	Ej.2, Esquema 2
154		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenil)(metil)amino]metil]-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 506,1	Ej.2, Esquema 2
155		4-[(2-clorobencil)(metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 521,6	Ej.1, Esquema 3
156		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxibencil)oxi]metil]-5-(pirazin-2-ilmetil)1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 504,8	Ej.2, Esquema 2
157		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxibencil)oxi]metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 504,2	Ej.2, Esquema 2

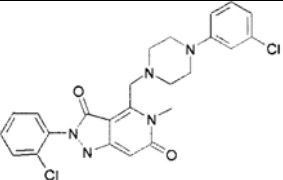
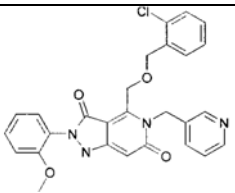
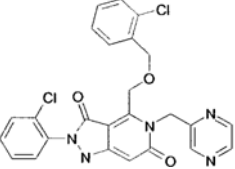
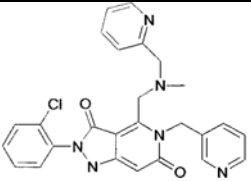
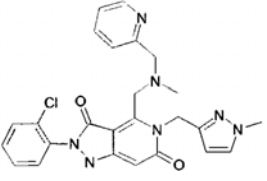
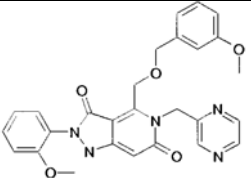
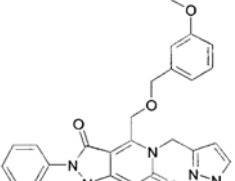
158		2-(2-clorofenil)-4-[[ (3-metoxibencil) oxi] metil]-5-(2- metoxietil)-1H- pirazolo[ 4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 470,7	Ej.2, Esquema 2
-----	--	---	------------------------------	-----------------

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
159		2-(2-clorofenil)-4-[[ (3-fluorobencil) (metil) amino]metil]- 5-(piridin-3-ilmetil)- 1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)- diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 505,1	Ej.1, Esquema 3
160		4-[[2-(2-clorobencil) (metil)amino]metil]- 2-(2-clorofenil)- 5-(pirazin-2-ilmetil)- 1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)- diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 522,5	Ej.1, Esquema 3
161		2-(2-clorofenil)-4-[[ (3-metoxibencil) (metil)amino]metil]- 5-(piridin-3-ilmetil)- 1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)- diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 517,0	Ej.1, Esquema 3
162		2-(2-clorofenil)- 4-[[3- methoxyphenoxi metil ]-5-[[4- metilmorpholin-2-il] metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 512,1	Ej.2, Esquema 2
163		2-(2-clorofenil)-4-{ [4-(3-metoxifenil) piperazin-1-il]metil}- 5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 481,1	Ej.1, Esquema 3
164		2-(2-clorofenil)-4-[[ (3-metoxifenil) (metil)amino]metil]- 5-(piridin-3-ilmetil)- 1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)- diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 503,2	Ej.2, Esquema 2

165		2-(2-clorofenil)-4-{ [4-(2-clorofenil) piperazin-1-il] metil}- 5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 485,6	Ej.1, Esquema 3
-----	---	---	------------------------------	-----------------

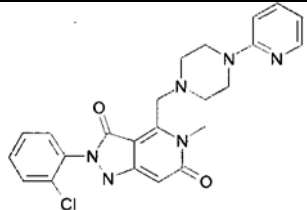
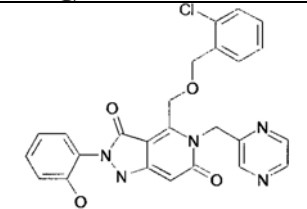
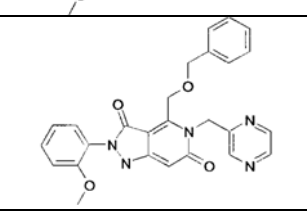
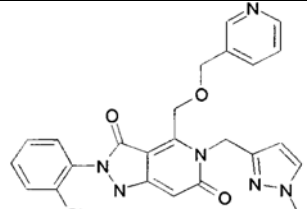
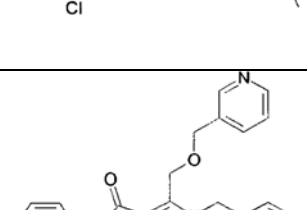
(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
166		2-(2-clorofenil)-4-{ [4-(3-clorofenil) piperazin-1-il] metil}- 5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 485,6	Ej.1, Esquema 3
167		4-{(2-clorobencil)oxi metil}-2-(2-metoxi fenil)-5-(piridin-3-il metil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 504,1	Ej.2, Esquema 2
168		4-{(2-clorobencil)oxi metil}-2-(2-cloro fenil)-5-(pirazin-2- ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 509,5	Ej.2, Esquema 2
169		2-(2-clorofenil)-4-{ [metil(piridin-2-il metil)amino]metil}- 5-(piridin-3-ilmetil)- 1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)- diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 488,3	Ej.1, Esquema 3
170		2-(2-clorofenil)- 5-[(1-metil-1H- pirazol-3-il) metil]-4- {[metil (piridin-2- ilmetil) amino]metil}- 1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)- diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 491,2	Ej.1, Esquema 3
171		4-{(3-metoxibencil) oxi]metil}-2-(2- metoxi fenil)- 5-(pirazin-2-ilmetil)- 1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)- diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 500,6	Ej.2, Esquema 2
172		4-{(3-metoxibencil) oxi]metil}-2-(2- metoxi fenil)-5-[(1- metil-1H-pirazol-3- il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 502,6	Ej.2, Esquema 2

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
173		2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxibencil(metil) amino]metil]-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 518,2	Ej.1, Esquema 3
174		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 472,7	Ej.2, Esquema 2
175		4-[(3-ethoxiphenoxi)metil]-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 488,7	Ej.2, Esquema 2
176		2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-4-[[metil(piridin-3-ilmetil)amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 491,1	Ej.1, Esquema 3
177		2-(2-clorofenil)-4-[[metil(piridin-2-ilmetil)amino]metil]-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 489,0	Ej.1, Esquema 3
178		2-(2-metoxifenil)-4-[[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 476,6	Ej.1, Esquema 3
179		2-(2-metoxifenil)-5-metil-4-[[4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 447,8	Ej.1, Esquema 3
Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método



180		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 451,9	Ej.1, Esquema 3
181		4-[(2-clorobencil)oxi]metil }-2-(2-metoxi fenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 504,9	Ej.2, Esquema 2
182		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-metoxifenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 470,6	Ej.2, Esquema 2
183		2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-4-[(piridin-3-ilmetoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 478,0	Ej.2, Esquema 2
184		2-(2-clorofenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-4-[(piridin-3-ilmetoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI <sup>+</sup> ): 476,0	Ej.2, Esquema 2

### **Ejemplo 22: Medición de los niveles de especies reactivas del oxígeno en diferentes cultivos celulares**

5 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 de oxígeno (ROS) de oxígeno en las células. La actividad de los compuestos es comprobada en los siguientes cultivos celulares mediante diferentes técnicas tales como el nitroazul de tetrazolio, Amplex rojo, Quimioluminiscencia (Luminol) y 2', 7'-diclorodihidrofluoresceína diacetato (H<sub>2</sub>DCF-DA) según los protocolos detallados a continuación.

#### 10 **Línea celular de Microglia humano**

Línea celulares de Microglia humano (HMC3, clon 3 microglia humano) (Janabi et al., 1995, Neurosci. Lett. 195:105) fueron cultivadas en MEM (Eagle's medio mínimo esencial) que contenía 10% FBS con 50 U/ml penicilina G sódica 50 µg/ml sulfato de estreptomina y se incubaron a 37°C durante 24 horas. Se añadió IFN-γ (humano IFN-γ, Roche. 11 040 596001) al medio de cultivo para una concentración final de 10 ng/ml 24 h, antes de la detección de formación de O<sub>2</sub>.

#### **Células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC)**

##### **[0271]**

20 Se cultivaron las HUVEC en medio basal endotelial suplementado con hidrocortisona (1 µg/mL, Calbiochem), Extracto de cerebro bovino (12 µg/mL), gentamicina (50 mg/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 una concentración menor de FCS (2%) en la ausencia de EGF, si no se indicó lo contrario. Todos los experimentos se realizaron con las células del quinto paso. Las células se incubaron con OxLDL (lipoproteína oxidada de baja densidad) o su búfer como control durante 24h, antes de la detección de formación de O<sub>2</sub>.

25

**HL-60 células**

La línea de células de la leucemia mieloide aguda humana HL-60 fue cultivada en RPMI 1640 (Invitrogen) suplementada con 10% de suero de ternera inactivado por calor, 2 mM de glutamina, 100 U/mL de penicilina (Sigma) y 100 mg de estreptomina (Sigma) a 37°C bajo una atmósfera humidificada de 5% de CO<sub>2</sub>. La diferenciación HL60 al fenotipo neutrófilo fue provocada mediante la adición de Me<sub>2</sub>SO (concentración final 1,25% v/v durante 6 días) en el medio de cultivo.

**1. Nitroazul de tetrazolio (NBT)**

El superóxido intracelular y extracelular se midió mediante una técnica colorimétrica usando una prueba cuantitativa con nitroazul de tetrazolio (NBT). La conversión de SOD-inhibitable de NBT a formazán, un fino precipitado azul, en presencia del anión superóxido se midió utilizando un espectrómetro Fluostar Optima (BMG labtech). Tras la incubación con estímulo apropiado las células se tripsinizaron (1 X Tripsina-EDTA), recogidos por centrifugación y se lavaron con PBS para remover el medio. 5 x 10<sup>5</sup> células se platearon en placas de 48 pocillos y se incubaron en una solución salina equilibrada de Hank conteniendo 0,5 mg/mL de NBT con o sin 800 U/mL de SOD en la presencia o la ausencia de compuestos según la invención. Fue incluido DPI como control, en una concentración final de 10 µM. Después de 2,5 h, células se fijaron y lavaron con metanol para remover el NBT no reducido. Entonces, el formazán reducido fue disuelto en 230 µl de hidróxido de potasio de 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 sustraída de cada valor corregido para cada punto de tiempo. Las actividades NOX se expresaron como % de la actividad de las células del control. La actividad residual de células tratadas con DPI fue generalmente de < 10%.

**2. Amplex rojo**

El peróxido de hidrógeno extracelular se midió usando Amplex UltraRed (sondas moleculares). Las células que fueron tripsinizadas (1 x Tripsina-EDTA), fueron recogidas por centrifugación y entonces 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 en buffer de pruebas (HBSS con el de 1% glucosa conteniendo 0,005 U/mL de peroxidasa de rábano (Roche) y 50 µM de Amplex rojo en la presencia o ausencia de compuestos según la invención. Fue incluido DPI como control, a una concentración final de 10 µM. Las placas fueron colocadas en el lector fluorescente de placas Optima Fluorescent y se mantuvieron a 37°C durante 20 min. La fluorescencia se midió durante 15 min horarios con longitudes de onda de excitación y emisión de 544 nm y 590 nm respectivamente. Las actividades NOX eran expresadas como % de la actividad en las células del control. La actividad residual de células tratadas con DPI era generalmente de < 10%.

**3. Quimioluminiscencia (Luminol)**

Las ROS se midieron utilizando la sonda quimioluminiscente luminol. Las células fueron cultivadas y plateadas como en el caso de Amplex Rojo, salvo que el agente Amplex Rojo fue reemplazado por 10 µg/mL de luminol (Sigma 09235). La emisión de luz fue registrada de forma continua a 37°C durante 60 minutos utilizando la función de la luminiscencia del lector fluorescente de placas FluoStar Optima Fluorescent. La media de los cuatro valores en blanco fue sustraída de cada valor corregido para cada punto de tiempo. Las actividades de NOX se expresaron como % de la actividad en las células del control. La actividad residual de células tratadas con DPI era generalmente de < 10%.

**4. 2', 7'-diclorodihidrofluorescein diacetato (H<sub>2</sub>DCF-DA)**

Las HUVEC fueron plateadas en cubreobjetos y se dejaron reposar durante la noche en 0,5% de BSA antes del estímulo con TGF-β. Las células fueron cargados durante 10 minutos con 5 µM de CM-H<sub>2</sub>DCFDA en medio libre de rojo fenol en la oscuridad y luego tratadas con TGF-β (R&D Systems) en la presencia o la ausencia de compuestos según la invención. Las células fueron entonces visualizadas con microscopia inmunofluorescente después de la fijación y la coloración de los núcleos con DAPI o examinadas en vivo usando microscopía confocal. La fluorescencia DCF fue visualizada en una longitud de onda de excitación de 488 nm y de emisión de 515 a 540 nm. Para evitar la foto-oxidación del tinte indicador, las imágenes fueron recogidas con una sola exploración rápida usando parámetros idénticos para todas las muestras. Para el cálculo, la absorbancia a 540 nm fue normalizada a la absorbancia a 540 nm para cada pocillo individual. La media de los cuatro valores en blanco se restó de cada valor corregido para cada punto de tiempo. Las actividades de NOX se expresaron como % de la actividad en las células del control. La actividad residual de células tratadas con DPI era generalmente de < 10%.

A continuación, la Tabla 2 resume el porcentaje de inhibición de la actividad NOX medida mediante Amplex rojo utilizando células HL60 DMSO-diferenciadas tal como se describe anteriormente:

**Tabla 2**

Compuesto nº	% Inhibición
(1)	80
(3)	84
(4)	69
(5)	94
(7)	91
(9)	76
(10)	78
(12)	79
(14)	86
(23)	89
(30)	92
(31)	82
(45)	86
(47)	89
(52)	90
(53)	86
(58)	80
(63)	89

(continuación)

Compuesto n°	% Inhibición
(65)	80
(84)	78
(92)	76
(93)	80
(100)	78
(102)	80
(106)	81
(108)	75
(113)	87
(116)	81
(120)	77
(123)	90
(130)	80
(139)	76
(143)	82
(147)	80
(163)	80

**Ejemplo 23: Medición de la tensión en Ratas Espontáneamente Hipertensas (SHR)**

5 Con el fin de poner a prueba la capacidad de los compuestos según la invención para tratar la hipertensión, fue llevado a cabo el ensayo siguiente.

10 Se han utilizado Ratas Espontáneamente Hipertensas (SHR) de 11 semanas de edad con la presión arterial sistólica por encima de 170 mmHg. Los compuestos según la invención se administran a ratas por vía oral en dosis de alrededor de 3, 10, 30 y 100 mg/kg entre 10:00 y 12:00 h. La presión arterial media, sistólica y diastólica y la frecuencia cardíaca son controladas 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la primera administración de un compuesto según la invención para llevar a cabo un análisis cinético durante un día. Después de eso, la presión arterial es controlada cada dos días durante dos semanas, en la mañana en el momento exacto de las 24h y en la mitad de la vida del compuesto.

15 Después de la última inyección, se controla un punto de tiempo de 24 horas. Los animales son controlados durante una semana adicional sin tratamiento con el fin de supervisar la retirada del compuesto. Los animales son tratados una vez al día durante un período de dos semanas por sonda naso gástrica con una aguja especial adaptada para sonda naso gástrica a 5 ml/kg. Antes de utilizar los animales, son aclimatados durante dos días y además entrenados durante una semana. La presión arterial se mide al despertar las ratas por pletismografía de manguito en rabo (tail-cuff) (Codas 6, Kent). Los animales son incluidos en grupos de entrenamiento durante varios días y si la variabilidad SBP era  $\leq 40$  mmHg, es decir,  $\pm 20$  mmHg se realizaron mediciones iniciales al menos dos días antes del experimento. Antes del comienzo del experimento, los animales son elegidos aleatoriamente para constituir grupos homogéneos.

**Ejemplo 24: Una lesión pulmonar inducida por Bleomicina en ratones**

20 Con el fin de poner a prueba la capacidad de los compuestos según la invención para prevenir o tratar el trastorno o enfermedad respiratoria, se llevó a cabo el siguiente ensayo.

Con el fin de producir las lesiones pulmonares que fueran comparables a aquellas de un trastorno o enfermedad respiratoria, tal como la fibrosis pulmonar idiopática, los animales recibieron endotraquealmente una sola dosis subletal de bleomicina (BLM) (2,5 U/kg de peso corporal disuelto en 0,25 ml de 0.9% NaCl). Los animales de control fueron sometidos al mismo protocolo pero recibieron el mismo volumen de suero salino intratraqueal en vez de BLM. La instilación traqueal se lleva a cabo bajo ketamin (80 mg/kg peso corporal y anestesia xilacina (20 mg/kg de peso corporal).

Dos días laborables después del suministro de la BLM endotraqueal o solución salina, los animales fueron sacrificados mediante una inyección letal de pentobarbital sódico seguida por desangramiento de la aorta abdominal. Se realiza el lavado bronco alveolar y los pulmones se pesan y son procesados separadamente para estudios bioquímicos (pulmón derecho homogeneizado, n = 10) e histológicos (pulmón izquierdo, n = 10) como se indica más abajo. Los animales son divididos aleatoriamente en cuatro grupos: control-solución salina (n = 8) y BLM+control (n = 10); Dosis de compuesto 1+ BLM (n = 10) y dosis de compuesto 2+BLM (N = 10). Los vehículos de tratamiento o los compuestos fueron administrados durante dos semanas.

Los ratones fueron tratados mediante administración oral diaria de compuesto según la invención o solución salina/control comenzando en el día 0 durante dos semanas. La acumulación de colágeno soluble en ácido en el pulmón entero fue analizada mediante el ensayo de Sircol.

#### **Ejemplo 25: Modelos de cáncer animal**

Con la intención de poner a prueba la capacidad de los compuestos según la invención para tratar cánceres, en particular para reducir el crecimiento tumoral y/o angiogénesis, se llevaron a cabo los siguientes ensayos.

#### **Ensayo de angiogénesis in vivo**

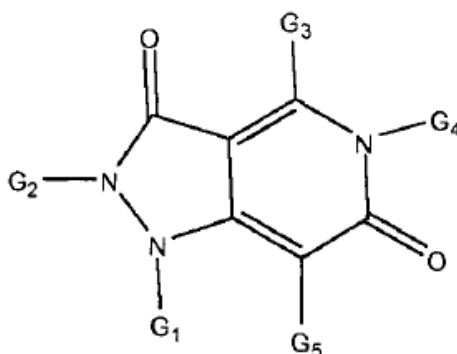
Hembras de C57BL6/J de 7 a 10 semanas fueron inyectadas por vía subcutánea con 400 µl de factor de crecimiento Matrigel reducido complementado con 500 ng/ml de factor angiogénico (b-FGF o VEGF). Una semana después del injerto, los ratones son escaneados utilizando MicroCT (Skyscan). Los ratones son inyectados retro-orbitalmente con un trazador (400 µl liposomas yodados) para visualizar la densidad del recipiente. Las imágenes escaneadas entonces se reconstituyen con el programa Recon y la densidad de color gris en el conector es contada en toda la rampa del conector. Los compuestos según la invención se administran por vía oral a las dosis apropiadas 1 ó 2, una vez al día durante 10 días. Los resultados se expresan en densidad gris, que se correlaciona con la densidad del recipiente. Los conectores Matrigel también son congelados y teñidos con anti-CD31 para visualizar los recipientes.

#### **Ensayo de crecimiento tumoral**

Una cantidad de  $5 \times 10^5$  células del Carcinoma Lewis de Pulmón (LLC1) se inyectan por vía subcutánea en la espalda de ratones. Los ratones son tratados con un compuesto según la invención a 40 mg/kg cada día *per os*. Cuando el tumor de control alcanza alrededor de 1 cm de largo, los ratones son sacrificados y los tumores se recuperan, pesan y congelan. Para el ensayo terapéutico, los ratones son inyectados con células LLC1 debido a que los tumores han crecido 0,5 cm los ratones son tratados y tamaño del tumor es evaluado todos los días. Después del sacrificio, tumor y congelados y las secciones del tumor son teñidos con el anticuerpo anti-CD31 y se analiza el nivel de ROS.

## REIVINDICACIONES

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



(I)

- 5 donde  $G_1$  es H;  $G_2$  se selecciona de H; Opcionalmente sustituido alquilo  $C_1-C_6$ ; Opcionalmente sustituido aril; opcionalmente sustituido  $C_1-C_6$  alquil aril; Opcionalmente sustituido aril alquilo  $C_1-C_6$ ; Opcionalmente sustituido heteroaril; Opcionalmente sustituido  $C_1-C_6$  alquil heteroaril; Opcionalmente sustituido heteroaril alquilo  $C_1-C_6$ ; Opcionalmente sustituido  $C_3-C_8$ -cicloalquil; heterocicloalquil opcionalmente sustituido; alquil sustituido opcionalmente
- 10  $C_3-C_8$ -cicloalquil; Opcionalmente sustituido alquil  $C_3-C_8$ -cicloalquil  $C_1-C_6$ ; Opcionalmente sustituidos  $C_1-C_6$  alquil heterocicloalquil y alquil sustituidos opcionalmente heterocicloalquil  $C_1-C_6$ ;  $G_3$  es seleccionado de  $-(CH_2)_p-R^5$  y  $-(CH_2)_p-R^5$ ; Se selecciona  $R^1$   $-NR^2R^3$ ;  $-OR^4$ ; Opcionalmente sustituido heterocicloalquil seleccionado de opcionalmente sustituido morfolinil, opcionalmente sustituido pirrolidinil, opcionalmente sustituido piperidinilo, opcionalmente sustituido dihidroindolil y opcionalmente sustituido piperazinil;  $-CHR^6R^7$ ; opcionalmente sustituido  $-C(O)$  y acil  $NR^2R^3$ ;  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente de H; Opcionalmente sustituido alquilo  $C_1-C_6$ ;
- 15 opcionalmente sustituidos alqueno  $C_2-C_6$ ; Opcionalmente sustituido alquini  $C_2-C_6$ ; Opcionalmente sustituido aril; Opcionalmente sustituido  $C_1-C_6$  alquil aril; Opcionalmente sustituido aril alquilo  $C_1-C_6$ ; Opcionalmente sustituido heteroaril; Opcionalmente sustituido alquil heteroaril; Opcionalmente sustituido heteroaril alquilo  $C_1-C_6$ ; Opcionalmente sustituido  $C_2-C_6$  alqueno aril; opcionalmente sustituido aril  $C_2-C_6$  alqueno; Opcionalmente sustituido  $C_2-C_6$  alqueno heteroaril; Opcionalmente sustituido heteroaril  $C_2-C_6$  alqueni; Opcionalmente sustituido  $C_3-C_8$ -cicloalquil; Opcionalmente sustituido heterocicloalquil; Opcionalmente sustituido alquil  $C_3-C_8$ -cicloalquil; Opcionalmente sustituido alquil de  $C_3-C_8$ -cicloalquil  $C_1-C_6$ ; Opcionalmente sustituidos  $C_1-C_6$  alquil heterocicloalquil and opcionalmente sustituido heterocicloalquil  $C_1-C_6$  alquil o  $NR^2R^3$  forma un anillo seleccionado opcionalmente sustituido heteroaril y heterocicloalquil opcionalmente sustituido;  $R^4$  se selecciona de H; Opcionalmente sustituido alquil alcoxi  $C_1-C_6$ ; Opcionalmente sustituido alquilo  $C_1-C_6$ ; Opcionalmente sustituido alqueno  $C_2-C_6$ ; Opcionalmente sustituido  $C_2-C_6$  alquini; Opcionalmente sustituido aril; Opcionalmente sustituido  $C_1-C_6$  alquil aril; alquil aril opcionalmente sustituido  $C_1-C_6$ ; heteroaril opcionalmente sustituido; Opcionalmente sustituido alquil heteroaril; alquil sustituidos opcionalmente heteroaril  $C_1-C_6$ ; opcionalmente sustituidos  $C_2-C_6$  alqueno aril; Opcionalmente sustituido aril alqueno  $C_2-C_6$ ; Opcionalmente sustituido alqueni heteroaril  $C_2-C_6$ ; Opcionalmente sustituido heteroaril  $C_2-C_6$  alqueno; Opcionalmente sustituido  $C_3-C_8$ -cicloalquil; Opcionalmente sustituido heterocicloalquil; alquil sustituido
- 20 opcionalmente  $C_3-C_8$ -cicloalquil; Opcionalmente sustituidos  $C_3-C_8$ -cicloalquil  $C_1-C_6$  alquil; Opcionalmente sustituidos  $C_1-C_6$  alquil heterocicloalquil y alquil sustituido opcionalmente heterocicloalquil  $C_1-C_6$ ;  $R^5$  es seleccionados de opcionalmente sustituido alcoxi; Opcionalmente sustituido alcoxi  $C_1-C_6$  alquil; metilo opcionalmente sustituido; opcionalmente sustituidos  $C_1-C_6$  alquil aril; Opcionalmente sustituido alquil heteroaril; Opcionalmente sustituido alqueni aril  $C_2-C_6$ ; Opcionalmente sustituido  $C_2-C_6$  alqueno heteroaril; alquil sustituido opcionalmente  $C_3-C_8$ -cicloalquil; alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido  $C_3-C_8$ -cicloalquil; Opcionalmente sustituidos  $C_1-C_6$  alquil heterocicloalquil il opcionalmente alquil sustituido heterocicloalquil  $C_1-C_6$ ;  $R^6$  il  $R^7$  se seleccionan independientemente de opcionalmente sustituidos alqueno  $C_2-C_6$ ; alquini opcionalmente sustituido  $C_2-C_6$ ; Opcionalmente sustituido aril; Opcionalmente sustituido  $C_1-C_6$  alquil aril; Opcionalmente alquil sustituido aril  $C_1-C_6$ ;
- 25 opcionalmente sustituido heteroaril; Opcionalmente sustituido alquil heteroaril; Opcionalmente alquil sustituido heteroaril  $C_1-C_6$ ; Opcionalmente sustituido  $C_2-C_6$  alqueno aril; Opcionalmente sustituido aril alqueno  $C_2-C_6$ ; opcionalmente sustituido  $C_2-C_6$  alqueno heteroaril; Opcionalmente sustituido heteroaril  $C_2-C_6$  alqueno; Opcionalmente sustituido  $C_3-C_8$ -cicloalquil; heterocicloalquil opcionalmente sustituido; alquil sustituido opcionalmente  $C_3-C_8$ -cicloalquil; alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido  $C_3-C_8$ -cicloalquil; Opcionalmente sustituido heterocicloalquil alquilo  $C_1-C_6$  il heterocicloalquil  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituidos alquil o  $-CHR^6R^7$  forma un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de heteroaril opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido cicloalquil il opcionalmente sustituido heterocicloalquil; n es un entero seleccionado de 0 a 5; p es un valor entero seleccionado de 3 a 5;  $G_4$  se selecciona de H; Opcionalmente sustituido acil; amino sustituido opcionalmente acil; alquil sustituidos opcionalmente acil  $C_1-C_6$ ; Opcionalmente sustituido alquilo  $C_1-C_6$ ; Opcionalmente sustituido alqueno  $C_2-C_6$ ; alquini opcionalmente

- sustituido C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; Opcionalmente sustituido aril; Opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquil aril; Opcionalmente alquil sustituido aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; Opcionalmente sustituido heteroaril; Opcionalmente sustituido heteroaril Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; opcionalmente sustituido alquil heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; Opcionalmente sustituido C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo aril; Opcionalmente sustituido aril alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; Opcionalmente sustituido C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo heteroaril; Opcionalmente sustituido heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo; Opcionalmente sustituido C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil; Opcionalmente sustituido heterocicloalquil; Opcionalmente sustituido alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil; alquilo opcionalmente sustituido C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; Opcionalmente sustituidos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heterocicloalquil y opcionalmente alquil sustituido heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; **G**<sub>5</sub> es H; así como sus sales farmacéuticamente aceptables, en el cual el término "sustituido" se refiere a grupos sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo," "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquini", " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil", " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril," " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heteroaril," "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil cicloalquil", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heterocicloalquil", "amino", "aminosulfonil," "amonio", "acil amino," "amino carbonilo," "aril", "heteroaril", "sulfinil", "sulfonilo," "alcoxi", "alcoxi carbonilo," "carbamato""sulfanil", "halógeno", trihalometil, ciano, hidroxil, mercapto, nitro.
- 15 **2.** Un derivado según la reivindicación 1 en donde **G**<sub>2</sub> es opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil.
- 3.** Un derivado según la reivindicación 1 en donde **G**<sub>2</sub> es opcionalmente sustituido aril.
- 20 **4.** Un derivado según alguno de 1 a 3 las reivindicaciones en donde **G**<sub>3</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>1</sup>; R<sup>1</sup> y n son como se describe en las reivindicaciones anteriores.
- 5.** Un derivado según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual **G**<sub>3</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>1</sup>; R<sup>1</sup> es -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y n son tal como se describe en las reivindicaciones anteriores.
- 25 **6.** Un derivado según una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde es **G**<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>1</sup>; R<sup>1</sup> es -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>; R<sup>3</sup> es opcionalmente sustituido aril alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sup>2</sup> y n son como se describe en las reivindicaciones anteriores.
- 7.** Un derivado según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual **G**<sub>3</sub> es-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>1</sup>; R<sup>1</sup> es opcionalmente sustituido heterocicloalquil; n es como se describe en las reivindicaciones anteriores.
- 30 **8.** Un derivado según una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde es **G**<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>1</sup>; R<sup>1</sup> es -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>; R<sup>2</sup> es opcionalmente alquil sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sup>3</sup> y n son como se describe en las reivindicaciones anteriores.
- 9.** Un derivado según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el cual **G**<sub>3</sub> es-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>1</sup>; n es 1; R<sup>1</sup> es como se describe en las reivindicaciones anteriores.
- 35 **10.** Un derivado según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual **G**<sub>3</sub> es-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> y p son como se describe en las reivindicaciones anteriores.
- 40 **11.** Un derivado según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual **G**<sub>3</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>5</sup>; en donde p es 3 y R<sup>5</sup> es como en las reivindicaciones anteriores.
- 12.** Un derivado según una de las reivindicaciones 1 a 11 seleccionado del grupo siguiente:
- 45 5-bencil-2-(2-clorofenil)-4-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina -3,6 (2H,5H)-diona;  
 4-butil-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-[4-(benciloxi) fenil]-4-butil-5-(4-clorobencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-[4-(benciloxi) fenil]-4-butil-5-metil-1 H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-[4-(benciloxi) fenil]-4-butil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(furan-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 50 4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-piridin-2-iletel)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[[bencil(metil)amino]metil]-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3-metoxi propil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 55 2-[4-(benciloxi)fenil]-4-butil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]pindina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(3-clorofenil)-4-(metoximetil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(3-clorofenil)-4-(metoximetil)-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-bencil-5-(3-etoxipropil)-4-[[3-fluorobencil)(metil)amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 60 2-(3-clorofenil)-5-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 5-(4-clorobencil)-2-(3-clorofenil)-4-[[3-fluorobencil)(metil)amino]metil] -1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(3-clorofenil)-4-(metoximetil)-5-(2-piridin-2-iletel)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 5-(4-clorobencil)-4-(metoximetil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 2-metil-4-(3-fenoxipropil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 65 2-bencil-5-(2-metoxietil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1 H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-bencil-4- [[3-fluorobencil)(metil)amino]metil]-5-(2-metoxietil)-1 H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

- 2-(3-clorofenil)-4-[[3-fluorobencil(metil)amino]metil]-5-(2-piridin-2-il etil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-(metoximetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-piridin-2-iletel)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(3-clorofenil)-5-(2-piridin-2-iletel)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 5 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(furan-2-ilmetil)-4-(metoximetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(metoximetil)-5-(piridin-2-ilme pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-bencil-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(3-clorofenil)-4-[[3-fluorobencil(metil)amino]metil]-5-(2-metoxi etil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 10 2-[4-(benciloxi)fenil]-5-(piridin-3-ilmetil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-(metoximetil)-2-metil-5-(2-piridin-2-iletel)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(3-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 15 2-(3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-[[3-fluorobencil(metil)amino] metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-bencil-5-(3-etoxipropil)-4-(pirrolidin-1-iltmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-[4-(benciloxi)fenil]-5-(4-clorobencil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-[4-(benciloxi)fenil]-4-[[3-fluorobencil(metil)amino]metil] -5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-  
 diona;  
 20 2-[4-(benciloxi)fenil]-5-(4-clorobencil)-4-[[3-fluorobencil(metil)amino] metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-  
 diona;  
 2-[4-(benciloxi)fenil]-5-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 5-(4-clorobencil)-2-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 N-[3-({2-[4-(benciloxi)fenil]-3,6-dioxo-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-  
 25 il)metil]fenil]acetamida;  
 N- {3-({2-[4-(benciloxi)fenil]-4-[[3-fluorobencil(metil)amino]metil] -3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-  
 5-il)metil]fenil]acetamida;  
 2-(3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-metil-4-(fenoximetil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 30 4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2,5-diclorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2,5-diclorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,  
 35 5H)-diona;  
 5-(4-clorobencil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(benciloxi)metil]-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 5-(2-metoxibencil)-2-metil-4-(3-fenoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-[(6-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 40 4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-[2-(tetraidro-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-(2-piridin-2-iletel)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 5-(3-metoxibencil)-2-metil-4-(3-fenoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-metil-4-(3-fenoxipropil)-5-(2-piridin-2-iletel)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona  
 4-[(4-clorofenoxi)metil]-5-(3-metoxibencil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 45 4-[(benciloxi)metil]-5-(3-etoxipropil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(benciloxi)metil]-5-(3-metoxibencil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(4-clorofenoxi)metil]-5-(3-etoxipropil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(benciloxi)metil]-2-metil-5-(2-piridin-2-iletel)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 50 N-[3-({4-[(benciloxi)metil]-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il)metil]fenil]acetamida;  
 N-[3-({4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metil]fenil]acetamida;  
 4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,  
 55 5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,  
 5H)-diona;  
 4-[(benciloxi)metil]-2-metil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-  
 diona;  
 60 4-[(benciloxi) metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-(4-bencilmorfolin-2-il)-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi) metil]-5-(2-piridin-2-iletel)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,  
 5H)-diona;  
 65 4-[(4-clorofenoxi) metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,  
 5H)-diona;



- 2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il) metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-piridin-2-iletel)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(benciloxi) metil]-2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-1 H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 N-[3-((2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetra idro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-  
 5 il)metil)fenil]acetamida;  
 4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[metil(fenil)amino]metil]-5-(2-piridin-2-iletel)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-[[metil(fenil)amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,  
 5H)-diona;  
 10 2-(2-clorofenil)-4-[[metil(fenil)amino]metil]-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,  
 5H)-diona;  
 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il) metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 15 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 tert-butil 4-[[4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetra idro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-  
 il)metil]piperidina-1-carboxilate;  
 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piperidin-4-ilmetil)-1 H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[3-(dietilamino)propil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,  
 20 5H)-diona;  
 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,  
 5H)-diona;  
 25 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(3-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,  
 5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-5-metil-4-(3-fenoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 30 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(fluorobencil)(metil)amino]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 35 2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(4-fenilpiperidin-1-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-[[4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N,N-dimetilacetamida;  
 2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,  
 5H)-diona;  
 40 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(metoxibencil)oxi]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[[3-[[metil(fenil)amino]propil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[4-metoxibencil)oxi]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4- [[2-(clorobencil)oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(2,3-diidro-1H-indol-1-il)propil]-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 45 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(naftalen-1-iloxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[[4-(clorobencil)oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[2-(4-clorofenil)etoxi]metil]-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[[bencil(metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 50 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(dimetilamino)fenoxi]metil]-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,  
 5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[[metil(piridin-2-ilmetil)amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 55 4-[[2-(clorobencil)oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[[2-(clorobencil)oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[[2-(clorobencil)oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,  
 5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-[[3-metoxifenoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,  
 60 5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(fluorobencil)(metil)amino]metil]-5-(2-metoxi etil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxifenoxi)metil]-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[[3-(clorobencil)oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[3-(dimetilamino)bencil]oxi]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 65 2-(2-clorofenil)-4-[[difenilmetoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxifenoxi)metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

- 2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxibencil(metil)amino]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[3-fluorobencil(metil)amino]metil]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[[2-clorobencil(metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxi etil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 5 4-[[2-clorobenciloxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[[metil(piridin-3-ilmetil)amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[[2-clorobencil(metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 10 2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxibencil(metil)amino]metil]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxibenciloxi]metil]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxifenoxi]metil]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 15 2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxifenoxi]metil]-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-[[3-metoxifenil(metil)amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxifenil(metil)amino]metil]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[[2-clorobencil(metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 20 2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxibenciloxi]metil]-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxibenciloxi]metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxibencil(metil)amino]metil]-5-(piridin-3-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[[2-clorobencil(metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(pirazin-2-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 25 2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxibencil(metil)amino]metil]-5-(piridin-3-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxifenoxi]metil]-5-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-5-metil-1 H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxifenil(metil)amino]metil]-5-(piridin-3-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 30 2-(2-clorofenil)-4-[[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[[2-clorobenciloxi]metil]-2-(2-metoxifenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[[2-clorobenciloxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[metil(piridin-2-ilmetil)amino]metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-4-[[metil(piridin-2-il metil)amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 35 4-[[3-metoxibenciloxi]metil]-2-(2-metoxifenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[[3-metoxibenciloxi]metil]-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1 H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxibencil(metil)amino]metil]-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 40 4-[[benciloxi]metil]-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[[3-metoxifenoxi]metil]-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-4-[[metil(piridin-3-ilmetil)amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 45 2-(2-clorofenil)-4-[[metil(piridin-2-ilmetil)amino]metil]-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-metoxifenil)-4-[[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-metoxifenil)-5-metil-4-[[4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[[4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 50 4-[[2-clorobenciloxi]metil]-2-(2-metoxifenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-[[benciloxi]metil]-2-(2-metoxifenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-4-[[piridin-3-ilmetoxi]metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona; and  
 2-(2-clorofenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-4-[[piridin-3-ilmetoxi]metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona.

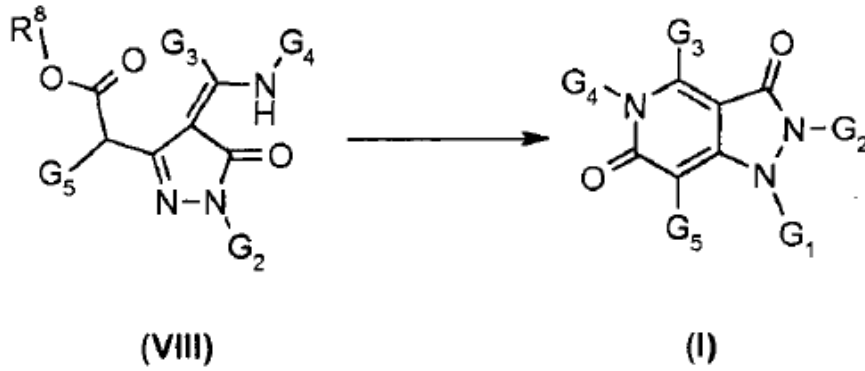
13. Una composición farmacéutica que contenga al menos un derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo, diluyente o excipiente

14. Un derivado de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso como un medicamento.

15. Un derivado de la piridina pirazolo según una de las reivindicaciones 1 a 12 para el uso en el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionados de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativas, enfermedades del riñón, trastornos de la reproducción, enfermedades que afecten el ojo y/o la lente o condiciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cánceres, enfermedades alérgicas, traumatismos, choque séptico, hemorrágico y anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema

gastrointestinal, angiogénesis, condiciones dependiente de la angiogénesis y otras enfermedades y/o trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADF oxidasa).

- 5 **16.** Un proceso para la preparación de un compuesto según la Fórmula (I), que comprende la etapa de ciclización de un compuesto de Fórmula (VIII) en presencia de una base:



en donde R<sup>8</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como metilo, etilo, propilo, alcohol isopropílico o butilo; G<sub>1</sub> es H; G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son tal y como se definen en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.