

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 727**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2011 E 11709807 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2536723**

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

30 Prioridad:

18.02.2010 EP 10153927

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

10.03.2014

73 Titular/es:

**GENKYOTEX SA (100.0%)
Chemin des Aulx 14
1228 Plan-les-Ouates, CH**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

RODRÍGUEZ ÁLVAREZ, Francisco José

ES 2 446 727 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de la Piperidina Pirazolo como inhibidores de la NADPH oxidasa.

5 **Ámbito de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de piperidina 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 la reproducción, trastornos inflamatorios y cánceres. Específicamente, la presente invención se refiere a derivados útiles de piperidina 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 (NADPH oxidasa).

15 **Antecedentes de la invención**

Las oxidasas NADPH (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 enzimas NOX es la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) desde el oxígeno. Las especies reactivas del oxígeno (ROS) son derivados de moléculas pequeñas derivadas del oxígeno, incluyendo los radicales de oxígeno (anión superóxido [O_2^-], [HO^{\cdot}] de hidroxilo, peróxido [ROO^{\cdot}], alcoxilo [RO^{\cdot}] y hidroperóxido [HOO^{\cdot}]) y ciertos no-radicales que o 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.

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 también puede destruir irreversiblemente o alterar la función de la molécula objetivo. En consecuencia, las ROS han sido cada vez más identificadas como contribuyentes en daños en organismos biológicos, lo que se conoce como "estrés oxidativo".

40 Durante la inflamación, la NADPH oxidasa es una de las fuentes más importantes de la producción de ROS en las células vasculares bajo condiciones inflamatorias (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 NADPH oxidasa ha sido descrita en células endoteliales pulmonares y en células de músculo liso. La activación de NADPH 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. Thromb. Vasc. Biol., 25, 519-525; Liua et al., 2004, Alia. 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.

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

La diabetes es conocida por aumentar el estrés oxidativo (por ejemplo, mayor generación de ROS por auto-oxidación de glucosa) tanto en humanos y animales y se ha dicho que el aumento de estrés oxidativo desempeña un papel importante en el desarrollo de complicaciones diabéticas. Se ha demostrado que la aumentada localización de peróxido y la disfunción de las células endoteliales en la parte central de la retina de ratas diabéticas coincide con las áreas de actividad de NADPH oxidasa en las células endoteliales retínales (Elles 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 (Pillaresetti 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
- 10 consumo de óxido nítrico (NO). El NO inhibe el desarrollo de enfermedades vasculares y la pérdida de NO es importante en la patogenia de las enfermedades cardiovasculares. Se ha divulgado el aumento de actividad de la oxidasa NADPH en la pared vascular después de lesiones por globo (Shi et al., 2001, Throm. 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 anomalías mitocondriales, desmielinización neuronal, apoptosis, muerte neuronal y rendimiento cognitivo reducido, dando lugar potencialmente al desarrollo de trastornos neurodegenerativos progresivos (Nunomura et al., 2001, J. Neuropatol. Exp. Neurol., 60:759-767; Girouard, 2006, J. Appl. Physiol. 100:328-335).
- 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 NADPH 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 NADPH oxidasas son enzimas multi-subunidades constituidas por un citocromo dominio b558 vinculado a membrana y tres subunidades de proteína citosólica, p47phox, p67phox y un pequeño GTPase, Rac. Se han identificado siete isoformas de enzimas NOX incluyendo NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 y DUOX2 (Leto et al., 2006, Antioxid Redox Signal, 8(9-10):1549-61; Cheng et al., 2001, Gene, 16, 269(1-2):131-40).
- 30 El documento WO2008/113856 describe las piridinas pirazolo como inhibidores de la NADPH oxidasa. El documento US 6.107.306 describe los compuestos heterocíclicos distintos estructuralmente que se dice que son secretagogos de hormona de crecimiento.
- 35 Por ello, las ROS derivadas de NADPH contribuyen a la patogénesis 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 la reproducción, dolor, cáncer y enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal. Por lo tanto, sería altamente deseable desarrollar nuevos agentes activos, centrándose en la señalización en cascada ROS, especialmente en NADPH oxidasas (NOX).
- 40 Englert et al. 1934, J. OF THE AM. CHEM. SO., 56, 700-702 se refiere a derivados de piridinona pirazolo derivados de carbetoxipiperidona.
- 45 Carpino et al., 2003, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 11, no. 4, 20, 581-590 y Carpino et al., 2002, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, 12(22), 3279-3282 divulga derivados de dipéptido piperidina-pirazolinona estructuralmente no relacionados a compuestos de la presente invención que se dicen que son secretagogos de la hormona del crecimiento.
- 50 Guillou et al., 2010, TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, 66(14), 2654-2663, se refieren a N-arilación de 3-alkoxipirazoles que son estructuralmente distintos de los compuestos de la presente invención.

Resumen de la invención

- 55 La presente invención se dirige hacia nuevas moléculas útiles en el tratamiento y profilaxis de Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH 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
- 60 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.

Un primer aspecto de la invención proporciona un derivado de la piperidina pirazolo según la Fórmula (I), en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ y R^{17} son como se definen a continuación, así como

los tautómeros, isómeros geométricos, formas activas ópticamente, sales propias farmacéuticamente aceptables, con la previsión de que el compuesto no es seleccionado del grupo consistente de:

- 5 5-metil-2-fenilo-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 - 5-etil-2-fenilo-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 - 2-fenil-5-propil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 - 5-butil-2-fenilo-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 - 5-(3-metilbutil)-2-fenilo-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 - 5-bencil-1,2,4, 5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona.
- 10 Un segundo aspecto de la invención se refiere a un derivado de la piperidina pirazolo según la Fórmula (I), en donde $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ y R^{17} son como se define más abajo, así como los tautómeros, isómeros geométricos, formas activas ópticamente, sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su utilización como un medicamento.
- 15 Un tercer aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que contenga al menos un derivado de la piperidina pirazolo según la invención, así como sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente de los mismos.

20 Un cuarto aspecto de la invención reside en la utilización de un derivado de la piperidina pirazolo según la invención así como sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición seleccionada de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades 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,

25 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 (NADPH oxidasa).

30 Un sexto aspecto de la invención se refiere a un derivado de la piperidina pirazolo según la Fórmula (I), en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ y R^{17} son como se definen a continuación, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, 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,

35 enfermedades del hígado, dolor, cánceres, trastornos alérgicos, 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 (NADPH oxidasa).

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

40 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.

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

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

propenilo (alilo, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1 butenilo, 2-butenilo y 3-metil-2-butenilo.

- 5 El término "alquinilo" cuando se usa solo o en combinación con otros términos, se compone de una cadena recta o ramificada $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ alquinilo. Puede tener cualquier número de enlaces triples en cualesquiera posiciones disponibles. Este término se ejemplifica mediante grupos tales como grupos de alquinilo que pueden tener un número de carbonos de 2-20 y, opcionalmente, un doble enlace, tales como etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), 1-propinilo, 2-propinilo (propargilo: $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2-butenilo, 2-penteno-4-inilo. En particular, esos incluyen $\text{C}_2\text{-C}_8$ alquinilo, más preferiblemente $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinilo. Preferentemente aquellos que incluyen $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinilo 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 alquinilo.

15 El término "heteroalquilo" se refiere a $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -alquilo, preferiblemente $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo, en donde al menos un carbono ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N o S, incluyendo 2-metoxi etilo.

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

- 20 El término " $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil arilo" se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, metil fenilo, etil fenilo.

El término "aril $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo" se refiere a grupos $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo que tienen un sustituyente de arilo, incluyendo 3-fenilpropanilo, bencilo.

- 25 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, pirazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,2,5-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,3,4-triacinil, 1,2,3-triacinil, benzofurilo, [2,3-dihidro] benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolil, isoindolil, 3H-indolil, bencimidazolil, imidazo[1,2-a]piridil, benzotiazolil, benzoxa-zolil, 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-tetrahydroisoquinolil, purinil, pteridinil, carbazolil, xantenil o benzoquinolil.

35 El término " $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil heteroarilo" se refiere a grupos heteroarilo con un sustituyente alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_6$, incluyendo metil furilo.

El término "alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroarilo" se refiere a grupos $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo que tienen un sustituyente de heteroarilo, incluyendo furil metilo.

- 40 El término " $\text{C}_2\text{-C}_6$ aril alqueno" se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, incluyendo vinil fenilo.

El término "alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ arilo" se refiere a grupos alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ que tienen un sustituyente arilo, incluyendo fenil vinilo.

- 45 El término " $\text{C}_2\text{-C}_6$ heteroaril alqueno" se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, incluyendo vinil piridinilo.

El término "alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ heteroarilo" se refiere a grupos $\text{C}_1\text{-C}_6$ alqueno que tienen un sustituyente de heteroarilo, incluyendo piridinil vinilo.

- 50 El término " $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo" se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un anillo sencillo (por ejemplo, ciclohexil) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, norbornilo). Los $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo.

- 55 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo de $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo según la definición anterior, en la que hasta 3 átomos de carbono son reemplazados por heteroátomos elegidos entre el grupo formado por O, S, NR, siendo definido R como hidrogeno o metilo. Los heterocicloalquilo incluyen, pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo morfolinil y tetrahydrofuranilo.

- 60 El término " $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo" se refiere a grupos $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo que tienen un sustituyente alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_6$, incluyendo metil ciclopentilo.

El término " $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo" se refiere a grupos $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo que tienen un sustituyente $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo, incluyendo 3-ciclopentil propilo.

- El término "C₁-C₆ alquil heterocicloalquilo" se refiere a grupos heterocicloalquilo con un sustituyente C₁-C₆-alquilo, incluyendo 4-metilpiperidinil.
- 5 El término "heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo" se refiere a grupos C₁-C₆-alquilo con un sustituyente heterocicloalquilo, incluyendo (1-metilpiperidin-4-il) metilo y similares. El término "carboxi" se refiere al grupo -C(O) OH.
- El término "carboxi C₁-C₆ alquilo" se refiere a grupos C₁-C₆-alquilo que tienen un sustituyente carboxi, incluyendo 2-carboxietilo.
- 10 El término "acilo" se refiere al grupo -C(O)R donde R incluye H, "C₁-C₆ alquilo" preferiblemente "C₁-C₆ alquilo", "arilo", "heteroarilo", "C₃-C₈-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "aril-C₁-C₆ alquilo," "heteroaril-C₁-C₆ alquilo" "C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆-alquilo" o "heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo", incluyendo acetilo.
- 15 El término "acil C₁-C₆ alquilo" a grupos C₁-C₆-alquilo que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetiletilo.
- El término "acil arilo" se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetilfenilo.
- 20 El término "aciloxi" se refiere al grupo -OC(O)R donde R incluye H, "C₁-C₆ alquilo", "C₂-C₆ alquenoil," "C₂-C₆ alquinil," "C₃-C₈-cicloalquilo" "heterocicloalquilo", "arilo" "heteroarilo", "aril C₁-C₆ alquilo", "heteroaril-C₁-C₆ alquilo" "aril C₂-C₆ alquenoil" "heteroaril C₂-C₆ alquenoil," "aril C₂-C₆ alquinilo", "heteroaril-C₂-C₆ alquinilo," "C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquilo", o "heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo", incluyendo acetiloxi.
- 25 El término "aciloxi C₁-C₆ alquilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente de aciloxi, incluyendo 2-(etilcarboniloxi) etilo.
- 30 El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-R donde R incluye "C₁-C₆ alquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C₁-C₆ alquilo" o "heteroaril C₁-C₆ alquilo". Preferentemente los grupos alcoxi incluyen por ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi.
- El término "alcoxi C₁-C₆ alquilo" se refiere a grupos C₁-C₆-alquilo que tienen un sustituyente alcoxi, incluyendo metoxietilo.
- 35 El término "alcoxycarbonil" se refiere al grupo -C(O)R donde R incluye "C₁-C₆ alquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C₁-C₆-alquilo", "heteroaril-C₁-C₆ alquilo" o "heteroalquilo".
- El término "alcoxycarbonil C₁-C₆ alquilo" se refiere a grupos alquil-C₁-C₆ que tienen un sustituyente alcoxycarbonil, incluyendo 2-(benciloxicarbonil)etilo.
- 40 El término "aminocarbonil" se refiere al grupo -C(O)NRR' donde R y R' son independientemente H, C₁-C₆ alquilo, arilo, heteroarilo, "aril C₁-C₆ alquilo" o "heteroaril C₁-C₆ alquilo," incluyendo N-fenil carbonilo.
- 45 El término "alquil aminocarbonilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente aminocarbonilo, incluyendo 2-(dimetilaminocarbonil)etilo, N-etil acetamidilo, N, N-dietil-acetamidilo.
- El término "acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R' donde R y R' son independientemente H, "C₁-C₆ alquilo", "C₂-C₆ alquenoil," "C₂-C₆ alquinilo," "C₃-C₈-cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C₁-C₆ alquilo", "heteroaril C₁-C₆ alquilo," " aril C₂-C₆ alquenoil", "heteroaril C₂-C₆ alquenoil," "aril C₂-C₆ alquinilo," "heteroaril C₂-C₆ alquinilo", "cicloalquil C₁-C₆ alquilo," o " heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo", incluyendo acetilamino.
- 50 El término "acilamino C₁-C₆ alquilo" se refiere a grupos C₁-C₆ alquil o que tienen un sustituyente acilamino, incluyendo 2-(propionilamino)etilo.
- 55 El término "ureido" se refiere al grupo -NRC(O)NR'R" donde R, R' y R" son independientemente H, "C₁-C₆ alquilo," "C₂-C₆ alquenoil", "alquenoil", "C₃-C₈-cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "C₁-C₆ arilo," "heteroarilo", " aril C₁-C₆ alquilo", "heteroaril C₁-C₆ alquilo," "aril C₂-C₆ alquenoil", "heteroaril C₂-C₆ alquenoil," "aril C₂-C₆ alquinilo," "heteroaril C₂-C₆ alquenoil", "cicloalquil C₁-C₆ alquilo," o "heterocicloalquil-C₁-C₆ alquilo," y donde R' y R," junto con el átomo del nitrógeno al que ellos están unidos, pueden, opcionalmente, formar un anillo 3-8-miembros de heterocicloalquilo.
- El término "ureido C₁-C₆ alquilo" se refiere a grupos C₁-C₆ alquilo que tienen un sustituyente ureido, incluyendo 2-(N-metilureido)etilo.
- 60 El término "carbamato" se refiere al grupo -NRC(O)OR' donde R y R' son independientemente "C₁-C₆ alquilo," "C₂-C₆ alquenoil," "C₂-C₆ alquinil", "C₃-C₈-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "C₁-C₆ alquil arilo", "heteroaril C₁-C₆ alquilo," "aril C₂-C₆ alquenoil", "heteroaril C₂-C₆ alquenoil," "aril C₂-C₆ alquinilo", "heteroaril C₂-C₆ alquenoil", "cicloalquil C₁-C₆ alquilo," o "heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo" y opcionalmente R también puede ser hidrógeno.

- El término "amino" se refiere al grupo -NRR' donde R y R' son independientemente H, "C₁-C₆ alquilo", "arilo", "heteroarilo", "C₁-C₆ alquil arilo", "C₁-C₆ alquil heteroarilo," "cicloalquilo", o "heterocicloalquilo" y donde R y R', junto con el átomo del nitrógeno al cual ellos están vinculados, opcionalmente pueden formar un anillo de 3-8 miembros de heterocicloalquilo.
- 5 El término "amino alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente amino, incluyendo 2-(1-pirrolidinil)etilo.
- 10 El término "amonio" se refiere a un grupo cargado positivamente -N⁺RR'R" donde R, R' y R" son independientemente "C₁-C₆ alquilo", "C₁-C₆ alquil arilo", "C₁-C₆ alquil heteroarilo," "cicloalquilo", o "heterocicloalquilo" y donde R y R', junto con el átomo del nitrógeno al cual ellos están vinculados, pueden opcionalmente formar un anillo de 3-8-miembros de heterocicloalquilo.
- 15 El término "alquil amonio" refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente amonio, incluyendo 1-etilpirrolidinium.
- El término "halógeno" se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.
- 20 El término "sulfoniloxi" se refiere a un grupo -OSO₂-R donde R es seleccionado de "C₁-C₆ alquilo," "C₁-C₆ alquilo" sustituido con halógenos, por ej., un grupo -OSO₂-CF₃, "C₂-C₆ alquenilo," "alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C₁-C₆ alquilo", "heteroaril- C₁-C₆ alquilo," "aril C₂-C₆ alquenilo", "heteroaril C₂-C₆ alquinilo", "aril C₂-C₆ alquinilo," "heteroaril C₂-C₆ alquinilo", "cicloalquil C₁-C₆ alquilo," o "heterocicloalquil alquilo".
- 25 El término "sulfoniloxi C₁-C₆ alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente de sulfoniloxi, incluyendo 2-(metilsulfoniloxi)etilo.
- 30 El término "sulfonil" se refiere al grupo "-SO₂-R" en donde R se selecciona de "arilo", "heteroarilo", "C₁-C₆ alquilo," "C₁-C₆ alquilo" sustituido con halógenos, por ej., un grupo -SO₂-CF₃, "C₂-C₆ alquenilo", "C₂-C₆ alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C₁-C₆ alquilo", "heteroaril C₁-C₆ alquilo," "aril C₂-C₆ alquenilo", "heteroaril C₂-C₆ alquenilo," "aril C₂-C₆ alquinilo," "heteroaril C₂-C₆ alquinilo", "cicloalquil C₁-C₆ alquilo," o "heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo".
- 35 El término "sulfonil" 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-CF₃, "C₂-C₆ alquenilo," "C₂-C₆ alquinilo," "C₃-C₈-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C₁-C₆ alquilo", "heteroaril C₁-C₆ alquilo," "aril C₂-C₆ alquenilo," "heteroaril C₂-C₆ alquenilo," "aril C₂-C₆ alquinilo", "heteroaril C₂-C₆ alquinilo," "C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquilo", o "heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo".
- 40 El término "sulfonil alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente sulfonil, incluyendo 2-(metilsulfonil)etilo.
- 45 El término "sulfanil" se refiere a grupos -S-R donde R incluye H, "C₁-C₆ alquilo," "C₁-C₆ alquilo" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -S-CF₃, "C₂-C₆ alquenilo," "C₂-C₆ alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C₁-C₆ alquilo", "heteroaril C₁-C₆ alquilo," "aril C₂-C₆ alquenilo", "heteroaril C₂-C₆ alquenilo," "aril C₂-C₆ alquinilo," "alquinil heteroarilo", "cicloalquil C₁-C₆ alquilo," o "heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo". Preferentemente los grupos sulfanil incluyen metilsulfanil, etilsulfanil. El término "sulfanil C₁-C₆ alquilo" se refiere a grupos C₁-C₅-alquilo que tienen un sustituyente sulfanil, incluyendo 2-(etilsulfanil)etilo.
- 50 El término "sulfonilamino" se refiere a un grupo -NRSO₂-R' donde R y R' son independientemente "C₁-C₆ alquilo," "C₂-C₆ alquenilo," "C₂-C₆ alquinilo," "C₃-C₈-cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C₁-C₆ alquilo", "heteroaril C₁-C₆ alquilo," "aril C₂-C₆ alquenilo," "heteroaril C₂-C₆ alquenilo," "aril C₂-C₆ alquinilo", "heteroaril-C₂-C₆ alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquilo", o "heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo".
- 55 El término "sulfonilamino C₁-C₆ alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente de sulfonilamino, incluyendo 2-(etilsulfonilamino)etilo.
- 60 El término "aminosulfonil" se refiere a un grupo -SO₂-NRR' donde R y R' son independientemente H, "C₁-C₆ alquilo," "C₂-C₆ alquenilo," "C₂-C₆ alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C₁-C₆ alquilo", "heteroaril C₁-C₆ alquilo," "aril alquenilo," "heteroaril C₂-C₆ alquenilo," "aril C₂-C₆ alquinilo", "heteroaril-C₂-C₆ alquinilo," "C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquilo", o "heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo" y donde R y R', junto con el átomo del nitrógeno al que ellos están vinculados, pueden formar opcionalmente un anillo de 3-8 miembros heterocicloalquilo. Los grupos aminosulfonil incluyen ciclohexilaminosulfonil, piperidinilsulfonil.

El término "aminosulfonil C₁-C₆ alquilo" se refiere a grupos C₁-C₆ alquilo que tienen un sustituyente aminosulfonil, incluyendo 2-(ciclohexilaminosulfonil)etilo. A menos que lo contrario esté limitado por la definición del sustituyente individual, todos los anteriores sustituyentes deben entenderse como siendo todos sustituidos opcionalmente.

- 5 A menos que lo contrario esté limitado por la definición del sustituyente individual, el término "sustituido" se refiere a grupos sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por "C₁-C₆ alquilo," "C₂-C₆ alquenoilo," "C₂-C₆ alquinoilo," "C₃-C₈-cicloalquilo," "heterocicloalquilo," "C₁-C₆ alquil arilo," "C₁-C₆ alquil heteroarilo," "C₁-C₆ alquil cicloalquilo," "C₁-C₆ alquil heterocicloalquilo," "amino," "aminosulfonilo," "amonio," "alcoxi," "acil amino," "amino carbonilo," "arilo," "heteroarilo," "sulfinilo," "sulfonilo," "sulfonamida," "alcoxi," "alcoxi carbonilo," "carbamato," "sulfanil," "halógeno," trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro.

- 15 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 de adición básicas 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 están contempladas dentro del ámbito del momento de la invención.

- 20 También están incluidas sales que están formadas a partir de sales de adición ácidas formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico), así como sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido alginico, ácido poliglútamico, ácido sulfónico naftaleno, ácido disulfónico naftaleno y ácido poli-galacturónico.

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

- 35 El término «trastorno o enfermedad cardiovascular» comprende aterosclerosis, especialmente enfermedades o trastornos asociados con la disfunción endotelial incluyendo 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, infarto de miocardio, hipertensión, formación de placas ateroscleróticas, agregación plaquetaria, angina de pecho, aneurisma, disección aórtica, enfermedad isquémica del corazón, hipertrofia cardíaca, embolia pulmonar, eventos tromboticos incluyendo trombosis venosa profunda, daño causado después de isquemia por la restauración de flujo de sangre o entrega de oxígeno como en trasplante de órganos, cirugía a corazón abierto, angioplastia, choque hemorrágico, angioplastia
- 40 de órganos isquémicos incluyendo corazón, cerebro, hígado, riñón, retina e intestinos.

- 45 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).

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

El término "traumatismo" incluye politraumatismo.

- 55 El término "enfermedad o trastorno que afecta el metabolismo" incluye la obesidad, síndrome metabólico y diabetes Tipo II.

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

El término "trastorno óseo" incluye osteoporosis, osteoparosis, osteosclerosis, periodontitis y hiperparatiroidismo.

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 tal como la enfermedad de Alzheimer, la 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.

5 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 esclerose múltiple, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), mielopatías, cualquier condición neuroinflamatoria que implica leucocitos autorreactivos dentro del SNC, trastorno metabólico congénito, 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.

15 El término «enfermedad renal o trastorno» incluye nefropatía diabética, insuficiencia renal, fibrosis del riñón, 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.

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

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

25 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).

30 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, bronquitis crónica, bronquiolitis aguda, bronquiolitis crónica, osteoartritis, 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 sifilítica, enfermedad de Lyme, artritis inducida por el "síndrome de angeitis", poliarteritis nodosa, angeitis anafiláctica, granulomatosis de Luegenec, polimialgia reumatoide, reumatismo articular celular, artritis de deposición de calcio cristal, pseudogota, reumatismo no-artrítico, bursitis, tendosinovitis, inflamación del 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, disgammaglobulinemia, hiperparatiroidismo, acromegalia, fiebre mediterránea familiar, enfermedad de Bechet, enfermedad autoinmune sistémico eritematosa, esclerosis múltiple y enfermedad de Crohn o enfermedades como policondritis recidivante, las enfermedades intestinales inflamatorias crónicas (EII) o las enfermedades relacionadas que requieren la administración a un mamífero en una dosis terapéutica efectiva de un compuesto expuesto por la Fórmula (I) en una dosis suficiente para inhibir la NADPH oxidasa.

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

50 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, artritis hemofílica, artritis hipertrófica, artritis crónica juvenil, artritis de Lyme, artritis neonatal del potro, artritis nodular, artritis ocrónica, artritis psoriásica o artritis supurativa o las enfermedades que requieren la administración a un mamífero en una dosis terapéutica efectiva de un compuesto expresado por la Fórmula (I) en una dosis suficiente para inhibir la NADPH oxidasa.

55 El término «dolor» incluye hiperalgesia asociada con dolor inflamatorio.

60 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, rhabdomiomasarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer renal, carcinoma prostático, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula basal, adenocarcinoma, carcinoma de glándula de sudor, carcinoma de glándula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, orquionco, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de célula pequeña, 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 NADPH oxidasa.

5 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.

10 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 cánceres, artritis e inflamación. Una gran variedad de tejidos u órganos compuestos por tejidos organizados, pueden soportar la angiogénesis en las enfermedades incluyendo la piel, músculo, intestino, tejido conectivo, articulaciones, tejido de huesos similar en el cual los vasos sanguíneos pueden invadir 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 condiciones dependientes de angiogénesis. Del mismo modo, el término "angiogénesis" tal como se utiliza en este documento se pretende incluir formación *de novo* de vasos tales como aquellos procedentes de vasculogénesis, así como aquellos derivados de ramificación y brotes de vasos, capilares y vénulas existentes.

20 El término "inhibitorio de la angiogénesis," significa que es eficaz en la disminución en la extensión, cantidad o tasa de la neo-vascularización. Efectuar una disminución en la extensión, 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 debido a que su formación también requiere vascularización de un tumor primario de modo que las células de cáncer metastásico pueden salir del tumor primario y su establecimiento en un sitio secundario requiere neo vascularización para soportar el crecimiento de las metástasis.

35 Tal como se utiliza en este documento, "tratamiento" y "trato" 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 del mismo 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 aquí se refiere a cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero especialmente 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 todavía 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.

40 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.

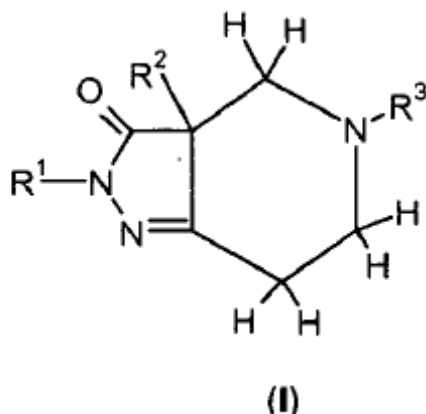
45 El término "inhibidor" usado en el contexto de la invención está definido como una molécula que inhibe completamente o parcialmente la actividad de la NADPH oxidasa y/o inhibe o reduce la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS).

50 **Compuestos según la invención**

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

55

60

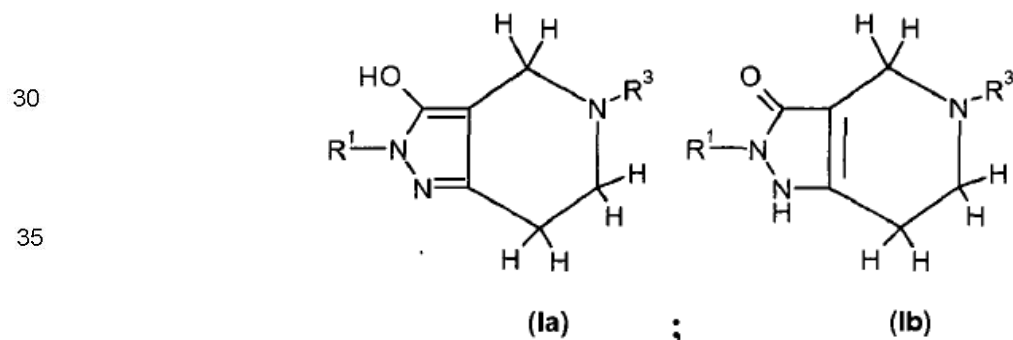


20 en el cual R^1 se selecciona de H; opcionalmente sustituido alcoxicarbonil; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquilo tal como opcionalmente sustituido metil (por ejemplo, metil), opcionalmente sustituido etil (por ejemplo 2-hidroxi etil);
 25 opcionalmente sustituido C_2-C_6 alqueno; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquini; opcionalmente sustituido alcoxi; opcionalmente sustituido alcoxi C_1-C_6 alquilo tal como opcionalmente sustituido opcionalmente sustituido alcoxi etil similar a opcionalmente sustituido fenoxi etilo (por ejemplo, fenoxi etilo, 4-clorofenoxi etilo), opcionalmente sustituido metoxi etil (por ejemplo 2-metoxi etil);
 30 opcionalmente sustituido aminoalquilo; opcionalmente sustituido acilo; opcionalmente sustituido aril tal como opcionalmente sustituido fenilo (por ejemplo, fenil, 3-metoxifenil, 2-metoxifenil, 3-metoxifenil, 4-metoxifenil, 1-metoxi fenil, 3 -benciloxi fenil, 1-clorofenil, 2-clorofenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 2-fluorofenil, 2-cloro-4-fluorofenil, 3-fluorofenil, 3-benzonitrilo, 4-benzonitrilo, 3-fenil acetamida);
 35 opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquil arilo; opcionalmente sustituido aril C_1-C_6 alquil tal como opcionalmente sustituido aril metil tal como opcionalmente sustituido fenil metil (por ejemplo, bencil, 4-clorobencil 2-metoxibencil, 3-metoxi bencil, 4-metoxi bencil);
 40 opcionalmente sustituido heteroaril tal como opcionalmente sustituido benzodioxolil (por ejemplo, 1,3 benzodioxol-5-il), opcionalmente sustituido benzotiazolil (por ejemplo 2-metil 1,3-benzotiazol-6-il);
 45 opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C_1-C_6 alquilo tal como opcionalmente sustituido opcionalmente sustituido heteroaril metilo tal como opcionalmente sustituido opcionalmente sustituido imidazo [1,2,a] piridina-2-il metil (por ejemplo 2-imidazo [1,2,a]piridina-2-il metil);
 50 opcionalmente sustituido C_2-C_6 alqueni arilo; opcionalmente sustituido aril C_2-C_6 alquini; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alqueni heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C_2-C_6 alqueno; opcionalmente sustituido C_3-C_8 -cicloalquil; opcionalmente sustituido heterocicloalquil tal como opcionalmente sustituido piperidina (por ejemplo (por ejemplo, 1-metil piperidin-4-il, 2-piperidin-1-ilet);
 55 opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquilo C_1-C_8 -cicloalquil; opcionalmente sustituido C_3-C_8 -cicloalquil C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquil heterocicloalquil y opcionalmente sustituido heterocicloalquil C_1-C_6 alquil tal como opcionalmente sustituido heterocicloalquil etil similar a morfolinil etilo (por ejemplo 2-morfolin-4-ilet) u opcionalmente sustituido piperidina etilo (por ejemplo, -2-piperin-1-il etil);
 60 R^2 se selecciona de H; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alqueno; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquini; opcionalmente sustituido arilo; sustituido opcionalmente heteroaril tal como piridin alquilo opcionalmente sustituido similar a opcionalmente sustituido piridin metilo (p.ej. piridina-3-il-metil);
 65 opcionalmente sustituido C_3-C_8 -cicloalquil; opcionalmente sustituido heterocicloalquil; opcionalmente sustituido C_3-C_8 -cicloalquil C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido aril C_1-C_6 alquilo tal como fenil alquil similar a opcionalmente sustituido fenil metil (por ejemplo, bencil) y opcionalmente sustituido heteroaril C_1-C_6 alquilo tal como opcionalmente sustituido heteroaril metil similar a opcionalmente sustituido piridina metil (por ejemplo, piridina-3-il metil);
 70 R^3 se selecciona $-S(O)-R^4$, $-S(O)_2-R^4$, opcionalmente sustituido C_1-C_8 -cicloalquil, opcionalmente sustituido heterocicloalquil y $-CR^5R^6R^7$; R^4 se selecciona de H; opcionalmente sustituido amino; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquilo tal como opcionalmente sustituido metilo (por ejemplo, metilo);
 75 opcionalmente sustituido C_2-C_6 alqueno; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquini; opcionalmente sustituido alcoxi; opcionalmente sustituido alcoxi C_1-C_6 alquilo tal como opcionalmente sustituido aminoalquilo; opcionalmente sustituido acilo; opcionalmente sustituido arilo tal como opcionalmente sustituido fenilo (por ejemplo 4-metil fenil);
 80 opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquil arilo; opcionalmente sustituido aril C_1-C_6 alquilo tal como opcionalmente sustituido aril metil; opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alqueni arilo; opcionalmente sustituido aril C_2-C_6 alqueno; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alqueni heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C_2-C_6 alqueno; opcionalmente sustituido C_3-C_8 -cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquil C_3-C_8 -cicloalquilo; opcionalmente sustituido C_3-C_8 -cicloalquil C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquil heterocicloalquil y opcionalmente sustituido heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo;
 85 R^5 es seleccionado de H y $-CR^8R^9R^{10}$, R^6 es seleccionado de H y $-CR^{11}R^{12}R^{13}$, R^7 se selecciona de H, $-CR^{14}R^{15}R^{16}$ y $-C(O)-R^{17}$; R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} -están seleccionados independientemente de H; halógeno; opcionalmente sustituido amino; opcionalmente aproximarán acilo; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquilo tal como opcionalmente sustituido alcoxi alquilo similar a alcoxi metil (por ejemplo, 2-fenoxi metilo);
 90 opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquini;

opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquilil; opcionalmente sustituido arilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil arilo; opcionalmente sustituido aril C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alqueniil arilo; opcionalmente sustituido aril C₂-C₆ alqueniilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alqueniil heteroarilo; opcionalmente sustituidos heteroaril C₂-C₆ alqueniilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heterocicloalquilo y sustituidos opcionalmente heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo; -CR⁸R⁹R¹⁰, -CR¹¹R¹²R¹³ ó -CR¹⁴R¹⁵R¹⁶ pueden formar independientemente un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un opcionalmente sustituido arilo tal como opcionalmente sustituido fenilo (por ejemplo, fenilo, 3-ciano fenilo, 4-ciano fenilo, 2-clorofenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 1-clorofenil, 2-clorofenil, 4-diclorofenil, 3, 4-diclorofenil, 3,5-diclorofenil, 3-trifluorometilfenil, 4-metoxifenil, 3-metoxifenil, 4-metoxifenil, 3-cloro-4-fluorofenil, 3-fluoro-4-ciano fenil, 4-benziloxifenil, 4-metil sulfonil fenil, 4-metil fenil acetamida, N-metil fenilamida); un opcionalmente sustituido heteroarilo tal como opcionalmente sustituido piridina (p.ej. piridina-2-il, piridina-3-il, 6-cloropiridin-3-il); un opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo o un opcionalmente sustituido heterocicloalquilo, así como los tautómeros, isómeros geométricos, formas activas ópticamente, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con la provisión que el compuesto no esté seleccionado del grupo constituido por:

5-metil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-etil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-fenil-5-propil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-butil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(3-metilbutil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-benzil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona (RN 1093759-87-5)

En una realización particular, la invención proporciona un tautómero de compuesto según la Fórmula (I) seleccionado de un compuesto de la Fórmula (Ia) y un compuesto de la Fórmula (Ib):



Así como sus formas activas ópticamente, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷, son como están definidas en la descripción detallada.

En una realización particular, se proporciona un derivado de piperidina pirazolo según la Fórmula (I) seleccionado del siguiente grupo:

5-bencil-2-(4-clorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-bencil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-bencil-2-[3-(benciloxi)fenil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-bencil-2-(3-clorofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-bencil-2-[2-(4-clorofenoxi)etil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-bencil-2-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(4-clorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(3-clorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2,5-dibencil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-bencil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-metoxibencil)-2-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(3-clorobencil)-2-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(3-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(3,5-dimetoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-[2-(4-clorofenoxi)etil]-5-(4-metoxibencil)octahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(3,4-diclorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;

- 2-bencil-5-(3,5-diclorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(2,4-diclorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-bencil-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-[4-(benciloxi)bencil]-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(3-clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-bencil-2-(2-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(2-clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[[2-(3-metoxifenil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzoniitrilo
 5-(4-clorobencil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-(3-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-(2-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(3-metoxifenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-metoxibencil)-2-(2-metoxietil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-metoxibencil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-(2-metoxietil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-metoxibencil)-2-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(4-clorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(2,4-diclorobencil)-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-(4-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(2-metoxibencil)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(3-metoxibencil)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[[2-bencil-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzoniitrilo;
 2-(2-hidroxietyl)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzoniitrilo;
 3-[5-(4-clorobencil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzoniitrilo;
 5-(4-clorobencil)-2-(2-hidroxietyl)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 3a-bencil-5-(4-clorobencil)-2-metil-2,3a,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(2-fenoxietil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[[2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzoniitrilo;
 N-{4-[[3-oxo-2-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]fenil}acetamida;
 N-metil-4-[[3-oxo-2-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzamida;
 4-[5-(4-clorobencil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzoniitrilo;
 5-(metilsulfonil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-[[4-metilfenil]sulfonil]-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[[2-(2-hidroxietyl)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzoniitrilo;
 4-[[2-(4-clorofenil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzoniitrilo;
 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(3-cloro-4-fluorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[[2-(3-metoxibencil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzoniitrilo;
 2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-5-[4-(metilsulfonil)bencil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 3-[[2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzoniitrilo;
 2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 3-[[2-bencil-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzoniitrilo;
 4-[[2-(4-metoxifenil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzoniitrilo;
 3-fluoro-4-[[2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzoniitrilo;
 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-[4-(metilsulfonil)bencil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-[3-(trifluorometil)bencil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(3-metoxibencil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(2-metoxibencil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[[2-(2-metoxibencil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzoniitrilo;
 2-(4-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 3-[3-oxo-5-(piridin-3-ilmetil)-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzoniitrilo;
 4-[[3-oxo-2-(2-piperidin-1-iletel)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzoniitrilo;
 N-{3-[3-oxo-5-(piridin-3-ilmetil)-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]fenil}acetamida;
 2-(2-fluorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;

4-[[2-(2-fluorofenil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il] metil]benzonitrilo;
 5-[[6-cloropiridin-3-il]metil]-2-(2-metoxietil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 N-{3-[5-(3-cloro-4-fluorobencil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c] piridin-2-il]fenil}acetamida;
 4-[[2-(4-metoxibencil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 5-(4-clorobencil)-2-metil-3a-(piridin-3-ilmetil)-2,3a,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazo lo [4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-5-[3-(trifluorometil)bencil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-(4-clorofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona;
 3-[5-(3-cloro-4-fluorobencil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo [4,3-c]piridin-2-il]benzonitrilo;
 3-{3-oxo-5-[3-(trifluorometil)bencil]-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c] piridin-2-il]benzonitrilo;
 3-{5-[[6-cloropiridin-3-il]metil]-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c] piridin-2-il]benzonitrilo;
 2-bencil-5-(3-cloro-4-fluorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(4-clorofenil)-5-[[6-cloropiridin-3-il]metil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-[[6-cloropiridin-3-il]metil]-2-(2-fluorofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-[[6-cloropiridin-3-il]metil]-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-[[6-cloropiridin-3-il]metil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 4- {5-[[6-cloropiridin-3-il]metil]-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c] piridin-2-il]benzonitrilo;
 2-bencil-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-5-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(2-clorobencil)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(metilsulfonil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona; y
 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-5-[[4-metilfenil]sulfonil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona.

25 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 NADPH oxidasa, tal 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, 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 piperidina 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 saborizantes, 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). Tales 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 tales 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 o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispensación, colorantes, sabores. Las composiciones también pueden formularse como un producto seco para la reconstitución con agua o cualquier otro medio adecuado antes de usar. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos, incluyendo, agentes de suspensión, agentes de emulsión, vehículos no acuosos y conservantes. Los agentes de suspensión incluyen, 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, lecitina, monooleato de sorbitán y acacia. Los vehículos no acuosos incluyen, aceites comestibles, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol y alcohol etílico. Los conservantes incluyen, metil o propil p-hidroxibenzoato y ácido sórbico. Además, otros materiales, así como técnicas de proceso y similares se definen en el capítulo 5 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 21st Edition, 2005, University of the Sciences in Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 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, aglutinantes, llenadores, lubricantes, disgregantes y agentes humectantes. Los agentes aglutinantes incluyen, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón y polivinilpirrolidona. Los llenadores incluyen, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio y sorbitol. Los lubricantes incluyen, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol y sílice. Los disgregantes incluyen, almidón de patata y glicolato sódico de almidón. Los agentes humectantes incluyen, lauril sulfato de sodio.

Las tabletas pueden estar recubiertas según métodos bien conocidos en la Técnica.

10 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, manteca de cacao o glicéridos. Las composiciones de esta invención también pueden formularse para inhalación, que puede ser en forma de, incluyendo, una solución, suspensión o emulsión que puede ser administrada 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 vehículos acuosos o no acuosos, incluyendo, cremas, ungüentos, lociones, pastas, yeso medicinal, parche o membrana.

20 Las composiciones de esta invención también pueden formularse para administración parenteral, incluyendo por inyección o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden ser en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación incluyendo agentes de suspensión, estabilización y dispersantes. La composición también puede ser proporcionada en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado incluyendo, 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 las cuales son eficaces para el transporte de compuestos a través del *estrato córneo*.

35 **[0120]** 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, por vía oral, por vía parenteral, sublingual, transdérmica, rectal, transmucosalmente, vía tópica, mediante inhalación, vía de administración bucal o intranasal o combinaciones de las mismas. La administración parenteral incluye, intravenosa, intra-arterial, intra-peritoneal, subcutánea, intramuscular, intra-tecal e intra-articular. Las composiciones de esta invención también pueden ser administradas en forma de un implante, que permite una liberación lenta de las composiciones, así como una controlada infusión lenta. En una realización preferente, derivados de piperidina 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.

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

60 Combinación

Según una realización de la invención, los compuestos según la invención y las formulaciones farmacéuticas de los mismos 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

- mediante la activación de muerte celular programada es decir 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 (Adrucil[®]), hidroxiaurea (Hidrea[®]) y la mercaptopurina (Purineto[®]) es decir, por ejemplo, un co-agente seleccionado de la categoría de drogas que dañan directamente el ADN en el núcleo de la célula tal como la cisplatina (Platinol[®]) y los antibióticos - daunorrubicina (Cerubidine[®]), doxorubicina (Adriamycin[®]) y etoposide (VePesid[®]) es decir, por ejemplo, un co-agente seleccionado de la categoría de drogas que efectúan la síntesis o la rotura de los husos mitóticos tales como Vinblastina (Velban[®]), Vincristina (Oncovin[®]) y Paclitaxel (Taxol[®]).
- 5
- 10 Según otra realización de la invención, los compuestos según la invención y las formulaciones farmacéuticas de los mismos pueden administrarse en combinación con agentes dirigidos a proteínas de la superficie celular tales como un transferente de genes de cadena de receptor de citoquinas y la administración orientada al receptor de citotoxina.
- 15 Según otra realización de la invención, los compuestos según la invención y las formulaciones farmacéuticas de los mismos pueden administrarse en combinación con la terapia de radiación.
- 20 La invención incluye la administración de un compuesto según la invención o de una formulación farmacéutica del mismo, donde el compuesto según la invención o la formulación farmacéutica del mismo es administrada a un individuo antes de, 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. Los compuestos según la invención o la formulación farmacéutica del mismo 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.
- 25 En otra realización particular, se contemplan los compuestos 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.
- 30 En otra realización particular, se contemplan los compuestos para la utilización en el tratamiento de cánceres en los cuales la administración de un compuesto según la invención es típicamente realizada después de un régimen de quimioterapia, hormonoterapia o radioterapia en el momento 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.
- 35 En otra realización, la administración de un compuesto según la invención se lleva a cabo después de la cirugía donde se han eliminado tumores sólidos como una profilaxis contra las metástasis.

Pacientes

- 40 En una realización, los pacientes según la invención son pacientes que sufren de una trastorno o enfermedad cardiovascular.
- En otra realización, los pacientes según la invención son pacientes que sufren de un trastorno o enfermedad respiratoria.
- 45 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.
- 50 En otra realización, los pacientes según la invención son pacientes que sufren de un trastorno óseo.
- En otra realización, los pacientes según la invención son pacientes que sufren de un trastorno neuroinflamatorio y/o un trastorno neurodegenerativo.
- 55 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.
- 60 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.
- 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.

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

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

5

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

10

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.

15

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

Utilización según la invención

20

En otra realización, la invención proporciona un derivado de la piperidina pirazolo según la Fórmula (I) donde R^1 es seleccionado de H; opcionalmente sustituido alcoxicarbonilo; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquenilo; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquinilo; opcionalmente sustituido alcoxi; opcionalmente sustituido alcoxi C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido aminoalquilo; opcionalmente sustituido acilo; opcionalmente sustituido arilo; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquil arilo; opcionalmente sustituido aril C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquenil arilo; opcionalmente sustituido aril C_2-C_6 alquenilo; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquenil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C_2-C_6 alquenilo; opcionalmente sustituido C_3-C_8 -cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquil C_3-C_8 -cicloalquilo; opcionalmente sustituido C_3-C_8 -cicloalquil C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo; R^2 es seleccionado de H; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquenilo; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquinilo; opcionalmente sustituido arilo; opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido C_3-C_8 -cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido C_3-C_8 -cicloalquil C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido aril C_1-C_6 alquilo y opcionalmente sustituido heteroaril C_1-C_6 alquilo; R^3 es seleccionado de H, $-S(O)-R^4$, $-S(O)_2-R^4$, opcionalmente sustituido C_1-C_8 -cicloalquilo, opcionalmente sustituido heterocicloalquilo y $-CR^5R^6R^7$; R^4 es seleccionado de H; opcionalmente sustituido amino; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquenilo; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquinilo; opcionalmente sustituido alcoxi; opcionalmente sustituido alcoxi C_1-C_6 alquilo tal como opcionalmente sustituido aminoalquilo; opcionalmente sustituido acilo; opcionalmente sustituido arilo; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquil arilo; opcionalmente sustituido aril C_1-C_6 alquilo tal como opcionalmente sustituido aril metilo; opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquenil arilo; opcionalmente sustituido aril C_2-C_6 alquenilo; opcionalmente sustituido heteroaril C_2-C_6 alquenilo; opcionalmente sustituido C_3-C_8 -cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquil C_3-C_8 -cicloalquilo; opcionalmente sustituido C_3-C_8 -cicloalquil C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo; R^5 es seleccionado de H y $-CR^8R^9R^{10}$; R^6 es seleccionado de H y $-CR^{11}R^{12}R^{13}$; R^7 es seleccionado de H, $-CR^{14}R^{15}R^{16}$ y $-C(O)-R^{17}$; R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} - son seleccionados independientemente de H; halógeno; opcionalmente sustituido amino; opcionalmente sustituido acilo; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquenilo; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquinilo; opcionalmente sustituido arilo; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquil arilo; opcionalmente sustituido aril C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquenil arilo; opcionalmente sustituido aril C_2-C_6 alquenilo; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquenil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C_2-C_6 alquenilo; opcionalmente sustituido C_3-C_8 -cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquil C_3-C_8 -cicloalquilo; opcionalmente sustituido C_3-C_8 -cicloalquil C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo; $-CR^8R^9R^{10}$, $-CR^{11}R^{12}R^{13}$ ó $-CR^{14}R^{15}R^{16}$ pueden independientemente formar un opcionalmente sustituido anillo seleccionado de un opcionalmente sustituido arilo; un opcionalmente sustituido heteroarilo; un opcionalmente sustituido C_3-C_8 -cicloalquilo o un opcionalmente sustituido heterocicloalquilo, así como los tautómeros, isómeros geométricos, formas activas ópticamente, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para uso como un medicamento.

60

En una realización particular adicional, se proporciona un derivado de piperidina pirazolo según la Formula (I) como se define más arriba para uso como un medicamento con la provisión que el compuesto no es seleccionado del grupo compuesto por:

- 5 5-metil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-etil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-fenil-5-propil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-butil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 10 5-(3-metilbutil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona.

En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piperidina pirazolo según la invención en donde R^1 es seleccionado de opcionalmente sustituido arilo y opcionalmente sustituido heteroarilo; $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ y R^{17} son como se definen en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piperidina pirazolo según la invención en donde R^1 es seleccionado de opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquenoilo; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquinilo; $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ y R^{17} son como se definen en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piperidina pirazolo según la invención en donde R^1 es seleccionado de opcionalmente sustituido de aril C_1-C_6 alquilo y opcionalmente sustituido heteroaril C_1-C_6 alquilo; $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ y R^{17} son como se definen en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piperidina pirazolo según la invención en donde R^1 es opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ y R^{17} son como se definen en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piperidina pirazolo según la invención en donde R^1 es opcionalmente sustituido heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo; $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ y R^{17} son como se definen en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piperidina pirazolo según la invención en donde R^1 es opcionalmente sustituido alcoxi C_1-C_6 alquilo; $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ y R^{17} son como se definen en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piperidina pirazolo según la invención en donde R^2 es H; $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ y R^{17} son como se definen en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piperidina pirazolo según la invención en donde R^2 es seleccionado de opcionalmente sustituido aril C_1-C_6 alquilo y de opcionalmente sustituido heteroaril C_1-C_6 alquilo; $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ y R^{17} son como se definen en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piperidina pirazolo según la invención en donde R^3 es $-CR^5R^6R^7$; $R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ y R^{17} son como se definen en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piperidina pirazolo según la invención en donde R^3 es $-CR^5R^6R^7$; R^5 y R^6 son H; R^7 es $-CR^{14}R^{15}R^{16}$; $R^1, R^2, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ y R^{17} son como se definen en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piperidina pirazolo según la invención en donde R^3 es $-CR^5R^6R^7$; R^5 y R^6 son H; R^7 es $-CR^{14}R^{15}R^{16}$; $-CR^{14}R^{15}R^{16}$ forman un anillo seleccionado de opcionalmente sustituido arilo y opcionalmente sustituido heteroarilo; R^1, R^2 , son como se definen en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piperidina pirazolo según la invención en donde R^3 es $S(O)_2R^4$; R^1, R^2 y R^4 son como se definen en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piperidina pirazolo según la invención en donde R^3 es $S(O)_2R^4$ y R^4 se selecciona desde opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquenoilo y opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquinilo; R^1, R^2 son como se definen en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piperidina pirazolo según la invención en donde R^3 es $S(O)_2-R^4$ y R^4 se selecciona desde opcionalmente sustituido arilo y opcionalmente sustituido heteroarilo; R^1 , R^2 son como se definen en la descripción detallada.

5 En otra realización, la invención proporciona un uso de un derivado de la piperidina pirazolo según la Formula (I) en donde R^1 es seleccionado de H; opcionalmente sustituido alcoxycarbonilo; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquilo; opcionalmente sustituido C_{2-C_6} alquenoilo; opcionalmente sustituido C_{2-C_6} alquenoilo; opcionalmente sustituido alcoxi; opcionalmente sustituido alcoxi C_{1-C_6} alquilo; opcionalmente sustituido aminoalquilo; opcionalmente sustituido acilo; opcionalmente sustituido aril; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquil aril; opcionalmente sustituido aril C_{1-C_6} alquilo; opcionalmente sustituido heteroaril; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquil heteroaril; opcionalmente sustituido heteroaril C_{1-C_6} alquilo; opcionalmente C_{2-C_6} alquenoil aril; opcionalmente sustituido aril C_{2-C_6} alquenoilo; opcionalmente sustituido C_{2-C_6} alquenoil heteroaril; opcionalmente sustituido heteroaril C_{2-C_6} alquenoilo; opcionalmente sustituido C_{3-C_8} -cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquil C_{3-C_8} -cicloalquilo; opcionalmente sustituido C_{3-C_8} -cicloalquil C_{1-C_6} alquilo; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil C_{1-C_6} alquilo; R^2 es seleccionado de H; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquilo; opcionalmente sustituido C_{2-C_6} alquenoilo; opcionalmente sustituido C_{2-C_6} alquenoilo; opcionalmente sustituido aril; opcionalmente sustituido heteroaril; opcionalmente sustituido C_{3-C_8} -cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido C_{3-C_8} -cicloalquil C_{1-C_6} alquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquil C_{1-C_6} alquilo; opcionalmente sustituido aril C_{1-C_6} alquilo y opcionalmente sustituido heteroaril C_{1-C_6} alquilo; R^3 es seleccionado de H, $-S(O)_2-R^4$, $-S(O)_2-R^4$, opcionalmente sustituido C_{3-C_8} -cicloalquil, opcionalmente sustituido heterocicloalquil and $-CR^5R^6R^7$; R^4 es seleccionado de H; opcionalmente sustituido amino; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquilo; opcionalmente sustituido C_{2-C_6} alquenoilo; opcionalmente sustituido C_{2-C_6} alquenoilo; opcionalmente sustituido alcoxi; opcionalmente sustituido alcoxi C_{1-C_6} alquil tal como opcionalmente sustituido aminoalquilo; opcionalmente sustituido acilo; opcionalmente sustituido aril; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquil arilo; opcionalmente sustituido aril C_{1-C_6} alquilo tal como opcionalmente sustituido aril metilo; opcionalmente sustituido heteroaril; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C_{1-C_6} alquilo; opcionalmente sustituido C_{2-C_6} alquenoil arilo; opcionalmente sustituido aril C_{2-C_6} alquenoilo; opcionalmente sustituido C_{2-C_6} alquenoil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C_{2-C_6} alquenoilo; opcionalmente sustituido C_{3-C_8} -cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquil C_{3-C_8} -cicloalquilo; opcionalmente sustituido C_{3-C_8} -cicloalquil C_{1-C_6} alquilo; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil C_{1-C_6} alquilo; R^5 es seleccionado de H and $-CR^8R^9R^{10}$; R^6 es seleccionado de H y $-CR^{11}R^{12}R^{13}$; R^7 es seleccionado de H, $-CR^{14}R^{15}R^{16}$ y $-C(O)-R^{17}$; R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} - son independientemente seleccionados de H; halógeno; opcionalmente sustituido amino; opcionalmente sustituido acilo; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquilo; opcionalmente sustituido C_{2-C_6} alquenoilo; opcionalmente sustituido C_{2-C_6} alquenoilo; opcionalmente sustituido arilo; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquil arilo; opcionalmente sustituido aril C_{1-C_6} alquilo; opcionalmente sustituido heteroaril; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C_{1-C_6} alquilo; opcionalmente sustituido C_{2-C_6} alquenoil arilo; opcionalmente sustituido aril C_{2-C_6} alquenoilo; opcionalmente sustituido C_{2-C_6} alquenoil heteroaril; opcionalmente sustituido heteroaril C_{2-C_6} alquenoilo; opcionalmente sustituido C_{3-C_8} -cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquil C_{3-C_8} -cicloalquilo; opcionalmente sustituido C_{3-C_8} -cicloalquil C_{1-C_6} alquilo; $-CR^8R^9R^{10}$, $-CR^{11}R^{12}R^{13}$ ó $-CR^{14}R^{15}R^{16}$ pueden independientemente formar un opcionalmente sustituido anillo seleccionado de un opcionalmente sustituido arilo; un opcionalmente sustituido heteroarilo; un opcionalmente sustituido C_{3-C_8} -cicloalquilo o un opcionalmente sustituido heterocicloalquilo, así como los tautómeros, isómeros geométricos, formas activas ópticamente, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de una composición farmacéutica 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, trastornos alérgicos, traumatismos, choque séptico hemorrágico y anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal, angiogénesis y condiciones dependientes de la angiogénesis y otras enfermedades y trastornos asociados con Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

55 En otra realización, la invención proporciona un uso de un derivado de la piperidina pirazolo según la Formula (I) en donde R^1 es seleccionado de H; opcionalmente sustituido alcoxycarbonilo; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquilo; opcionalmente sustituido C_{2-C_6} alquenoilo; opcionalmente sustituido C_{2-C_6} alquenoilo; opcionalmente sustituido alcoxi; opcionalmente sustituido alcoxi C_{1-C_6} alquilo; opcionalmente sustituido aminoalquilo; opcionalmente sustituido acilo; opcionalmente sustituido arilo; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquil arilo; opcionalmente sustituido aril C_{1-C_6} alquilo; opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquilheteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C_{1-C_6} alquilo; opcionalmente sustituido C_{2-C_6} alquenoil arilo; opcionalmente sustituido aril C_{2-C_6} alquenoilo; opcionalmente sustituido C_{2-C_6} alquenoil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C_{2-C_6} alquenoilo; opcionalmente sustituido C_{3-C_8} -cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquil C_{3-C_8} -cicloalquilo; opcionalmente sustituido C_{3-C_8} -cicloalquil C_{1-C_6} alquilo; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil C_{1-C_6} alquilo; R^2 es seleccionado de H; opcionalmente sustituido C_{1-C_6} alquilo; opcionalmente sustituido C_{2-C_6} alquenoilo; opcionalmente sustituido C_{2-C_6}

alquinilo; opcionalmente sustituido arilo; opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido C₁-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido aril C₁-C₆ alquilo y opcionalmente sustituido heteroaril C₁-C₆ alquilo; **R³** es seleccionado de H, -S(O)-R⁴, -S(O)₂-R⁴, opcionalmente sustituido C₁-C₈-cicloalquilo, opcionalmente sustituido heterocicloalquilo y -CR⁵R⁶R⁷; **R⁴** es seleccionado de H; opcionalmente sustituido amino; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenoilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquinilo; opcionalmente sustituido alcoxi; opcionalmente sustituido alcoxi C₁-C₆ alquilo tal como opcionalmente sustituido aminoalquilo; opcionalmente sustituido acilo; opcionalmente sustituido arilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil arilo; opcionalmente sustituido aril C₁-C₆ alquilo tal como opcionalmente sustituido aril metilo; opcionalmente sustituido heteroaril; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heteroaril; opcionalmente sustituido heteroaril C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenal arilo; opcionalmente sustituido aril C₂-C₆ alquenoilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenal heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C₂-C₆ alquenoilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo; **R⁵** es seleccionado de H and -CR⁸R⁹R¹⁰; **R⁶** es seleccionado de H y -CR¹¹R¹²R¹³; **R⁷** es seleccionado de H, -CR¹⁴R¹⁵R¹⁶ -C(O)-R¹⁷; **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²**, **R¹³**, **R¹⁴**, **R¹⁵**, **R¹⁶** y **R¹⁷** - son independientemente seleccionados de H; halógeno; opcionalmente sustituido amino; opcionalmente sustituido acilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenoilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquinilo; opcionalmente sustituido arilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil arilo; opcionalmente sustituido aril C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenal arilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenal heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C₂-C₆ alquenoilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo; -CR⁸R⁹R¹⁰, -CR¹¹R¹²R¹³ ó -CR¹⁴R¹⁵R¹⁶ pueden independientemente formar un opcionalmente sustituido anillo seleccionado de un opcionalmente sustituido arilo; un opcionalmente sustituido heteroarilo; un opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo o un opcionalmente sustituido heterocicloalquilo, así como los tautómeros, isómeros geométricos, formas activas ópticamente, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición seleccionada de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios 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, trastornos alérgicos, traumatismos, choque séptico hemorrágico y anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal, angiogénesis, condiciones dependientes de la angiogénesis y otras enfermedades y trastornos asociados con Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

Los compuestos de la presente invención incluyen en particular aquellos seleccionados del siguiente grupo:

40 5-bencil-2-(4-clorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-bencil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-bencil-2-[3-(benciloxi)fenil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
2-bencil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
45 5-bencil-2-(3-clorofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-bencil-2-[2-(4-clorofenoxi)etil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-bencil-2-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
2-bencil-5-(4-clorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
2-bencil-5-(3-clorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
50 2-bencil-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
2,5-dibencil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-bencil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-(4-clorobencil)-2-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-(4-metoxibencil)-2-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
55 5-(3-clorobencil)-2-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
2-bencil-5-(3-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
2-bencil-5-(3,5-dimetoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
2-[2-(4-clorofenoxi)etil]-5-(4-metoxibencil)octahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-(4-clorobencil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
60 2-bencil-5-(3,4-diclorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
2-bencil-5-(3,5-diclorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
2-bencil-5-(2,4-diclorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-bencil-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-(4-clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-[4-(benciloxi)bencil]-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;

5-(3-clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 5-bencil-2-(2-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona
 5-(2-clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 4-[[2-(3-metoxifenil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il] metil] benzonitrilo;
 5-(4-clorobencil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-(3-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-(2-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 2-(3-metoxifenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 5-(4-metoxibencil)-2-(2-metoxietil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c] piridin-3-ona;
 5-(4-metoxibencil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-(2-metoxietil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 5-(4-metoxibencil)-2-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c] piridin-3-ona;
 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(4-clorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(2,4-diclorofencil)-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-(4-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(2-metoxibencil)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 2-(3-metoxibencil)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 4-[[2-bencil-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil] benzonitrilo;
 2-(2-hidroxietyl)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c] piridin-3-ona;
 4-[[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il] metil]benzonitrilo;
 3-[[5-(4-clorobencil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il] benzonitrilo;
 5-(4-clorobencil)-2-(2-hidroxietyl)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 3a-bencil-5-(4-clorobencil)-2-metil-2,3a,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 5-(2-fenoxietil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[[2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c] piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 N-{4-[[3-oxo-2-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil] fenil} acetamida;
 N-metil-4-[[3-oxo-2-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il] metil]benzamida;
 4-[[5-(4-clorobencil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il] benzonitrilo;
 5-(metilsulfonil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-[[4-metilfenil]sulfonil]-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 4-[[2-(2-hidroxietyl)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il] metil]benzonitrilo;
 4-[[2-(4-clorofencil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il] metil] benzonitrilo;
 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(3-cloro-4-fluorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[[2-(3-metoxibencil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il] metil]benzonitrilo;
 2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-5-[[4-(metilsulfonil)bencil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 3-[[2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 3-[[2-bencil-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil] benzonitrilo;
 4-[[2-(4-metoxifenil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il] metil]benzonitrilo;
 3-fluoro-4-[[2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-[[4-(metilsulfonil)bencil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-[[3-(trifluorometil)bencil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(3-metoxibencil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 2-(2-metoxibencil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 4-[[2-(2-metoxibencil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il] metil]benzonitrilo;
 2-(4-clorofencil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 3-[[3-oxo-5-(piridin-3-ilmetil)-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il] benzonitrilo;
 4-[[3-oxo-2-(2-piperidin-1-iletel)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il] metil] benzonitrilo;
 N-{3-[[3-oxo-5-(piridin-3-ilmetil)-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]fenil} acetamida;
 2-(2-fluorofencil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 4-[[2-(2-fluorofencil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il] metil]benzonitrilo;
 5-[[6-cloropiridin-3-il]metil]-2-(2-metoxietil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 N-{3-[[5-(3-cloro-4-fluorobencil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c] piridin-2-il]fenil} acetamida;
 4-[[2-(4-metoxibencil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il] metil]benzonitrilo;
 5-(4-clorobencil)-2-metil-3a-(piridin-3-ilmetil)-2,3a,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-5-[3-(trifluorometil)bencil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-(4-clorofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 3-[5-(3-cloro-4-fluorobencil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzonnitrilo;
 3-{3-oxo-5-[3-(trifluorometil)bencil]-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c] piridin-2-il}benzonnitrilo;
 3-{5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c] piridin-2-il}benzonnitrilo;
 2-bencil-5-(3-cloro-4-fluorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(4-clorofenil)-5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2-(2-fluorofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 4-{5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c] piridin-2-il}benzonnitrilo;
 2-bencil-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-5-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(2-clorobencil)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(metilsulfonyl)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona; and
 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-5-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona.

20 En otra realización, la invención proporciona un método para tratar a un paciente afectado por una enfermedad o condición seleccionada de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades 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 dinucleotido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa). El método comprende la administración de un compuesto según la Fórmula (I) en un paciente en necesidad del mismo.

30 En otra realización, la invención proporciona un método para inhibir la angiogénesis en un paciente que tenga necesidad del mismo, en donde el método comprende administrar una dosis inhibitoria de la angiogénesis de un compuesto de Fórmula (I) en un paciente que tenga necesidad del mismo.

35 En otra realización, la invención proporciona un método de inhibir la neo-vascularización tumoral mediante la inhibición de la angiogénesis del tumor según los métodos actuales. Del mismo modo, la invención proporciona un método para inhibir el crecimiento tumoral mediante la práctica de los métodos para inhibir la angiogénesis.

40 En una realización particular, se contemplan los compuestos para su uso en el tratamiento de un tejido del tumor de un paciente con un tumor, un tumor sólido, una metástasis, un cáncer, un melanoma, un cáncer de piel, un cáncer de mama, un hemangioma o cáncer angiofibroma y para ser inhibida la angiogénesis es angiogénesis del tejido tumoral donde exista neo-vascularización de un tejido tumoral. Los tejidos típicos de tumor sólido tratables por los métodos y los compuestos presentes incluyen, los tumores de la piel, melanoma, pulmón, páncreas, mama, colon, laringea, ovario, próstata, colorrectal, cabeza, cuello, testicular, linfode, médula ósea, hueso, sarcoma, renal, glándula del sudor, tejidos. Otros ejemplos de cánceres tratados son glioblastomas.

45 En otra realización particular, se contemplan los compuestos para su uso en el tratamiento de un tejido inflamado y para inhibir la angiogénesis es angiogénesis tejido inflamado donde exista neo-vascularización de tejido inflamado. En este caso, el compuesto y el método según la invención contemplan la inhibición de la angiogénesis en tejidos artríticos, tales como en un paciente con reumatismo articular crónico, en tejidos inflamados inmunes o no inmunes, en tejido psoriásico.

50 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 conseguido mediante los métodos actuales, puede ser evaluado por una variedad de métodos, tal como se describen en este documento.

55 Según una realización de la invención, la enfermedad o dolencia es un cáncer.

Según una realización de la invención, el compuesto según la invención es para ser administrado en combinación con un co-agente útil en el tratamiento del cáncer.

60 Según una realización de la invención, el compuesto según la invención es para ser administrado en combinación con radioterapia.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado de piperidina 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 utilizado en el programa ACD/Name (versión 10.01).

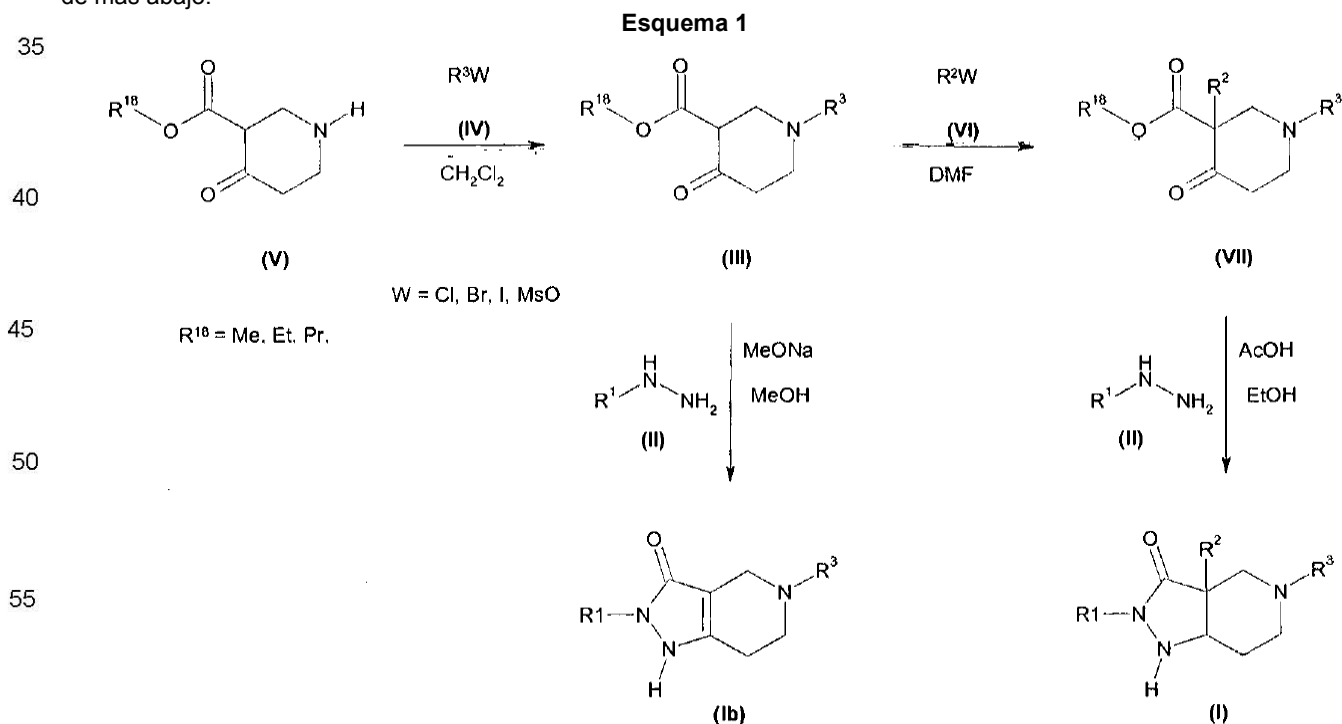
- 5 Los compuestos según la presente invención comprenden un compuesto según la Fórmula (I), sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros y diastereómeros y sus formas racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los derivados ejemplificados en esta invención se pueden preparar de materias primas disponible inmediatamente utilizando los siguientes métodos generales y procedimientos. Debe ser apreciado que donde se den condiciones experimentales típicas o preferentes (es decir, temperatura de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes etc.), otras condiciones experimentales también pueden usarse a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de la reacción pueden variar con los reactivos particulares o solventes utilizados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por la persona experta en la Técnica, utilizando procedimientos rutinarios de optimización.
- 10
- 15 La invención presente no debe tener su ámbito limitado por las realizaciones específicas descritas en este documento, las cuales se intenta que sean únicamente ilustraciones de aspectos individuales de la invención y métodos y componentes funcionalmente equivalentes están dentro del ámbito de la invención. En efecto, diversas modificaciones de la invención, además de aquellas que se muestran y describen en este documento serán aparentes a aquellos especializados en la Técnica desde la descripción anterior y los dibujos adjuntos. Tales modificaciones caen intencionadamente dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.
- 20

Habiendo sido descrita la invención, los siguientes ejemplos se presentan a modo de ilustración y no de limitación.

Síntesis de compuestos de la invención:

- 25 Los derivados noveles según la Fórmula (I) se pueden preparar de materias primas inmediatamente disponibles utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. Debe ser apreciado que donde se den condiciones experimentales típicas o preferentes (es decir, temperatura de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes etc.), otras condiciones experimentales también pueden usarse a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de la reacción pueden variar con los reactivos particulares o solventes utilizados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por la persona experta en la Técnica, utilizando procedimientos rutinarios de optimización.
- 30

La aproximación sintética general para la obtención de compuestos de la Formula (I) se muestra en el Esquema 1 de más abajo.



Los derivados de piperidina pirazolo según la Fórmula (I), en donde los sustituyentes R¹, R² y R³, son como se ha definido más arriba, se pueden preparar en tres pasos químicos, desde hecho a la medida o sustituidos de derivados de piperidina disponibles comercialmente según la Fórmula (V), alquil haluros o cloruros de sulfonilo según la Fórmula (IV) y alquil haluros de la Formula (VI) e derivados de hidracina según la Fórmula (II), siguiendo el

protocolo sintético que se indica en el Esquema 1 de más arriba. En un método más específico, un derivado de la piperidina según la Fórmula (V) en el cual R¹⁸ está definida como más arriba estratado con un agente alquilante tal como alquil cloruros, bromuros, yoduros o mesilatos o un cloruro de sulfonilo en donde R³ es como se definió anteriormente, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, Trietilamina, di-diisopropil etil amina, hidruro de sodio o carbonato potásico como una base en un solvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, N, N-Dimetilformamida o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente o mediante método térmico tradicional o utilizando tecnología de microondas. Los compuestos intermedios según la Fórmula (III) son además reaccionados con un derivado de la hidracina según la Fórmula (II), en donde R¹ se define como más arriba. Los derivados de pirazolo según la Fórmula (Ib), es decir, de Fórmula (I) en donde R² es H, son aislados después de ciclización, preferiblemente en un solvente protico, en presencia de una base tal como metanolato sódico, isopropanolato sódico o similar, usando condiciones de reflujo estándar bien conocidas por la persona experta en la Técnica como se muestra en el Esquema 1. En un paso subsecuente, los compuestos intermedios de Fórmula (III) son tratados con un agente alquilante de Fórmula (VI) tal como alquil cloruros, bromuros, yoduros o mesilatos, en donde R³ es como se definió anteriormente, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, hidruro de sodio como una base en un solvente adecuado, por ejemplo, N, N-Dimetilformamida a temperatura ambiente o por el método térmico tradicional dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos de Fórmula (VI). Los compuestos intermedios resultantes según la Fórmula (VII) son además reaccionados con un derivado de la hidracina según Fórmula (II), en donde R¹ es como está definido más arriba. Los derivados de pirazolo según la Fórmula (I), son aislados después de ciclización, preferiblemente en un solvente protico, en presencia de un ácido tal como el ácido acético o similares, utilizando condiciones de reflujo estándar bien conocidas por la persona experta en la Técnica como se muestra en el Esquema 1.

Las abreviaturas siguientes se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:

Å (Angström), **min** (minuto), **h** (hora), **g** (gramo), **MHz** (megahercios), **mL** (mililitros), **mm** (milímetros), **mmol** (milimol), **mM** (milimolar), **ng** (nanogramo), **nm** (nanómetros), **BLM** (Bleomicina), **BSA** (albúmina de suero bovino), **DCF** (2,7-diclorodihidrofluoresceina), **DCM** (diclorometano), **DMSO** (dimetil sulfóxido), **DMF** (N,N-Dimetilformamida), **DAPI** (4,6 Diamidino-2-fenilindol), **DPI** (difenil-iodonio), **EDTA** (ácido etilendiaminotetraacético), **EGF** (Factor de crecimiento epidérmico), **EtOAc** (acetato de etilo), **FCS** (Suero Fetal Bovino), **HBSS** (solución salina tamponada de Hank), **HPLC** (cromatografía líquida de alto rendimiento), **H₂DCF-DA** (2',7'-diclorodihidrofluoresceina diacetato), **MEM** (2-metoxietoximetilo), **MS** (espectrometría de masas), **NADPH** (Nicotinamida adenina dinucleotido difosfato forma reducida), **NBT** (nitroazul de tetrazolio), **RMN** (resonancia magnética nuclear), **PBS** (fosfato tampón salino), **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), **UPLC** (cromatografía de líquida de ultra rendimiento), **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), debe utilizarse métodos adecuados de preparación conocidos por una 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 de 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 Thieme Verlag Stuttgart 2005 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 4th Edition 2006.

Los compuestos de esta invención pueden ser aislados en asociación con las moléculas del solvente mediante cristalización de evaporación de un solvente apropiado. Las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables 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 mediante evaporación bajo vacío del solvente de la reacción. Las sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables pueden ser obtenidas en una manera análoga mediante 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.

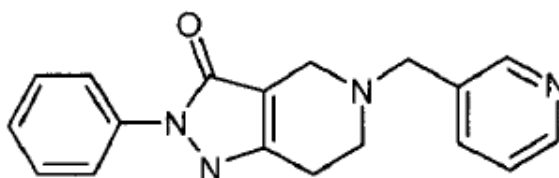
En lo siguiente la presente invención será ilustrada mediante algunos ejemplos

Los datos HPLC, RMN y MS proporcionados en los ejemplos que se describen a continuación se obtienen como sigue: HPLC: Columna Symmetry de Waters C8 50 x 4,6 mm, Condiciones: MeCN/H₂O, 5 a 100% (8 min), plot máximo 230-400 nm; Espectro de masas: PE-SCIEX API 150 EX (APCI y ESI), espectro LC/MS: Waters ZMD (ES); ¹H-NMR: Bruker DPX-300MHz.

Los preparados HPLC para purificaciones están realizados con el sistema HPLC Waters Prep LC 4000 equipado con columnas Prep Nova-Pak[®] HR C186 μm 60Å, 40 x 30 mm (hasta 100 mg) o con XTerra[®] Prep MS C8, 10 μm, 50 x 300 mm (hasta 1 g). Todas las purificaciones son realizadas con un gradiente de MeCN/H₂O 0,09% TFA; Detección ultravioleta a 254 nm y 220 nm; flujo de 20 mL/min (hasta 50 mg). El análisis TLC está realizado en placas

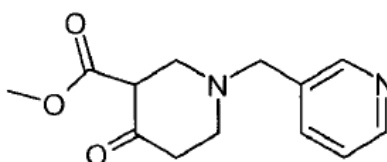
Precoated Merck 60F₂₅₄. Las purificaciones por cromatografía flash son realizadas en soporte de SiO₂, utilizando ciclohexano/EtOAc o mezclas de DCM/MeOH como eluyentes.

Ejemplo 1: Formación de 2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona (43) (Compuesto Ib, Esquema 1)



(43)

a) metil 4-oxo-1-(piridin-3-ilmetil)piperidina-3-carboxilato (Compuesto de la Fórmula (III), Esquema 1).

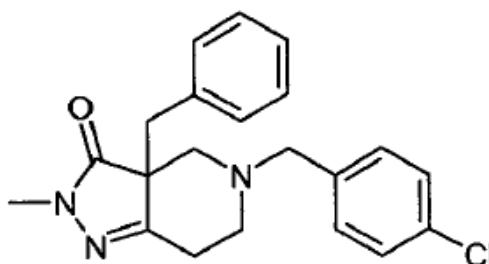


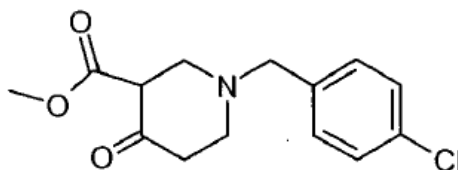
0,200 g (1,034 mmol) de clorhidrato de 1-metil-4-oxopiperidina-3-carboxilato (comercialmente disponible, ABCR), 0,54 mL (3,102 mmol) de diisopropiletilamina, 0,155 g (1,034 mmol) de yoduro sódico y 0,170 g (1,034 mmol) de 3-(clorometil)clorhidruo piridina se agitaron a 80°C en 5,0 mL de CH₃CN anhidro. La reacción fue controlada mediante HPLC y UPLC-MS. Después de 1h a 80°C, los materiales inorgánicos insolubles se filtraron y el filtrado fue concentrado *in vacuo* para dar un residuo amarillento. Este residuo fue disuelto en CH₂Cl₂, lavado con salmuera, H₂O, secado en Na₂SO₄ y concentrado *in vacuo* para dar metil 4-oxo-1-(piridin-3-ilmetil)piperidina-3-carboxilato puro (rendimiento cuantitativo 0,257 g, 1,034 mmol.). El producto fue utilizado para el siguiente paso sin más manipulación.

b) 2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona (Compuesto de Fórmula (Ib), Esquema 1)

En un matraz de cuello triple, bajo una atmósfera de N₂, los 0,257 g (1,034 mmol) de metil 4-oxo-1-(piridin-3-ilmetil)piperidina-3-carboxilato obtenidos anteriormente y 0,111 g (1,034 mmol) de fenilhidrazina se agitaron en 3,50 mL de EtOH durante 1 h a 60°C. Los análisis HPLC y UPLC-MS revelaron la formación de la hidrazona intermedia. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, una solución de EtONa/EtOH - preparado por disolución de 48 mg (2,068 mmol) de Na en 3,50 mL de EtOH - fue añadida a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente (reacción controlada por HPLC y UPLC-MS). La mezcla cruda fue entonces concentrada *in vacuo* para dar un residuo rojizo que fue disuelto en 2,0 mL de H₂O y purificada mediante cromatografía de fase inversa (H₂O como eluyente, isocrático). La liofilización de las fracciones puras en el producto deseado permitió 133 mg del deseado 2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona como un sólido blanco (42% de rendimiento). ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆): 2,41 (t, J 5,7 Hz, 1H); 2,59 (t, J 5,7 Hz, 2H); 3,03 (s, 2H); 3,62 (s, 2H); 6,75 (tt, J 7,3, 1,3 Hz, 1 H); 7,12 (m, 2H); 7,36 (ddd, J 7,9, 4,7, 0,9 Hz, 1H); 7,74 (dt, J 7,9, 1,9 Hz, 1H); 8,12 (m, 2H); 8,46 (dd, J 4,7, 1,6 Hz, 1 H); 8,52 (dd, J 1,9, 0,9 Hz, 1 H). 307,2.

Ejemplo 2: Formación de 3a-bencil-5-(4-clorobencil)-2-metil-2,3a,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona (52) (Compuesto I, Esquema 1)



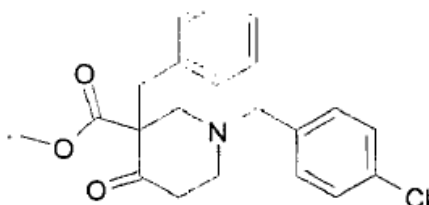
a) metil 1-(4-clorobencil)-4-oxopiperidina-3-carboxilato (Compuesto de Fórmula (III), Esquema 1)

5

10

15

0,800 g de metil 4-oxopiperidina-3-carboxilato clorhidruo (4,134 mmol), 1,44 mL (8,268 mmol) de diisopropiletilamina y 0,852 g (4,134 mmol) de 4-cloro-bencil bromuro se agitaron a temperatura ambiente en 16,0 mL CH₂Cl₂ anhidro. La reacción fue controlada mediante HPLC y UPLC-MS. Después de 16 h a temperatura ambiente, fue añadida salmuera a la mezcla de reacción. La fase orgánica fue separada, secada en Na₂SO₄ y concentrada *in vacuo* para dar metil metil 1-(4-clorobencil)-4-oxopiperidina-3-carboxilato puro (rendimiento cuantitativo 1,164 g 4,133 mmol). El producto fue utilizado para el siguiente paso sin más manipulación. 282.1.

b) metil 3-bencil-1-(4-clorobencil)-4-oxopiperidina-3-carboxilato (Compuesto de Fórmula (VII), Esquema 1)

20

25

En un matraz de cuello triple, bajo una atmósfera de nitrógeno, hidruro de sodio (0,115 g, 60% en aceite mineral, 2,871 mmol) fue añadido a 0°C por pequeñas porciones a una solución obtenida más arriba de metil 1-(4-clorobencil)-4-oxopiperidina-3-carboxilato (0,809 g, 2,871 mmol) en 1,80 mL de DMF anhidro. La mezcla resultante se agitó 30 min a temperatura ambiente y luego se agregó una solución de bromuro de bencilo (0,341 mL, 2,871 mmol) en 2,20 mL de DMF anhidro. La reacción fue controlada mediante HPLC y UPLC-MS. Después de 24 h a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con H₂O, salmuera, secos en Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar un aceite amarillo que fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, petróleo éter: etilo acetato 95:5 como eluyente). La evaporación y secado *in vacuo* de las fracciones puras dio metil 3-bencil-1-(4-clorobencil)-4-oxopiperidina-3-carboxilato puro como un aceite incoloro. (0,623 g, 1,675 mmol, 58% de rendimiento). 372.2.

30

35

c) 3a-bencil-5-(4-clorobencil)-2-metil-2,3a,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona (Compuesto de Fórmula (I), Esquema 1)

40

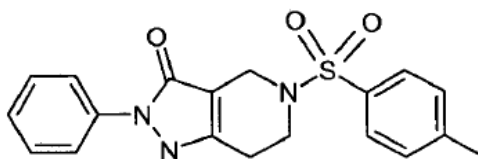
En un matraz de cuello doble, bajo una atmósfera de N₂, 0,200 g (0,538 mmol) de metil 3-bencil-1-(4-clorobencil)-4-oxopiperidina-3-carboxilato obtenidos más arriba y 0,028 mL (0,538 mmol) de metilhidracina se agitaron en 0,9 mL de EtOH durante 1 h a 60°C. Los análisis HPLC y UPLC-MS revelaron la formación de hidrazona intermedia. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se agregaron 0,062 mL (1,076 mmol) de ácido acético glacial. La mezcla resultante se agitó a 60°C y controlada por HPLC y UPLC-MS. Después de 6 h a 60°C, la mezcla cruda fue repartida entre CH₂Cl₂ y una solución acuosa saturada NaHCO₃. La fase orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada en Na₂SO₄ y concentrada *in vacuo* para dar un aceite amarillo que se purificó por cromatografía flash (SiO₂, éter de petróleo:etil acetato 93:7 como eluyente). La evaporación y secado *in vacuo* de las fracciones puras consiguió 135 mg (0,367 mmol) del deseado 3a-bencil-5-(4-clorobencil)-2-metil-2,3a,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona como un sólido blanco (rendimiento 68%). ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆): 1,92 (d, J 11,0 Hz, 1H); 2,05 (td, J 11,0, 3,1 Hz, 1H); 2,75-2,81 (m, 1H); 2,89 (d, J 13,2 Hz, 1H); 2,92 (s, 3H); 2,94 (m, 1H); 3,16-3,20 (m, 1H); 3,31 (d, J 13,2 Hz, 1H); 3,50 (d, J 13,2 Hz, 1H); 3,58 (d, J 13,5 Hz, 1H); 3,68 (d, J 13,5 Hz, 1H); 7,04 (m, 2H); 7,16-7,22 (m, 3H); 7,43 (m, 4H). 368,1.

50

55

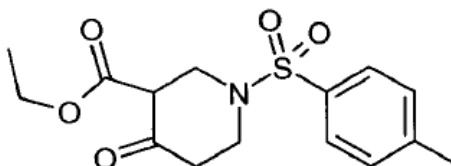
Ejemplo 3: Formación de 5-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c] piridin-3-ona (59) (Compuesto Ib, Esquema 1)
[0201]

60



(59)

10 a) etil 1-[4-metilfenil]sulfonil]-4-oxopiperidina-3-carboxilato (Compuesto de Formula (III), Esquema 1)



20 Fueron disueltos 0,200 g (0,97 mmol) de clorhidrato de 1-etil-4-oxopiperidina-3-carboxilato (ABCR, comercialmente disponible) en 4 mL de diclorometano con 0,135 mL (0,97 mmol) de trietilamina. La solución fue enfriada a 0°C y se agregaron 0,185 g (0,97 mmol) de cloruro de *para*-toluenosulfonil seguidos 0,135 mL (0,97 mmol) de trietilamina. La reacción se agitó durante 20 minutos a 0° C y durante la noche a temperatura ambiente. Entonces, la reacción fue además diluida con diclorometano (50 mL) y lavada con salmuera (20 mL x 2). La capa orgánica fue secada en Na₂SO₄ y la evaporación del solvente dio 300 mg de un sólido blanco (95% de rendimiento) que fue utilizado para el siguiente paso sin purificación adicional.

b) 5-[(4-metilfenil)sulfonil]-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c] piridin-3-ona (Compuesto de Formula (Ib), Esquema 1)

30 En un matraz de cuello triple, bajo una atmósfera de N₂, se agitaron 0,300 g (0,92 mmol) de etil 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-oxopiperidina-3-carboxilato y 0,099 g (0,92 mmol) de fenil hidracina en 3 mL de EtOH durante 1h a 50° C. Los análisis HPLC y UPLC-MS revelaron la formación de la hidrazona intermedia. Después de haber enfriado a temperatura ambiente, una solución de EtONa/EtOH - preparado por disolución de 42 mg (1,84 mmol) de Na en 2 mL de EtOH - fue añadida a la mezcla de la reacción y se agitó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente (reacción supervisada por HPLC-MS y UPLC). La mezcla de reacción fue diluida con salmuera (10 mL) y extraída con etilacetato (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas en Na₂SO₄ y evaporadas. El crudo (400mg) fue purificado mediante cromatografía flash de sílice mediante éter de etilacetato/éter de petróleo (80/20, gradiente a 100% etilacetato) con un rendimiento de 84mg de un sólido blanco como el deseado 5-[(4-metilfenil)sulfonil]-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c] piridin-3-ona (25% de rendimiento). ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.95 (s, 3H); 2,64 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 3.17 (d, J = 5 Hz, 2H); 3.30 (m, 2H, ocultos por H₂O); 7,20 (t, J = 7,25 Hz, 1H); 7,40-7,45 (m, 4H); 7,65-7,7 (m, 4H); 11,36 (bs, NH); 370.

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

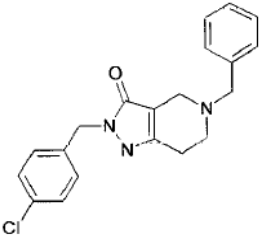
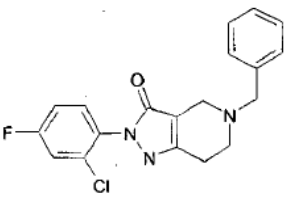
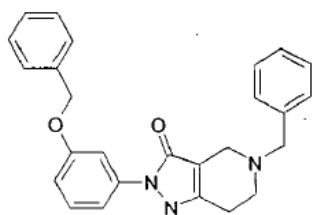
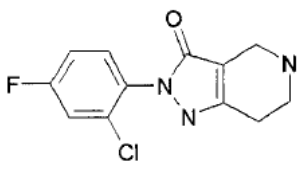
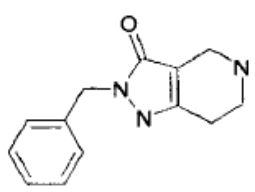
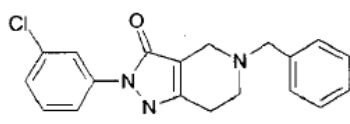
45 Tabla 1:

50

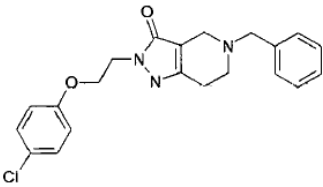
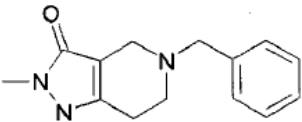
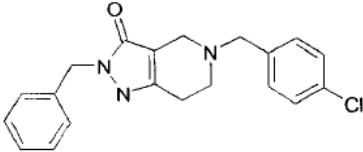
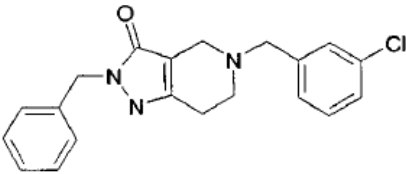
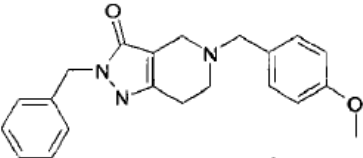
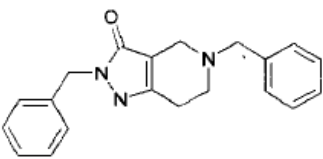
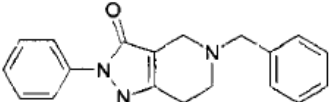
55

60

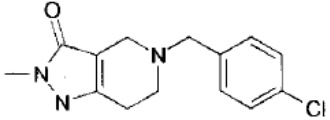
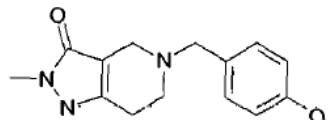
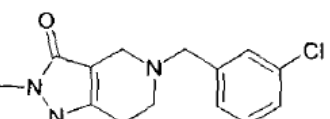
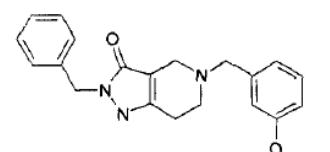
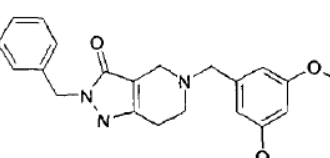
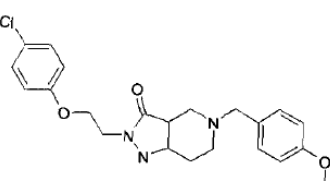
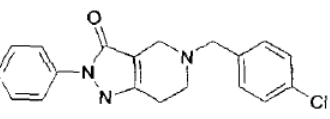
Tabla 1

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos MS(ESI+)	Método
1		5-bencil-2-(4-cloro bencil),2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	354,9	Ej.1, Esquema 1
2		2-(2-cloro-4-fluoro fenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c] piridin-3-ona	358,8	Ej.1, Esquema 1
3		5-bencil-2-[3-(benciloxi) fenil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c] piridin-3-ona	412,6	Ej.1, Esquema 1
4		2-(2-cloro-4-fluoro fenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c] piridin-3-ona	268,7	Ej.1, Esquema 1
5		2-bencil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	230,4	Ej.1, Esquema 1
6		5-bencil-2-(3-cloro fenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	340,7	Ej.1, Esquema 1

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos MS(ESI+)	Método
7		5-bencil-2-[2-(4-cloro fenoxi)etil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	384,9	Ej.1, Esquema 1
8		5-bencil-2-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	244,5	Ej.1, Esquema 1
9		2-bencil-5-(4-cloro bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c] piridin-3-ona	354,9	Ej.1, Esquema 1
10		2-bencil-5-(3-cloro bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	354,9	Ej.1, Esquema 1
11		2-bencil-5-(4-metoxi bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	350,5	Ej.1, Esquema 1
12		2,5-dibencil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c] piridin-3-ona	320,5	Ej.1, Esquema 1
13		5-bencil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	306,5	Ej.1, Esquema 1

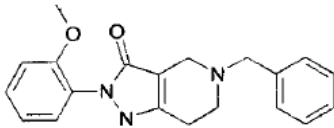
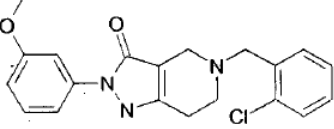
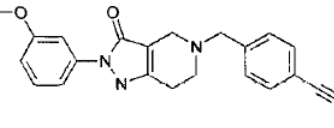
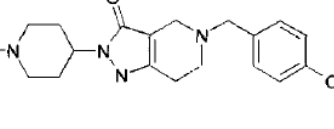
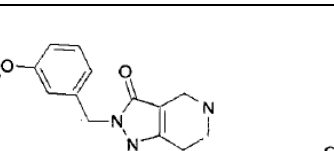
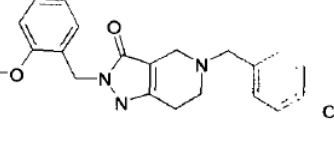
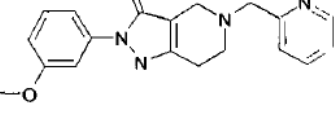
(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos MS(ESI ⁺)	Método
14		5-(4-clorobencil)-2-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	278,9	Ej.1, Esquema 1
15		5-(4-metoxibencil)-2-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	274,5	Ej.1, Esquema 1
16		5-(3-clorobencil)-2-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	278,7	Ej.1, Esquema 1
17		2-bencil-5-(3-metoxi bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	350,4	Ej.1, Esquema 1
18		2-bencil-5-(3,5-di metoxibencil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona	380,6	Ej.1, Esquema 1
19		2-[2-(4-clorofenoxi) etil]-5-(4-metoxi bencil)octahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-one	416,9	Ej.1, Esquema 1
20		5-(4-clorobencil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	340,9	Ej.1, Esquema 1

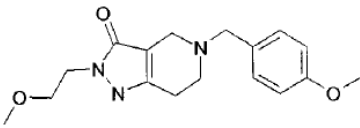
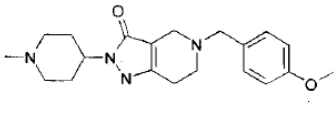
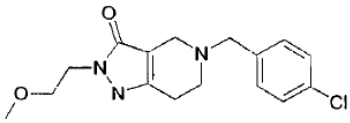
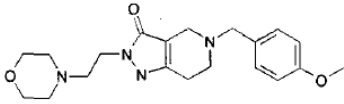
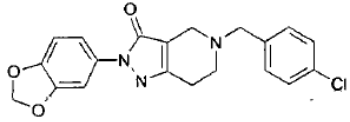
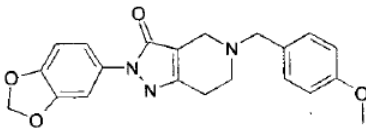
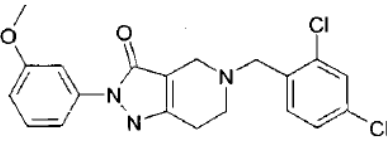
(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos MS(ESI ⁺):	Método
21		2-bencil-5-(3,4-diclorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	389,4	Ej.1, Esquema 1
22		2-bencil-5-(3,5-diclorobencil)-2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	389,5	Ej.1, Esquema 1
23		2-bencil-5-(2,4-diclorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	389,4	Ej.1, Esquema 1
24		5-bencil-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	336,4	Ej.1, Esquema 1
25		5-(4-clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	371,0	Ej.1, Esquema 1
26		5-[4-(benciloxi)bencil]-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	442,6	Ej.1, Esquema 1
27		5-(3-clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	370,9	Ej.1, Esquema 1

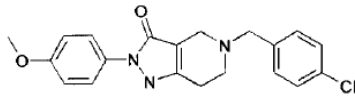
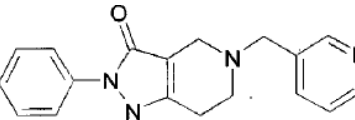
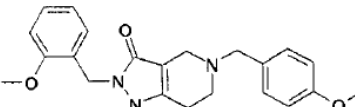
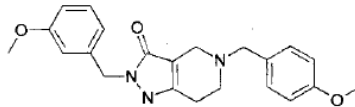
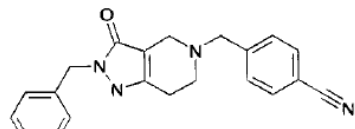
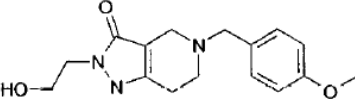
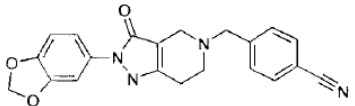
(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos MS(ESI ⁺)	Método
28		5-bencil-2-(2-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	336,4	Ej.1, Esquema 1
29		5-(2-clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	371,0	Ej.1, Esquema 1
30		4-([2-(3-metoxifenil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil)benzotrilo	361,5	Ej.1, Esquema 1
31		5-(4-clorobencil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	361,9	Ej.1, Esquema 1
32		5-(4-clorobencil)-2-(3-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	384,9	Ej.1, Esquema 1
33		5-(4-clorobencil)-2-(2-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	384,9	Ej.1, Esquema 1
34		2-(3-metoxifenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	337,4	Ej.1, Esquema 1

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos MS(ESI ⁺)	Método
35		5-(4-metoxibencil)-2-(2-metoxietil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	318,4	Ej.1, Esquema 1
36		5-(4-metoxibencil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	357,5	Ej.1, Esquema 1
37		5-(4-clorobencil)-2-(2-metoxietil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	322,7	Ej.1, Esquema 1
38		5-(4-metoxibencil)-2-(2-morfolin-4-iletil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	373,5	Ej.1, Esquema 1
39		2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(4-clorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	384,8	Ej.1, Esquema 1
40		2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	380,5	Ej.1, Esquema 1
41		5-(2,4-diclorobencil)-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	405,4	Ej.1, Esquema 1

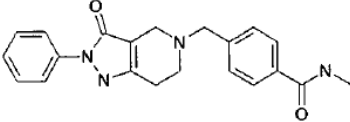
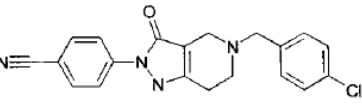
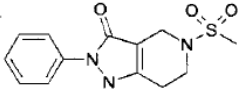
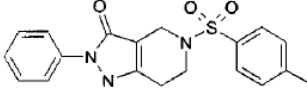
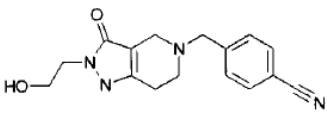
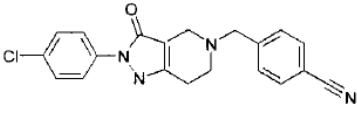
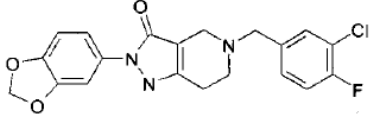
(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos MS(ESI ⁺)	Método
42		5-(4-clorobencil)-2-(4-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	370,9	Ej. 1, Esquema 1
43		2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	307,4	Ej. 1, Esquema 1
44		2-(2-metoxibencil)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	380,5	Ej. 1, Esquema 1
45		2-(3-metoxibencil)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	380,6	Ej. 1, Esquema 1
46		4-[(2-bencil-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metil]benzonitrilo	345,5	Ej. 1, Esquema 1
47		2-(2-hidroxietil)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	304,4	Ej. 1, Esquema 1
48		4-[[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il)metil]benzonitrilo	375,5	Ej. 1, Esquema 1

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos MS(ESI ⁺)	Método
49		3-[5-(4-clorobencil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo [4,3-c]piridin-2-il] benzonitrilo	365,9	Ej.1, Esquema 1
50		5-(4-clorobencil)-2-(2-hidroxi-etil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	308,8	Ej.1, Esquema 1
51		5-(4-clorobencil)-2-(2-morfolin-4-iletíl)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	377,9	Ej.1, Esquema 1
52		3a-bencil-5-(4-cloro-bencil)-2-metil-2,3a,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	368,9	Ej.1, Esquema 1
53		5-(2-fenoxi-etil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	336,5	Ej.1, Esquema 1
54		4-[[2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il] metil]benzonitrilo	402,5	Ej.1, Esquema 1
55		N-{4-[(3-oxo-2-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metil]fenil}acetamida	363,5	Ej.1, Esquema 1

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos MS(ESI ⁺)	Método
56		N-metil-4-[(3-oxo-2-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il) metil] benzamida	363,5	Ej.1, Esquema 1
57		4-[5-(4-clorobencil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo [4,3-c]piridin-2-il] benzonitrilo	365,8	Ej.1, Esquema 1
58		5-(metilsulfonil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	294,4	Ej.1, Esquema 1
59		5-[(4-metilfenil) sulfonil]-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	370,4	Ej.1, Esquema 1
60		4-[[2-(2-hidroxietyl)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il) metil]benzonitrilo	299,4	Ej.1, Esquema 1
61		4-[[2-(4-clorofenil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il) metil]benzonitrilo	365,7	Ej.1, Esquema 1
62		2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(3-cloro-4-fluoro bencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	402,8	Ej.1, Esquema 1

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos MS(ESI ⁺)	Método
63		5-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	429,9	Ej.1, Esquema 1
64		4-[[2-(3-metoxibencil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il] metil] benzonitrilo	375,4	Ej.1, Esquema 1
65		2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-5-[4-(metil sulfonil)encil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c] piridin-3-ona	455,6	Ej.1, Esquema 1
66		5-(4-clorobencil)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	411,9	Ej.1, Esquema 1
67		2-bencil-5-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	321,4	Ej.1, Esquema 1
68		3-[[2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il] metil]benzonitrilo	402,5	Ej.1, Esquema 1
69		2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	378,6	Ej.1, Esquema 1

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos MS(ESI ⁺)	Método
70		3-[(2-benzil-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metil] benzonitrilo	345,4	Ex.1, Esquema 1
71		4-[[2-(4-metoxifenil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil] benzonitrilo	361,5	Ex.1, Esquema 1
72		3-fluoro-4-[[2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo	420,6	Ex.1, Esquema 1
73		2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl) bencil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	427,4	Ex.1, Esquema 1
74		2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-[3-(trifluorometil) bencil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	418,5	Ex.1, Esquema 1
75		2-(3-metoxibencil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	351,5	Ex.1, Esquema 1
76		2-(2-metoxibencil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	351,4	Ex.1, Esquema 1

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos MS(ESI ⁺)	Método
77		4-[[2-(2-metoxibencil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo [4,3-c] piridin-5-il] metil] benzonitrilo	375,4	Ej.1, Esquema 1
78		2-(4-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	341,8	Ej.1, Esquema 1
79		3-[3-oxo-5-(piridin-3-ilmetil)-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo [4,3-c]piridin-2-il] benzonitrilo	332,5	Ej.1, Esquema 1
80		4-[[3-oxo-2-(2-piperidin-1-iletil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il] metil] benzonitrilo	366,6	Ej.1, Esquema 1
81		N-{3-[3-oxo-5-(piridin-3-ilmetil)-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo [4,3-c]piridin-2-il] fenil} acetamida	364,7	Ej.1, Esquema 1
82		2-(2-fluorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	325,6	Ej.1, Esquema 1
83		4-[[2-(2-fluorofenil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il] metil] benzonitrilo	349,5	Ej.1, Esquema 1

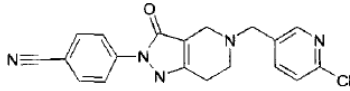
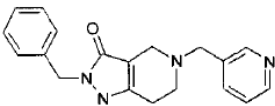
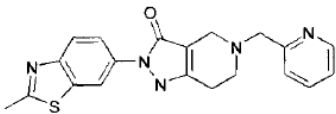
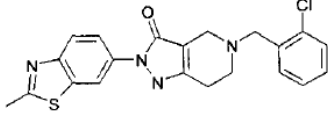
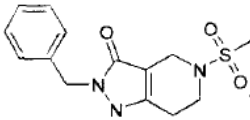
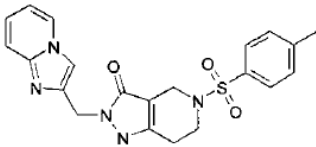
(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos MS(ESI ⁺)	Método
84		5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2-(2-metoxietil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	323,9	Ej. 1, Esquema 1
85		N-[3-[5-(3-cloro-4-fluorobencil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]fenil]acetamida	415,9	Ej. 1, Esquema 1
86		4-[[2-(4-metoxibencil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il] metil] benzonitrilo	375,5	Ej. 1, Esquema 1
87		5-(4-clorobencil)-2-metil-3a-(piridin-3-ilmetil)-2,3a,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	369,9	Ej. 1, Esquema 1
88		2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-5-[3-(trifluorometil)encil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	445,7	Ej. 1, Esquema 1
89		5-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-(4-clorofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	393,4	Ej. 1, Esquema 1
90		3-[5-(3-cloro-4-fluorobencil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo [4,3-c]piridin-2-il] benzonitrilo	383,3	Ej. 1, Esquema 1

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos MS(ESI ⁺)	Método
91		3-{3-oxo-5-[3-(trifluoromethyl)benzyl]-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-yl}benzotrilo	383,3	Ej.1, Esquema 1
92		3-{5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il}benzotrilo	366,4	Ej.1, Esquema 1
93		2-bencil-5-(3-cloro-4-fluorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	372,5	Ej.1, Esquema 1
94		2-(4-clorofenil)-5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	376,4	Ej.1, Esquema 1
95		5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2-(2-fluoro fenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	359,8	Ej.1, Esquema 1
96		5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2-(1-metil piperidin-4-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona	362,6	Ej.1, Esquema 1
97		2-bencil-5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	355,3	Ej.1, Esquema 1

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos MS(ESI ⁺)	Método
98		4-{5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il}benzotrilo	366,2	Ej.1, Esquema 1
99		2-bencil-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	321,3	Ej.1, Esquema 1
100		2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-5-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	378,7	Ej.1, Esquema 1
101		5-(2-clorobencil)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	411,2	Ej.1, Esquema 1
102		2-bencil-5-(metil sulfonil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	308,8	Ej.1, Esquema 1
103		2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-5-[(4-metil fenil) sulfonil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona	424,6	Ej.1, Esquema 1

Ejemplo 4: Medición de los niveles de especies reactivas del oxígeno en diferentes cultivos celulares

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 (H₂DCF-DA) según los protocolos detallados a continuación.

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 (medio mínimo esencial de Eagle's) que contenía 10% FBS con 50 U/ml penicilina G sódica 50 µg/ml sulfato de estreptomycin y se incubaron a 37°C durante 24 horas. Se añadió IFN-γ (humano IFN-γ, Roche. 11 040 596 001) al medio de cultivo para una concentración final de 10 ng/ml 24 h, antes de la detección de formación de O₂⁻.

Células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC)

Se cultivaron las HUVEC en medio basal endotelial suplementado con hidrocortisona (1 µg/mL, Calbiochem), Extracto de cerebro bovino (12 µg/mL), gentamicina (50 µg/mL, Calbiochem), anfotericina B (50 ng/mL Calbiochem EGF (10 ng/mL y 10% FCS hasta la cuarta pasada. Cuando se inició la quinta pasada, 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 de la quinta pasada. 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 O₂⁻.

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 µg de estreptomycin (Sigma) a 37°C bajo una atmósfera humidificada de 5% de CO₂. La diferenciación HL60 al fenotipo neutrófilo fue provocada mediante la adición de Me₂SO (concentración final 1,25% v/v durante 6 días) en el medio de cultivo.

1. Nitroazul de tetrazolio (NBT)

El superóxido intracelular y extracelular fue medido mediante una técnica colorimétrica utilizando 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 fue medido utilizando un espectrómetro Fluostar Optima (BMG labtech). Tras la incubación con estímulo apropiado las células se tripsinizaron (1 X Tripsina-EDTA), recogidas por centrifugación y se lavaron con PBS para remover el medio. 5 x 10⁵ 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. Como un control fue incluido DPI, 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 de 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. Como un control, fue incluido DPI 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 fueron expresadas como % de la actividad en las células de control. La actividad residual de células tratadas con DPI era generalmente de < 10%.

La Tabla 2 de más abajo resume el porcentaje de inhibición de la actividad NOX como fue medido mediante Amplex rojo utilizando células HL60 DMSO-diferenciadas tal como se describe anteriormente:

Tabla 2

Compuesto nº	% Inhibición
(1)	59
(2)	71
(4)	84
(8)	66
(9)	64
(12)	61
(17)	56
(31)	62
(32)	62
(34)	99
(36)	51
(37)	64
(39)	65
(40)	53
(44)	57
(48)	56
(50)	79
(51)	70
(52)	72
(53)	65
(54)	61
(55)	54
(56)	71
(59)	83
(60)	72
(65)	51
(69)	51

Compuesto n°	% Inhibición
(72)	61
(74)	57
(87)	63
(96)	71
(97)	62
(102)	59
(103)	65

La Tabla 3 de más abajo resume la actividad IC₅₀ de NOX tal como fue medida mediante Amplex Red utilizando células HL60 DMSO-diferenciadas como se describe más arriba:

Tabla 3

Compuesto n°.	IC ₅₀ (mM)
(1)	<5
(3)	<5
(4)	<5
(8)	<5
(9)	<5
(12)	<5
(24)	<5
(87)	<5
(96)	<5
(97)	<5
(102)	<5
(103)	<5

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 de placas fluorescente FluoStar Optima. 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 de control. La actividad residual de células tratadas con DPI fue generalmente de < 10%.

4. 2', 7'-diclorodihidrofluorescein diacetato (H₂DCF-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 cargadas durante 10 minutos con 5 µM de CM-H₂DCFDA 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 de control. La actividad residual de células tratadas con DPI fue generalmente de < 10%.

Ejemplo 5: Medición de la tensión en Ratas Espontáneamente Hipertensas (SHR)

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.

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.

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 fue ≤ 40 mmHg, es decir, +/- 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 6: Una lesión pulmonar inducida por Bleomicina en ratones

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 bicomicina (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 ketamina (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 broncoalveolar 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 control +BLM (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.

5 **Ejemplo 7: 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.

10 **Ensayo de angiogénesis in vivo**

15 Hembras de C57BL6/J de 7 a 10 semanas fueron inyectadas por vía subcutánea con 400 μ l 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 μ l liposomas yodados) para visualizar la densidad del recipiente. Las imágenes escaneadas entonces se reconstituyen con el programa Recon y la densidad de gris en el conector es contada en toda la imagen del conector. Los compuestos según la invención se administran por vía oral a las dosis apropiadas 1 ó 2, una vez α -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 por CD31 para visualizar los recipientes.

20

Ensayo de crecimiento tumoral

25 Una cantidad de 5×10^5 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 seccionas del tumor son teñidos con el anticuerpo anti-CD31 y se analiza el nivel de ROS.

30

35

40

45

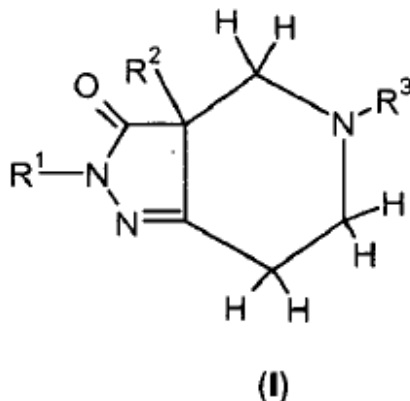
50

55

60

REIVINDICACIONES

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



En donde R^1 es seleccionado de H; opcionalmente sustituido alcoxicarbonilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquinilo; opcionalmente sustituido alcoxi; opcionalmente sustituido alcoxi C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido aminoalquilo; opcionalmente sustituido acilo; opcionalmente sustituido arilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil arilo; opcionalmente sustituido aril C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenil arilo; opcionalmente sustituido aril C₂-C₆ alquenilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C₂-C₆ alquenilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo; R^2 es seleccionado de H; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquinilo; opcionalmente sustituido arilo; opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo; R^3 es seleccionado de H, -S(O)- R^4 , -S(O)₂- R^4 , opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo, opcionalmente sustituido heterocicloalquilo y -CR⁵R⁶R⁷; R^4 es seleccionado de H; opcionalmente sustituido amino; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquinilo; opcionalmente sustituido alcoxi; opcionalmente sustituido alcoxi C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido acilo; opcionalmente sustituido arilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil arilo; opcionalmente sustituido aril C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenil arilo; opcionalmente sustituido aril C₂-C₆ alquenilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C₂-C₆ alquenilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo; R^5 es seleccionado de H y -CR⁸R⁹R¹⁰; R^6 es seleccionado de H y -CR¹¹R¹²R¹³; R^7 es seleccionado de H y -CR¹⁴R¹⁵R¹⁶ and -C(O)-R¹⁷; R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son independientemente seleccionados de H; halógeno; opcionalmente sustituido amino; opcionalmente sustituido acilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenil; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquinilo; opcionalmente sustituido arilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil arilo; opcionalmente sustituido aril C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenil arilo; opcionalmente sustituido aril C₂-C₆ alquenilo; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril C₂-C₆ alquenilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquilo; opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil C₁-C₆ alquilo; -CR⁸R⁹R¹⁰, -CR¹¹R¹²R¹³ o -CR¹⁴R¹⁵R¹⁶ pueden formar independientemente un opcionalmente sustituido anillo seleccionado de un opcionalmente sustituido arilo; un opcionalmente sustituido heteroarilo; un opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo o un opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; así como los tautómeros, isómeros geométricos, formas activas ópticamente, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos 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, trastornos alérgicos, traumatismos, choque séptico hemorrágico y anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal, angiogénesis, condiciones dependientes de la angiogénesis.

5

2. Un derivado de la piperidina pirazolo según la Fórmula (I) en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ y R^{17} son como se definen en la reivindicación 1, así como los tautómeros, isómeros geométricos, formas activas ópticamente y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su utilización como un medicamento.

10

3. Un derivado de la piperidina pirazolo según las reivindicaciones 1 ó 2 seleccionados del grupo siguiente:

15

5-bencil-2-(4-clorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-bencil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
5-bencil-2-[3-(benciloxi)fenil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;

20

2-bencil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona;
5-bencil-2-(3-clorofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-bencil-2-[2-(4-clorofenoxi)etil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
5-bencil-2-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
2-bencil-5-(4-clorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
2-bencil-5-(3-clorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;

25

2-bencil-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
2,5-dibencil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;

30

5-bencil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona;
5-(4-clorobencil)-2-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-(4-metoxibencil)-2-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-(3-clorobencil)-2-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
2-bencil-5-(3-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
2-bencil-5-(3,5-dimetoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;

35

2-[2-(4-clorofenoxi)etil]-5-(4-metoxibencil)octahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
5-(4-clorobencil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
2-bencil-5-(3,4-diclorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
2-bencil-5-(3,5-diclorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
2-bencil-5-(2,4-diclorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;

40

5-bencil-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
5-(4-clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
5-[4-(benciloxi)bencil]-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-(3-clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;

45

5-bencil-2-(2-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
5-(2-clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
4-[[2-(3-metoxifenil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo
5-(4-clorobencil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;

50

5-(4-clorobencil)-2-(3-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
5-(4-clorobencil)-2-(2-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
2-(3-metoxifenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-(4-metoxibencil)-2-(2-metoxietil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;

55

5-(4-metoxibencil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-(4-clorobencil)-2-(2-metoxietil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-(4-metoxibencil)-2-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c] piridin-3-ona;
2-(1,3-benzodioxo-1-5-il)-5-(4-clorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c] piridin-3-ona;

60

2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-(2,4-diclorobencil)-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-(4-clorobencil)-2-(4-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona;
2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
2-(2-metoxibencil)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
2-(3-metoxibencil)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
4-[(2-bencil-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il) metil]benzonitrilo;

2-(2-hidroxietil)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
4-[[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c] piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
3-[5-(4-clorobencil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il] benzonitrilo;

5-(4-clorobencil)-2-(2-hidroxietil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-(4-clorobencil)-2-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;

3a-bencil-5-(4-clorobencil)-2-metil-2,3a,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 5-(2-fenoxietil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[[2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]
 5 benzonitrilo;
 N-{4-[(3-oxo-2-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il) metil]fenil}acetamida;
 N-metil-4-[(3-oxo-2-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metil]benzamida;
 4-[5-(4-clorobencil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il] benzonitrilo;
 5-(metilsulfonyl)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 10 4-[[2-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 4-[[2-(4-clorofenil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(3-cloro-4-fluorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-
 ona;
 15 5-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-
 c]piridin-3-ona;
 4-[[2-(3-metoxibencil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-5-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-
 c]piridin-3-ona;
 20 5-(4-clorobencil)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-
 ona;
 2-bencil-5-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 3-[[2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-
 il]metil]benzonitrilo;
 2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-
 25 ona;
 3-[[2-bencil-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil] benzonitrilo;
 4-[[2-(4-metoxifenil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 3-fluoro-4-[[2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-
 il]metil]benzonitrilo;
 30 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-
 ona;
 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-[3-(trifluorometil)bencil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-
 ona;
 2-(3-metoxibencil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 35 2-(2-metoxibencil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[[2-(2-metoxibencil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c] piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 2-(4-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 3-[3-oxo-5-(piridin-3-ilmetil)-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c] piridin-2-il]benzonitrilo;
 4-[[3-oxo-2-(2-piperidin-1-iletil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c] piridin-5-
 il]metil]benzonitrilo;
 40 N-{3-[3-oxo-5-(piridin-3-ilmetil)-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c] piridin-2-il]fenil}acetamida;
 2-(2-fluorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[[2-(2-fluorofenil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 5-[[6-cloropiridin-3-il]metil]-2-(2-metoxietil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 45 N-{3-[5-(3-cloro-4-fluorobencil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-
 il]fenil}acetamida;
 4-[[2-(4-metoxibencil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 5-(4-clorobencil)-2-metil-3a-(piridin-3-ilmetil)-2,3a,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-5-[3-(trifluorometil)bencil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-
 c]piridin-3-ona;
 50 5-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-(4-clorofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 3-[5-(3-cloro-4-fluorobencil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c] piridin-2-il]benzonitrilo;
 3-[3-oxo-5-[3-(trifluorometil)bencil]-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzonitrilo;
 3-[5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzonitrilo;
 55 2-bencil-5-(3-cloro-4-fluorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-ona;
 2-(4-clorofenil)-5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-[[6-cloropiridin-3-il]metil]-2-(2-fluorofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-[[6-cloropiridin-3-il]metil]-2-(metilpiperidin-4-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-
 ona;
 2-bencil-5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 60 4-[5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il] benzonitrilo;
 2-bencil-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-5-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-
 ona;
 5-(2-clorobencil)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-
 ona;

2-bencil-5-(metilsulfonyl)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona; y
2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-5-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona.

5

4. Un derivado de la piperidina pirazolo según la Fórmula (I) en donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; R^3 es seleccionado desde $-S(O)-R^4$, $-S(O)_2-R^4$, opcionalmente sustituido C_3-C_8 -cicloalquilo, opcionalmente sustituido heterocicloalquilo y $-CR^5R^6R^7$; así como los tautómeros, isómeros geométricos, formas activas ópticamente y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con la provisión que el compuesto no esté seleccionado del grupo consistente de:

10

5-metil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-etil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
2-fenil-5-propil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-butil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-(3-metilbutil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-bencil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona.

15

20

5. Un derivado según las reivindicaciones 1 a 4 en donde R^1 es seleccionado desde opcionalmente sustituido arilo y opcionalmente sustituido heteroarilo; R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

25

6. Un derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R^1 es seleccionado desde opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquilo; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquenilo; opcionalmente sustituido C_2-C_6 alquinilo; R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

30

7. Un derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R^1 es seleccionado desde opcionalmente sustituido aril C_1-C_6 alquilo y opcionalmente sustituido heteroaril C_1-C_6 alquilo; R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

35

8. Un derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R^1 es opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

40

9. Un derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R^1 es opcionalmente sustituido heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo; R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

45

10. Un derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R^1 es opcionalmente sustituido alcoxi C_1-C_6 alquilo; R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

50

11. Un derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde R^2 es H; R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

55

12. Un derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde R^2 es seleccionado desde opcionalmente sustituido aril C_1-C_6 alquilo y opcionalmente sustituido heteroaril C_1-C_6 alquilo; R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

60

13. Un derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde R^3 es $-CR^5R^6R^7$; R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

14. Un derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde R^3 es $S(O)_2-R^4$; R^1 , R^2 y R^4 son como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

15. Un derivado según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14 seleccionado del grupo siguiente:

5-bencil-2-(4-clorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-bencil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
5-bencil-2-[3-(benciloxi)fenil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;

5-bencil-2-(3-clorofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-bencil-2-[2-(4-clorofenoxi)etil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-bencil-2-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(4-clorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(3-clorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2,5-dibencil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-bencil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-metoxibencil)-2-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(3-clorobencil)-2-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(3-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(3,5-dimetoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-[2-(4-clorofenoxi)etil]-5-(4-metoxibencil)octahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(3,4-diclorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(3,5-diclorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(2,4-diclorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-bencil-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-[4-(benciloxi)bencil]-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(3-clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-bencil-2-(2-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(2-clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[[2-(3-metoxifenil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo
 5-(4-clorobencil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-(3-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-(2-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(3-metoxifenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-metoxibencil)-2-(2-metoxietil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-metoxibencil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-(2-metoxietil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-metoxibencil)-2-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(4-clorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(2,4-diclorobencil)-2-(3-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-(4-metoxifenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(2-metoxibencil)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(3-metoxibencil)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[[2-bencil-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 2-(2-hidroxi)etil)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 3-[5-(4-clorobencil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzonitrilo;
 5-(4-clorobencil)-2-(2-hidroxi)etil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(4-clorobencil)-2-(2-morfolin-4-iletel)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 3a-bencil-5-(4-clorobencil)-2-metil-2,3a,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(2-fenoxietil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[[2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 N-{4-[[3-oxo-2-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]fenil}acetamida;
 N-metil-4-[[3-oxo-2-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzamida;
 4-[5-(4-clorobencil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzonitrilo;
 5-(metilsulfonil)-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-[[4-(metilfenil)sulfonil]-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[[2-(2-hidroxi)etil]-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 4-[[2-(4-clorofenil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(3-cloro-4-fluorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[[2-(3-metoxibencil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-5-[4-(metilsulfonil)bencil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;

- 5-(4-clorobencil)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 3-[[2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 3-[[2-bencil-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil] benzonitrilo;
 4-[[2-(4-metoxifenil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 3-fluoro-4-[[2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-[4-(metilsulfonil)bencil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-[3-(trifluorometil)bencil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(3-metoxibencil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(2-metoxibencil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[[2-(2-metoxibencil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 2-(4-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 3-[3-oxo-5-(piridin-3-ilmetil)-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzonitrilo;
 4-[[3-oxo-2-(2-piperidin-1-iletil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 N-{3-[3-oxo-5-(piridin-3-ilmetil)-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]fenil}acetamida;
 2-(2-fluorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[[2-(2-fluorofenil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2-(2-metoxietil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-ona;
 N-{3-[5-(3-cloro-4-fluorobencil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]fenil}acetamida;
 4-[[2-(4-metoxibencil)-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]benzonitrilo;
 5-(4-clorobencil)-2-metil-3a-(piridin-3-ilmetil)-2,3a,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-5-[3-(trifluorometil)bencil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-(4-clorofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 3-[5-(3-cloro-4-fluorobencil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzonitrilo;
 3-[3-oxo-5-[3-(trifluorometil)bencil]-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzonitrilo;
 3-[5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzonitrilo;
 2-bencil-5-(3-cloro-4-fluorobencil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(4-clorofenil)-5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2-(2-fluorofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 4-[5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzonitrilo;
 2-bencil-5-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-5-(piridin-2-ilmetil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 5-(2-clorobencil)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 2-bencil-5-(metilsulfonil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona; y
 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-5-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona.

16. Una composición farmacéutica que al menos comprende un derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un portador, diluyente o excipiente del mismo aceptable farmacéuticamente.