

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 512 491**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2008 E 12187254 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 2545918**

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

(30) Prioridad:

**22.03.2007 US 896284 P
04.06.2007 EP 07109555**

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

24.10.2014

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

LÓPEZ CAMBA, María Emilia

ES 2 512 491 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 PIRIDINA PIRAZOLO COMO INHIBIDORES DE LA NADPH OXIDASA

5 **Ámbito de la Invención**

La presente invención se refiere a derivados de la piridina pirazolo de la 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 y/o hueso, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades renales, trastornos de reproducción, trastornos inflamatorios y cánceres. Específicamente, la presente invención se refiere a derivados útiles de la piridina pirazolo para la preparación de una formulación farmacéutica para la modulación, en particular la inhibición de la actividad o función de la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

15 **Antecedentes de la Invención**

Las oxidases NADF (NOX) son proteínas que transfieren electrones a través de las membranas biológicas. En general, el aceptor de electrones es el oxígeno y el producto de la reacción de transferencia de electrones es el superóxido. Por lo tanto, la función biológica de las 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 súper-óxido [O_2^-], [HO^-] de hidroxilo, de peroxilo [ROO^-], de alcoxilo [RO'] y de hidroperoxilo [HOO']) y algunos no-radicales que o bien son agentes oxidantes y/o pueden ser fácilmente convertidos 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 espontáneamente a peróxido de hidrógeno, 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.

30 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 por ello el daño potencial. Las ROS están involucradas no sólo en el daño celular y muerte de patógenos, sino también en un gran número de procesos regulatorios reversibles en prácticamente todas las células y los tejidos. Sin embargo, a pesar de la importancia de las ROS en la regulación de procesos fisiológicos fundamentales, la producción de ROS puede también irreversiblemente destruir o alterar la función de la molécula objetivo. En consecuencia, las ROS han sido cada vez más identificadas como contribuyentes en daños en organismos biológicos, llamados también "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 (Thabut et al., 2002, J. Biol. Chem., 277:22814-22821).

45 En el pulmón, los tejidos están expuestos constantemente a oxidantes que bien son generados endógenamente por reacciones metabólicas (por ejemplo, por la respiración mitocondrial o activación de células inflamatorias reclutadas) o bien exógenamente en el aire (por ejemplo, humo de cigarrillo o contaminantes del aire). Además, los pulmones, constantemente expuestos a tensiones altas de oxígeno en comparación con otros tejidos, tienen un área superficial y suministro de sangre considerable y son particularmente susceptibles a lesiones mediadas por las ROS (Brigham, 50 1986, Chest, 89(6): 859-863). La generación de las ROS dependiente de la NADPH oxidasa ha sido descrita en células endoteliales pulmonares y en células de músculo liso. La activación de NADPH oxidasa en respuesta a estímulos se ha pensado que está involucrada en el desarrollo de trastornos respiratorios tales como la hipertensión pulmonar y aumento de la vasoconstricción pulmonar (Djordjevic et al., 2005, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 25, 519-525; Liua et al., 2004, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 287: L111-118). Además, la fibrosis pulmonar, ha 55 sido caracterizada por la inflamación del pulmón y excesiva generación de las ROS.

60 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).

65 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 retináceas (Ellis et al., 2000, Free Rad. Biol. Med., 28:91-101). Además, se ha sugerido que controlar el estrés oxidativo (ROS) en las mitocondrias y/o

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

5 Las ROS están también fuertemente implicadas en la patogénesis de la aterosclerosis, la proliferación celular, la hipertensión y la reperfusión de lesiones cardiovasculares en general (Cai et al., 2003, Trend Farmacol. Sci., 24:471-478). No es solamente 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 las ROS en las células vasculares es el consumo de óxido nítrico (NO). El NO inhibe el desarrollo de enfermedades vasculares y la pérdida de NO es importante en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares. Se ha divulgado el aumento de actividad de la oxidasa NADPH en la pared vascular después de lesiones por balón (Shi et al., 2001, Throm. Vasc. Biol., 2001, 21, 739-745).

10 15 El documento de patente EP 1505068 divulga los derivados de la piridina pirazolo como inhibidores de la NADPH oxidasa.

20 25 Se cree que el estrés oxidativo o daño del radical libre es también un factor causal especialmente importante en enfermedades neurodegenerativas. Tales daños pueden incluir anormalidades 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).

30 35 Además, la generación de ROS por esperma ha sido demostrada en un gran número de especies y ha sido sugerida como atribuible a una NADPH oxidasa en 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.

40 45 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. Han sido identificadas 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).

50 55 Por consiguiente, las ROS derivadas de NADPH contribuyen a la patogénesis de numerosas enfermedades, especialmente las enfermedades o los trastornos cardiovasculares, el trastorno o enfermedad respiratoria, la enfermedad o trastorno que afecta el metabolismo, los trastornos óseos, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades inflamatorias, el trastorno o enfermedad de la reproducción, el dolor, el cáncer y las enfermedades o los trastornos del sistema gastrointestinal. Por lo tanto, sería altamente deseable desarrollar nuevos agentes activos, centrándose en la señalización en cascada de las ROS, especialmente en NADPH oxidasas (NOX).

40 Resumen de la invención

45 50 La presente invención está dirigida hacia nuevas moléculas útiles en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos relacionados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH Oxidasa) tales como enfermedades cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos que afectan el metabolismo, enfermedades de la piel y/o hueso, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades renales, trastornos de reproducción, trastornos inflamatorios, cánceres, trastornos alérgicos, traumatismos, séptico, hemorrágico y shock anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal o de otras enfermedades y trastornos asociados con Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH Oxidasa). De manera importante, la invención se refiere a nuevas moléculas útiles en la inhibición o la reducción de la producción de ROS en las células.

55 60 65 Un primer aspecto de la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I), en donde G₁, G₂, G₃, G₄ y G₅ son como se definen a continuación, así como las sales farmacéuticamente aceptables y asimismo un derivado activo farmacéutico de las mismas para su uso como un medicamento.

70 75 80 Un segundo aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que contenga al menos un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención, así como las sales farmacéuticamente aceptables y un derivado activo farmacéutico de las mismas y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente del mismo.

85 90 95 Un aspecto de la presente divulgación reside en un uso de un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención así como las sales farmacéuticamente aceptables y un derivado activo farmacéutico de las mismas para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o una condición seleccionada de los trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades renales, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan el ojo, y/o la lente y/o condiciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cánceres, trastornos alérgicos, traumatismos, shock séptico,

hemorrágico y anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal y/u otras enfermedades y trastornos asociados con Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH Oxidasa).

- 5 Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para el tratamiento de un paciente que sufre de una enfermedad o condición seleccionada de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos de los huesos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades renales, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan el ojo y/o la lente y/o condiciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cánceres, trastornos alérgicos, traumatismos, shock séptico, hemorrágico y anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal y/u otras enfermedades o trastornos asociados con Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH Oxidasa). El método comprende la administración de un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I), en donde G₁, G₂, G₃, G₄ y G₅ son como se define a continuación, así como las sales farmacéuticamente aceptables y un derivado activo farmacéutico de las mismas en un paciente que está necesitado del mismo.
- 10 15 Otro aspecto de la invención se refiere a un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I), en donde G₁, G₂, G₃, G₄ y G₅ son tal como están definidos a continuación, así como las sales farmacéuticamente aceptables y un derivado activo farmacéutico del mismo, para utilización en el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos del hueso, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades del riñón, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan el ojo y/o la lente o condiciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cánceres, trastornos alérgicos, traumatismos, shock séptico, hemorrágico y anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal y otras enfermedades y/o trastornos asociados con Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH Oxidasa).
- 20 25 Otras características y ventajas de la invención serán aparentes de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

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

35 El término "alquilo" cuando se usa solo o en combinación con otros términos, se compone de una cadena lineal o ramificada C₁-C₂₀ alquilo que se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 20 átomos de carbono. Este término está ejemplificado por grupos, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-etylpropilo, 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 y similares. Preferiblemente, estos incluyen C₁-C₉ alquilo y más preferiblemente C₁-C₆ alquilo y especialmente preferiblemente C₁-C₄ alquilo, que, por analogía, se refieren, respectivamente, a los grupos alquilo monovalentes que tienen desde 1 a 9 átomos de carbono, grupos alquilo monovalentes que tienen desde 1 a 6 átomos de carbono y grupos alquilo monovalentes que tienen desde 1 a 4 átomos de carbono.

40 45 El término "alquenilo" cuando se utiliza solo o en combinación con otros términos, constituye una cadena lineal o ramificados C₂-C₂₀ alquenilo. Puede tener cualquier número de dobles enlaces en todas las posiciones disponibles y la configuración del enlace doble puede ser la configuración (E) o (Z). Este término se ejemplifica por grupos tales como vinilo, alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etyl-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo, 1-octenilo, geranilo, 1-decenilo, 1-tetradecenilo, 1-octadecenilo, 9-octadecenilo, 1-eicosenilo y 3, 7, 11, 15-tetrametil-1-hexadecenilo y similares. Preferiblemente, estos incluyen C₂-C₈ alquenilo y más preferiblemente C₂-C₆ alquenilo. Entre otros, preferidos especialmente están vinilo o etenilo (-CH=CH₂), n-2-propenilo (alilo, -CH₂CH=CH₂), isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1 butenilo, 2-butenilo y 3-metil-2-butenilo y similares.

55 60 El término "alquinilo" cuando se utiliza solo o en combinación con otros términos, se compone de una cadena lineal o ramificada C₂-C₂₀ alquinilo. Esta puede tener cualquier número de enlaces triples en cualesquiera posiciones disponibles. Este término se ejemplifica por grupos tales como grupos de alquinilo que pueden tener un número de carbono de 2-20 y, opcionalmente, un doble enlace, como en el caso de etinilo (-C≡CH), 1-propinilo, 2-propinilo (propargilo:-CH₂C≡CH), 2-butinilo, 2-penteno-4-inilo y similares. Preferiblemente, estas incluyen C₂-C₆ alquinilo, más preferentemente C₂-C₆ alquinilo y similares.

El término "heteroalquilo" se refiere a C₁-C₁₂-alquilo, preferiblemente C₁-C₆-alquilo, en donde al menos un carbono ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N o S, incluyendo 2-metoxi etilo y los similares.

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

5 El término "alquil arilo" se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente alquilo, incluyendo metil fenilo, etil fenilo y los similares.

El término "aril alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente arilo, incluyendo 3-fenilpropanilo, bencilo y los similares.

10 El término "heteroarilo" se refiere a un heteroaromático monocíclico o a un grupo heteroaromático anillo-fusionado bicíclico o tricíclico. Los 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-triaiznil, 1,2,3-triazinil, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolil, isoindolil, 3H-indolil, benzimidazolil, imidazo[1,2-a]piridil, benzotiazolil, benzoxa-zolil, quinolizinil, quinazolinil, ptalazinil, quinoxalinil, cinnolinil, naptiridinil, pirido[3,4-b]piridil, pirido[3,2-b]piridil, pirido[4,3-b]piridil, quinolil, isoquinolil, tetrazolil, 5,6,7,8-tetrahidroquinolil, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolil, purinil, pteridinil, carbazolil, xantenil o benzoquinolil.

20 El término "alquil heteroarilo" se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente alquilo, incluyendo metil furilo y los similares.

El término "heteroaril alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo furil metilo y los similares.

25 El término "alquenil arilo" se refiere a unos grupos arilo que tienen un sustituyente alquenil, incluyendo vinil fenilo y los similares.

30 El término "aril alquenilo" se refiere a un grupos de alquenil que tienen un sustituyente arilo, incluyendo el fenil vinilo y los similares.

El término "alquenil heteroarilo" se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente alquenilo, incluyendo el vinil piridinilo y los similares.

35 El término "heteroaril alquenilo" se refiere a grupos alquenilo que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo piridinil vinilo y los similares.

40 El término "C₃-C₈-cicloalquilo" se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono con un anillo sencillo (*por ejemplo*, ciclohexil) o múltiples anillos condensados (*por ejemplo*, norbornilo). El C₃-C₈-cicloalquilo incluye ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y los similares.

45 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo C₃-C₈-cicloalquilo de acuerdo con la definición anterior, en el cual hasta 3 átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos elegidos entre el grupo formado por O, S, NR, R siendo definido como hidrógeno o metilo. Los heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinil y tetrahidrofurano y los similares.

El término "alquil C₃-C₈-cicloalquilo" se refiere a grupos C₃-C₈-cicloalquilo que tienen un sustituyente alquilo, incluyendo metil ciclopentil propilo y los similares.

50 El término "C₃-C₈-cicloalquil alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente C₃-C₈-cicloalquilo, incluyendo 3-ciclopentil propilo y los similares.

El término "alquil heterocicloalquilo" se refiere a grupos heterocicloalquilo, que tienen un sustituyente alquilo, incluyendo 4-metilpiperidinil y los similares.

55 El término "heterocicloalquil alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente heterocicloalquilo, incluyendo (1-metilpiperidin-4-il) metilo y los similares.

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

60 El término "carboxi alquilo" se refiere a los grupos alquilo que tienen un sustituyente carboxi, incluyendo 2-carboxietil y los similares.

65 El término "acilo" se refiere al grupo -C(O)R donde R incluye H, "alquilo" preferentemente "alquilo", "arilo", "heteroarilo", "C₃-C₈-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "aril alquilo," "heteroaril alquilo", "C₃-C₈-cicloalquil alquilo" o "heterocicloalquil alquilo", incluyendo acetilo y los similares.

El término "acil alquilo" a los grupos alquilo que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetiletilo y los similares.

El término "acil arilo" se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetilfenil y los similares.

5 El término "aciloxi" se refiere al grupo $-\text{OC(O)R}$ en donde R incluye H, "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", " $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril alquilo", "heteroaril alquilo", "aril alquenilo", "heteroaril alquinilo", " $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquil alquilo ", o "heterocicloalquil alquilo", incluyendo acetiloxi y los similares.

10 10 El término "aciloxi alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente aciloxi, incluyendo 2-(etilcarboniloxi) etilo y los similares.

15 15 El término "alcoxi" se refiere al grupo $-\text{O-R}$ en donde R incluye "alquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril alquilo" o "heteroaril alquilo". Los grupos alcoxi preferentes incluyen por ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi y los similares.

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

20 20 El término "alcoxicarbonilo" se refiere al grupo $-\text{C(O)OR}$ en donde R incluye "alquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril alquilo ", "heteroaril alquilo" o "heteroalquilo".

25 El término "alcoxicarbonil alquilo" se refiere a los grupos alquilo que tienen un sustituyente alcoxicarbonilo, incluyendo 2-(benciloxicarbonil) etilo y los similares.

25 25 El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo $-\text{C(O)NRR'}$ donde R y R' son independientemente H, alquilo, arilo, heteroarilo, "aril alquilo" o "heteroaril alquilo," incluyendo N- fenil carbonilo y los similares.

30 30 El término "aminocarbonil alquilo" se refiere a los grupos alquilo que tienen un sustituyente aminocarbonilo, incluyendo 2-(dimetilaminocarbonil) etilo, N-ethyl acetamidilo, N,N-Dietil-acetamidilo y los similares.

35 35 El término "acilamino" se refiere al grupo $-\text{NRC(O)R'}$ en donde R y R' son independientemente H, "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", " $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo," "heterocicloalquilo," "arilo," "heteroarilo," "aril alquilo", "heteroaril alquilo," "aril alquenilo", "heteroaril alquenilo", "aril alquinilo", "heteroaril alquinilo", "cicloalquil alquilo," o "heterocicloalquil alquilo", incluyendo acetilamino y los similares.

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

45 45 El término "ureido" se refiere al grupo $-\text{NRC(O)NR'R''}$ en donde R, R y R" son independientemente H, "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", " $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril alquilo", "heteroaril alquilo", "aril alquenilo", "heteroaril alquenilo", "aril alquinilo", "heteroaril alquinilo", "cicloalquil alquilo", o "heterocicloalquil alquilo," y donde R' y R, " junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, puede opcionalmente formar un anillo de 3-8 miembros de heterocicloalquilo.

50 50 El término " ureido alquilo " se refiere a grupos -alquilo que tienen un sustituyente ureido, incluyendo 2-(N'-metilureido) etilo y similares.

55 El término "carbamato" se refiere al grupo $-\text{NRC(O)OR'}$ en donde R y R' son independientemente "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", " $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril alquilo", "heteroaril alquilo", "aril alquenilo", "heteroaril alquenilo", "aril alquinilo", "heteroaril alquinilo", "cicloalquil alquilo," o "heterocicloalquil alquilo" y, opcionalmente, R también puede ser hidrógeno.

60 55 El término "amino" se refiere al grupo $-\text{NRR'}$ en donde R y R' son independientemente H, "alquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil arilo", "alquil heteroarilo ", "cicloalquilo", o "heterocicloalquilo" y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden opcionalmente formar un anillo de 3-8 miembros de heterocicloalquilo.

65 60 El término "amino alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente amino, incluyendo 2-(1-pirrolidinil) etilo y los similares.

65 65 El término "amonio" se refiere a un grupo cargado positivamente $-\text{N}^+\text{RR'R''}$ en donde R, R' y R" son independientemente "alquilo", "alquil arilo", "alquil heteroarilo", "cicloalquilo", o "heterocicloalquilo" y en donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que ellos están unidos, pueden opcionalmente formar un anillo de 3-8 miembros de heterocicloalquilo.

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

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

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

10 El término "sulfoniloxi alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente sulfoniloxi, incluyendo 2-(metilsulfoniloxi) etilo y los similares.

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

20 El término "sulfonil alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente sulfonilo, incluyendo 2-(metilsulfonil) etilo y los similares.

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

El término "sulfinil alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente sulfinil, incluyendo 2-(metilsulfinil) etilo y los similares.

30 El término "sulfanil" se refiere a grupos $-\text{S-R}$ en donde R incluye H, "alquilo," "alquilo" sustituido con halógenos, *por ejemplo*, un grupo $-\text{S-CF}_3$, "alquenilo", "alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo," "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril alquilo", "heteroaril alquilo," "aril alquenilo", "heteroaril alquenilo", "aril alquinilo", "alquinilheteroarilo ", "cicloalquil alquilo," o "heterocicloalquilo alquilo". Los grupos sulfanil incluyen preferentemente metilsulfanil, etilsulfanil y los similares.

35 El término "sulfanil alquilo" se refiere a grupos C₁-C₅-alquilo que tienen un sustituyente sulfanil, incluyendo 2-(etilsulfanil) etilo y los similares.

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

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

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

55 El término "aminosulfonil alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente aminosulfonil, incluyendo 2-(ciclohexilaminosulfonil) etilo y los similares.

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

65 El término «sales o complejos aceptables farmacéuticamente » se refiere a las sales o a los complejos de los compuestos especificados a continuación de la Fórmula (I). Los ejemplos de tales sales incluyen, pero no se limitan, a sales básicas de adición formadas por la reacción de los compuestos de la Fórmula (I) con bases orgánicas o

5 inorgánicas tales como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico tal como los seleccionados en el grupo formado por los metales alcalinos (sodio, potasio o litio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) o con una alquil amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales de amina derivadas de la metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, morfolina, N-Me-D-glucamina, N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina, trometamina, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilmorfolina, procaína, piperidina, piperazina y las similares están contempladas dentro del ámbito de la invención.

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

15 15 "Activo derivado farmacéutico" se refiere a cualquier compuesto que una vez administrado al destinatario, sea capaz de proporcionar directa o indirectamente, la actividad divulgada en este documento. El término "indirectamente" abarca también profármacos que se pueden convertir a la forma activa del medicamento a través de enzimas endógenas o del metabolismo. El profármaco es un derivado del compuesto de acuerdo con la invención y presenta la 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 de acuerdo con la invención.

20 25 30 35 El término «trastorno o enfermedad cardiovascular» comprende ateroesclerosis, especialmente enfermedades o trastornos asociados con la disfunción endotelial incluyendo pero no limitado a la hipertensión, las complicaciones cardiovasculares de la diabetes Tipo I o de Tipo II, la hiperplasia intimal, la enfermedad coronaria del corazón, el vasoespasmo cerebral, de coronarias o arterial, la disfunción endotelial, la insuficiencia cardíaca, incluyendo la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad arterial periférica, la restenosis, el trauma causado por un stent, el accidente cerebrovascular, el ataque isquémico, las complicaciones vasculares tales como las de después de un trasplante de órgano o las infecciones virales o bacterianas, el infarto de miocardio, la hipertensión, la formación de placas ateroscleróticas, la agregación plaquetaria, la angina de pecho, el aneurisma, la disección aórtica, la enfermedad isquémica del corazón, la hipertrofia cardíaca, la embolia pulmonar, los eventos trombóticos incluyendo la trombosis venosa profunda, el daño causado después de la isquemia por la restauración de flujo de la sangre o de entrega de oxígeno tal como en un trasplante de órgano, la cirugía a corazón abierto, la angioplastia, el choque hemorrágico, la angioplastia de órganos isquémicos incluyendo los de corazón, cerebro, hígado, riñón, retina e intestinos.

40 45 El término "trastorno o enfermedad respiratoria" comprende el asma bronquial, la bronquitis, la rinitis alérgica, el síndrome respiratorio en adulto, la fibrosis quística, la infección viral pulmonar (gripe), la hipertensión pulmonar y las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC).

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

El término "traumatismo" incluye el politraumatismo.

50 55 El término «enfermedad o trastorno que afecta el metabolismo» incluye la obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo II.

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

50 55 El término "trastorno de hueso" incluye la osteoporosis, osteoporosis, osteosclerosis, periodontitis y hiperparatiroidismo.

60 65 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 tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la epilepsia y distrofia muscular. Asimismo incluye los estados neuro-inflamatorios y desmielinizantes o las enfermedades tales como las leucoencefalopatías y leucodistrofias.

60 65 El término "desmielinizante" se refiere a un estado o una enfermedad del SNC que comprende la degradación de la mielina alrededor de los axones. En el contexto de la invención, el término enfermedad desmielinizante pretende comprender las condiciones que forman parte de un proceso que desmieliniza las células tal como la esclerosis múltiple, leuкоencefalopatía multifocal progresiva (LMP), mielopatías, cualquier condición neuroinflamatoria que implica leucocitos autoreactivos dentro del SNC, enfermedad metabólica congénita, una neuropatía con mielinización anormal, desmielinización inducida por los medicamentos, desmielinización inducida por la radiación,

una condición hereditaria desmielinizante, una enfermedad desmielinizante inducida por prión, la desmielinización inducida por la encefalitis o por una lesión de la médula espinal. Preferiblemente, la condición es esclerosis múltiple.

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

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

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

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

20 El término "trastorno o enfermedad inflamatoria" significa enfermedad inflamatoria intestinal, sepsis, shock séptico, síndrome de dificultad respiratoria para adultos, pancreatitis, shock inducido por trauma, asma bronquial, rinitis alérgica, artritis reumatoide, artritis reumatoide crónica, arteriosclerosis, hemorragia intracerebral, infarto cerebral, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, psoriasis, fibrosis quística, accidente cerebrovascular, bronquitis aguda, bronquitis crónica, bronquiolitis aguda, bronquiolitis crónica, artrosis, gota, mielitis, espondilitis anquilosante, síndrome de Reuter, artritis psoriásica, espondiloartritis, artritis juvenil o espondilitis anquilosante juvenil, artritis reactiva, artritis infecciosa o artritis después de la infección, artritis gonocócica, artritis tuberculosa, artritis viral, artritis por bacterias, artritis sifilitica, 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 cristal de calcio, 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, 30 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 eritematoso, esclerosis múltiple y enfermedad de Crohn o enfermedades como policondritis recidivante, las enfermedades intestinales inflamatorias crónicas (EII) o las enfermedades relacionadas 35 que requieren la administración a un mamífero en una dosis terapéutica efectiva de un compuesto expuesto en la Fórmula (I) en una dosis suficiente para inhibir la NADPH oxidasa.

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

45 El término "artritis" significa artritis reumática aguda, artritis reumatoide crónica, artritis clamidial, artritis crónica de absorción, artritis quiosa, artritis basada en enfermedad intestinal, artritis filarial, artritis gonorreica, artritis gotsa aguda, artritis hemofílica, artritis hipertrófica, artritis crónica juvenil, artritis de Lyme, artritis neonatal del potro, artritis nodular, artritis ocrónica, artritis psoriásica o la 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.

50 El término «dolor» incluye la hiperalgesia asociada con el dolor inflamatorio.

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

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

65 Tal como se utiliza en este documento, "tratamiento" y "trato" y los similares generalmente significan obtener un efecto farmacológico y fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevención o parcialmente

5 prevenir una enfermedad, síntoma o condición de los mismos y/o puede ser terapéutico en términos de una curación parcial o total de una enfermedad, condición, síntoma o efecto adverso atribuido a la enfermedad. El término "tratamiento" tal y como se utiliza se aquí se refiere a cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero y sobre todo un ser humano e incluye: (a) la prevención de la enfermedad que se pueda producir en un sujeto que

10 puede estar predisposto a la enfermedad pero que no ha sido diagnosticado que la sufre; (b) inhibiendo la enfermedad, es decir, deteniendo su desarrollo; o aliviando la enfermedad, es decir, causando la regresión de la enfermedad y/o sus síntomas o condiciones.

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

20 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).

Composiciones

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

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

35 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 o principios activos adicionales y esas formas de unidad de dosificación pueden contener cualquier cantidad efectiva del ingrediente activo acorde con el rango de dosis diaria prevista para ser empleada. Las composiciones de acuerdo con la invención son preferentemente inyectables.

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

45 Las composiciones sólidas de esta invención pueden ser en forma de tabletas o pastillas formuladas de manera convencional. Por ejemplo, las tabletas y cápsulas de administración oral pueden contener excipientes convencionales incluyendo, pero no limitándolos a los aglutinantes, llenadores, lubricantes, disgregantes y los agentes humectantes. Los agentes de enlace incluyen, pero no se limitan a jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón y polivinilpirrolidona. Los llenadores incluyen, pero no se limitan a la lactosa, azúcar, celulosa microcrystalina, almidón de maíz, fosfato de calcio y sorbitol. Los lubricantes incluyen, pero no se limitan a estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilen glicol y sílice. Los disgregantes incluyen, pero no se limitan al almidón de patata y al glicolato sódico de almidón. Los agentes humectantes incluyen, pero no se limitan al almidón de patata y al glicolato sódico de almidón. Los agentes humectantes incluyen, pero no se

limitan al lauril sulfato de sodio. Las tabletas pueden estar recubiertas de acuerdo con los métodos bien conocidos en la Técnica.

- 5 Las composiciones inyectables se basan normalmente en una solución estéril salina inyectable o solución salina fosfato-tamponada u otros portadores inyectables conocidos en la Técnica.
- 10 Las composiciones de esta invención también pueden ser formuladas como supositorios, los cuales pueden contener bases de supositorio incluyendo, pero no limitando a la manteca de cacao o los glicéridos. Las composiciones de esta invención también pueden formularse para la inhalación, que puede ser en forma de, incluyendo pero no limitando a 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 un vehículo acuoso o no acuoso, incluyendo, pero no limitando a las cremas, ungüentos, lociones, pastas, yeso medicinal, parche o membrana.
- 15 Las composiciones de esta invención también pueden formularse para administración parenteral, incluyendo pero no limitando a la administración por inyección o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden ser en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación incluyendo pero no limitando a los agentes de suspensión, estabilización y dispersantes. La composición también puede ser proporcionada en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado incluyendo, pero no limitando al agua estéril libre de pirogenos.
- 20 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 (tales como una emulsión en un aceite aceptable, por ejemplo), con resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles (como una sal poco soluble, por ejemplo).
- 25 Las composiciones de esta invención también pueden formularse como una preparación de liposoma. La preparación de liposoma puede constar de liposomas que penetran en las células de interés o el *estrato córneo* y fusionan con la membrana celular, obteniendo como resultado la entrega de los contenidos de los liposomas en la célula. Otras formulaciones adecuadas pueden emplear niosomas. Las niosomas son vesículas lípidas similares a los liposomas, con membranas que consisten en gran parte de lípidos no iónicos, algunas formas de las cuales son eficaces para el transporte de compuestos a través del estrato córneo. Los compuestos de esta invención también pueden ser administrados en formas de liberación sostenida o desde sistemas de liberación sostenida de entrega de medicamentos. Una descripción representativa de liberación sostenida de materiales también pueden encontrarse en los materiales incluidos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.
- 30
- 35

Modo de administración

- 40 Las composiciones de esta invención puede administrarse en cualquier forma, incluyendo pero no limitando a administración por vía oral, por vía parenteral, por vía sublingual, transdérmica, rectal, transmucosamente, vía tópica, mediante inhalación, vía de administración bucal o intranasal o combinaciones de los mismos. La administración parenteral incluye, pero no se limita a la administración 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, lo que permite una liberación lenta de las composiciones, así como una infusión i.v. controlada lenta. En una realización preferente, los derivados de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención son administrados por vía intravenosa o subcutánea.
- 45
- 50 Esta invención está aún más ilustrada por los siguientes ejemplos que no pretenden limitar el alcance de la invención de cualquier manera.

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

Pacientes

- 60 En una realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de una enfermedad o trastorno cardiovascular.
- 65 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de un trastorno o enfermedad respiratoria.
- 70 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de una enfermedad o trastorno que afecta el metabolismo.

En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de un trastorno de la piel.

En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de un trastorno de hueso.

5 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de un trastorno neuroinflamatorio y/o un trastorno neurodegenerativo.

10 En otra realización los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de una enfermedad renal.

10 En otra realización los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de un trastorno de la reproducción.

15 En otra realización los pacientes de acuerdo con 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 de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de enfermedad o trastorno inflamatorio.

20 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de una enfermedad del hígado.

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

25 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que padecen un cáncer.

En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren trastornos alérgicos.

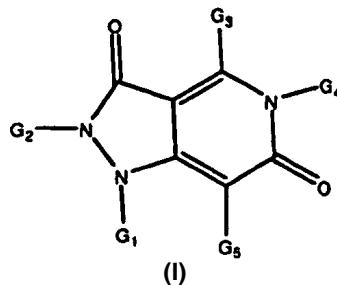
30 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren traumatismos.

En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de choque séptico, hemorrágico y anafiláctico.

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

Utilización de acuerdo con la invención

40 En una realización, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la Formula (I):



45 En donde G₁ es H,

G₂ es opcionalmente sustituido fenilo (por ejemplo, fenil ó 4-fluorofenil ó 4-metoxifenil ó 4-nitrofenil ó 2-clorofenil ó 2-metil fenilo ó 4-(trifluorometil) fenilo ó 4-(trifluorometoxi) fenilo ó 2,5-difluorofenil ó 2-metoxifenil);

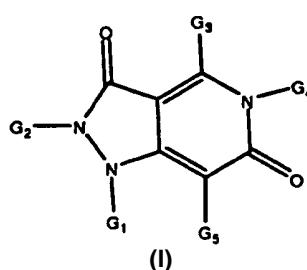
G₃ se selecciona de H; opcionalmente sustituido alquil como metilo o etilo; opcionalmente sustituido alquenilo;

50 opcionalmente sustituido alquinil; aril opcionalmente sustituido como opcionalmente sustituido fenilo (por ejemplo fenil); opcionalmente sustituido alquil aril; opcionalmente sustituido alquilaril; opcionalmente sustituido heteroaril; opcionalmente sustituido alquiheteroaril; opcionalmente sustituidos alquiheteroaril; opcionalmente sustituido alquenil arilo; opcionalmente sustituido aril alquenilo; opcionalmente sustituidos alquenil heteroarilo; opcionalmente sustituido alquenil heteroarilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil; opcionalmente sustituido heterocicloalquil; opcionalmente sustituido alquil C₃-C₈-cicloalquil; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil alquilo; opcionalmente sustituido heterocicloalquil alquilo y opcionalmente sustituido alquiheterocicloalquilo;

55 G₄ se selecciona de H, alquiheteroarilo opcionalmente sustituido tales como opcionalmente sustituido pentilo (por ejemplo isopentilo) u opcionalmente sustituido heteroalquilo tal como opcionalmente sustituido metoxi (por ejemplo 2-metoxietil); opcionalmente sustituido alquenilo; opcionalmente sustituido alquinil; opcionalmente sustituido aril;

G₅ se selecciona de H, alquiheteroarilo opcionalmente sustituido tales como opcionalmente sustituido pentilo (por ejemplo isopentilo) u opcionalmente sustituido heteroalquilo tal como opcionalmente sustituido metoxi (por ejemplo 2-metoxietil); opcionalmente sustituido alquenilo; opcionalmente sustituido alquinil; opcionalmente sustituido aril;

- 5 optionalmente sustituido alquil aril; optionalmente sustituido aril alquilo tal como optionalmente sustituido metil fenil (por ejemplo ácido benzoico metil o bencilo) u optionalmente sustituido fenil etilo (por ejemplo 2-fenil etilo, 4-metoxifenil etilo); optionalmente sustituido heteroarilo; optionalmente sustituido alquil heteroarilo; optionalmente sustituido alquil heteroarilo tal como optionalmente sustituido alquil tiofenilo tal como optionalmente sustituido tiofenilo metilo (por ejemplo metil tiofen-2-il) u optionalmente sustituidos imidazolil alquilo tal como optionalmente sustituido imidazolil etilo (por ejemplo imidazol-4-il etilo) u optionalmente sustituidos indolil alquilo tal como optionalmente sustituido indolil etilo (por ejemplo etil indol-3-il) u optionalmente sustituidos furanil alquilo optionalmente sustituido furanil metilo (por ejemplo, furan-2-il metil) u optionalmente sustituido alquil benzodioxolil tal como optionalmente sustituido benzodioxolil metilo (por ejemplo, 1, 3-benzodioxol-5-il metil) u optionalmente sustituido alquil piridinil tal como optionalmente sustituido piridinil metilo (por ejemplo, piridina-3-il metil o piridin-2-il metilo); optionalmente sustituido aril alquenilo; optionalmente sustituido aril alquenilo; optionalmente sustituidos heteroaril alquenilo; optionalmente sustituido alquenil heteroarilo; optionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo; optionalmente sustituido heterocicloalquilo tal como optionalmente substituido morfolinil (por ejemplo 5-morfolin-4-il) u optionalmente sustituido piperazinil (por ejemplo 4-metil piperazinil) u optionalmente substituido piperidinilo (por ejemplo 4-metilbencil)piperidin-4-il); optionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil alquilo; y optionalmente sustituido alquil C₃-C₈-cicloalquil; optionalmente sustituido heterocicloalquilo alquil y optionalmente sustituido alquil heterocicloalquilo tal como optionalmente sustituido como morfolinil alquil tal como optionalmente sustituido morfolinil propilo (por ejemplo 3-(morfolin-4-il)propilo) optionalmente sustituido morfolinil etilo (por ejemplo 2-morfolin-4-il etil); u optionalmente sustituido piperazinil alquilo tal como optionalmente sustituido piperazinil etilo (por ejemplo 2-(4-acetilpiperazin-1-il) etilo ó 2-(4-hexanoil piperazin-1-il) etil) u optionalmente sustituido pirrolidinil alquilo tal como optionalmente sustituido pirrolidinil propilo (por ejemplo, 3-(2-oxopirrolidin-1-il) propilo) u optionalmente sustituido tetrahidrofuranil alquilo tal como optionalmente sustituido tetrahidrofuranil metilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-2-il metilo);
- 10 G₅ es H, así como sus sales aceptables farmacéuticamente para su uso como un medicamento.
- 15 25 En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de piridina la pirazolo de acuerdo con la invención en donde G₁ es H.
- 30 30 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en la que G₃ es H.
- 35 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en la que G₃ es optionalmente sustituido alquilo, así como optionalmente sustituido metilo.
- 40 40 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde se selecciona G₄ de optionalmente sustituido alquilo; optionalmente sustituido alquenilo y optionalmente sustituido alquinilo.
- 45 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde se selecciona G₄ de optionalmente sustituido aril alquilo y optionalmente sustituido heteroaril alquilo.
- 50 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G₄ es optionalmente sustituido heterocicloalquilo.
- 55 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G₅ es H.
- En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I):



En donde G_1 es H,

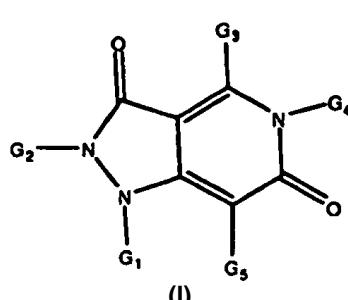
G_2 es opcionalmente sustituido fenilo (por ejemplo, fenilo ó 4-fluorofenil ó 4-metoxifenil ó 4-nitrofenil fenil ó 2-clorofenil ó 2-metil fenilo ó 4-(trifluorometil) fenilo ó 4-(trifluorometoxi) fenilo ó 2,5-difluorofenil ó 2-metoxifenil);

5 G_3 se selecciona de H; opcionalmente sustituido alquil tal como metilo o etilo; opcionalmente sustituido alquenilo; opcionalmente sustituido alquinil; opcionalmente sustituido arilo tal como opcionalmente sustituido fenilo (por ejemplo, fenil); opcionalmente sustituido alquil arilo; opcionalmente sustituido alquil arilo; opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido alquenil aril; opcionalmente sustituido aril alquenilo; opcionalmente sustituido heteroaril alquenilo; opcionalmente sustituido alquenilo heteroaril; opcionalmente sustituido C_3 - C_8 -cicloalquil; opcionalmente sustituido heterocicloalquil; opcionalmente sustituido alquil C_3 - C_8 -cicloalquil;

10 G_4 se selecciona de H, opcionalmente sustituido alquilo tal como pentilo (por ejemplo, isopentilo) u opcionalmente sustituido heteroalquilo tal como opcionalmente sustituido metoxi (por ejemplo 2-metoxietilo); opcionalmente sustituido alquenilo; opcionalmente sustituido alquinilo; opcionalmente sustituido arilo; opcionalmente sustituido alquil arilo; opcionalmente sustituido aril alquilo tal como opcionalmente sustituido metil fenil (por ejemplo, ácido benzoico metilo o bencilo) u opcionalmente sustituido fenil etilo (por ejemplo, 2-feniletilo, etil 2-(4-metoxifenil)); opcionalmente sustituido heteroarilo; opcionalmente sustituido alquil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril alquilo tal como opcionalmente sustituido alquil tiofenilo tal como opcionalmente sustituido tiofenil metilo (por ejemplo, tiofen-2-il metil) u opcionalmente sustituido imidazolil alquilo tal como opcionalmente sustituido imidazolil etilo (por ejemplo, imidazol-4-il etil) u opcionalmente sustituido alquil indolil tal como opcionalmente sustituido indolil etilo (por ejemplo, indol-3-il etil) u opcionalmente sustituido furanil alquil tal como opcionalmente sustituido furanil metilo (por ejemplo, furan-2-il metilo) u opcionalmente sustituido benzodioxolil alquilo tal como opcionalmente sustituido benzodioxolil metilo (por ejemplo, 1, 3-benzodioxol-5-il metilo) u opcionalmente sustituido piridinil alquilo tal como opcionalmente sustituido piridinil metilo (p.ej. piridina-3-il metilo ó piridin-2-il metil); opcionalmente sustituido alquenil arilo; opcionalmente sustituido aril alquenilo; opcionalmente sustituido alquenil heteroarilo; opcionalmente sustituido heteroaril alquenilo; opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquil; opcionalmente sustituido heterocicloalquilo tal como opcionalmente sustituido morfolinil (por ejemplo, 5-morfolin-4-il) u opcionalmente sustituido piperazinil (por ejemplo 4-metil piperazinil) u opcionalmente sustituido piperidinilo (por ejemplo 4-metilbencil) piperidin-4-il); opcionalmente sustituido alquil C₃-C₈-cicloalquilo; y opcionalmente sustituido alquil de C₃-C₈-cicloalquil; opcionalmente sustituido alquilo heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil alquilo tal como opcionalmente sustituido morfolinil alquilo tal como opcionalmente sustituido morfolinil propilo (por ejemplo, 3-(morfolin-4-il) propilo), opcionalmente sustituido morfolinil etilo (por ejemplo 2-morfolin-4-il etil); u opcionalmente sustituido alquil piperazinil opcionalmente sustituido piperazinil etilo (por ejemplo, 2-(4-acetyl) piperazin-1-il) etilo ó 2-(4-hexanoil) piperazin-1-il) etil) u opcionalmente sustituido pirrolidinil alquilo tal como opcionalmente sustituido pirrolidinil propilo (por ejemplo, 3-(2-oxopirrolidin-1-il) propilo) u opcionalmente sustituido tetrahidrofuranil alquilo tal como opcionalmente sustituido tetrahidrofuranil metilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-2-il metilo);

15 G_5 es H, así como sus sales aceptables farmacéuticamente 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 o condiciones que afectan al oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cánceres, enfermedades alérgicas, traumatismos, choque séptico, hemorrágico y anafiláctico, trastornos del sistema gastrointestinal y otras enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

20 45 En otra Realización, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la Formula (I):



50 55 en donde G_1 , G_2 , G_3 , G_4 y G_5 son tal como están descritas en este documento; así como las sales aceptables farmacéuticamente de las mismas, para la utilización en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición seleccionada de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades renales, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan el ojo y/o la lente y/o condiciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cánceres, trastornos alérgicos, traumatismos, shock séptico,

hemorrágico y anafiláctico, trastornos del sistema gastrointestinal y otras enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

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

- 5 4-metil-2-fenil-5-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H, 5H)-diona;
 5-((furan-2-ilmetil)-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-metil-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-metil-2-fenil-5-(2-feniletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 10 5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-1-(3-metilbencil)-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 1-((4-fluorobencil)-5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 1-((2-clorobencil)-4-metil-5-[3-(2-oxopirrolidin-1-yl)propil]-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 1-((4-clorobencil)-5-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 y
 15 5-((1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
 5-bencil-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-bencil-2-(4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-bencil-2-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-bencil-4-metil-2-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 20 4-metil-2-fenil-5-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
 5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-metil-5-morfolin-4-il-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-bencil-4-etyl-2-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etyl-2-(4-fluorofenil)-5-(2-feniletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 25 4-etyl-2-(4-fluorofenil)-5-morfolin-4-il-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-metil-5-(2-morfolin-4-ilmetil)-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etyl-5-morfolin-4-il-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(2-clorofenil)-4-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H, 5H)-diona;
 4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 30 4-etyl-2-(4-fluorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etyl-2-(4-fluorofenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
 4-etyl-2-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H, 5H)-diona;
 2,4-difenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-(2-clorofenil)-4-etyl-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
- 35 4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
 4-etyl-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etyl-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3, 6(2H,5H)-diona;
 2-(2,5-difluorofenil)-4-etyl-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H, 5H) - diona;
 y
 40 4-etyl-2-(2-metoxifenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H, 5H) - diona.

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

- 50 En otra realización, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención; así como las sales aceptables farmacéuticamente y un derivado activo farmacéutico de las mismas, para el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionadas de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios o neurodegenerativos, enfermedades renales, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan el ojo y/o la lente y/o condiciones que afectan el oído interno, enfermedades inflamatorias, enfermedades del hígado, dolor, trastornos alérgicos, cánceres, traumatismos, shock séptico hemorrágico y anafiláctico, trastornos del sistema gastrointestinal y otras enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).
- 55 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado de pirazolo piridina, de acuerdo con la Fórmula {I} y un portador aceptable farmacéuticamente, diluyente o su excipiente.

- 60 Los compuestos de la invención han sido denominados de acuerdo con las normas de la IUPAC utilizadas en el programa ACD/Name (versión 10.01).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención también incluyen sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas tales como los enantiómeros, diastereoisómeros y sus formas racémicas, así como sus sales aceptables farmacéuticamente. Los derivados que se ejemplifican en esta invención pueden prepararse a partir de las materias primas disponibles utilizando los siguientes métodos generales y procedimientos. Debe ser tenido en cuenta el hecho que en donde se den condiciones típicas o experimentales preferentes (es decir, las temperaturas de reacción, tiempo, moles de los reactivos, disolventes etc.), también se pueden utilizar otras condiciones experimentales a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptima pueden variar con los reactivos particulares o disolventes utilizados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por la persona experta en Técnica, utilizando los procedimientos rutinarios de optimización.

La presente invención no está limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas en este documento, que se intenta que sirvan como ilustraciones sencillas de aspectos individuales de la invención y los componentes y los métodos funcionalmente equivalentes están dentro del alcance de la invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención, además de aquellas que se muestran y se describen en este documento se harán más evidentes para aquellos especializados en la Técnica gracias a la anterior descripción y a los dibujos que la acompañan. Tales modificaciones se pretende que se mantengan dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

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

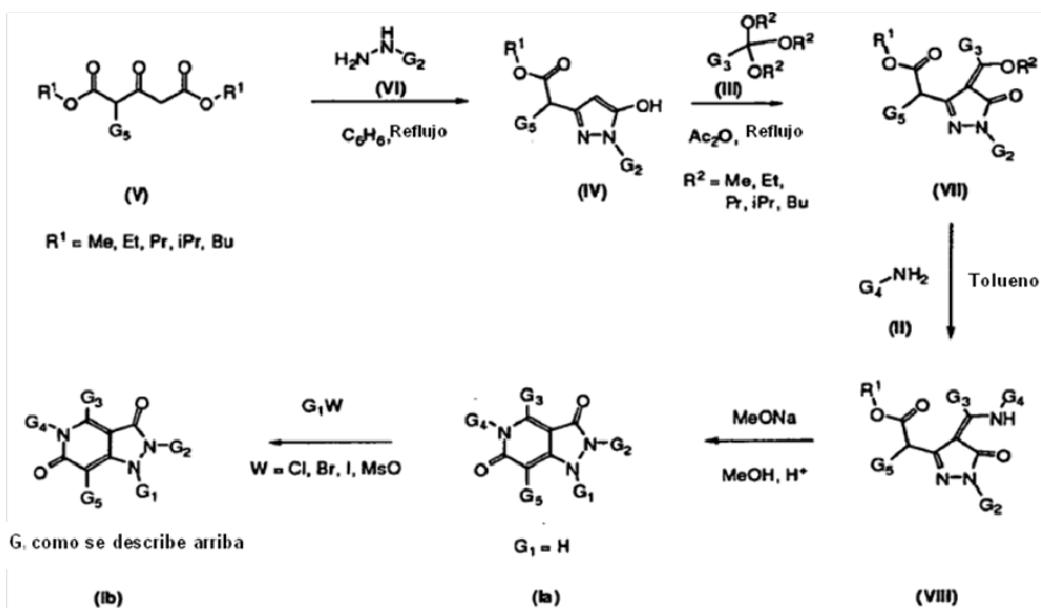
Los ejemplos marcados con una estrella (*) no entran dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

Síntesis de los compuestos de la invención

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

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

Esquema 1



Los derivados de la piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I), en la cual los sustituyentes G_1 , G_2 , G_3 , G_4 y G_5 son como se ha definido anteriormente, puede ser preparados en tres etapas químicas, desde derivados de la hidracina hechos a medida o comercialmente disponibles de acuerdo con la Fórmula (VI), derivados de acetona dicarboxilato de acuerdo con la Fórmula (V), derivados de amina primaria de acuerdo con la Fórmula (II) y derivados de ester orto trialquilo de acuerdo con la Fórmula (III), siguiendo el protocolo sintético destacado como se indica en el Esquema 1. En un método más específico, un derivado de la hidracina de acuerdo con la Fórmula (VI) en donde G_2 está definido como se indica más arriba, es hecho reaccionar con un derivado de dicarboxilato de acetona, de acuerdo con la

Fórmula (V) en donde G_5 y R^1 se definen como se indica más arriba, en neutro y bajo condiciones de reflujo en un solvente conveniente tal como benceno, tolueno u otros solventes no-reactivos durante el tiempo necesario dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VI) para proporcionar los correspondientes derivados 4-sustituidos 2-hidroxi pirazolo de acuerdo con la Fórmula (IV). Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (IV) son más tarde hechos reaccionar con derivados ester orto trialquilo de acuerdo con la Fórmula (III) en donde G_3 y R^2 se definen como más arriba, para permitir la formación de un intermedio de la Fórmula (VII) en presencia de ácido acético y bajo condiciones de reflujo. Los compuestos intermedios de la Fórmula (VII) se tratan además con derivados de la amina primaria de acuerdo con la Fórmula (II) en donde G_4 se define como más arriba, en solventes tales como tolueno o benceno en condiciones de reflujo, para obtener los compuestos intermedios de la Fórmula (VIII). Los derivados de pirazolo de acuerdo con la Fórmula (Ia), es decir, de la Fórmula (I) en la que G_1 es H, son aislados después de la ciclización de los compuestos intermedios de la Fórmula (VIII), preferiblemente en solventes próticos en presencia de una base tal como metanolato de sodio, isopropanolato de sodio o los similares, utilizando el estándar de condiciones de reflujo bien conocidas por la persona experta en la Técnica tal como se muestra en el Esquema 1.

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

Las abreviaturas siguientes se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:

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

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

Los compuestos de esta invención pueden aislarse en asociación con las moléculas del solvente por cristalización de evaporación de un solvente apropiado. Las sales de ácido de acción aceptables farmacéuticamente de los compuestos de la 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 bien por filtración o mediante evaporación bajo vacío del solvente de la reacción. Las sales básicas de adición aceptables farmacéuticamente pueden obtenerse de manera análoga al tratar una solución de un compuesto de la Fórmula (I) con una base adecuada. Ambos tipos de sales pueden ser formadas o interconvertidas utilizando técnicas de resinas de intercambio iónico.

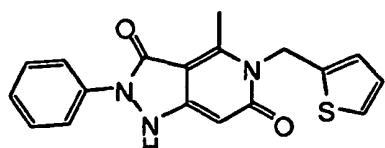
En lo que sigue la presente invención será ilustrada mediante algunos ejemplos, que no deben ser vistos como limitantes del alcance de la invención.

Los datos HPLC, RMN y MS proporcionados en los ejemplos que se describen a continuación se obtienen como sigue: HPLC: Columna Symmetry de Waters CS8 50 x 4,6 mm, Condiciones: MeCN/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); $^1\text{H-NMR}$: Bruker DPX-300MHz.

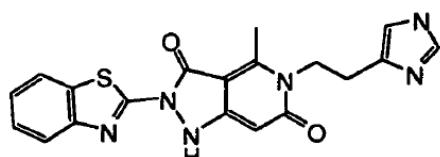
Los preparados para purificaciones HPLC se realizan con el sistema HPLC Waters Prep LC 4000 equipado con 5 columnas Prep Nova-Pak[®]HR C18 6 μm 60 \AA , 40 x 30 mm (hasta 100 mg) o con XTerra[®] Prep MS C8, 10 μm , 50 x 300 mm (hasta 1 g). Todas las purificaciones se realizan con un gradiente de MeCN/H₂O 0,09% TFA; Detección ultravioleta a 254 nm y 220 nm; flujo de 20 mL/min (hasta 50 mg). El análisis TLC se realiza en placas pretratadas 10 Merck de 60F₂₅₄. Las purificaciones por cromatografía flash se realizan en soporte de SiO₂, utilizando ciclohexano/EtOAc o mezclas de DCM/MeOH como eluyentes.

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



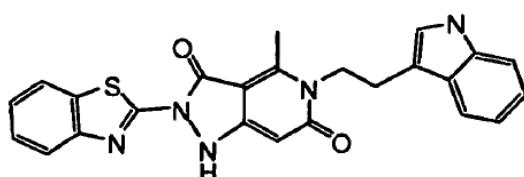
15 Siguiendo los métodos generales como se indica en el ejemplo 7 a continuación, a partir de fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-tiofen-2-ilmetanamina, el compuesto de título (1) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento del 70% (pureza del 98% por HPLC). MS (ESI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

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



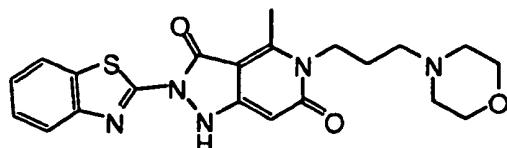
25 Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en el Ejemplo 7, a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 2-(1H-imidazol-5-il)etanamina, el compuesto de título (2) fue aislado como un sólido amarillo beige con el 75% de rendimiento (pureza del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

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



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

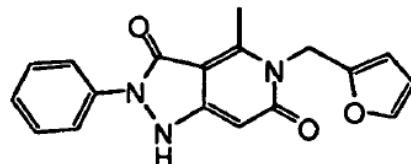
(*)Ejemplo 4: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (4) (Compuesto 1a, Esquema 1)



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

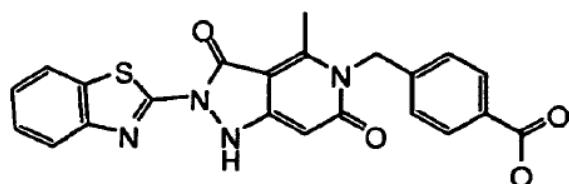
5

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



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

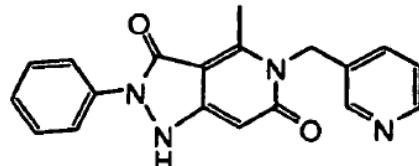
15 **(*)Ejemplo 6: Formación de 4-H{[2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil}acido benzoico (6) (Compuesto la, Esquema 1)**



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

Ejemplo 7: Formación de 4-metil-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (7) (Compuesto la, Esquema 1)

25



30 **a) Metil (5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-il) acetato (Compuesto de Fórmula (IV), Esquema 1).** La mezcla de dimetil 3-oxopentanedioato (10 mmol, 1,74 g) y fenilhidrazina (10 mmol, 1,08 g) en benceno seco (50 ml) fue refluido durante 8 h, luego el solvente fue removido en vacío y se separó el compuesto de título mediante recristalización de i-PrOH (20 ml). Rendimiento: 80%. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6, ppm): 3,49 (2H, s), 3,68 (3H, s), 5,43 (1H, s), 7,12 (1H, t, 7,4 Hz), 7,35 (2H, t, 7,6 Hz), 7,78 (2H, d, 7,9 Hz), 11,1 (1 H, bs)

35

b) Metil [(4Z)-4-(1-etoxietilideno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il] acetato (Compuesto de Fórmula (VII) (Esquema 1)). La mezcla anterior obtenida metil (5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-il)acetato (Compuesto de Fórmula (IV), 1,85 g), anhídrido acético (1,00 ml) y MeC(OEt)_3 (2,50 ml) fue refluída durante 1 h y dejada durante la noche a una temperatura ambiente. El precipitado resultante fue recogido por filtración y lavado con éter etílico (10 ml) con el fin de obtener producto crudo metil [(4Z)-4-(1-etoxietilideno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (1,20 g, 80% de pureza) con rendimientos del 50%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 1,42 (3H, t, 7,1Hz), 2,78(3H, s), 3,73(3H, s), 3,76(2H, s), 4,31(2H, q, 6,9Hz), 7,16 (1H, t, 7,2 Hz), 7,37(2H, t, 7,6 Hz), 7,97(2H, d, 8,0 Hz). MS(ESI^+): 303,3; MS(ESI^-): 301,2.

40

45

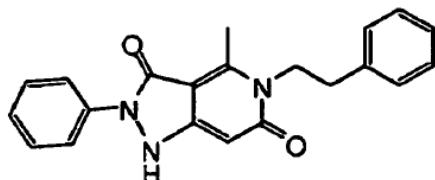
c) Metil [(4Z)-5-oxo-1-fenil-4-{1-[(piridin-3-ilmetil) amino]etilideno}-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de Fórmula (VIII) (Esquema 1)). La mezcla anterior obtenida metilo [(4Z)-4-(1-etoxietilideno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il] (Compuesto de la Fórmula (VII), 1,20 g) y 3-aminometilpiridina (0,45

5 g) fue refluída en tolueno (20 ml) durante 0,5 h y dejada durante la noche a una temperatura ambiente. El producto esperado resultante metil [(4Z)-5-oxo-1-fenil-4-{1-[(piridin-3-ilmetil)amino]etilideno}-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (0,87 g) fue recogido por filtración y lavado con éter etílico (20 ml). Rendimiento del 60%.
¹HNMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 2,38 (3H, s), 3,71(3H, s), 3,82(2H, s), 4,71(2H, d, 5,9 Hz), 7,18 (1H, t, 7,2 Hz), 7,38 (3H, m), 7,70 (1H, d, 7,7 Hz), 7,97(2H, d, 8,0 Hz), 8,63(2 H, bs), 12,17(1H, bs). MS(ESI⁺): 365,3; MS(ESI⁻): 363,5.

10 d) **4-metil-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6C(2H,5H)-diona (7) (Compuesto de la Fórmula (la) (Esquema 1)**

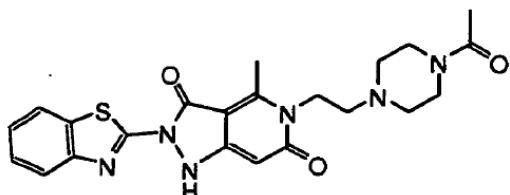
15 Una solución isopropanólica de NaO-Pr, obtenida disolviendo sodio (0,055 g) en i-PrOH (50 ml), fue tratada con la anterior obtenida metilo [(4Z)-5-oxo-1-fenil-4-{1-[(piridin-3-ilmetil)amino]etilideno}-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de Fórmula (VIII), 0,87 g). La mezcla de reacción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

20 **Ejemplo 8: Formación de 4-metil-2-fenil-5-(2-feniletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (8) (Compuesto la, Esquema 1)**



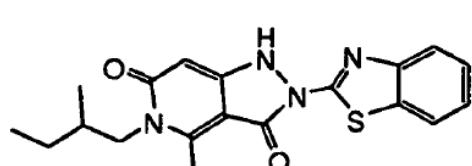
25 Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en el ejemplo 7, partiendo de la fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 2-feniletanamina, el compuesto de título (8) fue aislado como un sólido blanco de rendimiento del 80% (pureza del 98% por HPLC). MS(ESI⁺): 346,7;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

30 **(*)Ejemplo 9: Formación de 5-[2-(4-acetylpirazin-1-il)etil]-2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (9) (Compuesto la, Esquema 1)**



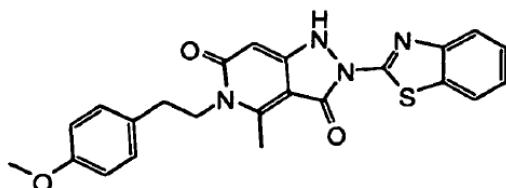
35 Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en el ejemplo 7, a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 2-(4-acetylpirazin-1-il)etanamina, el compuesto de título (9) fue aislado como un blanco sólido con rendimiento del 73% (94% de pureza por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

40 **(*)Ejemplo 10: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(2-metilbutil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (10) (Compuesto la, Esquema 1)**



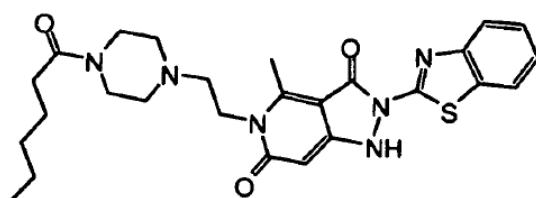
45 Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en el ejemplo 7, a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 2-metilbutan-1-amina, el compuesto de título (10) fue aislado como un sólido blanco de rendimiento del 77% (99% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺):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

(*)Ejemplo 11: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (11) (Compuesto 1a, Esquema 1)



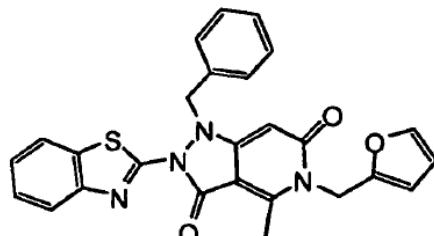
5 Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en el ejemplo 7, a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 2-(4-metoxifenil)etanamina, el compuesto de título (11) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento del 79% (97% de pureza por HPLC).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

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



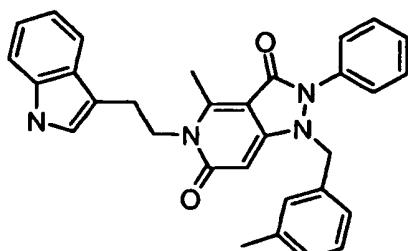
15 Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en el ejemplo 7, a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 2-(4-hexanoilpiperazin-1-il)etanamina, el compuesto de título (12) fue aislado como un sólido beige con un 71% de rendimiento (95% de pureza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

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



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

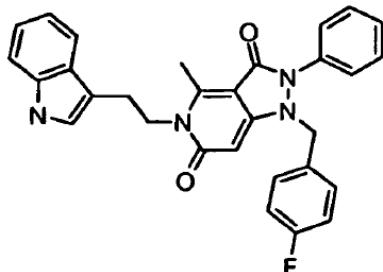
30 **(*)Ejemplo 14: Formación de 5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-1-(3-metilbenzil)-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (14) (Compuesto 1b, Esquema 1)**



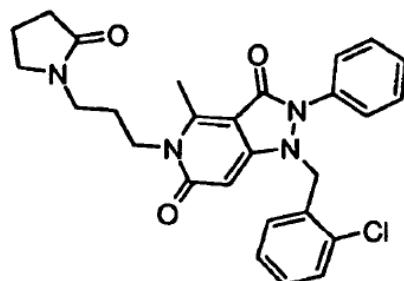
Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en los Ejemplos 7 y 13, partir de fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano, 2-(1H-indol-3-il)etanamina y 1-(clorometil)-3-metilbenceno, el compuesto de título (14) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento del 58% (pureza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

5

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

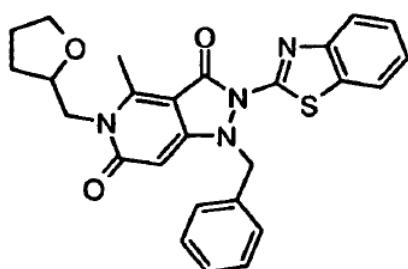


- 10 Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en los Ejemplos 7 y 13, a partir de fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano, 2-(1H-indol-3-il)etanamina y 1-(clorometil)-4-fluorobenceno, el compuesto de título (15) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento del 55% (95% de pureza por HPLC). MS(ESI^+): 493,6; MS(ESI^-): 491,6.
- 15 **(*)Ejemplo 16: Formación de 1-(2-clorobenzil)-4-metil-5-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (16) (Compuesto Ib, Esquema 1)**



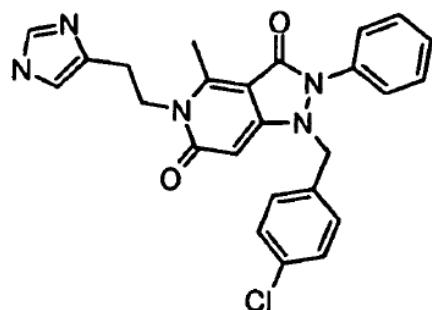
- 20 Siguiendo los métodos generales, tal y como se indica en los Ejemplos 7 y 13, a partir de fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano, 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-uno y 1-cloro-2-(clorometil) benceno, el compuesto de título (16) fue aislado como un sólido blanco de rendimiento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

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



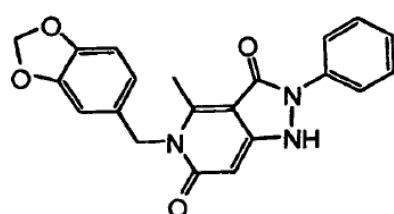
- 30 Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en los Ejemplos 7 y 13, desde 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1, 1,1-trietoxietano, 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina y (clorometil)benceno, el compuesto de título (17) fue aislado como un sólido beige con rendimiento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

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



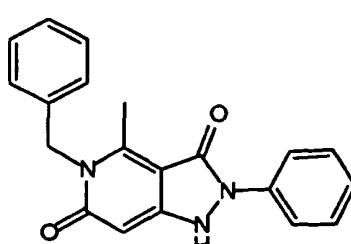
5 Siguiendo los métodos generales, tal y como se indica en los Ejemplos 7 y 13, a partir de fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano, 2-(1H-imidazol-5-il)etanamina y 1-cloro-4-(clorometil) benceno, el compuesto de título (18) fue aislado como un sólido beige de rendimiento del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

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



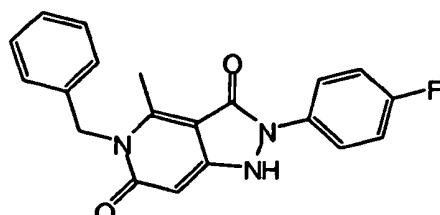
15 Siguiendo los métodos generales, tal y como se indica en el Ejemplo 7 a), partiendo de la fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1, 1,1-trietoxietano y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina, el compuesto de título (19) fue aislado como un sólido beige con rendimiento del 78% (99% de pureza por HPLC).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

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



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

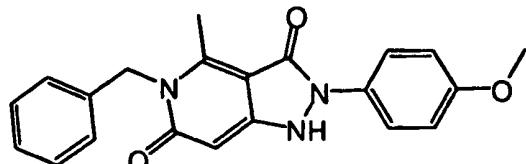
25 **Ejemplo 21: Formación de 5-benzil-2-(4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (21) (Compuesto 1a, Esquema 1)**



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

5

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

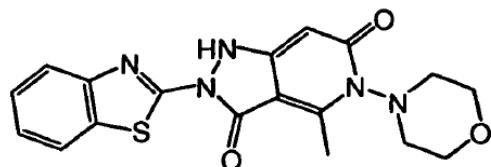


10

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

15

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

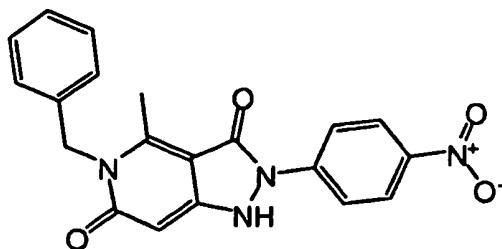


20

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

25

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

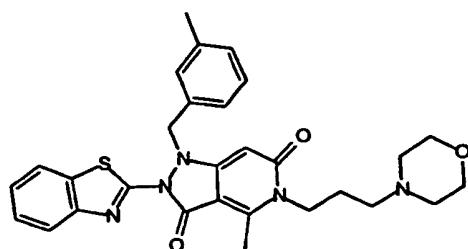


30

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

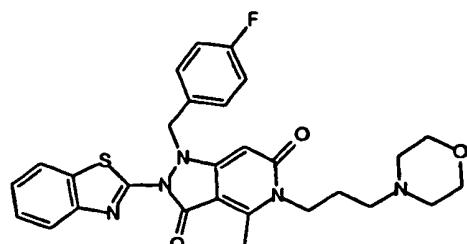
35

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



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

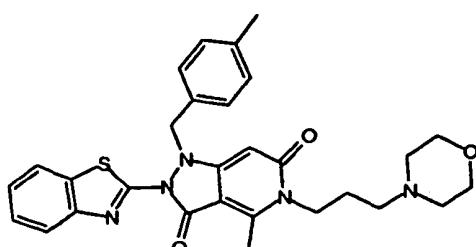
(*)Ejemplo 26: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(4-fluorobenzil)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (26) (Compuesto Ib, Esquema 1)



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

20

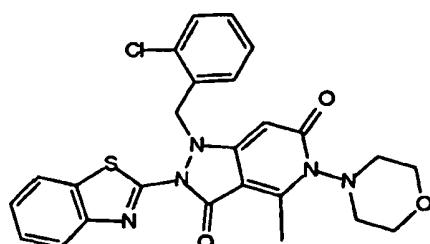
(*)Ejemplo 27: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1-(4-metilbenzil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H).diona (27) (Compuesto Ib, Esquema 1)



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

30

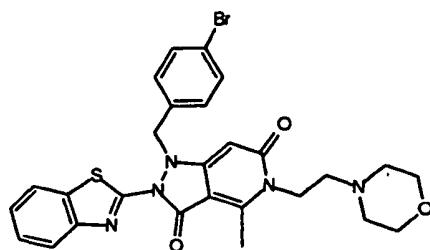
(*)Ejemplo 28: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(2-clorobenzil)-4-metil-5-morfolin-4-il-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (28) (Compuesto Ib Esquema 1)



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

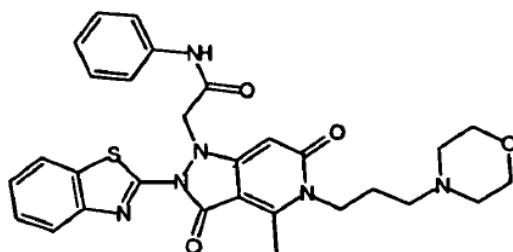
40

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



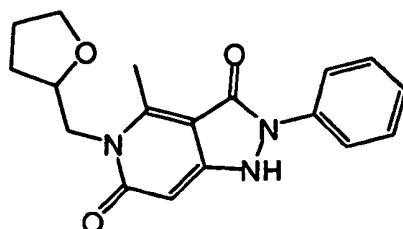
5 Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en los Ejemplos 7 y 13, desde 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1, 1, 1-trietoxietano, 2-morfolin-4-iletanamina y 1-bromo-4-(clorometil) benceno, el compuesto de título (29) fue aislado como un sólido beige con rendimiento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

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



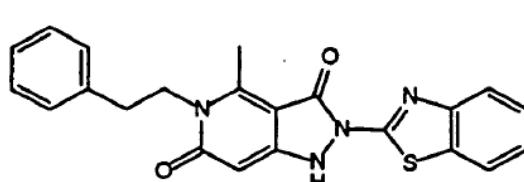
15 Siguiendo los métodos generales tal y como indica en los Ejemplos 7 y 13, a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano, 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina y 2-bromo-N-fenilacetamida, el compuesto de título (30) fue aislado como un sólido beige con rendimiento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

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



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

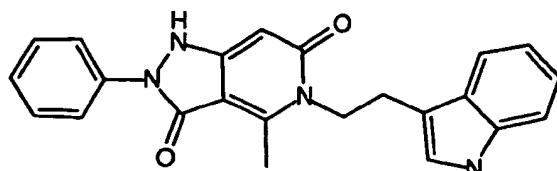
30 **(*)Ejemplo 32: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(2-feniletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (32) (Compuesto Ia, Esquema 1)**



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

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

10

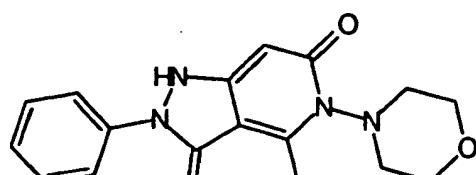


15

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

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

25

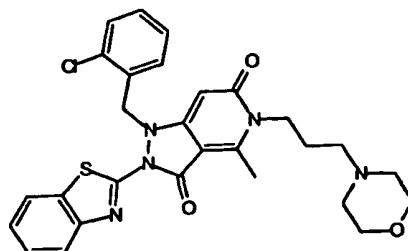


30

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

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

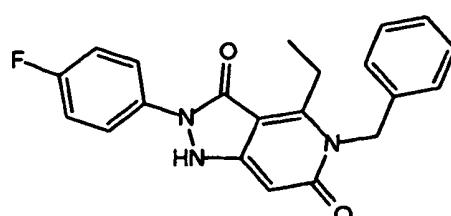
40



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

45 **Ejemplo 36: Formación de 5-benil-4-etil-2-C4-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (36) (Compuesto Ia, Esquema 1)**

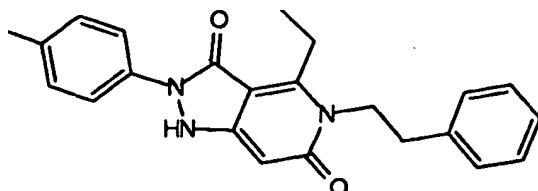
50



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

5

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

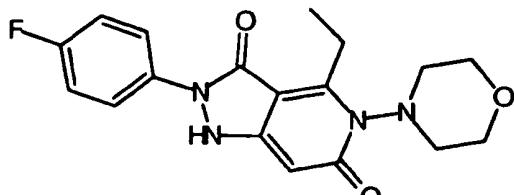


10

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

15

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

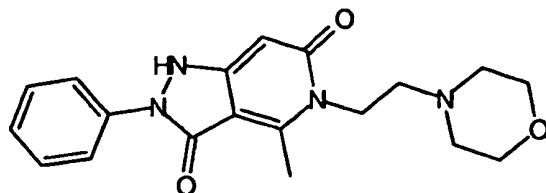


20

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

25

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

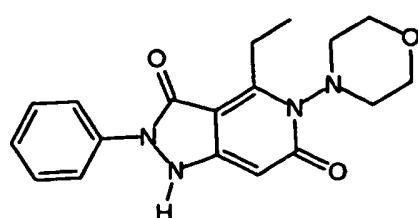


30

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

35

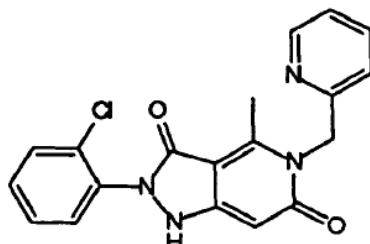
Ejemplo 40: Formación de 4-etil-5-morfolin-4-il-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (40) (Compuesto 1a, Esquema 1)



40

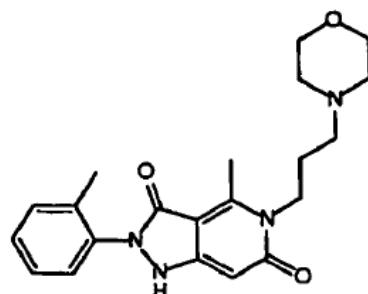
Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en el Ejemplo 7 a), partiendo de fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1, 1, 1-trietoxipropano y morfolin-4-amina, el compuesto de título (40) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento del 89% (pureza del 98% por HPLC). MS(ESI⁺): 341,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

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



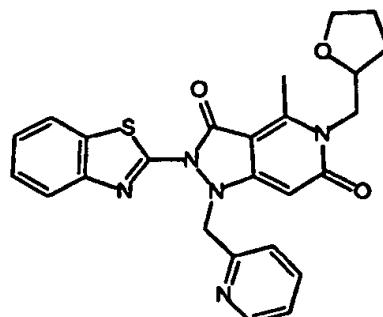
- 10 Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en el Ejemplo 7 a), a partir de (2-clorofenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-piridin-2-ilmetanamina, el compuesto de título (41) fue aislado como un sólido amarillo con rendimiento del 81% (99% de pureza por HPLC).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

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



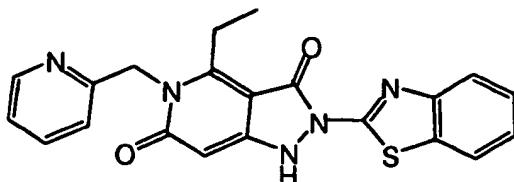
- 20 Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en el Ejemplo 7 a), a partir de (2-metilfenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, el compuesto de título (42) fue aislado como un sólido amarillento con rendimiento del 72% (98% de pureza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

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



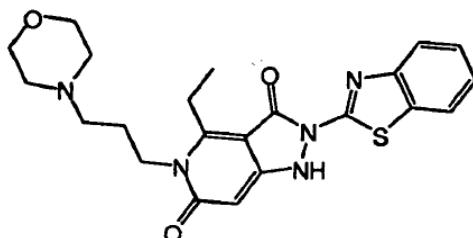
- 30 Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en los Ejemplos 7 y 13, a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano, 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina y 2-(clorometil)piridina, el compuesto de título (43) fue aislado como un sólido beige con rendimiento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

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



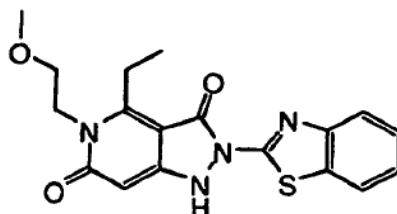
15 Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en el Ejemplo 7 a), a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 1-piridin-2-ilmetanamina, el compuesto de título (44) fue aislado como un sólido amarillo con rendimiento del 83% (95% de pureza por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

15
 (*)Ejemplo 45: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H- pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (45) (Compuesto Ia, Esquema 1)



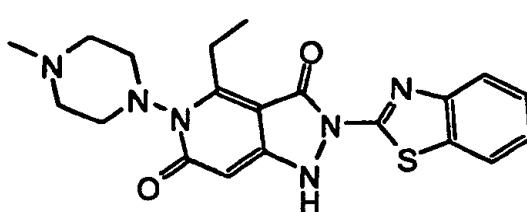
20 Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en el Ejemplo 7 a), a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, el título compuesto (45) fue aislado como un sólido beige con rendimiento del 82% (pureza del 98% por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

25
 (*)Ejemplo 46: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (46) (Compuesto Ia, Esquema 1)



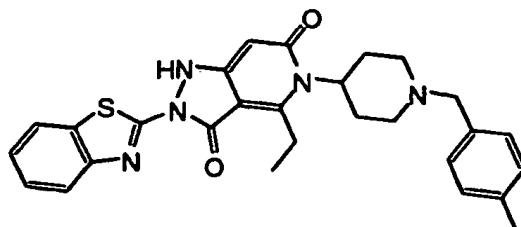
30 Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en el Ejemplo 7 a), a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazole, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 2-metoxietanamina, el compuesto de título (46) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento del 69% (97% de pureza por HPLC).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

35
 (*)Ejemplo 47: Formación de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H- pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (47) (Compuesto Ia, Esquema 1)



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

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



5

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

10

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

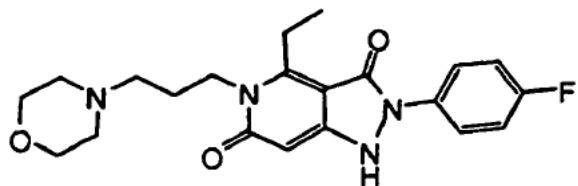


15

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

20

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

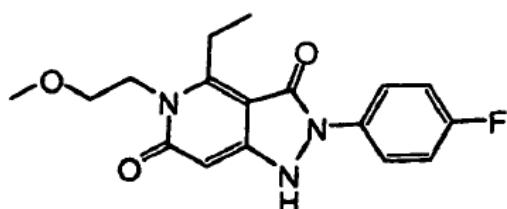


25

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

30

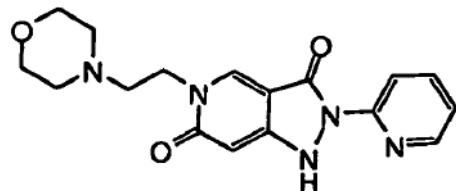
Ejemplo 51: Formación de 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-C(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (51) (Compuesto Ia, Esquema 1)



35

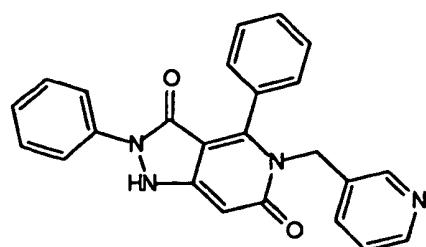
Siguiendo los métodos generales tal como se indica en el Ejemplo 7 a), a partir de (4-fluorofenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 2-metoxietanamina, el compuesto de título (51) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento del 76% (98% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺):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

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



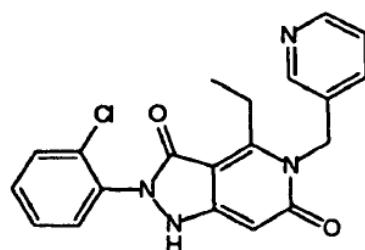
10 Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en el Ejemplo 7 a), a partir de 2-hidrazinopiridina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoximetano y 2-morfolin-4-iletanamina, el compuesto de título (52) fue aislado como un sólido amarillo con rendimiento del 68% (97% de pureza por HPLC). MS(ESI⁺):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

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



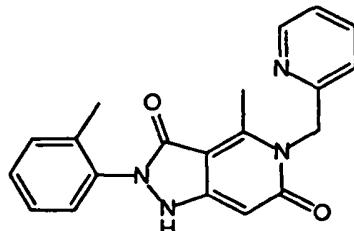
20 Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en el Ejemplo 7 a), partiendo de fenilhidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, (etrioximetil) benceno y 1-piridin-3-ilmetanamina, el compuesto de título (53) fue aislado como un sólido beige con rendimiento del 79% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺):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

- 25 **Ejemplo 54: Formación de 2-(2-clorofenil)-4-etil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (54) (Compuesto 1a, Esquema 1)**



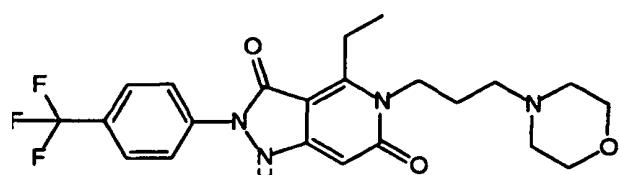
30 Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en el Ejemplo 7 a), partiendo de (2-clorofenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 1-piridin-3-ilmetanamina, el compuesto de título (54) fue aislado como un sólido amarillo con rendimiento del 74% (pureza del 98% por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

- Ejemplo 55: Formación de 4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (55) (Compuesto 1a, Esquema 1)**



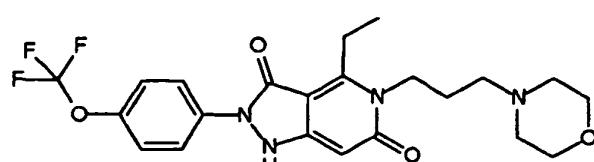
Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en el Ejemplo 7 a), a partir de (2-metilfenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-piridin-2-ilmetanamina, el compuesto de título (55) fue aislado como un sólido amarillo con rendimiento del 63% (pureza del 98% por HPLC).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

5 **Ejemplo 56: Formación de 4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H- pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (56) (Compuesto la, Esquema 1)**



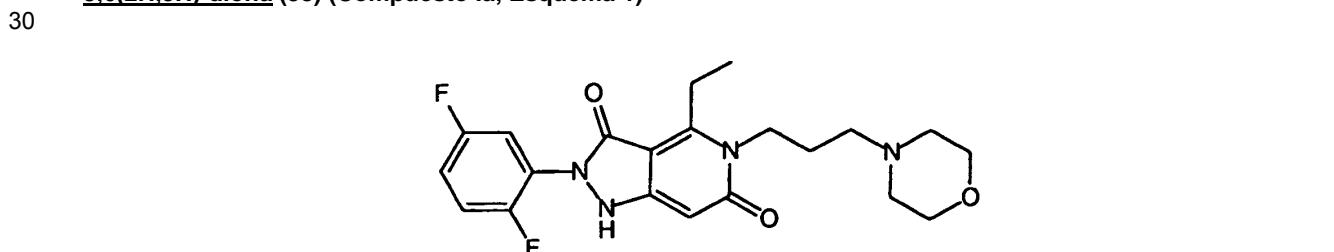
10 Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en el Ejemplo 7 a), desde [4-(trifluorometil) fenil] hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, el compuesto de título (56) fue aislado como un sólido amarillo con rendimiento del 59% (96% de pureza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

15 **Ejemplo 57: Formación de 4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (57) (Compuesto la, Esquema 1)**



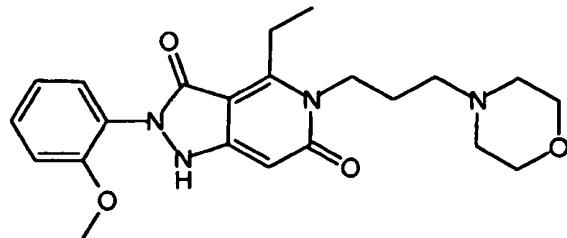
20 Siguiendo los métodos generales tal y como se indica en el Ejemplo 7 a), desde [4-(trifluorometoxi)fenil]hidrazina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxipropano y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, el compuesto de título (57) fue aislado como un sólido amarillo con rendimiento del 67% (97% de pureza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

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



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

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



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

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

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

10 Células de Microglia de línea humana

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

20 Las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC)

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

30 Células HL-60

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

40 1. Nitroazul de tetrazolio de (NBT)

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

55 2. Rojo Amplex

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

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

5

Tabla 1

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

10 La Tabla 2 a continuación resume la actividad de IC_{50} de NOX tal y como fue medida mediante Ampex rojo utilizando células HL 60 diferenciados con DMSO como se describió anteriormente:

Tabla 2

Compuesto número	IC_{50} (μM)
(1)	1,1
(9)	8,4
(10)	4,0
(12)	6,4
(14)	13,8
(21)	13,4
(23)	14,5
(30)	12,9
(31)	14,5
(36)	4,3
(44)	4,3
(46)	2,7
(53)	4,4

15

3. Quimioluminiscencia (Luminol)

Las ROS se midieron utilizando la sonda quimioluminiscente luminol. Las células fueron cultivadas y plateadas como en el caso del Ampex rojo, salvo que el agente Ampex rojo fue reemplazado por 10 $\mu g/mL$ de luminol (Sigma 09235).

20 La emisión de luz se registró continuamente a 37°C durante 60 minutos utilizando la función de la luminiscencia del lector fluorescente de placa Fluostar Optima. La media de los cuatro valores en blanco fue restada de cada valor corregido para cada momento. Las actividades NOX se expresaron como % de la actividad en las células control. La actividad residual de las células tratadas con DPI fue generalmente < 10%.

25

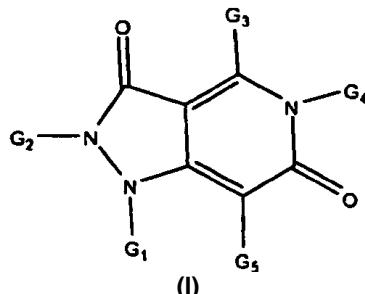
4. Diacetato de 2',7'-dclorodihidrofluoresceina ($H_2DCF-DA$)

Las HUVEC fueron plateadas en cubreobjetos y dejadas en reposo durante toda la noche en 0,5% de BSA antes de estimulación con TGF- β . Las células fueron cargadas por 10 minutos con 5 μ M de CM-H₂DCFDA en medio libre de

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

REIVINDICACIONES

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



10 donde G₁ es H; G₂ es opcionalmente sustituido fenilo; G₃ se selecciona de H, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquinilo, opcionalmente sustituido arilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil arilo, opcionalmente sustituido alquil arilo, opcionalmente sustituido heteroarilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heteroarilo, opcionalmente sustituido heteroaril alquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenil arilo, opcionalmente sustituido aril alquenilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenilo heteroaril, opcionalmente sustituido heteroaril alquenilo, opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo, opcionalmente sustituido heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquilo, opcionalmente sustituido alquil C₃-C₈-cicloalquilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido heterocicloalquil alquilo; G₄ se selecciona de H, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenilo, opcionalmente sustituido alquinil C₂-C₆, arilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil arilo, opcionalmente sustituido aril alquilo, opcionalmente sustituido heteroarilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil heteroarilo, opcionalmente sustituido heteroaril alquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenil arilo, opcionalmente sustituido aril alquenilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenil heteroarilo, opcionalmente sustituido heteroaril alquenilo, opcionalmente sustituido C₃-C₈-cicloalquilo, opcionalmente sustituido heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquilo, opcionalmente sustituido alquil C₃-C₈-cicloalquilo alquilo; G₅ es H; los tautómeros, los isómeros geométricos, las formas ópticamente activas tales como los enantiómeros, diastereómeros y sus formas racémicas, así como las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, para su uso como un medicamento, en donde el término "sustituido" se refiere a grupos sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "alquil arilo", "alquil heteroarilo", "alquil cicloalquilo", "alquil heterocicloalquilo", "amino", "aminosulfonil", "amonio", "acil amina", "amino carbonilo", "arilo", "heteroarilo", "sulfinilo", "sulfonilo", "alcoxi", "alcoxi carbonilo", "carbamato", "sulfanilo", "halógeno", "trihalometil", ciano, hidroxi, mercapto y nitró.

35 2. Un derivado para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde se selecciona G₂ de fenil 4-fluorofenil, 4-metoxifenil, 4-nitrofenil, 2-clorofenil, 2-metil fenil, 4-(trifluorometil) fenilo, fenilo 4-(trifluorometoxi), 2,5-difluorofenil y 2-metoxifenil.

40 3. Un derivado para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en el cual G₃ se sustituye opcionalmente C₁-C₆ alquilo.

45 4. Un derivado para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en donde G₃ es metilo.

50 5. Un derivado para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en donde G₃ es opcionalmente sustituido fenilo.

55 6. Un derivado para su uso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones de 1 a 5 en donde G₄ se selecciona de opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenilo y opcionalmente sustituidos C₂-C₆ alquinilo.

7. Un derivado de uso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones de 1 a 5 en el cual G₄ se selecciona de opcionalmente sustituido aril alquilo y opcionalmente sustituido heteroaril alquilo.

8. Un derivado para su uso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones de 1 a 5 en donde G₄ se selecciona de opcionalmente sustituido morfolinil alquilo, opcionalmente sustituido piperazinil alquilo, opcionalmente sustituido pirrolidinil alquilo y opcionalmente sustituido tetrahidrofuranyl alquilo.

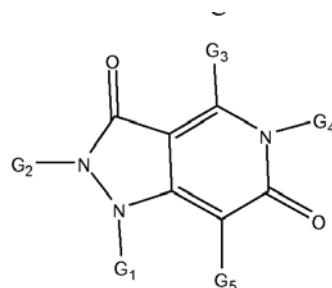
9. Un derivado para su uso de acuerdo con cualquiera de las reclamaciones de 1 a 5 en donde G₄ se selecciona de opcionalmente sustituido morfolinil propilo, opcionalmente sustituido morfolinil etilo, opcionalmente sustituido piperazinil etilo, opcionalmente sustituido pirrolidinil propilo y opcionalmente sustituido tetrahidrofuranil metilo.

5 10. Un derivado de uso de acuerdo con cualquiera de las reclamaciones de 1 a 0 seleccionado del grupo siguiente:

10 4-metil-2-fenil-5-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
 5-((furan-2-ilmetil)-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-metil-2-fenil-5-(piridin-3-ylmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-metil-2-fenil-5-(2-feniletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-1-(3-metilbencil)-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 1-((4-fluorobencil)-5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 1-((2-clorobencil)-4-metil-5-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 1-((4-clorobencil)-5-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-((1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-bencil-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-bencil-2-(4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-bencil-2-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-bencil-4-metil-2-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-metil-2-fenil-5-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
 5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
 4-metil-5-morfolin-4-il-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-bencil-4-etil-2-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(2-feniletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-morfolin-4-il-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
 4-metil-5-(2-morfolin-4-iletil)-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
 4-etil-5-morfolin-4-il-2-fenil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-4-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
 4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
 35 2,4-difenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-4-etil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
 4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 40 2-((2,5-difluorofenil)-4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona; y
 4-etil-2-(2-metoxifenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H, 5H)-diona, los tautómeros, isómeros geométricos, formas ópticamente activas tales como enantiómeros y diastereómeros y formas racémicas.

45 11. Una composición farmacéutica que contiene por lo menos un derivado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 y un portador aceptable farmacéuticamente, diluyente o excipiente del mismo.

12. Un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la fórmula (I):



50 (I)

En donde G₁, G₂, G₃, G₄ y G₅ son como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, seleccionado del grupo siguiente:

- 5-bencil-4-etil-2-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo [4,3c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(2-feniletil)-1Hpirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-morfolin-4-il-1Hpirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-4-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1Hpirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
 4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H, 5H)-diona;
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H, 5H)-diona;
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H, 5H)-diona;
 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H)-diona;
 4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 y
 2-((2,5-difluorofenil)-4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona, los
 10 tautómeros, isómeros geométricos, formas ópticamente activas tales como enantiómeros, diastereómeros y
 las formas racémicas, así como las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos.
- 15 **13.** Un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I), en donde G₁, G₂, G₃, G₄ y G₅ son tal
 como se define en cualquiera de las anteriores reivindicaciones, los tautómeros, isómeros geométricos,
 20 formas ópticamente activas tales como enantiómeros, diastereómeros y las formas racémicas, así como las
 sales aceptables farmacéuticamente de los mismos para su uso en la profilaxis o el tratamiento de una
 enfermedad o condición seleccionados de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos
 de metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o
 25 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, shock hemorrágico, séptico y anafiláctico,
 enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal y otras enfermedades y/o trastornos asociados con
 la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).
- 30 **14.** Un derivado de la piridina pirazolo para su uso de acuerdo con la reclamación 13 en donde la
 enfermedad o trastorno del riñón es seleccionado de la nefropatía diabética, la insuficiencia renal, la
 glomerulonefritis, la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos, los compuestos de platino y la vejiga
 hiperactiva.
- 35 **15.** Un derivado de la piridina pirazolo para su uso de acuerdo con la reclamación 13 en donde la
 enfermedad o trastorno del hígado es seleccionada de la fibrosis hepática, la fibrosis inducida por el
 alcohol, la esteatosis y la esteatohepatitis no alcohólica.
- 40 **16.** Un derivado de la piridina pirazolo para su uso de acuerdo con la reclamación 13 en donde el trastorno
 respiratorio es seleccionados de asma bronquial, la bronquitis, la rinitis alérgica, el síndrome respiratorio del
 adulto, la infección viral pulmonar (gripe), la hipertensión pulmonar y las enfermedades pulmonares
 obstructivas crónicas (EPOC).
- 17.** Un derivado de la piridina pirazolo para su uso de acuerdo con la reclamación 13 en donde el trastorno
 asociado con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa) es la fibrosis
 pulmonar.