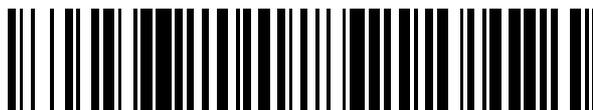


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 096**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)	A61P 13/00	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)		
A61P 17/00	(2006.01)		
A61P 19/00	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)		
A61P 27/00	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2009** **E 09787271 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014** **EP 2344492**

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

30 Prioridad:

23.09.2008 EP 08164857

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

03.02.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LÓPEZ CAMBA, María Emilia

ES 2 528 096 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 piridina pirazolo como inhibidores de la NADPH.

5 **Ámbito de la invención**

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

15 **Antecedentes de la invención**

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

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

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

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

Los osteoclastos, que son las células similares a macrófagos que desempeñan un papel crucial en el recambio óseo (es decir, la resorción del hueso), generan las ROS a través de mecanismos dependientes de la NADPH oxidasa (Yang et al., 2002, J. Cell. Chem 84, 645-654).

La diabetes es conocida por aumentar el estrés oxidativo (es decir, la creciente generación de las ROS por la auto oxidación de la glucosa) tanto en humanos como en animales y el aumento del estrés oxidativo se ha dicho que juega un papel importante en el desarrollo de las complicaciones diabéticas. Ha sido demostrado que el aumento de la localización del peróxido y la disfunción de las células endoteliales en la retina central de las ratas diabéticas coincide con las áreas de actividad de la NADPH oxidasa en las células endoteliales retinianas (Ellis et al., 2000, Free Rad. Biol Med., 28:91-101). Además, ha sido sugerido que controlando el estrés oxidativo (las ROS) en la

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

5 Las ROS están también fuertemente implicadas en la patogenia de la aterosclerosis, la proliferación celular, la hipertensión y la reperusión de lesiones de las enfermedades cardiovasculares en general (Cai et al., 2003, Trends Pharmacol. Sci., 24:471-478). No 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 inducen también muchas respuestas celulares "proaterogénicas" *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. Ha sido divulgado el aumento en la actividad de la NADPH oxidasa en la pared vascular después de lesión del globo (Shi et al., 2001, Trom. Vasc. Biol., 2001, 21, 739-745)

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

20 Además, la generación de las ROS por el esperma ha sido demostrada en un gran número de especies y ha sido sugerido estar atribuido a una NADPH oxidasa dentro de los espermatozoides (Vernet et al., Biol. Reprod., 2001, 65:1102-1113). La excesiva generación de las ROS ha sido sugerido estar implicada en la patología del esperma, incluyendo la infertilidad masculina y también en algunos trastornos del pene y en el cáncer de próstata.

25 Las oxidasas NADPH son enzimas multi-subunidades compuestas por un dominio b558 citocromo con membrana que lo rodea y tres subunidades de proteína citosólica, p47phox, p67phox y una pequeña GTPase, Rac. Se han identificado siete isoformas de enzimas NOX, incluyendo NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 y DUOX2 (Leto et al., 2006, Antioxid Redox Signal, 8(9-10):1549-61; Cheng et al., 2001, Gene, 16; 269(1-2):131-40).

30 El documento de patente EP 1505068 divulga el pirazolo (1,5-a) pirimidinas como inhibidores de la NADPH oxidasa; Junker et al., 2007, antimicrobial agents and chemotherapy, 51(10), 3582-3590 divulgan varios compuestos como inhibidores de la formación inducida del biofilm *Pseudomonas aeruginosa*.

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

40

Resumen de la invención

45 La presente invención está dirigida hacia las nuevas moléculas útiles en el tratamiento y/o profilaxis trastornos relacionados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa) tales como las enfermedades cardiovasculares, los trastornos respiratorios, los trastornos que afectan las enfermedades del metabolismo, la enfermedad de la piel y/o el hueso, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades del riñón, los trastornos de la reproducción, los trastornos inflamatorios, los cánceres, los trastornos alérgicos, los traumatismos, los choques anafiláctico, séptico y hemorrágico, las enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal, la angiogénesis y las condiciones dependientes de la angiogénesis. En especial, la invención está relacionada con las nuevas moléculas útiles en la inhibición o la reducción de la producción de las ROS en las células.

50 Un primer aspecto de la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I), en donde G_1 , G_2 , G_3 , G_4 y G_5 son definidos a continuación, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 Un segundo aspecto de la invención se refiere a un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I), en donde G_1 , G_2 , G_3 , G_4 y G_5 son tal y como se define más abajo, así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso como un medicamento.

60 Un tercer aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene por lo menos un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención, así como sus sales farmacéuticamente aceptable y un portador farmacéuticamente aceptable, un diluyente o un excipiente de los mismos.

65 Un cuarto aspecto de la invención reside en el uso de un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o una condición seleccionada de los trastornos cardiovasculares, los trastornos respiratorios, los trastornos del metabolismo, los trastornos de la piel, los trastornos óseos, los trastornos neuroinflamatorios y/ o neurodegenerativos, las enfermedades del riñón, los trastornos de la

reproducción, las enfermedades que afectan el ojo y/o la lente y/o las condiciones que afectan el oído interno, los trastornos inflamatorios, las enfermedades del hígado, el dolor, los cánceres, las enfermedades alérgicas, los traumatismos, el choque séptico, hemorrágico y anafiláctico, las enfermedades o los trastornos del sistema gastrointestinal, la angiogénesis y la angiogénesis dependiente y/o otras enfermedades u otros trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

Otro aspecto de la invención se refiere a un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I), en donde G_1 , G_2 , G_3 , G_4 y G_5 están definidos a continuación, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de los trastornos cardiovasculares, los trastornos respiratorios, los trastornos del metabolismo, los trastornos de la piel, los trastornos del hueso, los trastornos neuroinflamatorios y/ o neurodegenerativos, las enfermedades del riñón, los trastornos de la reproducción, las enfermedades que afectan al ojo/o la lente y/o las condiciones que afectan el oído interno, los trastornos inflamatorios, las enfermedades del hígado, el dolor, los cánceres, los trastornos alérgicos, los traumatismos, el choque séptico, hemorrágico y anafiláctico, las enfermedades o los trastornos del sistema gastrointestinal, la angiogénesis y angiogénesis dependiente y otras enfermedades u otros trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

Un aspecto décimo de acuerdo con la invención se refiere a los procesos para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la invención

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

Descripción detallada de la invención

Los párrafos siguientes proporcionan las definiciones de las varias fracciones químicas que constituyen el compuesto de acuerdo con la invención y que se pretenden aplicar uniformemente a lo largo de la especificación y las reivindicaciones, a menos que otra definición diferente expresamente enunciada proporcione una definición más amplia.

El término "alquil" cuando se usa solo o en combinación con otros términos, se compone de una cadena lineal o ramificada alquil C_1 - C_{20} que se refiere a grupos alquil monovalentes que tienen desde 1 a 20 átomos de carbono. Este término está ejemplificado por los grupos tales como metilo, etilo, n-propil, i-propil, n-butil, s-butil, i-butil, t-butil, n-pentil, 1-etilpropil, 2-metilbutil, metilbutil 3, 2, 2-dimetilpropil, n-hexil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, n-heptil, 2-metilhexil, 3-metilhexil, 4-metilhexil, 5-metilhexil, n-heptil, n-octil, n-nonil, n-decil, tetrahydrogeranil, n-dodecil, n-tridecil, n-tetradecil, n-pentadecil, n-hexadecil, n-octadecil, n-nonadecil y n-icosanil y los similares. Preferiblemente, estas incluyen C_1 - C_9 alquil, y más preferiblemente C_1 - C_6 alquil, y especialmente preferible C_1 - C_4 alquil, que, por analogía, se refieren respectivamente a grupos alquil monovalentes que tienen desde 1 a 9 átomos de carbono, grupos monovalentes alquil que tienen desde 1 a 6 átomos de carbono y grupos monovalentes alquil que tienen desde 1 a 4 átomos de carbono. En particular, los que incluyen C_1 - C_6 alquil.

El término "alquenal" cuando se usa solo o en combinación con otros términos, se compone de una cadena lineal o ramificada C_2 - C_{20} alquenal. Puede tener cualquier número de enlaces dobles en cualquier posición disponible y la configuración del enlace doble puede ser la configuración (E) ó la (Z). Este término está ejemplificado por los grupos tales como vinilo, alil, isopropenil, 1-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 2-etil-1-butenil, 3-metil-2-butenil, 1-pentenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil, 4-metil-3-pentenil, 1-hexenil, 2-hexenil, 3-hexenil, 4-hexenil, 5-hexenil, 1-heptenil, 1-octenil, geranilo, 1-decenil, 1-tetradecenilo, octadecenil-1, 9-octadecenil, 1-eicosenil y 3, 7, 11, 15-tetrametil-1-hexadecenil y los similares. Preferiblemente, estos incluyen C_2 - C_8 alquenal y más preferiblemente C_2 - C_6 alquenal. Entre otros, son especialmente preferentes vinil o etenil ($-CH=CH_2$), n-2-propenil (alil, $-CH_2CH=CH_2$), isopropenil, 1-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-butenil, 2-butenil y 3-metil-2-butenil y los similares.

El término "alquín" cuando se usa solo o en combinación con otros términos, se compone de una cadena recta o ramificada C_2 - C_{20} alquín. Puede tener cualquier número de enlaces triples en cualquier posición disponible. Este término es ejemplificado por los grupos tales como los grupos alquín que pueden tener un número de carbonos desde 2-20 y opcionalmente un enlace doble, tal y como etinil ($-C\equiv CH$), 1-propinil, 2-propinil (propargil: $-CH_2C\equiv CH$), 2-butinil, 2-penteno-4-inil y similares. En particular, estos incluyen alquín C_2 - C_8 y más preferiblemente C_2 - C_6 alquín y los similares. Preferentemente esos incluyen C_2 - C_6 alquín que se refiere a los grupos que tienen desde 2 a 6 átomos de carbono que tienen, por lo menos, 1 ó 2 sitios de no saturación de alquín.

El término "heteroalquil" se refiere a C_1 - C_{12} -alquil, preferiblemente C_1 - C_6 -alquil, en donde por lo menos un carbono ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N o S, incluyendo 2-metoxi etil y los similares.

El término "aril" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tienen un solo anillo (por ejemplo, fenil) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indenil, naftil). Los aril incluyen fenil, naftil, antril, fenantrenil y los similares.

El término "C₁-C₆ alquil aril" se refiere a los grupos aril que tienen un sustituyente C₁-C₆ alquil, incluyendo metil fenil etil fenil y los similares.

5 El término "aril C₁-C₆ alquil " se refiere a los grupos C₁-C₆ alquil que tienen un sustituyente de aril, incluyendo 3-fenilpropanil, bencil y los similares.

10 El término "heteroaril" se refiere a un heteroaromático monocíclico o a un grupo heteroaromático bicíclico o tricíclico de anillo fusionado. Los ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen sustituido opcionalmente piridil, pirrolil, pirimidinil, furil, tienil, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, pirazolil, 1,2,3-triazolil, triazolil-1,2,4, 1,2,3-oxadiazolil, 1, 2, 4-oxadiazolil, 1,2,5-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1, 3, 4-triazinil, 1,2,3-triazinil, benzofuril, [2, 3-dihidro]benzofuril, isobenzofuril, benzotienil, benzotriazolil, isobenzotienil, indolil, isoindolil, 3H-indolil, benzimidazolil, imidazo[1,2-a]piridil, benzotiazolil, benzoxa-zolil, quinolizininil, quinazolininil, ptalazinil, quinoxalinil, cinnolinil, naptiridinil, pirido[3,4-b]piridil, pirido[3,2-b] piridil pirido[4,3-b]piridil, quinolil, isoquinolil, tetrazolil, 5,6,7,8-tetrahidroquinolil, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolil, purinil, pteridinil, carbazolil, xantenil o benzoquinolil.

15 El término "C₁-C₆ alquil heteroaril" se refiere a los grupos de heteroaril que tienen un sustituyente C₁-C₆ alquil, incluyendo metil furil y los similares.

20 El término "alquil C₁-C₆ heteroaril" se refiere a los grupos C₁-C₆ alquil que tienen un sustituyente heteroaril, incluyendo furil metil y los similares.

El término "C₂-C₆ alqueniil aril" se refiere a unos grupos aril que tienen un sustituyente C₂-C₆ alqueniil, incluyendo vinil fenil y los similares.

25 El término "aril C₂-C₆ alqueniil" se refiere a unos grupos de C₂-C₆ alqueniil que tienen un sustituyente de aril, incluyendo fenil vinil y los similares.

30 El término "C₂-C₆ alqueniil heteroaril" se refiere a los grupos heteroaril que tienen un sustituyente C₂-C₆ alqueniil, incluyendo vinil piridinil y los similares.

El término "heteroaril C₂-C₆ alqueniil" se refiere a los grupos C₁-C₆ alqueniil que tienen un sustituyente heteroaril, incluyendo piridinil vinil y los similares.

35 El término "C₁-C₈-cicloalquil" se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, ciclohexil) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, norbornil). Los C₃-C₈-cicloalquil incluyen ciclopentil, ciclohexil, norbornil y los similares.

40 El término "heterocicloalquil" se refiere a un grupo C₃-C₈-cicloalquil de acuerdo con la definición de más arriba, en cual hasta 3 átomos de carbono está remplazados por heteroátomos seleccionados entre el grupo formado por O, S, NR, estando R definido como hidrogeno o metil. Los heterocicloalquil incluyen pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tetrahidrofuranil y los similares.

45 El término " C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil" se refiere a los grupos C₃-C₈-cicloalquil que tienen un sustituyente C₁-C₆ alquil, incluyendo metil ciclopentil y los similares.

El término "C₁-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil " se refiere a los grupos C₁-C₆ alquil que tienen un sustituyente C₁-C₈-cicloalquil, incluyendo 3-ciclopentil propil y los similares.

50 El término "C₁-C₆ alquil heterocicloalquil" se refiere a los grupos heterocicloalquil que tienen un sustituyente C₁-C₆ alquil, incluyendo 4-metilpiperidinil y los similares.

El término " heterocicloalquil C₁-C₆ alquil " se refiere a los grupos C₁-C₆ alquil que tienen un sustituyente heterocicloalquil, incluyendo (1-metilpiperidin-4-il) metil y los similares.

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

El término "carboxi C₁-C₆ alquil " se refiere a los grupos C₁-C₆ alquil que tienen un sustituyente carboxi, incluyendo 2-carboxietil y los similares.

60 El término "acil" se refiere al grupo - C (O) R donde R incluye H, "alquil," preferiblemente "C₁-C₆ alquil", "aril", "heteroaril", "C₃-C₈-cicloalquil", "heterocicloalquil", " aril C₁-C₆ alquil," "heteroaril C₁-C₆ alquil," " C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil " o " heterocicloalquil C₁-C₆ alquil ", incluyendo acetil y los similares.

65 El término " acil C₁-C₆ alquil " a los grupos C₁-C₆ alquil que tienen un sustituyente acil, incluyendo 2-acetiletal y los similares.

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

El término "aciloxi" se refiere al grupo - OC (O) R donde R incluye H, " C₁-C₆ alquil ", "C₂-C₆ alqueniil," "C₂-C₆ alquiniil," "C₃-C₈-cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", " aril C₁-C₆ alquil ", "heteroaril C₁-C₆ alquil," "aril C₂-C₆ alqueniil," "heteroaril C₂-C₆ alqueniil," "aril C₂-C₆ alquiniil," "heteroaril C₂-C₆ alquiniil," C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil," ó " heterocicloalquil C₁-C₆ alquil", incluyendo acetiloxi y los similares.

El término "aciloxi C₁-C₆ alquil" se refiere a los grupos C₁-C₆ alquil que tienen un sustituyente aciloxi, incluyendo 2-(etilcarboniloxi) etil y los similares.

El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-R en donde R incluye " C₁-C₆ alquil ", "aril", "heteroaril", "aril C₁-C₆ alquil " o "heteroaril C₁-C₆ alquil". Los grupos preferentes alcoxi incluyen por ejemplo, metoxi y etoxi, fenoxi y los similares.

El término "alcoxi C₁-C₆ alquil" se refiere a los grupos C₁-C₆ alquil que tienen un sustituyente alcoxi, incluyendo metoxietil y los similares.

El término "alcoxycarbonil" se refiere al grupo - C (O) en donde R incluye " C₁-C₆ alquil", "aril", "heteroaril", " aril C₁-C₆ alquil", "heteroaril C₁-C₆ alquil" o "heteroalquil".

El término "alcoxycarbonil C₁-C₆ alquil " se refiere a los grupos C₁-C₆ alquil que tienen un sustituyente alcoxycarbonil, incluyendo 2-(benciloxycarbonil) etil y los similares.

El término "aminocarbonil" se refiere al grupo - C (O) NRR' en donde R y R' son independientemente H, C₁-C₆ alquil, aril, heteroaril, " aril C₁-C₆ alquil " o " heteroaril C₁-C₆ alquil," incluyendo N-fenil carbonilo y los similares.

El término " aminocarbonil C₁-C₆ alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente aminocarbonil, incluyendo 2-(dimetilaminocarbonil) etil, N-etil acetamidil, N,N-dietil-acetamidil y los similares.

El término "acilamino" se refiere al grupo -NRC (O) R' en donde R y R' son independientemente H, " C₁-C₆ alquil," "C₂-C₆ alqueniil," " C₂-C₆ alquiniil," "C₃-C₈-cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", " aril C₁-C₆ alquil ", "heteroaril C₁-C₆ alquil," " aril C₂-C₆ alqueniil", "heteroaril C₂-C₆ alqueniil," "aril C₂-C₆ alquiniil," "heteroaril C₂-C₆ alquiniil", "cicloalquil C₁-C₆ alquil," o " heterocicloalquil C₁-C₆ alquil ", incluyendo acetilamino y los similares.

El término " acilamino C₁-C₆ alquil " se refiere a los grupos C₁-C₆ alquil que tienen un sustituyente acilamino, incluyendo 2-(propionilamino) etil y los similares.

El término "ureido" se refiere al grupo -NRC NR'R (O)" en donde R, R' y R" son independientemente H, "C₁-C₆ alquil," "alqueniil", "alquiniil", " C₃-C₈-cicloalquil," "heterocicloalquil", " C₁-C₆ aril", "heteroaril", " aril C₁-C₆ alquil ", "heteroaril C₁-C₆ alquil," " aril C₂-C₆ alqueniil", "heteroaril C₂-C₆ alqueniil," "aril C₂-C₆ alquiniil," "heteroaril C₂-C₆ alquiniil", "cicloalquil C₁-C₆ alquil," o " heterocicloalquil C₁-C₆ alquil," y en donde R' y R", junto con el átomo del nitrógeno al cual están unidos, pueden, opcionalmente, formar un anillo de heterocicloalquil de 3-8 miembros.

El término "ureido C₁-C₆ alquil" se refiere a los grupos C₁-C₆ alquil que tienen un sustituyente ureido, incluyendo 2-(N-metilureido) etil y los similares.

El término "carbamato" se refiere al grupo -NRC (O) OR' donde R y R' son independientemente " C₁-C₆ alquil," " C₂-C₆ alqueniil," " C₂-C₆ alquiniil ", " C₃-C₈-cicloalquil", "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", " C₁-C₆ alquil aril", "heteroaril C₁-C₆ alquil," " aril C₂-C₆ alqueniil", "heteroaril C₂-C₆ alqueniil," "aril C₂-C₆ alquiniil", "heteroaril C₂-C₆ alquiniil", "cicloalquil C₁-C₆ alquil," o " heterocicloalquil C₁-C₆ alquil " y opcionalmente R también pueden ser hidrógeno. El término "amino" se refiere al grupo -NRR' donde R y R' son independientemente H, " C₁-C₆ alquil ", "aril", "heteroaril", " C₁-C₆ alquil aril", " C₁-C₆ alquil heteroaril," "cicloalquil", o "heterocicloalquil" y donde R y R', junto con el átomo del nitrógeno al cual están vinculados, pueden opcionalmente formar un anillo de heterocicloalquil de 3-8 miembros.

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

El término "amonio" se refiere a un grupo cargado positivamente -N⁺RR'R" en donde R, R' y R" son independientemente " C₁-C₆ alquil", " C₁-C₆ alquil aril", " C₁-C₆ alquil heteroaril," "cicloalquil", o "heterocicloalquil" y donde R y R', junto con el átomo del nitrógeno al cual están vinculados, pueden opcionalmente formar un anillo de heterocicloalquil 3-8 miembros.

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

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

- 5 El término "sulfoniloxi" se refiere a un grupo -OSO₂-R en donde R es seleccionado de " C₁-C₆ alquil," " C₁-C₆ alquil " sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -OSO₂-CF₃, " C₂-C₆ alquenil," "alquinil", " C₃-C₈-cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", " aril C₁-C₆ alquil ", "heteroaril C₁-C₆ alquil," " aril C₂-C₆ alquenil ", "heteroaril C₂-C₆ alquenil," "aril C₂-C₆ alquinil," "heteroaril C₂-C₆ alquinil", " cicloalquil C₁-C₆ alquil," ó " heterocicloalquil alquil ".
- 10 El término "sulfoniloxi C₁-C₆ alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente de sulfoniloxi, incluyendo 2-(metilsulfoniloxi) etil y los similares.
- 15 El término "sulfonil" se refiere al grupo "-SO₂-R" en donde está seleccionado de "aril," "heteroaril", " C₁-C₆ alquil," " C₁-C₆ alquil" sustituido con halógenos, por ejemplo un grupo -SO₂-CF₃, " C₂-C₆ alquenil", " C₂-C₆ alquinil", " C₃-C₈-cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", " aril C₁-C₆ alquil ", "heteroaril C₁-C₆ alquil", " aril C₂-C₆ alquenil ", "heteroaril C₂-C₆ alquenil," "aril C₂-C₆ alquinil," "heteroaril C₂-C₆ alquinil", " cicloalquil C₁-C₆ alquil," ó " heterocicloalquil C₁-C₆ alquil ".
- 20 El término " sulfonil C₁-C₆ alquil " se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente de sulfonilo, incluyendo 2-(metilsulfonil) etil y los similares.
- 25 El término "sulfinil" se refiere a un grupo "-S(O)-R" en donde R está seleccionado de "alquil", "alquil" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF₃, " C₂-C₆ alquenil," " C₂-C₆ alquinil", " C₃-C₈-cicloalquil", "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", "aril C₁-C₆ alquil", " heteroaril C₁-C₆ alquil," "aril C₂-C₆ alquenil," "heteroaril C₂-C₆ alquenil", "aril C₂-C₆ alquinil", "heteroaril C₂-C₆ alquinil", " C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil", ó " heterocicloalquil C₁-C₆ alquil ".
- 30 El término "sulfinil alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente sulfinil, incluyendo 2-(metilsulfinil) etil y los similares.
- 35 El término "sulfanil" se refiere a los grupos -S-R en donde R incluye H, " C₁-C₆ alquil," "C₁-C₆ alquil " sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -S-CF₃, " C₂-C₆ alquenil," "C₂-C₆ alquinil", " C₃-C₈-cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", " aril C₁-C₆ alquil ", "heteroaril C₁-C₆ alquil", " aril C₂-C₆ alquenil", "heteroaril C₂-C₆ alquenil", "aril C₂-C₆ alquinil", "alquinilheteroaril", " cicloalquil C₁-C₆ alquil," ó " heterocicloalquil C₁-C₆ alquil ". Los grupo sulfanil preferentes incluyen metilsulfanil, etilsulfanil y los similares.
- 40 El término "sulfanil C₁-C₆ alquil" se refiere a los grupos C₁-C₅-alquil que tienen un sustituyente de sulfanil, incluyendo 2-(etilsulfanil) etil y los similares.
- 45 El término "sulfonilamino" se refiere a un grupo -NRSO₂-R' en donde R y R' son independientemente "C₁-C₆ alquil," "C₂-C₆ alquenil," "C₂-C₆ alquinil", "C₃-C₈-cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", "aril C₁-C₆ alquil ", "heteroaril C₁-C₆ alquil," "aril C₂-C₆ alquenil," "heteroaril C₂-C₆ alquenil," "aril C₂-C₆ alquinil", "heteroaril C₂-C₆ alquinil", " C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil", o " heterocicloalquil C₁-C₆ alquil ".
- 50 El término "sulfonilamino C₁-C₆ alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente de sulfonilamino, incluyendo 2-(etilsulfonilamino) etil y los similares.
- 55 El término "aminosulfonil" se refiere a un grupo -SO₂-NRR' en donde R y R' son independientemente H, " C₁-C₆ alquil," "C₂-C₆ alquenil," " C₂-C₆ alquinil," "C₃-C₈-cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", " aril C₁-C₆ alquil ", "heteroaril C₁-C₆ alquil", "aril alquenil," "heteroaril C₂-C₆ alquenil," "aril C₂-C₆ alquinil", "heteroaril C₂-C₆ alquinil", " C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil", ó " heterocicloalquil C₁-C₆ alquil " y en donde R y R', junto con el átomo del nitrógeno al que están vinculados, pueden opcionalmente formar un anillo de heterocicloalquil de 3-8 miembros. Los grupos aminosulfonil incluyen ciclohexilaminosulfonil, piperidinilsulfonil y los similares.
- 60 El término "aminosulfonil C₁-C₆ alquil" se refiere a los grupos C₁-C₆ alquil que tienen una sustituyente aminosulfonil, incluyendo 2-(ciclohexilaminosulfonil) etil y los similares. A menos que lo contrario esté limitado por la definición del sustituyente individual, todos los sustituyentes de más arriba deben ser entendidos como siendo todos sustituidos opcionalmente.
- 65 A menos que lo contrario esté limitado por la definición del sustituyente individual, el término "sustituido" refiere a los grupos sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por "C₁-C₆ alquil," "C₂-C₆ alquenil", "C₂-C₆ alquinil", "C₃-C₈-cicloalquil", "heterocicloalquil", " C₁-C₆ alquil aril," "C₁-C₆ alquil heteroaril," "C₁-C₆ alquil cicloalquil", "C₁-C₆ alquil heterocicloalquil", "amino", "aminosulfonil," "amónio", "acil amino," "amino carbonil," "aril", "heteroaril", "sulfinil", "sulfonil," "alcoxi," "alcoxi carbonilo," "carbamato," "sulfanil", "halógeno", trihalometil, ciano, hidroxil, mercapto, nitro y los similares.
- El término "sales farmacéuticamente aceptables o complejos" se refiere a las sales o a los complejos de los más abajo especificados compuestos de la Fórmula (I). Los ejemplos de estas sales incluyen, pero no se limitan a las sales de adición básicas formadas por la reacción de los compuestos de la Fórmula (I) con bases orgánicas o inorgánicas tales como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico tales como los seleccionados en el grupo formado por los metales alcalinos (sodio, potasio o litio), los 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 instante.

5 También están comprendidas las sales que están formadas a partir de las sales de adición ácidas formadas con los ácidos inorgánicos (por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico y los similares), así como las sales formadas con los ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido oxálico, el ácido tartárico, el ácido succínico, el ácido málico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido ascórbico, el ácido benzoico, el ácido tánico, el ácido palmoico, el ácido algínico, el ácido poliglutámico, el ácido naftaleno sulfónico, el ácido naftaleno disulfónico y el ácido poli-galacturónico. La invención abarca además cualquier tautómero de los compuestos de acuerdo con la invención.

15 El término "enfermedad o trastorno cardiovascular" se compone de la aterosclerosis, especialmente las enfermedades o los trastornos asociados con la disfunción endotelial incluyendo pero no limitándola a la hipertensión, las complicaciones cardiovasculares de la diabetes de tipo I o de tipo II, la hiperplasia intimal, la cardiopatía coronaria, el vasoespasmio arterial, de coronaria o cerebral, 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 del trasplante de órgano, 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 cardíaca, la hipertrofia cardíaca, la embolia pulmonar, los eventos trombóticos incluyendo la trombosis venosa profunda, las lesiones causadas después la isquemia por restauración de flujo de la sangre o de la administración de oxígeno como en el trasplante de órganos, la cirugía a corazón abierto, la angioplastia, el choque hemorrágico, la angioplastia de los órganos isquémicos incluyendo el corazón, el cerebro, el hígado, el riñón, la retina y el intestino.

25 El término "enfermedad o trastorno respiratorio" incluye el asma bronquial, la bronquitis, rinitis alérgica, el síndrome respiratorio de adultos, la fibrosis quística, la infección viral (influenza) de pulmón, la hipertensión pulmonar, la fibrosis pulmonar idiopática y las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC).

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

35 El término "traumatismo" incluye el politraumatismo.

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

40 El término "enfermedad de la piel" o trastorno" incluye la psoriasis, el eczema, la dermatitis, la curación de una herida y la formación de una cicatriz.

El término "desorden del hueso" incluye la osteoporosis, la osteoporosis, la osteosclerosis, la periodontitis y el hiperparatiroidismo.

45 El término "enfermedad o trastorno neurodegenerativo " comprende una enfermedad o un estado caracterizado por una degeneración o alteración del sistema nervioso central (SNC), especialmente en el nivel de las neuronas tal como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la epilepsia y la distrofia muscular. Además incluye los estados neuro-inflamatorio y desmielinizante o las enfermedades tales como la leucoencefalopatías y las leucodistrofias.

50 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 abarcar condiciones que comprenden un proceso que desmieliniza las células tales como la esclerosis múltiple, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEP), las mielopatías, cualquier condición neuroinflamatoria que implica leucocitos autorreactivos dentro del SNC, el trastorno congénito metabólico, una neuropatía con mielinización anormal, la desmielinización inducida por el medicamento, la desmielinización inducida por la radiación, una condición desmielinizante hereditaria, una condición desmielinizante inducida por el prión, la desmielinización inducida por encefalitis o una lesión de la médula espinal. Preferiblemente, la condición es la esclerosis múltiple.

60 El término "enfermedad o trastorno del riñón" incluye la nefropatía diabética, la insuficiencia renal, la glomerulonefritis, la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos y compuestos de platino y la vejiga hiperactiva. En una realización particular, el término de acuerdo con la invención incluye enfermedades o trastornos crónicos del riñón.

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

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

- 5 El término "condiciones que afectan el oído interno" incluye la presbiacusia, los acúfenos, la enfermedad de Meniere y otros problemas del equilibrio, la utriculolitis, la migraña vestibular y el ruido inducido por pérdida de la audición y la pérdida de la audición inducida por los fármacos (ototoxicidad).

10 El término "enfermedad o trastorno inflamatorio" significa enfermedad inflamatoria intestinal, la sepsis, el choque séptico, síndrome de fatiga respiratoria de adulto, la pancreatitis, el choque inducido por un trauma, el asma bronquial, la rinitis alérgica, la artritis reumatoide, la artritis reumatoide crónica, la arterioesclerosis, la hemorragia intracerebral, el infarto cerebral, la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, la psoriasis, la fibrosis quística, el accidente cerebrovascular, la bronquitis aguda, la bronquitis crónica, la bronquiolitis aguda, la bronquiolitis crónica, la osteoartritis, la gota, la mielitis, la espondilitis anquilosante, el síndrome de Reuter, la artritis psoriásica, la espondiloartritis, la artritis o la espondilitis anquilosante juvenil, la artritis reactiva, la artritis infecciosa o la artritis después de la infección, la artritis gonocócica, la artritis sifilítica, la enfermedad de Lyme, la artritis inducida por el "síndrome de la angéitis," la poliarteritis nodosa, la angéitis anafiláctica, la granulomatosis de Luegenec, la polimialgia reumatoide, el reumatismo de la célula articular, la artritis de la deposición de calcio cristalino, la pseudogota, el reumatismo no artrítico, la bursitis, la tendosinovitis, la inflamación del epicóndilo (codo de tenista), el síndrome del túnel del carpo, los trastornos por uso repetitivo (escribir a máquina), la forma mezclada de artritis, la artropatía neuropática, la artritis hemorrágica, la peliosis vascular, la osteoartropatía hipertrófica, la reticulohistiocitosis multicéntrica, la artritis inducida por enfermedades específicas, la pigmentación de la sangre, la enfermedad de las células falciformes y otra anomalía de la hemoglobina, la hiperlipoproteinemia, la disgammaglobulinemia, el hiperparatiroidismo, la acromegalia, la fiebre mediterránea familiar, la enfermedad de Bechet, la enfermedad sistémica autoinmune eritematosa, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn o las enfermedades tales como la policondritis recidivante, las enfermedades inflamatorias del intestino crónicas (ECII) o las enfermedades relacionadas 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.

- 20 El término enfermedades o trastornos del hígado incluyen la fibrosis hepática, la fibrosis inducida por el alcohol, la esteatosis y la esteato hepatitis no alcohólica.

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

- 40 El término "dolor" incluye la hiperalgesia asociada con el dolor inflamatorio.

45 El término "cáncer" significa carcinoma (por ejemplo, el fibrosarcoma, el mixosarcoma, el liposarcoma, el condrosarcoma, el sarcoma osteógeno, el cordoma, el angiosarcoma, el sarcoma de endotelio, el linfangiosarcoma, el linfangioendotelioma, el periosteoma, el mesotelioma, tumor de Ewing, el leiomiomasarcoma, el rabdomiosarcoma, el carcinoma de colon, el cáncer de páncreas, el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el cáncer renal, el carcinoma prostático, el carcinoma de células escamosas, el carcinoma de la células basales, el adenocarcinoma, el carcinoma de la glándula de sudor, el carcinoma de la glándula sebácea, el carcinoma papilar, el adenocarcinoma papilar, el cistoadenocarcinoma, el carcinoma medular, el carcinoma broncogénico, el carcinoma de las células renales, el carcinoma hepatocelular, el colangiocarcinoma, el coriocarcinoma, el seminoma, el carcinoma embrionario, el tumor de Wilms, el cáncer cervical, el orquionco, el cáncer de pulmón, el cáncer de pulmón de células pequeñas, el adenocarcinoma de pulmón, el cáncer de vejiga o cáncer epitelial) o las enfermedades relacionadas que requiere la administración de 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 "enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal", incluye los trastornos de la mucosa gástrica la gestión de la enfermedad isquémica del intestino, la enteritis/la colitis, quimioterapia contra el cáncer o la neutropenia.

55 El término "angiogénesis" incluye la angiogénesis de brotación, la angiogénesis invaginativa, la vasculogénesis, la arteriogenesis y la linfangiogénesis. La angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos desde capilares preexistentes o vénulas post capilares y que ocurre en condiciones patológicas tales como los cánceres, la artritis y la inflamación. Una gran variedad de tejidos u órganos compuestos por tejidos organizados, pueden apoyar la angiogénesis en condiciones de enfermedades que incluyen la piel, el músculo, el intestino, el tejido conectivo, las articulaciones, los huesos y el tejido similar tal como en los que los vasos sanguíneos pueden invadir desde los estímulos angiogénicos. Tal y como se utiliza en este documento, el término "condición dependiente de la angiogénesis" pretende significar una condición en donde el proceso de angiogénesis o de vasculogénesis mantiene

o aumenta una condición patológica. La vasculogénesis es resultado de la formación de vasos sanguíneos nuevos derivados de angioblastos que son precursores de células endoteliales. Ambos procesos son resultado de la formación de nuevos vasos sanguíneos y están incluidos en el significado del término condiciones dependientes de la angiogénesis. Del mismo modo, el término "angiogénesis" tal y como es utilizado en este documento se pretende que incluya la formación de nuevos vasos tales como esos que proceden de la vasculogénesis, así como esos derivados de la ramificación y brote de vasos, capilares y vénulas existentes.

El término "angiogénesis inhibitoria," significa que es eficaz en la disminución en el grado, cantidad o ratio de neovascularización. Efectuar una disminución en el grado, cantidad o ratio de proliferación de células endoteliales o de migración en el tejido es un ejemplo específico de inhibición de la angiogénesis. La actividad inhibitoria de la angiogénesis es particularmente útil en el tratamiento de cualesquier cánceres cuando se dirige a los procesos de crecimiento del tumor y en la ausencia de neo vascularización del tejido del tumor, el tejido del tumor no obtiene los nutrientes requeridos, el crecimiento se hace más lento, cesa el crecimiento adicional, retrocede y en última instancia se vuelve necrótico, los que da como resultado la muerte del tumor. Además, una actividad inhibitoria de la angiogénesis es particularmente útil en el tratamiento de cualquier cáncer debido a que es particularmente eficaz contra la formación de metástasis porque su formación también requiere vascularización de un tumor primario de tal modo que las células de cáncer metastásico pueden salir del tumor primario y su establecimiento en un sitio secundario requiere neo vascularización para soportar el crecimiento de las metástasis.

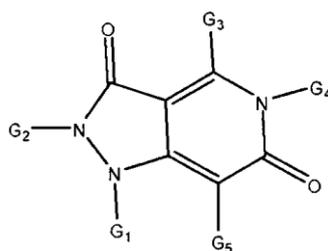
En este documento, "tratamiento" y "terapia" y los similares generalmente significan obtener un efecto farmacológico y fisiológico deseados. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevención o parcialmente prevenir una enfermedad, un síntoma o una condición de la misma y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa de una enfermedad, condición, síntoma o efecto adverso atribuido a la enfermedad. El término "tratamiento" tal y como es utilizado en este documento cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, sobre todo en un ser humano e incluye: (a) la prevención de la enfermedad que se produzca en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad, pero que aún no se ha diagnosticado que la tiene; (b) la inhibición de la enfermedad, es decir, deteniendo su desarrollo; o aliviar la enfermedad, es decir, causando la regresión de la enfermedad y/o sus síntomas o condiciones.

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

El término "inhibidor" utilizado 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 las especies reactivas del oxígeno (ROS).

Los compuestos de acuerdo con la invención

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



(I)

en el cual **G₁** está seleccionado de **H**; sustituido opcionalmente acil; sustituido opcionalmente acil C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente alquil tal como aminocarbonil alquil (por ejemplo, fenilacetamida), sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil alquil, sustituido opcionalmente heterocicloalquil alquil, aril alquil sustituido opcionalmente como fenil alquil similar a sustituido opcionalmente como fenil metil sustituido opcionalmente (por ejemplo, fenil metil o 3-metil metil fenil ó 4-fluorobencilo ó 2-clorobencil ó 4-clorobencil ó 4-metil bencil ó 4-bromobencil); y sustituido opcionalmente heteroaril alquil tal como sustituido opcionalmente piridina alquil como piridina-2-il metil; **G₂** está seleccionado de **H**; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil, tal como sustituido opcionalmente metil (por ejemplo, metil); sustituido opcionalmente C₂-C₆ alqueni; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquini; sustituido opcionalmente aril tal como sustituido opcionalmente fenil (por ejemplo, fenil ó 4-fluorofenil ó 4-metoxifenil ó 4-nitrofenil ó 2-clorofenil ó 3-clorofenil ó 2-metil fenil ó 4-(trifluorometil) fenil ó 4-(trifluorometoxi) fenil ó 2, 5-difluorofenil ó 2,5-diclorofenil ó 2-metoxifenil ó 4-(benciloxi) fenil ó 3-benzonitrilo o 3-fenil acetamida ó -2-cloro-4-fluorofenil ó 3-cloro-4-fluorofenil ó 3,

4-diclorofenil ó 2,3-diclorofenil ó 2-(benciloxi)fenil); sustituido opcionalmente aril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente aril C₁-C₆ alquil tal como sustituido opcionalmente bencil (por ejemplo, bencil); sustituido opcionalmente heteroaril tal como sustituido opcionalmente benzotiazolil (por ejemplo, 1,3-benzotiazol-2-il) u sustituido opcionalmente piridinil (por ejemplo, piridin-2-il ó (4-metil piperazin-1-il)-sulfonilpiridina-2-il) u sustituido opcionalmente tiazolil (por ejemplo 4-fenil-1,3-tiazol-2-il) u sustituido opcionalmente (1,2,4) triazolo (4,3-b) piridazin-6-il; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenil aril; sustituido opcionalmente aril C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil tal como sustituido opcionalmente ciclohexil (por ejemplo, ciclohexil); sustituido opcionalmente heterocicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heterocicloalquil y sustituido opcionalmente heterocicloalquil C₁-C₆ alquil; **G**₃ está seleccionado de H; sustituido opcionalmente amino; sustituido opcionalmente aminoalquil tal como bencil (metil) amino metil; sustituido opcionalmente aminocarbonil; sustituido opcionalmente alcoxi; sustituido opcionalmente alcoxi C₁-C₆ alquil tal como sustituido opcionalmente metoxi C₁-C₆ alquil como sustituido opcionalmente metoxi metil (por ejemplo, 4-metoxi metil), sustituido opcionalmente fenoxi C₁-C₆ alquil como sustituido opcionalmente fenoxi etil (por ejemplo, 3,4-difluorofenoxi) etil) o como sustituido opcionalmente benciloxi metil (por ejemplo, 3-metoxi bencil); sustituido opcionalmente acil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil tal como metil, etil, butil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquinil; sustituido opcionalmente aril como sustituido opcionalmente fenil (por ejemplo, fenil ó 3-clorofenil ó 4-clorofenil ó 2-clorofenil ó 3-dimetilamino fenil ó 3-morfolin-4-ilfenil ó 2-fluorofenil); sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil aril; sustituido opcionalmente aril C₁-C₆ alquil tal como sustituido opcionalmente fenil C₁-C₆ alquil como opcionalmente sustituido bencil (por ejemplo, 3-metoxi bencil); sustituido opcionalmente heteroaril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenil aril; sustituido opcionalmente aril C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente heterocicloalquil tal como sustituido opcionalmente piperidin (por ejemplo metil piperidina-1-carboxilato); sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heterocicloalquil y sustituido opcionalmente heterocicloalquil C₁-C₆ alquil como sustituido opcionalmente morfolinil C₁-C₆ alquil (por ejemplo, morfolin-4-ilmetil); **G**₄ está seleccionado de -NR²-C(O)-R¹ y -(CHR³)_m-(CH₂)_n-R⁴; R¹ está seleccionado de H; sustituido opcionalmente amino; -NR⁵R⁶; sustituido opcionalmente alcoxi; sustituidos opcionalmente alcoxi C₁-C₆ alquil tal como opcionalmente sustituido metoxi (por ejemplo 4-fluorofenoxi metil); sustituido opcionalmente aril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil aril; sustituido opcionalmente aril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heteroaril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil; Sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heterocicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heterocicloalquil; y opcionalmente sustituido heterocicloalquil C₁-C₆ alquil; R² es seleccionado de H; sustituido opcionalmente alcoxi C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente aril; Sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil aril; sustituido opcionalmente aril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heteroaril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heterocicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heterocicloalquil; sustituido opcionalmente heterocicloalquil C₁-C₆ alquil; R³ se selecciona de H; halógeno; sustituido opcionalmente alcoxi; sustituido opcionalmente alcoxi C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente aril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil aril; sustituido opcionalmente aril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heteroaril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heterocicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heterocicloalquil; y sustituido opcionalmente heterocicloalquil C₁-C₆ alquil; R⁴ se selecciona de H; R⁷ -C(O); -A-B; -CHR⁸R⁹ y -(CH₂)_q-E; R⁵ y R⁶ son independientemente seleccionados de H; sustituido opcionalmente alcoxi C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente aril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil aril; sustituido opcionalmente aril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heteroaril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₁-C₆ alquil tal como sustituidos opcionalmente piridin C₁-C₆ alquil (por ejemplo, piridina-2-il-metil); sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heterocicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heterocicloalquil; y sustituido opcionalmente heterocicloalquil C₁-C₆ alquil ó -NR⁵R⁶ forman juntos un anillo sustituido opcionalmente seleccionado de sustituido opcionalmente heteroaril y sustituido opcionalmente heterocicloalquil tal como un sustituido opcionalmente morfolinil (por ejemplo 2-morfolin-4-il) o un sustituido opcionalmente piperazinil (por ejemplo, 4-metilpiperazin-1-il ó 4-bencilpiperazin-1-il); R⁷ es seleccionado de sustituido opcionalmente amino; sustituido opcionalmente alcoxi tal como metoxi; sustituido opcionalmente aminoalquil; sustituido opcionalmente alcoxi C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquinil; -NR⁵R⁶; sustituido opcionalmente aril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil aril; sustituido opcionalmente aril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heteroaril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heterocicloalquil tal como sustituido opcionalmente piperazin (por ejemplo 4-metilpiperazin-1-il); sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heterocicloalquil; y sustituido opcionalmente heterocicloalquil C₁-C₆ alquil; R⁸ y R⁹ son independientemente seleccionados de opcionalmente sustituido aril tal

como un sustituido opcionalmente fenil (por ejemplo, fenil); sustituido opcionalmente heteroaril; C₃-C₈-cicloalquil tal como sustituido opcionalmente ciclohexil (por ejemplo, ciclohexil) y, sustituido opcionalmente, heterocicloalquil tal como un sustituido opcionalmente morfolinil (por ejemplo 2-morfolin-4-il); R¹⁰ es seleccionado de sustituido opcionalmente aril tal como sustituido opcionalmente fenil (por ejemplo, fenil); y sustituido opcionalmente heteroaril; R¹¹ y R¹² son seleccionados independientemente de H; sustituido opcionalmente acil tal como sustituido opcionalmente acetil (por ejemplo, acetil); sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil tal como sustituido opcionalmente metil (por ejemplo, metil) o sustituido opcionalmente etil (por ejemplo, etil); sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquil; sustituido opcionalmente aril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil aril; sustituido opcionalmente aril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heteroaril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heterocicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heterocicloalquil; y sustituido opcionalmente heterocicloalquil C₁-C₆ alquil ó -NR¹¹R¹² formando juntos un sustituido opcionalmente anillo seleccionado de un sustituido opcionalmente heteroaril y sustituido opcionalmente heterocicloalquil tal como un sustituido opcionalmente morfolinil (por ejemplo 2-morfolin-4-il), sustituido opcionalmente pirrolidinil (por ejemplo, 6-pirrolidin-1il), sustituido opcionalmente piperazinil (por ejemplo 4-metilpiperazin-1-il); R¹³ es seleccionado de opcionalmente sustituido aril tal como sustituido opcionalmente fenil (por ejemplo, fenil); sustituido opcionalmente heteroaril; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil y sustituido opcionalmente heterocicloalquil tal como un sustituido opcionalmente piperazin (por ejemplo, 4-metil piperazin) o opcionalmente sustituido morfolinil (por ejemplo, 6-morfolin-4-il); R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son seleccionados independientemente de H y sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil tal como sustituido opcionalmente metil (por ejemplo, metil) o sustituido opcionalmente etil (por ejemplo, etil); R¹⁷ se selecciona de sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil tal como sustituido opcionalmente metil (por ejemplo, metil); sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquil; sustituido opcionalmente aril tal como sustituido opcionalmente fenil (por ejemplo 4-fluorofenil); sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil aril; sustituido opcionalmente aril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heteroaril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heterocicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heterocicloalquil; y sustituido opcionalmente heterocicloalquil C₁-C₆ alquil; A se selecciona de sustituido opcionalmente aril, tal como sustituido opcionalmente fenil (por ejemplo fenil, metoxi fenil) y sustituido opcionalmente heteroaril tal como sustituido opcionalmente piridina (por ejemplo, piridin-2-il); B se selecciona -OR¹⁰, -NR¹¹R¹² y -(CH₂)_p-R¹³; E se selecciona de sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil, tal como sustituido opcionalmente ciclohexil (por ejemplo, ciclohexil); sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquil, tal como sustituido opcionalmente propinil (por ejemplo, 3-fenilprop-2-in-1-il); -NR¹⁴R¹⁵; -(CH₂)_r-OR¹⁵ y -NR¹⁶C(O)-R¹⁷; m, n, p y q son enteros seleccionadas de 0 a 5; r es un entero seleccionado de 3 a 5; G₅ está seleccionado de H; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquil; sustituido opcionalmente aril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil aril; sustituido opcionalmente aril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heteroaril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenil aril; sustituido opcionalmente aril C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente heterocicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heterocicloalquil y sustituido opcionalmente heterocicloalquil C₁-C₆ alquil; así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 En otra realización, el derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I) no es el 1 H-Pirazolo [4, 3-c] piridina-3,6(2H, 5H)-diona, 5-(3,3-difenilpropil)-4-metil-2-fenil-(RN 1010935-27-9).

50 En otra realización, el derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I) no es el 1 H-Pirazolo [4, 3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona, 5-(3,3-difenilpropil)-4-metil-2-fenil-(RN 1010935-27-9) ó el 1 H-Pirazolo [4, 3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona, 5-ciclopropil-4-metil-2-(4-nitrofenil)-(RN 1010882-92-4).

Las composiciones

55 La invención proporciona agentes farmacéuticos o terapéuticos tales como composiciones y compuestos para su utilización en los métodos para el tratamiento de un paciente, preferiblemente un paciente mamífero y más preferentemente un paciente humano que padece un trastorno médico, y en particular un trastorno mediado por NADPH oxidasa, tal como un trastorno o enfermedad cardiovascular, un trastorno respiratorio o enfermedad, 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 del riñón, 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, un dolor, un cáncer, una angiogénesis, las condiciones dependientes de la angiogénesis o una enfermedad o trastorno del sistema gastrointestinal.

65 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener uno o más derivados de piridina pirazolo en cualquier forma descrita en el presente documento. Las composiciones de esta invención pueden componerse además de uno o más ingrediente(s) adicional (es) farmacéuticamente aceptables, tales como el alumbre, los

estabilizadores, los agentes antimicrobianos, los tampones, los agentes colorantes, los agentes aromatizantes, los adyuvantes y los similares.

5 Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante empleado convencionalmente, un portador, un diluyente o un excipiente pueden realizarse en forma de composiciones farmacéuticas y unidad de dosificación de las mismas y en tal forma pueden ser empleadas como sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas o de líquidos tales como las soluciones, las suspensiones, las emulsiones, los elixires o las capsulas llenadas con las mismas, todo para uso oral o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y sus formas de unidades de dosificación pueden incluir los ingredientes en las
10 proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y tales formas de unidades de dosificación pueden contener cualquier cantidad adecuada efectiva del ingrediente activo acorde con el rango de dosificación diaria prevista para ser empleado. Las composiciones de acuerdo con la invención son preferentemente inyectables.

15 Las composiciones de esta invención también pueden ser formulaciones líquidas, incluyendo pero no limitándolas a las suspensiones acuosa u oleosa, las soluciones, las emulsiones, los jarabes y los elixires. Las formas líquidas convenientes para la administración oral pueden incluir un conveniente acuoso o no acuoso con tampones, agentes de suspensión y de dispensación, colorantes, sabores y los similares. Las composiciones también pueden ser formuladas como un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de la utilización. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos, incluyendo, pero no limitándolos a agentes de suspensión,
20 los agentes emulsionantes, los vehículos no acuosos y conservantes. Los agentes de suspensión incluyen, pero no se limitan al jarabe de sorbitol, la metil celulosa, el jarabe de glucosa/azúcar, la gelatina, la hidroxietilcelulosa, la carboximetil celulosa, el gel de estearato de aluminio y las grasas hidrogenadas comestibles. Los agentes emulsionantes incluyen, pero no se limitan a la lecitina, el monooleato de sorbitán y la acacia. Los vehículos no acuosos incluyen, pero no se limitan a, los aceites comestibles, el aceite de almendra, el aceite de coco fraccionado,
25 los ésteres grasos, el propilenglicol y el 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 establecen en la parte 5 de Remington's Farmaceutical Sciences, 21ª edición, 2005, Universidad de las Ciencias en Filadelfia, Lippincott William & Wilkins.

30 Las composiciones sólidas de esta invención pueden ser en forma de tabletas o pastillas formuladas en una manera convencional. Por ejemplo, las tabletas y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales incluyendo, pero no limitando a los aglutinantes, los llenadores, los lubricantes, los disgregantes y los agentes humectantes. Los aglutinantes incluyen, pero no están limitados al jarabe, la acacia, la gelatina, el sorbitol, la goma tragacanto, el mucílago de almidón y la polivinilpirrolidona. Los llenadores incluyen, no están limitados a la lactosa, el azúcar, la celulosa microcristalina, el almidón de maíz, el fosfato de calcio y el sorbitol. Los lubricantes incluyen, pero no están limitados al estearato de magnesio, el ácido esteárico, el talco, el polietilenglicol y la sílice. Los disgregantes incluyen, pero no están limitados a la fécula de patata y el glicolato almidón sódico. Los agentes humectantes incluyen, pero no están limitados al lauril sulfato de sodio. Las tabletas pueden recubrirse de
35 acuerdo a los métodos bien conocidos en la Técnica.

Las composiciones inyectables se basan normalmente en solución salina estéril inyectable o solución salina con tampón fosfato u otros portadores inyectables conocidos en la Técnica.

45 Las composiciones de esta invención también pueden ser formuladas como supositorios, que pueden contener bases para supositorio incluyendo, pero no limitando a la manteca de cacao o los glicéridos. Las composiciones de esta invención pueden formularse también para la inhalación, que puede ser en una forma que incluye, pero no se limita a una solución, una suspensión o una emulsión que puede ser administrada como un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propelente, tal como el diclorodifluorometano o el triclorofluorometano. Las composiciones de esta invención también pueden ser formuladas mediante formulaciones transdérmicas que incluyen vehículos acuosos o no acuosos incluyendo pero no limitándose a las cremas, los ungüentos, las lociones, las pastas, el yeso medicado, el parche o la membrana.

55 Las composiciones de esta invención también pueden ser formuladas para administración parenteral, incluyendo, pero no limitándolas, mediante la inyección o la infusión continua. Las formulaciones para la inyección pueden ser en forma de suspensiones, de soluciones o de emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y pueden contener a agentes de formulación incluyendo, pero sin limitarse a los agentes de suspensión, los de estabilización y los dispersantes. La composición también puede ser proporcionada en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, incluyendo pero no limitándose a agua estéril, libre de pirógenos.

60 Las composiciones de esta invención también pueden formularse como una preparación para depósito, que puede ser administrado mediante un implante o mediante la inyección intramuscular. Las composiciones pueden ser formuladas con materiales poliméricos o hidrofóbicos convenientes (tales como una emulsión en un aceite aceptable, por ejemplo), resinas de intercambio iónico o como derivados escasamente solubles (como una sal poco soluble, por ejemplo).
65

Las composiciones de esta invención también pueden formularse como una preparación de liposoma. Las preparaciones de liposomas pueden comprender liposomas que penetran en las células de interés o en el *stratum corneum* y se fusionan con la membrana celular, dando lugar a la dispensación de los contenidos de los liposomas en la célula. Otras formulaciones adecuadas pueden emplear niosomas. Los niosomas son las vesículas de lípidos similares a las liposomas, con membranas que consisten en gran parte de lípidos no iónicos, algunas formas de las cuales son eficaces para el transporte de los compuestos a través del *stratum corneum*. Los compuestos de esta invención pueden también ser administrados en formas de liberación sostenida o de sistemas de administración de medicamentos de liberación sostenida. Una descripción de los materiales representativos de liberación sostenida puede ser encontrada también en los materiales incluidos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

El modo de administración

Las composiciones de esta invención pueden administrarse en cualquier forma, incluyendo pero no limitándose a, por vía oral, vía parenteral, vía sublingual, vía transdérmica, vía rectal, transmucosalmente, por vía tópica, por inhalación, a través de administración bucal o intranasal, o combinaciones de las mismas. La administración parenteral incluye, pero no está limitada a la vía intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intra-tecal e intra-articular. Las composiciones de esta invención también pueden ser administradas en la forma de un implante, que permite la liberación lenta de las composiciones, así como una infusión intravenosa lenta controlada. En una realización preferente, los derivados de piridina pirazolo de acuerdo con la invención son administrados por vía intravenosa o subcutáneamente.

Esta invención está además ilustrada por los siguientes ejemplos que no se intenta que limiten el alcance de la invención de ninguna manera.

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

La combinación

De acuerdo con una realización de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención y las formulaciones farmacéuticas de los mismos pueden ser administrados solos o en combinación con un co agente útil en el tratamiento del cáncer, tal como las sustancias utilizadas en la quimioterapia convencional dirigidas contra los tumores sólidos y para el control del establecimiento de metástasis o las sustancias utilizadas en hormonoterapia o cualquier otra molécula que actúa mediante la muerte celular programada activada es decir, por ejemplo un co agente seleccionados de la categoría de los fármacos que detienen la síntesis de bloques de construcción de molécula de pre ADN tal como el metotrexato (Abitrexate[®]), el fluorouracilo (Acrucil[®]), la hidroxycarbamida (Hydrea[®]) y la mercaptopurina (Purineto[®]). Es decir, por ejemplo un co agente seleccionados de la categoría de fármacos que dañan directamente el ADN en el núcleo la célula tal como el cisplatino (Platinol[®]) y los antibióticos - daunorrubicina (Cerubidine[®]), doxorubicina (Adriamycin[®]), y etoposida (VePesid[®]). Es decir, por ejemplo un co agente seleccionado de la categoría de fármacos que efectúan la síntesis o rotura de los husos mitóticos tales como la Vinblastina (Velban[®]), Vincristina (Oncovin[®]) y Pacitaxel (Taxol[®]).

De acuerdo con otra realización de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención y las formulaciones farmacéuticas de los mismos pueden administrarse en combinación con agentes dirigidos a las proteínas de la superficie celular tales como transferencia de genes de la cadena de receptores de citoquinas y administración de citotoxina orientada al receptor.

De acuerdo con otra realización de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención y las formulaciones farmacéuticas de los mismos pueden administrarse en combinación con la terapia de radiación.

La invención abarca un compuesto de acuerdo con la invención o de una formulación farmacéutica del mismo, para su uso en la administración en la cual el compuesto de acuerdo con la invención o la formulación farmacéutica del mismo es administrado a un individuo antes de, simultáneamente o secuencialmente con otros regímenes terapéuticos o co agentes útiles en el tratamiento de los cánceres (por ejemplo, varios regímenes de fármacos), en una cantidad terapéuticamente efectiva. Los compuestos de acuerdo con la invención o las formulaciones farmacéuticas de los mismos que son administradas simultáneamente con dichos co-agentes pueden ser administrados en la misma o en diferente composición(es) y por la misma o por diferentes rutas de administración.

En otra realización particular, se contemplan los compuestos para la utilización en el tratamiento de los cánceres en donde la administración de un compuesto de acuerdo con la invención se lleva a cabo típicamente durante o después de la quimioterapia, la hormonoterapia o la radioterapia.

En otra realización particular, se contemplan los compuestos para la utilización en el tratamiento de los cánceres en donde la administración de un compuesto de acuerdo con la invención se lleva a cabo típicamente después de un

régimen de quimioterapia, de hormonoterapia o de radioterapia en los momentos en los que el tejido del tumor estará respondiendo a los asaltos tóxicos mediante la inducción de angiogénesis para recuperarse mediante la provisión de un suministro de sangre y de nutrientes al tejido del tumor.

- 5 En otra realización, el compuesto de acuerdo con la invención se administra después de la cirugía donde han eliminado tumores sólidos como una profilaxis contra las metástasis.

Los pacientes

- 10 En una realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen una enfermedad o trastorno cardiovascular.

En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen de una enfermedad o trastorno respiratorio.

- 15 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen de una enfermedad o trastorno que afecta el metabolismo.

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

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

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

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

- 30 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen de un trastorno de la reproducción.

En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que afecta el ojo/y o la lente y/o una condición que afecta el oído interno.

- 35 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen de una enfermedad o trastorno inflamatorio.

- 40 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen una enfermedad del hígado.

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

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

En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen de angiogénesis o un condición dependiente de la angiogénesis.

- 50 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen enfermedades alérgicas.

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

- 55 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen choque séptico, hemorrágico and anafiláctico.

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

- 60 **La utilización de acuerdo con la invención**

En otra realización, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I); así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso como un medicamento.

- 65

- En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_1 es H.
- 5 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_1 es seleccionado de sustituido opcionalmente aril C_1-C_6 alquil y sustituido opcionalmente heteroaril C_1-C_6 alquil.
- 10 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_1 es sustituido opcionalmente C_1-C_6 alquil.
- En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_1 es sustituido opcionalmente acil.
- 15 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_1 es sustituido opcionalmente acil C_1-C_6 alquil.
- En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_2 es seleccionado de sustituido opcionalmente aril y sustituido opcionalmente heteroaril.
- 20 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_2 es sustituido opcionalmente C_1-C_6 alquil.
- En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_2 es seleccionado de sustituido opcionalmente aril C_1-C_6 alquil y sustituido opcionalmente heteroaril C_1-C_6 alquil.
- 25 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_3 es sustituido opcionalmente C_1-C_6 alquil.
- En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_3 es sustituido opcionalmente amino.
- 30 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_3 es sustituido opcionalmente aminoalquil.
- En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_3 es sustituido opcionalmente aminocarbonil.
- 35 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_3 es sustituido opcionalmente aminocarbonil.
- En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_3 es sustituido opcionalmente acil.
- 40 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_3 es sustituido opcionalmente alcoxi.
- 45 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_3 es sustituido opcionalmente alquil alcoxi C_1-C_6 .
- En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_3 es sustituido opcionalmente aril.
- 50 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_3 es sustituido opcionalmente heteroaril.
- En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_3 es seleccionado de sustituido opcionalmente heterocicloalquil y C_1-C_6 cicloalquil.
- 55 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_4 es $-NR^2-C(O)-R^1$; R^1 y R^2 son como están definidos en la descripción detallada.
- 60 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_4 es $-NR^2-C(O)-R^1$; R^1 es sustituido opcionalmente alcoxi C_1-C_6 alquil; R^2 es como está definido en la descripción detallada.
- En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_4 es $-(CHR^3)_m(CH_2)_n-R^4$; R^3 , R^4 , m y n son como se definen en la descripción detallada.
- 65

- En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_4 es $-(CHR^3)_m-(CH_2)_n-R^4$; m es 0; n , R^3 y R^4 son como se definen en la descripción detallada.
- 5 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_4 es $-(CHR^3)_m-(CH_2)_n-R^4$; n es 1; m , R^3 y R^4 son como se definen en la descripción detallada.
- En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_4 es $-(CHR^3)_m-(CH_2)_n-R^4$; n es 2; m , R^3 y R^4 son como se definen en la descripción detallada.
- 10 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_4 es $-(CHR^3)_m-(CH_2)_n-R^4$; n es 3; m , R^3 y R^4 son como se definen en la descripción detallada.
- En una realización adicional, la invención proporciona es un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_4 es $-(CHR^3)_m-(CH_2)_n-R^4$; R^4 es H; m , n y R^3 son como están definidas en la descripción detallada.
- 15 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con el invención en donde R^4 es $-C(O)R^7$; R^7 es como se define en la descripción detallada.
- 20 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-C(O)R^7$; R^7 es un heterocicloalquil sustituido opcionalmente.
- En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-C(O)R^7$; R^7 es $-NR^5R^6$; R^6 y R^7 son como se definen en la descripción detallada.
- 25 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-C(O)R^7$; R^7 es $-NR^5R^6$; R^5 es H; R^6 es como se define en la descripción detallada.
- En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-C(O)R^7$; R^7 es $-NR^5R^6$; R^6 es seleccionado de sustituido opcionalmente heteroaril C_1-C_6 alquil y aril C_1-C_6 alquil; R^5 es como se define en la descripción detallada.
- 30 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-C(O)R^7$; R^7 es $-NR^5R^6$; R^5 es H; R^6 es seleccionado de sustituido opcionalmente heteroaril C_1-C_6 alquil y aril C_1-C_6 alquil.
- 35 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-A-B$; A y B son como están definidos en la descripción detallada.
- 40 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-A-B$; A es aril sustituido opcionalmente; B es como se define en la descripción detallada.
- En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-A-B$; A es fenil sustituido opcionalmente; B es como se define en la descripción detallada.
- 45 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-A-B$; A es heteroaril sustituido opcionalmente; B es como se define en la descripción detallada.
- 50 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-A-B$; A es piridin sustituido opcionalmente; B es como se define en la descripción detallada.
- En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-A-B$; B es $-NR^{11}R^{12}$; R^{12} y A son como están definidos en la descripción detallada.
- 55 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-A-B$; B es $-NR^{11}R^{12}$; R^{11} es H; R^{12} y A son como están definidos en la descripción detallada.
- En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-A-B$; B es $-NR^{11}R^{12}$; R^{12} es acil sustituido opcionalmente; R^{11} y A son como están definidos en la descripción detallada.
- 60 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-A-B$; B es $-NR^{11}R^{12}$; $-NR^{11}R^{12}$ forman juntos un heterocicloalquil sustituido opcionalmente; A es como se define en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es -A-B; B es $-(CH_2)_p-R^{13}$; R^{13} es un heterocicloalquil sustituido opcionalmente; A y p son como están definidos en la descripción detallada.

- 5 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es -A-B; B es $-(CH_2)_p-R^{13}$; p es 1; A y R^{13} son como están definidos en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es -A-B; B es $-(CH_2)_p-R^{13}$; p es 0; A y R^{13} son como están definidos en la descripción detallada.

- 10 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es -A-B, en donde B es $-OR^{10}$, en donde R^{10} es como se define en la descripción detallada.

- 15 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es -A-B, en donde B es $-OR^{10}$, en donde R^{10} está seleccionado de aril sustituido opcionalmente y sustituido opcionalmente heteroaril; A es como se define en la descripción detallada.

- 20 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-CHR^8R^9$ en donde R^8 y R^9 son como están definidos en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-CHR^8R^9$ en donde R^8 es sustituido opcionalmente aril; R^9 es como se define en la descripción detallada.

- 25 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-CHR^8R^9$ en donde R^8 es sustituido opcionalmente fenilo; R^9 es como se define en la descripción detallada.

- 30 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-CHR^8R^9$ en donde R^9 es sustituido opcionalmente heterocicloalquil; R^8 es como se define en la descripción detallada.

- 35 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-CHR^8R^9$ en donde R^8 es sustituido opcionalmente fenil; R^9 es heterocicloalquil sustituido opcionalmente.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-(CH_2)_q-E$ en donde E y q son como están definidos en la descripción detallada.

- 40 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-(CH_2)_q-E$ en donde q es 1; E es como se define en la descripción detallada.

- 45 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-(CH_2)_q-E$ en donde E es sustituido opcionalmente C_3-C_8 -cicloalquil; q es como se define en la descripción detallada.

- 50 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-(CH_2)_q-E$ en donde E es sustituido opcionalmente C_2-C_6 alquil; q es como se define en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-(CH_2)_q-E$ en donde E es $-NR^{14}R^{15}$, en donde R^{14} , R^{15} y q son como están definidos en la descripción detallada.

- 55 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-(CH_2)_q-E$ en donde E es $-NR^{14}R^{15}$, en donde R^{14} y R^{15} son opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquil; q es como está definido la descripción detallada.

- 60 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-(CH_2)_q-E$ en donde E es $-(CH_2)_r-OR^{15}$, en donde R^{15} y r son como están definidos en la descripción detallada.

- 65 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-(CH_2)_q-E$ en donde E es $-(CH_2)_r-OR^{15}$, en donde R^{15} es opcionalmente C_1-C_6 alquil; r es como se define en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-(CH_2)_q-E$ donde E es $-(CH_2)_r-OR^{15}$, en donde r es 3; R^{15} es como se define en la descripción detallada.

5 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-(CH_2)_q-E$ en donde E es $-NR^{16}C(O)-R^{17}$, en donde q, R^{16} y R^{17} son como están definidos en la descripción detallada.

10 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde R^4 es $-(CH_2)_q-E$ en donde E es $-NR^{16}C(O)-R^{17}$, en donde y R^{17} es sustituido opcionalmente alcoxi C_1-C_6 alquil; q y R^{16} son como están definidos en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde G_5 es H.

15 En otra realización, la invención proporciona un uso de un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I) en donde G_1 , G_2 , G_3 , G_4 y G_5 son como están definidos en la descripción detallada, así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición seleccionada de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades del riñón, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan el ojo y/o la lente y/o condiciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cánceres, trastornos alérgicos, traumatismos, choque séptico hemorrágico y anafiláctico, trastornos del sistema gastrointestinal, angiogénesis, condiciones dependientes de la angiogénesis y otras enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

20 En otra realización, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I) en donde G_1 , G_2 , G_3 , G_4 y G_5 son como están definidos en la descripción detallada, así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición seleccionados de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades del riñón, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan el ojo y/o la lente y/o condiciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cánceres, trastornos alérgicos, traumatismos, choque séptico hemorrágico y anafiláctico, trastornos del sistema gastrointestinal, angiogénesis, condiciones dependientes de la angiogénesis y otras enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

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

40 2-((2-clorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-ilbencil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((2-clorofenil)-4-metil-5-[4-[(4-metilpiperazin-1-il) metil] bencil]-1H-pirazolo piridina-3,6(2H [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((2-clorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-feniletil)-1H-pirazolo[4,3-c],5H)-diona;
2-((2-clorofenil)-5-[2-(3-metoxifenil)etil]-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
45 2-((2-clorofenil)-5-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-((2-clorofenil)-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
5-(3-etoxipropil)-4-metil-2-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-((2-clorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((2-fluorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
50 4-metil-5-(3-fenoxibencil)-2-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4,5-dimetil-2-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((3-clorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3, 6(2H,5H)-diona;
N-[2-(2-clorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-(4-fluorofenoxi)acetamida;
2-((2-clorofenil)-4-metil-5-(3-fenoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
55 2-((2-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
5-(3-etoxipropil)-2-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((3-clorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((2-fluorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
60 2-((2-fluorofenil)-4-metil-5-[(6-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((2-fluorofenil)-4-metil-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((3-clorofenil)-4-metil-5-[(6-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona.
3-((4,5-dimetil-3,6-dioxo-1,3,5,6-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)benzonnitrilo;
2-(2-fluorofenil)-4-metil-5-(3-fenoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona
65 2-((3-clorofenil)-4-metil-5-(3-fenoxibencil)-1 H-pirazolo [4, 3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-((2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

- 2-((2-clorofenil)-4-metil-5-[(6-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((3-clorofenil)-4-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((3-clorofenil)-4-metil-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-[2-(2-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
 5 2-((2-clorofenil)-4-metil-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-metil-5-(3-fenoxibencil)-2-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 3-[5-(3-etoxipropil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzonitrilo;
 2-[4-(benciloxi)fenil]-4,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 10 2-[4-(benciloxi)fenil]-4-metil-5-(3-fenoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-[4-(benciloxi)fenil]-5-(3-etoxipropil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 3-[4-metil-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]-benzonitrilo;
 2-((2-clorofenil)-5-(3-hidroxi)propil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-[2-(2-clorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
 15 2-[2-(3-cianofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
 2-[2-(3-clorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
 2-((2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2,4-dimetil-5-(3-fenoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-5-[3-(dietilamino)propil]-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 20 2-((2-clorofenil)-5-(ciclohexilmetil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((3-clorofenil)-5-(3-hidroxi)propil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-4-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-5-(3-fenoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((3-clorofenil)-4-metil-5-(3-morfolin-4-il-3-fenilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 25 2-((3-clorofenil)-4-metil-5-(3-fenilprop-2-in-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((3-clorofenil)-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4,5-dimetil-2-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-fluorofenil)-4-metil-5-(3-morfolin-4-il-3-fenilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 30 2-((2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2,5-diclorofenil)-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2,5-diclorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-[2-(benciloxi)fenil]-5-(3-etoxipropil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2,5-diclorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 35 N-[2-[2-(2,5-diclorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etil]acetamida;
 2-((2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-(metoximetil)-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-5-[2-(dimetilamino)etil]-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-[4-(benciloxi)fenil]-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((3-clorofenil)-4-metil-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 40 2-((3,4-diclorofenil)-4-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5-[2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2-(2,5-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-4-metil-5-(3-fenilprop-2-in-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 N-[3-[5-(3-etoxipropil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]fenil]acetamida;
 45 2-bencil-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-cloro-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((3,4-diclorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 3-[5-(3,5-dimetoxibencil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzonitrilo;
 2-[4-(benciloxi)fenil]-4-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 50 2-((3,4-diclorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 metil [2-(2,5-diclorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]acetato;
 N-[3-[2-(2,3-diclorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]fenil]acetamida;
 2-((2,3-diclorofenil)-4-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 N-[3-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]fenil]acetamida;
 55 5-[2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2-(3,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2,4-dimetil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2,4-dimetil-5-(3-morfolin-4-il-3-fenilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona; y
 N-[3-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]fenil]acetamida
- 60 Los compuestos de la presente invención incluyen en especial aquellos seleccionados del grupo siguiente:
- 2-((3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2,4-dimetil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
 2-((3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 65 2-((3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

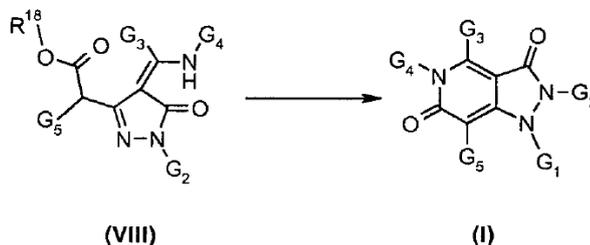
- 5-[2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-[4-(benciloxi)fenil]-4-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2,3-diclorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 5 N-(3-[[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5h-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il]metil]fenil)acetamida;
 5-[2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 N-(3-[[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5h-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il]metil]fenil)acetamida;
 2-((2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 3-[4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-3,6-dioxo-1,3,5,6-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzocitrilo;
 10 N-{2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5h-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il]etil}-4-fluorobenzamida;
 N-{2-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5h-pirazolo [4,3-c] piridin-5-il]etil}-4-fluorobenzamida;
 2-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5h-pirazolo[4,3-c] piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
 15 N-(2-{2-[4-(benciloxi)fenil]-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5h-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etil}-4-fluorobenzamida;
 2-((3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 N-(3-[4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-3,6-dioxo-1,3,5,6-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]fenil)acetamida;
 2-((4-clorofenil)-4-metil-5-(3-fenoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c] piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
 20 2-[4-butil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c] piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
 2-[2-(2,3-diclorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c] piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
 2-[2,4-bis(3-clorofenil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
 25 4-((3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-[4-(3-clorofenil)-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
 N-(3-[[4-(3-clorofenil)-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]fenil)acetamida;
 2,4-bis(3-clorofenil)-5-(3-hidroxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 30 4-((3-clorofenil)-2-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-((4-clorofenil)-2-metil-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 N-(3-[4-(3-clorofenil)-5-(3-Hidroxipropil)-3,6-dioxo-1,3,5,6-Tetrahidro-2H-pirazolo-clorofenil]-2-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-[4-(4-clorofenil)-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
 35 4-((3 [4,3-c]piridin-2-il]fenil)acetamida;4-((3-clorofenil)-2-metil-5-[3-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c] [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-((3-clorofenil)-2-metil-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-((3-clorofenil)-2-metil-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-4-metil-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 40 4-((4-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-((4-clorofenil)-2-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 N-(3-[[4-(4-clorofenil)-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5h-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]fenil)acetamida
 4-((4-clorofenil)-2-metil-5-[3-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-((4-clorofenil)-2-metil-5-[(6-morfolin-4-ilpiridin-2-il]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 45 N-{2-[4-(4-clorofenil)-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5h-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]} acetamida;
 4-((4-clorofenil)-5-[3-(dimetilamino)bencil]-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-((4-clorofenil)-2-metil-5-[(6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il]metil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-((4-clorofenil)-2-metil-5-[(6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il]metil]-1H-pirazolo[4,3-c],6(2H,5H)-diona;
 50 2-((2-clorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-4-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-[3-(dimetilamino)propil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-4-[3-(dimetilamino)fenil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-5-metil-4-(3-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 55 2-((2-clorofenil)-4-[1-(3,4-difluorofenoxi)etil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-[1-(benciloxi)etil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 y
 4-[3-(dimetilamino)fenil]-2-(2-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona.

60 Está descrito un intermediario de la Fórmula (VIII), que está seleccionado del grupo que consiste de:

metil [(4E)-1-(2-clorofenil)-4-(1-[[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]amino]etilideno)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato;
 y (metil 4E)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(2-metoxi-1-[[2-(morfolin-4-il).metil [bencil]amino]etilideno)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato

65

En otra realización, la invención proporciona un método para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) que comprende el paso de la ciclización de un compuesto de la Fórmula (VIII) en presencia de una base:



5 en donde G_1 es H; G_2 , G_3 , G_4 y G_5 tal como están definidos en la descripción detallada; R^{18} es un C_1 - C_6 alquil tal como metil, etil, propil, isopropil o butil.

10 En una realización particular, se contemplan los compuestos de la invención para el uso en el tratamiento de un tejido de tumor de un paciente con un tumor, un tumor sólido, una metástasis, un cáncer, un melanoma, un cáncer de piel, un cáncer de mama, un hemangioma o un angiofibroma y el cáncer similar y la angiogénesis para ser inhibida es angiogénesis del tejido del tumor en donde existe neo vascularización de un tejido de tumor. Los tejidos del tumor sólido típicos tratables mediante los presentes compuestos y métodos incluyen, pero no se limitan a, los tumores de la piel, el melanoma, pulmón, páncreas, mama, colon, laríngeal, ovárico, próstata, colorrectal, cabeza, cuello, testicular, linfóide, médula, hueso, sarcoma renal, glándulas sudoríparas y los tejidos similares. Otros ejemplos de cánceres tratados son los glioblastomas.

15 En otra realización particular, se contemplan los compuestos de la invención para el uso en el tratamiento de un tejido inflamado y para inhibir la angiogénesis es angiogénesis de tejido inflamado donde hay neovascularización del tejido inflamado. En este caso, el compuesto y el método de acuerdo con la invención contemplan la inhibición de la angiogénesis en tejidos artríticos, tales como en un paciente con reumatismo articular crónico, en tejidos inflamados inmunes o no inmunes, en tejido psoriásico y los similares.

20 En unas realizaciones, la invención contempla un compuesto de la Fórmula (I) para su uso en la inhibición de la angiogénesis en un tejido. El grado de la angiogénesis en un tejido y por lo tanto el grado de inhibición obtenido por mediante los métodos presentes, puede ser evaluado por una variedad de métodos, tales como los que se describen en este documento.

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

30 Los compuestos de la invención han sido nombrados de acuerdo con las normas del IUPAC utilizadas en el programa de ACD/Name (versión de producto 10.01).

35 Los compuestos de acuerdo con la presente invención comprenden un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas activas ópticamente tales como los enantiómeros y diastereoisómeros y sus formas racémicas, así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los derivados ejemplificados en esta invención pueden ser preparados a partir de materias primas inmediatamente disponibles utilizando los siguientes métodos generales y procedimientos. Será apreciado que donde sean dadas condiciones experimentales típicas o preferentes (es decir, temperatura de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes etc.) otras condiciones experimentales también pueden ser utilizadas a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de la reacción pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por la persona experta en la Técnica, utilizando procedimientos rutinarios de optimización.

40 La invención presente no está limitado en su alcance por las realizaciones específicas descritos en este documento, que se ha intentado que sean simplemente ilustraciones de los aspectos individuales de la invención.

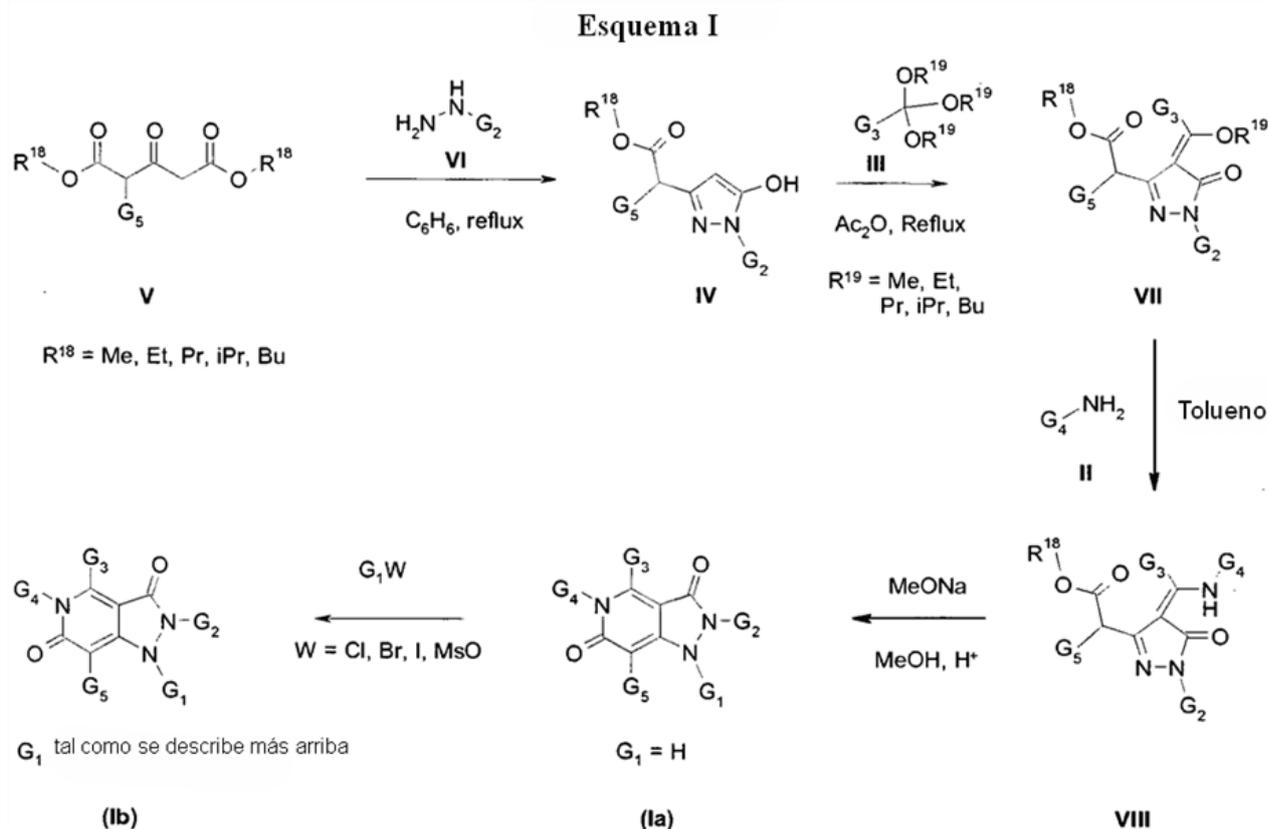
45 Habiendo sido descrita la invención, los siguientes ejemplos se presentan a modo de ilustración y no de limitación.

50 **La síntesis de los compuestos de la invención:**

Los derivados noveles de acuerdo con la Fórmula (I) se pueden preparar desde materiales de partida disponible usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Será apreciado que donde sean dadas condiciones experimentales típicas o preferentes (es decir, temperatura de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes etc.) otras condiciones experimentales también pueden ser utilizadas a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de la reacción pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero tales

condiciones pueden ser determinadas por la persona experta en la Técnica, utilizando procedimientos rutinarios de optimización.

5 El enfoque general de la síntesis para la obtención de los compuestos de la Fórmula (I) se representa en el Esquema 1.



10 Los derivados de piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I), en donde los sustituyentes G_1, G_2, G_3, G_4 y G_5 son como están definidos más arriba, se pueden preparar en cuatro o cinco pasos químicos, desde hecho a la medida o derivados de hidrazina sustituida comercialmente disponibles de acuerdo con la Fórmula (VI), derivados dicarboxilato acetona de acuerdo con la Fórmula (V), derivados de amina primaria de acuerdo con la Fórmula (II) y derivados de trialquil orto ester de acuerdo con la Fórmula (III), siguiendo el protocolo de síntesis tal como se indica en el Esquema 1 de más arriba. En un método más específico, una derivado de la hidracina de acuerdo con la

15 Formula (VI) en donde G_2 está definido como más arriba es reaccionado con un derivado de dicarboxilato acetona de acuerdo con la Fórmula (V) en donde G_5 y R^{18} están definidos como más arriba como condiciones convenientes por encima, en condiciones neutrales y bajo reflujo en unos solventes convenientes tales como benceno, tolueno u otros solventes no reactivos con el tiempo dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VI) para dar el derivado correspondiente 4-sustituido 2-hidroxilo pirazol de acuerdo con la Fórmula (IV). Los

20 compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (IV) son reaccionados además con derivados ester orto trialquil de acuerdo con la Fórmula (III) en donde G_3 y R^{19} son como están definidos más arriba, con el fin de permitir la formación de un intermedio de Fórmula (VII) en presencia de ácido acético y bajo condiciones de reflujo. Los compuestos intermedios de Fórmula (VII) son tratados además con derivados de amina primaria de acuerdo con la Fórmula (II) en donde G_4 está definido como más arriba, en solventes tales como tolueno o benceno bajo

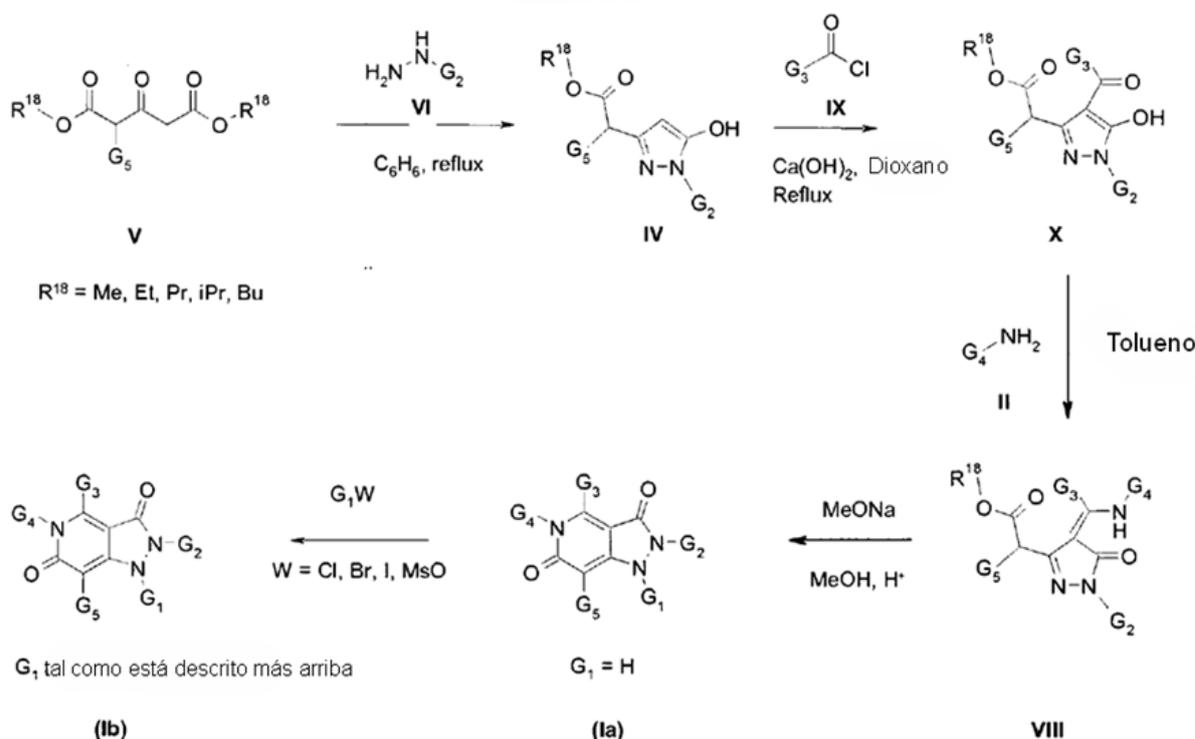
25 condiciones de reflujo, con el fin de obtener los compuestos intermedios de la Fórmula (VIII). Los derivados de pirazolo de acuerdo con la Fórmula (Ia), es decir de la Fórmula (I) en donde G_1 es H, son aislados después de la ciclización de los compuestos intermedios de la Fórmula (VIII), preferiblemente solventes próticos en presencia de base tal como el metanolato de sodio, isopropanolato de sodio o los similares, usando condiciones estándar de reflujo bien conocidas por la persona experta en la Técnica tal como se muestra en el Esquema 1.

30 Esta reacción puede ser realizada en solventes tales como el metanol, el etanol, el isopropanol u otro disolventes no reactivos a temperatura ambiente a lo largo de un tiempo dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VIII), pero que usualmente requiere la necesidad de calentamiento térmico tradicional o métodos de microondas, utilizando las condiciones estándares bien conocidas por persona experta en

35 la Técnica tal y como se muestra en el Esquema 1, de más arriba. En un paso subsecuente, los derivados de piridina pirazolo de la Formula (Ia) fueron tratados con un agente alquilante como cloruros de alquil, bromuros,

5 yoduros o mesilatos, en donde G_1 está definido como más arriba, en presencia de una base adecuada, por ejemplo Trietilamina, hidruro de sodio o carbonato de potasio como una base en un solvente adecuado, por ejemplo, N, N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, mediante el método térmico tradicional o utilizando tecnología de microondas. Alternativamente, los derivados de piridina pirazolo de la Fórmula (Ia) fueron tratados con anhídridos, cloruros de acilo, o ácidos carboxílicos en presencia de un reactivos de acoplamiento, en donde G_1 está definido como más arriba, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, Trietilamina, hidruro de sodio o carbonato de potasio como una base en un solvente adecuado, por ejemplo, N, N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, mediante el método térmico tradicional o utilizando tecnología de microondas. Siguiendo este proceso son aislados los derivados de piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (Ib), utilizando las condiciones estándares bien conocidas por la persona experta en la Técnica tal como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 2

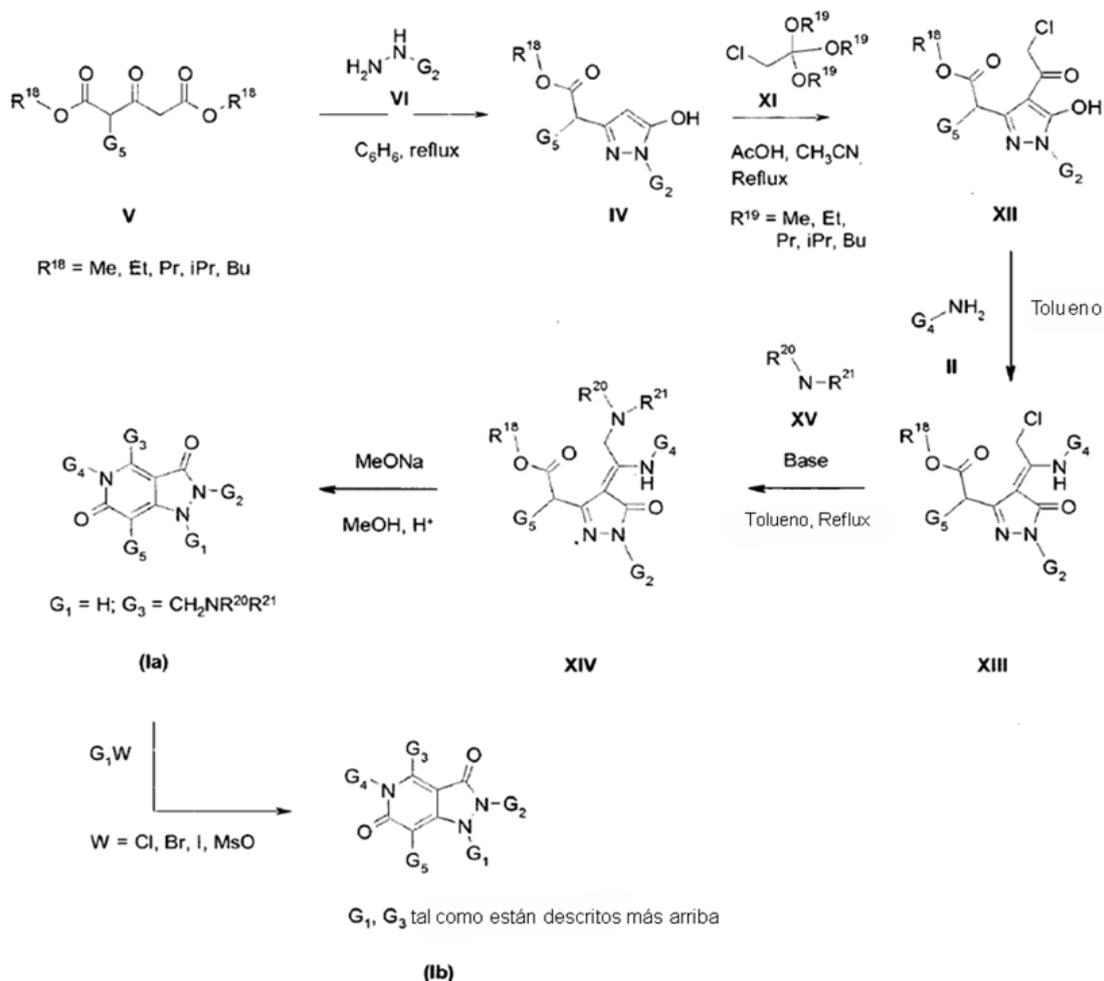


15 Los derivados de piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I), en donde los sustituyentes G_1, G_2, G_3, G_4 y G_5 son como están definidos más arriba, se pueden preparar en cuatro o cinco pasos químicos, desde hecho a la medida o derivados de la hidrazina sustituida disponibles comercialmente de acuerdo con la Fórmula (VI), derivados de dicarboxilato acetona de acuerdo con la Fórmula (V), derivados de amina primaria de acuerdo con la Fórmula (II) y derivados de cloruro de acilo de acuerdo con la Fórmula (IX), siguiendo el protocolo de síntesis destacado tal como está indicado en el Esquema 2 de más arriba. En un método más específico, un derivado de la hidracina de acuerdo con la Fórmula (VI) en donde G_2 está definido como más arriba se reaccionó con un derivado de dicarboxilato acetona de acuerdo con Fórmula (V) en donde G_5 y R^{18} están definidos como más arriba, en condiciones neutrales y bajo reflujo en unos solventes convenientes tales como benceno, tolueno y otros solventes no reactivos a lo largo del tiempo dependiendo de la reactividad intrínseca de compuestos de acuerdo con la Fórmula (VI) para dar los correspondientes derivados 4-sustituido 2-hidroxilo pirazol de acuerdo con la Fórmula (IV). Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (IV) son reaccionaron además con derivados de cloruro de acilo de acuerdo con la Fórmula (IX) en donde G_3 está definido como más arriba, para permitir la formación de un intermedio de la Fórmula (X) en presencia de hidróxido de calcio y bajo condiciones de reflujo. Los compuestos intermedios de la Fórmula (X) son además reaccionados con derivados de la amina primaria de acuerdo con la Fórmula (II) en donde G_4 está definido como más arriba, en solventes tales como el tolueno o el benceno bajo condiciones de reflujo, con el fin de 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 donde 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 el metanolato de sodio, el isopropanolato de sodio o los similares, utilizando condiciones de reflujo estándar bien conocidas por la persona experta en la Técnica como se muestra en el Esquema 2.

35

Esta reacción puede ser realizada en solventes tales como el metanol, el etanol, el isopropanol u otro disolventes no reactivos a temperatura ambiente a lo largo de un tiempo dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VIII), pero que usualmente requiere la necesidad de calentamiento térmico tradicional o métodos de microondas, utilizando las condiciones estándares bien conocidas por persona experta en la Técnica tal y como se muestra en el Esquema 2, de más arriba. En un paso subsecuente, los derivados de piridina pirazolo de la Fórmula (Ia) fueron tratados con un agente alquilante tal como cloruros, bromuros, yoduros o mesilatos de alquil, en donde G1 está definido como más arriba, en presencia de una base adecuada, por ejemplo Trietilamina, hidruro de sodio o carbonato de potasio como base en un solvente adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, mediante el método térmico tradicional o mediante tecnología de microondas. Como alternativa, los derivados de piridina pirazolo de la Fórmula (Ia) fueron tratados con anhídridos, cloruros de acilo, o ácidos carboxílicos in presencia de un reactivo de acoplamiento, en donde G1 está definido como más arriba, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, Trietilamina, acetato de sodio en un solvente adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, diclorometano por método térmico tradicional o usando tecnología de microondas. Siguiendo este proceso los derivados de piridina pirazolo de acuerdo con la Formula (Ib) son aislados, utilizando condiciones estándar bien conocidas por la persona experta en la Técnica tal como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 3



Los derivados de piridina Pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I), mediante el cual los sustituyentes G₁, G₂, G₃, G₄ y G₅ son tal y como están definidos más arriba, pueden ser preparados en cinco o seis pasos químicos, desde hechos a medida o comercialmente disponible derivados de la hidracina sustituidos, de acuerdo con la Fórmula (VI), derivados de dicarboxilato acetona de acuerdo con la Fórmula (V), derivados de amina primaria de acuerdo con la Fórmula (II), derivados del ester orto trialquil de acuerdo con la Fórmula (XI) y derivados de amina secundaria de acuerdo con la Fórmula (XV), siguiendo la síntesis tal como se indica en el Esquema 3 de más arriba. En un método más específico, un derivado de la hidracina de acuerdo con la Fórmula (VI) en donde G₂ se define como más arriba se reaccionó con un derivado de dicarboxilato de acetona de acuerdo con la Fórmula (V) en donde G₅ y R¹⁸ se definen como más arriba, en condiciones neutrales y bajo reflujo en un solvente adecuado tal como benceno, tolueno y otros solventes no reactivos a lo largo del tiempo que depende de la reactividad intrínseca de los

compuestos de acuerdo con la Fórmula (VI) para dar los correspondientes derivados 4-sustituido 2-hidroxil pirazol de acuerdo con la Fórmula (IV). Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (IV) son además reaccionados con un derivado ester orto trialquil de acuerdo con la Fórmula (XI), en el cual R¹⁹ se define como más arriba, para permitir la formación de un intermedio de la Fórmula (XII) en presencia de ácido acético y bajo condiciones de reflujo. Los compuestos intermedios de la Fórmula (XII) son además tratados con los derivados de la amina primaria de acuerdo con la Fórmula (II) en donde G₄ está definido como más arriba, en solventes tales como tolueno o benceno a temperatura ambiente para obtener los compuestos intermedios de la Fórmula (XIII). Los compuestos intermedios de la Fórmula (XIII) son tratados además con derivados de amina secundaria de acuerdo con la Fórmula (XV) en donde G₃ está definido como más arriba, en disolventes como tolueno o benceno a temperatura ambiente para obtener los compuestos intermedios de la Fórmula (XIV). Los derivados de pirazolo de acuerdo con la Fórmula (Ia), es decir, de la Fórmula (I) en donde G₁ es H, son aislados después de la ciclización de los compuestos intermedios de la Fórmula (XIV), preferiblemente en solventes próticos en presencia de base tales como metanolato de sodio, isopropanolato de sodio o los similares, usando las condiciones estándar de reflujo bien conocidas por las personas con habilidad en la Técnica tal como se muestra en el Esquema 3.

Esta reacción puede ser realizada en solventes tales como el metanol, el etanol, el isopropanol u otro disolventes no reactivos a temperatura ambiente a lo largo de un tiempo dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VIII), pero que usualmente requiere la necesidad de calentamiento térmico tradicional o métodos de microondas, utilizando las condiciones estándares bien conocidas por persona experta en la Técnica tal y como se muestra en el Esquema 3, de más arriba. En un paso subsecuente, los derivados de piridina pirazolo de la Fórmula (Ia) fueron tratados con un agente alquilante tal como cloruros, bromuros, yoduros o mesilato de alquil, en donde G₁ está definido como más arriba, en presencia de una base adecuada, por ejemplo Trietilamina, hidruro de sodio o carbonato de potasio como una base en un adecuado solvente, por ejemplo, N, N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, mediante método térmico tradicional o mediante tecnología de microondas. Como alternativa, los derivados de piridina pirazolo de la Fórmula (Ia) fueron tratados con anhídridos, cloruros de acilo o ácidos carboxílicos en presencia de un reactivo de acoplamiento, en donde G₁ está definido como más arriba, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, Trietilamina, acetato de sodio en un solvente adecuado, por ejemplo, N, N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, diclorometano mediante método térmico tradicional o usando tecnología de microondas. Siguiendo este proceso son aislados los derivados de piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (Ib), usando condiciones estándar bien conocidas por la persona experta en la Técnica tal como se muestra en el Esquema 3.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:

A (Angstrom), **Ac₂O** (anhídrido acético), **eq.** (equivalente), **min** (minuto), **h** (hora), **g** (gramo), **MHz** (megahercio), **mL** (mililitro), **mm** (milímetro), **mmol** (milimol), **mM** (milimolar), **ng** (nanogramo), **nm** (nanómetro), **ta** (temperatura ambiente), **BLM** (Bleomicina), **ASB** (albúmina de suero bovino), **DCF** (2,7-diclorodihidrofluoresceína), **DCM** (diclorometano), **DIPEA** (di-isopropil etilamina), **DMSO** (dimetil sulfóxido), **DMF** (N, N-Dimetilformamida), **DAPI** (4,6 Diamidino-2-fenilindol), **DPI** (Difenil-iodonio), **cHex** (ciclohexano), **EDTA** (ácido etilendiaminotetraacético), **FCE** (Factor de crecimiento epidérmico), **EtOAc** (acetato de etilo), **FC** (cromatografía Flash en gel de sílice), **HBSS** (solución salina tamponada con Hank), **CLAE** (cromatografía líquida de alto rendimiento), **H₂DCF-DA** (2'-diclorodihidrofluoresceína diacetato), **MEM** (2-metoxietoximetil), **EM** (espectrometría de masas), **NADPH** (Nicotinamida adenina dinucleotido difosfato de forma reducida), **NAT** (nitroazul de tetrazolio), **RMN** (resonancia magnética nuclear), **PBS** (fosfato tampón salino), **PetEter** (Petróleo éter), **TEA** (trietil amina), **TFA** (ácido trifluoroacético), **TGF-β** (Factor de crecimiento tumoral beta), **THF** (tetrahidrofurano), **tBuOK** (tert-butóxido de potasio), **ROS** (especies reactivas del oxígeno), **SOD** (superóxido dismutasa), **SPA** (Ensayo de proximidad de centelleo), **CCF** (cromatografía en capa fina), **UV** (ultravioleta).

Si el anterior conjunto de métodos generales de síntesis no es aplicable a la obtención de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y/o los intermedios necesarios para la síntesis de los compuestos de Fórmula (I), deben utilizarse métodos adecuados de preparación conocidos por una persona experta en la Técnica. En general, las vías de síntesis para cualquier compuesto individual de la Fórmula (I) dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula y sobre la disponibilidad inmediata de los intermedios necesarios; de nuevo este tipo de factores serán apreciados por quienes de ordinario tienen habilidad en la Técnica. Para todos los métodos de protección y desprotección, véase Philip J. Kocienski, en "protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005 y Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 4ª edición 2006.

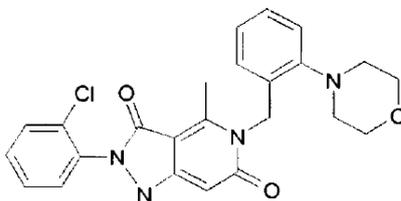
Los compuestos de esta invención pueden ser aislados en asociación con moléculas solventes por cristalización desde la evaporación de un solvente apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), que contienen un centro básico, se pueden preparar de manera convencional. Por ejemplo, una solución de base libre puede ser tratada con un ácido adecuado, ya sea solo o en una solución adecuada y la sal resultante aislada bien por filtración o por la evaporación bajo vacío del solvente de la reacción. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden ser obtenidas en una 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 usando técnicas de resinas de intercambio iónico.

En lo que sigue a continuación la presente invención será ilustrada por medio de algunos ejemplos, que no debe ser vistos como limitantes del alcance de la invención.

Los datos proporcionados CLAE, RMN y EM en los ejemplos descritos a continuación se obtienen como sigue:
 5 CLAE: columna Water Symmetry C8 50 x 4.6 mm, Condiciones: MeCN/H₂O, de 5 a 100% (8 min), máximo grupo 230-400 nm; Espectrometría de masas: PE-SCIEX API 150 EX (APCI y ESI), espectros de LC/EM: Waters ZMD (ES); ¹H-RMN: Bruker DPX-300 MHz.

Las purificaciones CLAE preparativas se realizan con sistema CLAE Waters Prep LC 4000 equipado con columnas
 10 Prep Nova-Pak[®]HR C186 μm 60Å, 40 x 30 mm (hasta 100 mg) o con XTerra[®] Prep EM C8, 10 mm, 50x300mm (hasta 1 g). Todas las purificaciones son realizadas con un gradiente de MeCN/H₂O 0,09% TFA; Detección UV a 254 nm y 220nm; caudal 20 mL/min (hasta 50 mg). El análisis CCF se realiza en placas de Merck Pre-Coated 60 F₂₅₄. Las purificaciones mediante la cromatografía flash son realizadas con apoyo de SiO₂, usando ciclohexano/EtOAc o mezclas de DCM/MeOH como eluyentes.

15 **Ejemplo 1: Formación de 2-(2-clorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-ilbencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (1) (Compuesto Ia, Esquema 1)**



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

A una suspensión de 2-clorofenilhidracina (1,82 g, 10,16 mmol, 1 equiv.) en tolueno anhidro (50 ml) fueron añadidas sucesivamente diisopropiletilamina (2,1 ml, 12,19 mmol, 1.2 equiv.) y dimetil 3-oxopentanoato (1,77 g, 10,16 mmol, 1 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 130-140 ° C usando un aparato Dean-Stark (algún tolueno húmedo fue permitido para la destilación). Después de 2 h, el intermedio hidrazona fue formado limpiamente. Entonces fue agregada diisopropiletilamina adicional (2,1 ml, 12,19 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla resultante calentada a 140 ° C durante 46 h usando un sistema Dean-Stark. La mayoría de la restante hidrazona pudo ser eliminada por lavados de la mezcla cruda con tolueno. El aceite marrón resultante fue purificado por cromatografía flash sobre SiO₂. Se obtuvo 1,65 g de metil [1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il]acetato puro como un sólido amarillento. El rendimiento fue del 61% de. EM (ESI⁺): 267,8; EM (ESI⁻): 265,6.

35 **b) metil[(4E)-1-(2-clorofenil)-4-(1-etoxietilideno)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de la Fórmula (VII), Esquema 1).**

La mezcla del anteriormente obtenido metil [1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il] acetato (Compuesto de la Fórmula (IV), 1,00 g), ácido acético glacial (21 ml, 0,1 equiv.) y 1,1,1-trietoxietano (2,00 ml) fue calentada a 60 ° C durante 1h 15. La solución roja resultante fue concentrada *in vacuo* para conseguir un jarabe rojo que fue lavado con ciclohexano y entonces secado *in vacuo*. Debido a su relativa inestabilidad, no fue realizada adicional de metil [(4E)-1-(2-clorofenil)-4-(1-etoxietilideno)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato. (El rendimiento cuantitativo fue 1,26 g.). EM (ESI⁺): 336,8; EM (ESI⁻): 334,6.

45 **c) metil[(4E)-1-(2-clorofenil)-4-(1-[[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]amino]etilideno)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de la Fórmula (VIII), Esquema 1).**

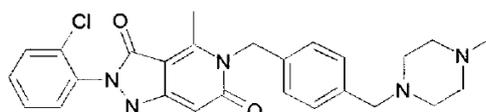
La mezcla del anteriormente obtenido metil [(4E)-1-(2-clorofenil)-4-(1-etoxietilideno)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de la Fórmula (VII), 1,26 g) y 1-[2-(morfolin-4-ilmetil) fenil] metanamina (0,344 mg) se agitó a temperatura ambiente en tolueno (25 mL) durante 0,5 h. El solvente fue retirado *in vacuo*. El residuo resultante fue disuelto en un mínimo de CH₂Cl₂ y añadido gota a gota una solución agitada de 200 mL de ciclohexano resultando en la formación de un precipitado marrón que fue filtrado. Este precipitado fue demostrado que era metil[(4E)-1-(2-clorofenil)-4-(1-[[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]amino]etilideno)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato puro (1,59 g). El rendimiento fue del 88%. EM (ESI⁺): 497,9; EM (ESI⁻): 495,7.

55 **d) 2-(2-clorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-ilbencil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6 (2 H, 5 H)-diona (Compuesto de la Fórmula (Ia), Esquema 1)**

Una solución isopropanólica de *i*-PrONa, obtenido mediante la disolución de sodio (0,082 g, 3,57 mmol, 1 equiv) en *i*-PrOH (75 ml), fue tratada con metil [(4E)-1-(2-clorofenil)-4-(1-[[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]amino]etilideno)-5-oxo-4, 5-

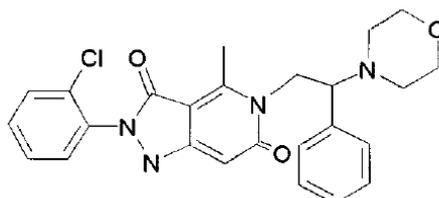
dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de la Fórmula (VIII)) (1,59 g, 3,2 mmol, 1 equiv.). La mezcla de la reacción fue tratada por reflujo por 1 h, luego enfriada y neutralizada a pH 7 por adición de 0,56 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico al 20%. Fueron retirados 50 mL de *i*-PrOH *in vacuo* y se agregaron 25 ml de H₂O antes de colocar el frasco en el refrigerador durante la noche. El precipitado blanco formado fue filtrado, lavado con agua (2 x 5 ml), luego con ciclohexano y secado *in vacuo*. Fueron obtenidos 0,93 g de producto 2-(2-clorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-ilbencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona puro. El rendimiento fue del 80%. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 2,67 (s, 3H), 3,00 (t, *J* 4,1 Hz, 4H), 3,91 (t, *J* 4,1 Hz, 4H), 5,56 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,89 (dd, *J* 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,06 (td, *J* 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,29 (td, *J* 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 2H). EM (ESI⁺): 452,3; EM (ESI⁻): 450,4.

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



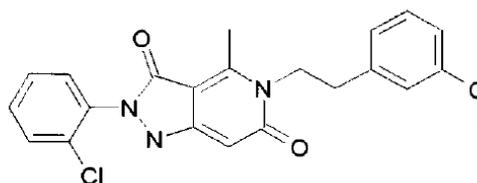
Seguendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il) metil] fenil} metanamina, el compuesto de título (2) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 30% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 479,1; EM (ESI⁻): 477,2.

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



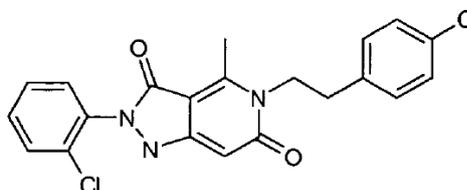
Seguendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 2-morfolin-4-il-2-feniletanamina, el compuesto de título (3) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 37% (98% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 466,5; EM (ESI⁻): 464,2.

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



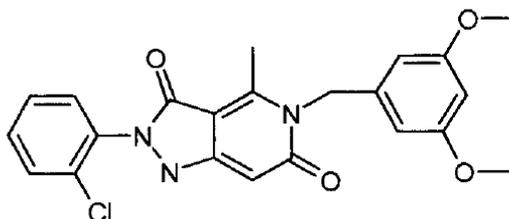
[0244] Seguendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 2-(3-metoxifenil) etanamina, el compuesto de título (4) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 38% (98% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 410,9; EM (ESI⁻): 408,8.

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



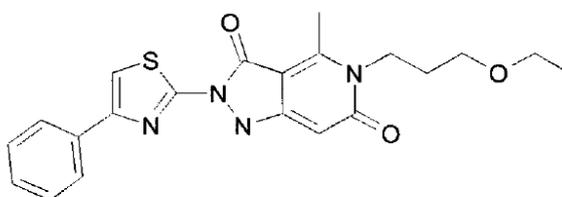
Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 4-(2-aminoetil) fenol, el compuesto de título (5) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 39% (98% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 396,5; EM (ESI⁻): 394,8.

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



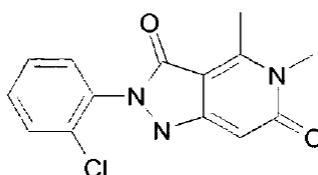
10 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 1-(3, 5-dimetoxifenil) metanamina, el compuesto de título (6) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 34% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 426,9; EM (ESI⁻): 424,8.

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



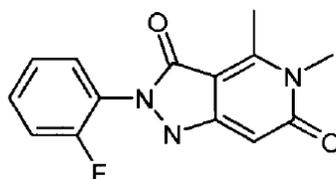
15 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-hidrazino-4-fenil-1,3-tiazol, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 3-etoxipropan-1-amina, el compuesto de título (7) fue aislado como sólido amarillento de rendimiento 37% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 411,5; EM (ESI⁻): 409,2.

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

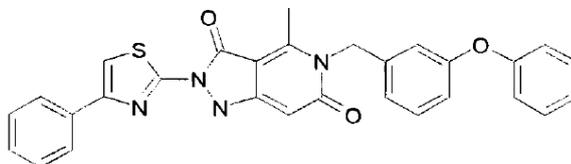


25 **[0252]** Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y la metilamina, el compuesto de título (8) fue aislado como un sólido blanco de rendimiento 34% (96% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 290,5; EM (ESI⁻): 288,2.

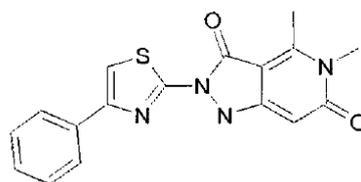
30 **Ejemplo 9: Formación de 2-(2-fluorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona (9) (Compuesto la, Esquema 1)**



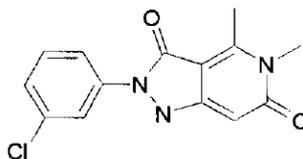
Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-fluorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y metilamina, el compuesto de título (9) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 41 % (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 274,8; EM (ESI⁻): 272,6.

Ejemplo 10: Formación de 4-metil-5-(3-fenoxibencil)-2-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-1 H-pirazolo [4, 3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona (10) (Compuesto la, Esquema 1)

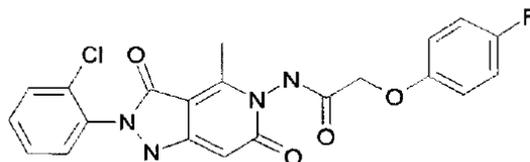
5 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-hidrazino-4-fenil-1,3-tiazol, dimetil3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-(3-fenoxifenil) metanamina, el compuesto de título (10) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 49% (98% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 507,7; EM (ESI⁻): 505,6.

Ejemplo 11: Formación de 4,5-dimetil-2-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (11) (Compuesto la, Esquema 1)

15 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-hidrazino-4-fenil-1,3-tiazole, metilamina, 1,1,1-trietoxietano y dimetil3-oxopentanodioato, el compuesto de título (11) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 38% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 339,4; EM (ESI⁻): 337,8.

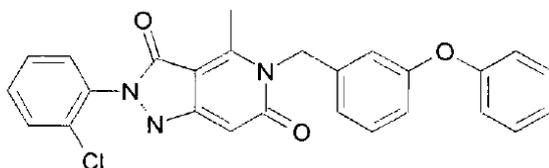
Ejemplo 12: Formación de 2-(3-clorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona (12) (Compuesto la, Esquema 1)

20 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 3-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y metilamina, el compuesto de título (12) fue aislado como un sólido blanco de rendimiento 30% (98% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 290,8; EM (ESI⁻): 288,7.

Ejemplo 13: Formación de N-[2-(2-clorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetra hidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-(4-fluorofenoxi)acetamida (13) (Compuesto la, Esquema 1)

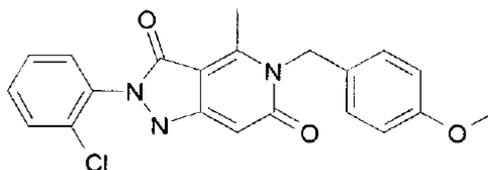
25 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 2-(4-fluorofenoxi) acetohidracida, el compuesto de título (13) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 32% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 443,8; EM (ESI⁻): 441,7.

Ejemplo 14: Formación de 2-(2-clorofenil)-4-metil-5-(3-fenoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (14) (Compuesto la, Esquema 1)



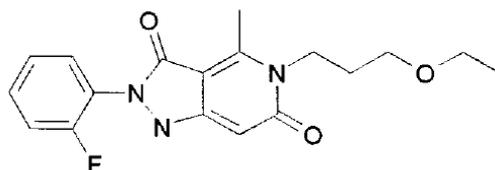
5 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-(3-fenoxifenil) metanamina, el compuesto de título (14) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 30% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 460,9; EM (ESI⁻): 458,8.

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



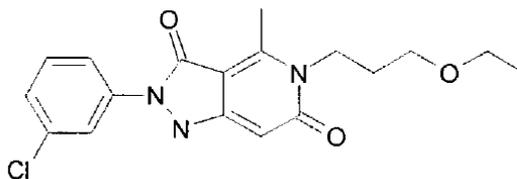
10 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-(4-Metoxifenil) metanamina, el compuesto de título (15) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 30% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 396,8; EM (ESI⁻): 394,7.

Ejemplo 16: Formación de 5-(3-etoxipronil)-2-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (16) (Compuesto la, Esquema 1)



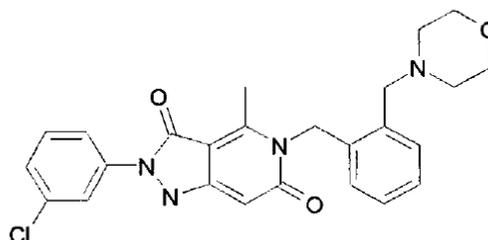
15 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-fluorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 3-etoxipropan-1-amina, el compuesto de título (16) fue aislado como un sólido blanco de rendimiento 47% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 346,5; EM (ESI⁻): 344,3.

20 **Ejemplo 17: Formación de 2-(3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (17) (Compuesto la, Esquema 1)**



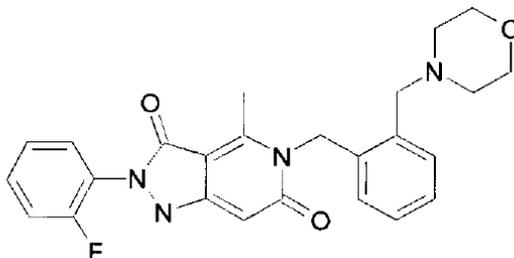
25 [0270] Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 3-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 3-etoxipropan-1-amina, el compuesto de título (17) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 39% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 362,8; EM (ESI⁻): 360,9.

Ejemplo 18: Formación de 2-(3-clorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil) bencil]-1H-pirazolo [4, 3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona (18) (Compuesto la, Esquema 1)



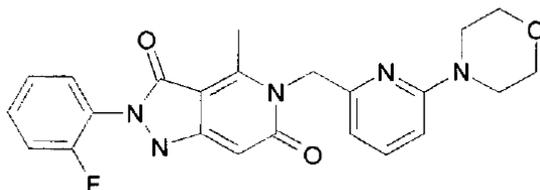
5 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 3-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 1-[2-(morfolin-4-ilmetil) fenil] metanamina, el compuesto de título (18) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 33% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 466,6; EM (ESI⁻): 464,6.

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



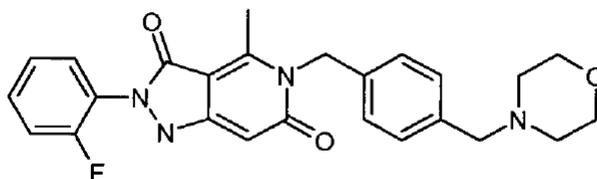
10 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-fluorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 1-[2-(morfolin-4-ilmetil) fenil] metanamina, el compuesto de título (19) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 33% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 449,5; EM (ESI⁻): 447,7.

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



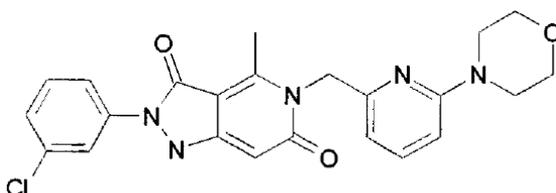
20 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-fluorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 1-(6-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metanamina, fue aislado el compuesto de título (20) como un sólido amarillento de rendimiento 37% (95% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 436,5; EM (ESI⁻): 434,6.

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



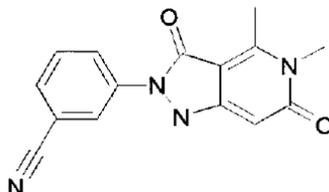
25 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-fluorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 1-[4-(morfolin-4-ilmetil) fenil] metanamina, el compuesto de título (21) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 28% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 449,6; EM (ESI⁻): 447,5.

30 **Ejemplo 22: Formación de 2-(3-clorofenil)-4-metil-5-[(6-morfolin-4-fyridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,6(2H,5H)-diona (22) (Compuesto la, Esquema 1)**



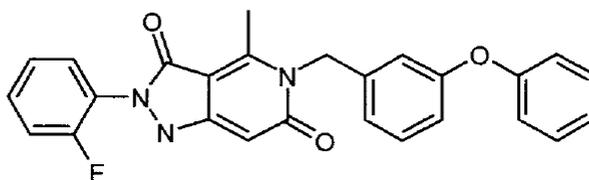
5 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 3-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 1-(6-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metanamina, el compuesto de título (22) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 47% (98% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 452,9; EM (ESI⁻): 450,8.

10 **Ejemplo 23: Formación de 3-(4,5-dimetil-3,6-dioxo-1,3,5,6-tetrahidro-2H-pirazolo [4,3-c]piridin-2-il)benzonitrilo (23) (Compuesto la, Esquema 1)**



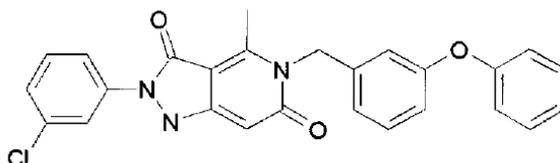
10 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 3-hidrazinbenzonitrilo, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y metilamina, el compuesto de título (23) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 54% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 281,4; EM (ESI⁻): 279,2.

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



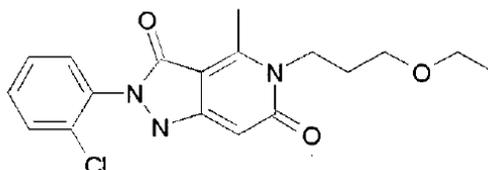
15 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-fluorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 1-(3-fenoxifenil) metanamina, el compuesto de título (24) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 59% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 442,5; EM (ESI⁻): 440,2.

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



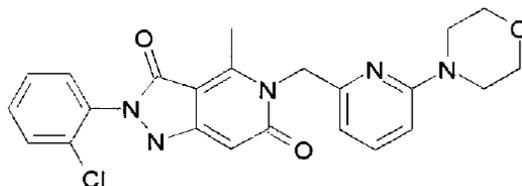
25 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 3-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 1-(3-fenoxifenil) metanamina, el compuesto de título (25) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 52% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 458,7; EM (ESI⁻): 456,5.

30 **Ejemplo 26: Formación de 2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (26) (Compuesto la, Esquema 1)**



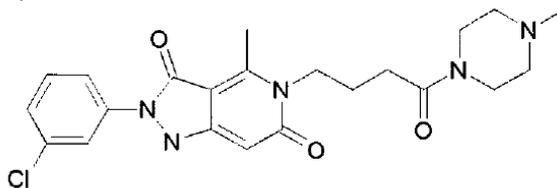
30 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 3-etoxipropan-1-amina, el compuesto de título (26) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 45% (96% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 362,4; EM (ESI⁻): 360,4.

35 **Ejemplo 27: Formación de 2-(2-clorofenil)-4-metil-5-[(6-morfolin-4-ilpiridin-2-yl)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (27) (Compuesto la, Esquema 1)**



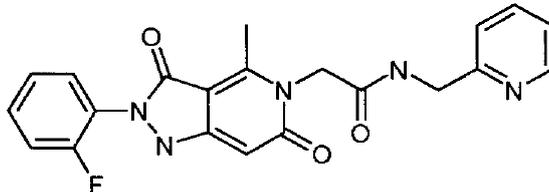
5 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-(6-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metanamina, el título de compuesto (27) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 40% (96% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 452,3; EM (ESI⁻): 451,4.

Ejemplo 28: Formación de 2-(3-clorofenil)-4-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (28) (Compuesto la, Esquema 1)



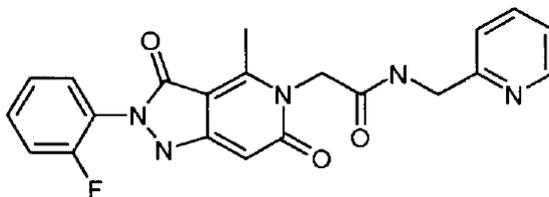
10 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 3-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutan-1-amina, el compuesto de título (28) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 50% (95% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 444,8; EM (ESI⁻): 441,7.

15 **Ejemplo 29: Formación de 2-(3-clorofenil)-4-metil-5-[4-(morfolin-4-ilmetil) bencil]-1 H-pirazolo [4, 3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona (29) (Compuesto la, Esquema 1)**



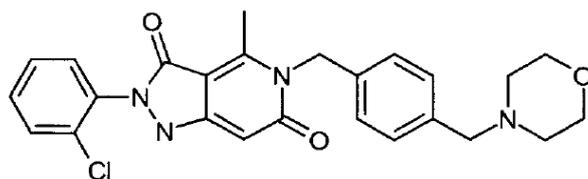
20 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 3-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-[4-(morfolin-4-ilmetil) fenil] metanamina, el compuesto de título (29) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 56% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 466,8; EM (ESI⁻): 464,6.

Ejemplo 30: Formación de 2-[2-(2-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetra hidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida (30) (Compuesto la, Esquema 1)



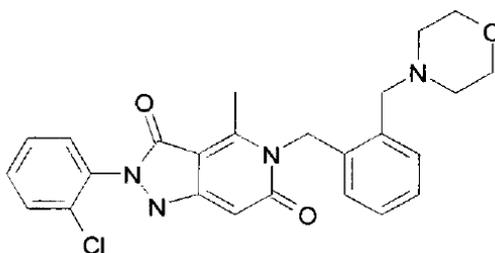
25 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-fluorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1-trietoxietano y N - glicinamida (piridin-2-ilmetil), el compuesto de título (30) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento de 43% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 408,4; EM (ESI⁻): 406,5.

30 **Ejemplo 31: Formación de 2-(2-clorofenil)-4-metil-5-[4-(morfolin-4-ilmetil) bencil]-1 H-pirazolo [4, 3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona (31) (Compuesto la, Esquema 1)**



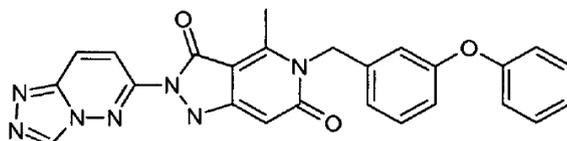
5 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 1-[4-(morfolin-4-ilmetil) fenil] metanamina, el compuesto de título (31) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 23% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 466,0; EM (ESI⁻): 464,1.

Ejemplo 32: Formación de 2-(2-clorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil) bencil]-1 H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona (32) (Compuesto la, Esquema 1)



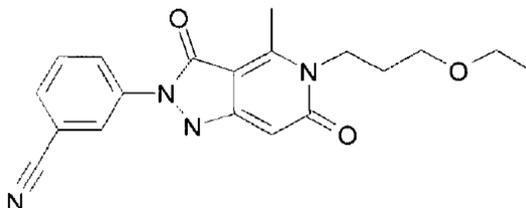
10 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 1-[2-(morfolin-4-ilmetil) fenil] metanamina, el compuesto de título (32) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 56% (98% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 465,2; EM (ESI⁻): 463,0

15 **Ejemplo 33: Formación de 4-metil-5-(3-fenoxibencil)-2-[1,2,4]triazolo[4,3-b] piridazin-6-il-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (4) (Compuesto la, Esquema 1)**



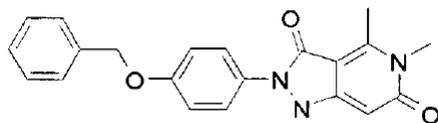
20 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 6-hidrazino [1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 1-(3-fenoxifenil) metanamina, el compuesto de título (33) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 45% (98% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 466,4; EM (ESI⁻): 464,3.

25 **Ejemplo 34: Formación de 3-[5-(3-etoxipropil)-4-metil-3,6-dioxo-1,3,5,6-tetra hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzoniitrilo (34) (Compuesto la, Esquema 1)**



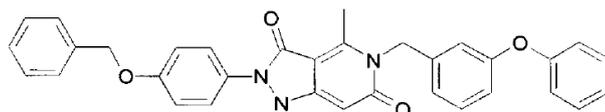
30 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 3-hidrazinobenzoniitrilo, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 3-etoxipropan-1-amina, el compuesto de título (34) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento del 37% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 353,4; EM (ESI⁻): 351,2.

35 **Ejemplo 35: Formación de 2-[4-(benciloxi)fenil]-4,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (35) (Compuesto la, Esquema 1)**



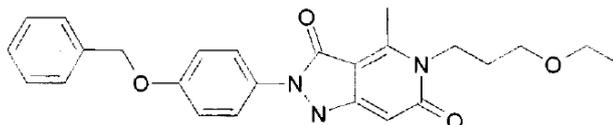
5 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de [4-(benciloxi) fenil] hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y la metilamina, el compuesto de título (35) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 32% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 362,4; EM (ESI): 360,3.

Ejemplo 36: Formación de 2-[4-(benciloxi)fenil]-4-metil-5-(3-fenoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (36) (Compuesto la, Esquema 1)



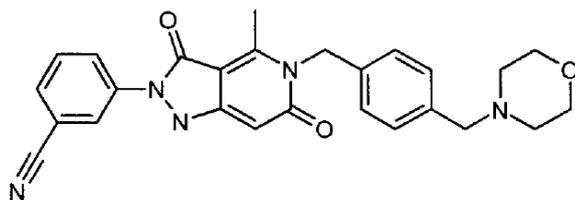
10 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de [4-(Benciloxi) fenil] hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-(3-fenoxifenil) metanamina, el compuesto de título (36) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 40% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 530,6; EM (ESI): 528,3.

Ejemplo 37: Formación de 2-[4-(benciloxi)fenil]-5-(3-etoxipropil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (37) (Compuesto la, Esquema 1)



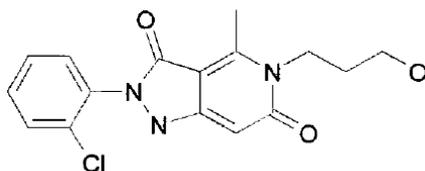
15 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de [4-(benciloxi) fenil] hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 3-etoxipropan-1-amina, el compuesto de título (37) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 34% (95% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 434,5; EM (ESI): 432,6.

Ejemplo 38: Formación de 3-[4-metil-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)encil]-3,6-dioxo-1,3,5,6-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzonitrilo (38) (Compuesto la, Esquema 1)



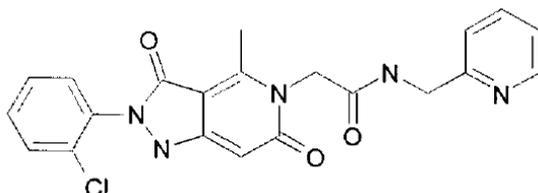
25 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 3-hidrazinobenzonitrilo, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-[4-(morfolin-4-ilmetil) fenil] metanamina, el compuesto de título (38) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 36% (96% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 456,3; EM (ESI): 454,8.

Ejemplo 39: Formación de 2-(2-clorofenil)-5-(3-hidroxiopropil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (39) (Compuesto la, Esquema 1)



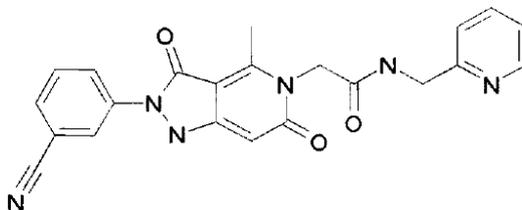
Seguendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 3-aminopropan-1-ol, el compuesto de título (39) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 30% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 334,3; EM (ESI⁻): 332,3

5 **Ejemplo 40: Formación de 2-[2-(2-clorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetra hidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida (40) (Compuesto Ia, Esquema 1)**



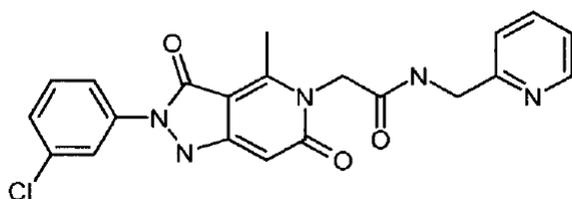
10 Seguendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y N-(piridin-2-ilmetil) glicinamida, el compuesto de título (40) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 27% (98% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 424,7; EM (ESI⁻): 422,5.

15 **Ejemplo 41: Formación de 2-[2-(3-cianofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetra hidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida (41) (Compuesto Ia, Esquema 1)**



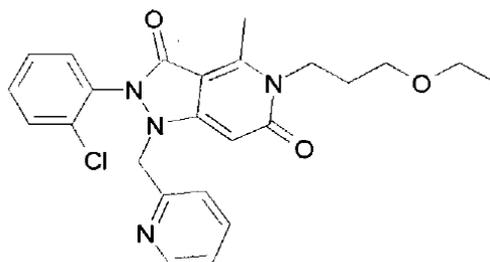
15 Seguendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 3-hidrazinobenzonitrilo, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y N-(piridin-2-ilmetil)glicinamida, el compuesto de título (41) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 37% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 415,8; EM (ESI⁻): 413,7.

20 **Ejemplo 42: Formación de 2-[2-(3-clorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetra hidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida (42) (Compuesto Ia, Esquema 1)**



25 Seguendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 3-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano, y N-(piridin-2-ilmetil) glicinamida, el compuesto de título (42) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 42% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 424,7; EM (ESI⁻): 422,8.

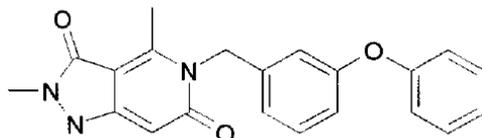
30 **Ejemplo 43: Formación de 2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (43) (Compuesto Ia, Esquema 1)**



30

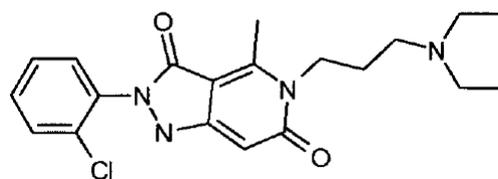
5 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 3-etoxipropan-1-amina y alquilación con 2-(clorometil) piridina (1 eq.) y el correspondiente compuesto intermedio de acuerdo con la Fórmula (Ia) (1 eq.) en presencia de trietilamina (1,5 eq.) en reflujo THF, el compuesto de título (43) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 45% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 453,8; EM (ESI⁻): 451,8.

Ejemplo 44: Formación de 2,4-dimetil-5-(3-fenoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona (44) (Compuesto Ia, Esquema 1)



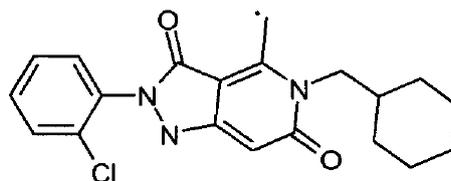
10 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de metilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 1-(3-fenoxifenil) metanamina, el compuesto de título (44) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 45% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 362,8; EM (ESI⁻): 360,6.

15 **Ejemplo 45: Formación de 2-(2-clorofenil)-5-[3-(dietilamino)propil]-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (45) (Compuesto Ia, Esquema 1)**



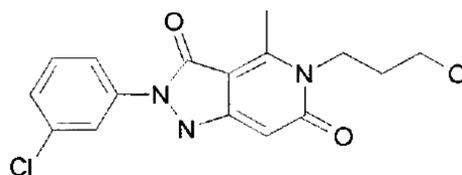
20 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y N,N-dietilpropano-1,3-diamina, el compuesto de título (45) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 50% (98% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 389,8; EM (ESI⁻): 387,7.

Ejemplo 46: Formación de 2-(2-clorofenil)-5-(ciclohexilmetil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (46) (Compuesto Ia, Esquema 1)

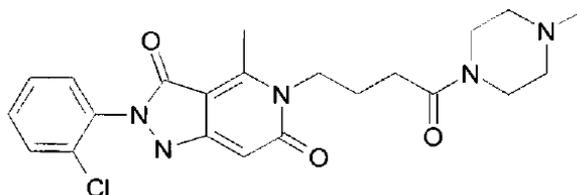


25 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 1-ciclohexilmetanamina, el compuesto de título (46) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 51% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 372,8; EM (ESI⁻): 370,9.

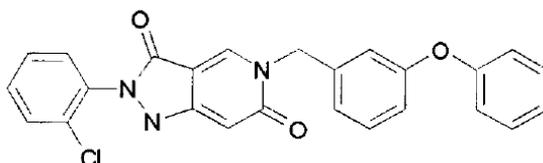
30 **Ejemplo 47: Formación de 2-(3-clorofenil)-5-(3-hidroxiopropil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (47) (Compuesto Ia, Esquema 1)**



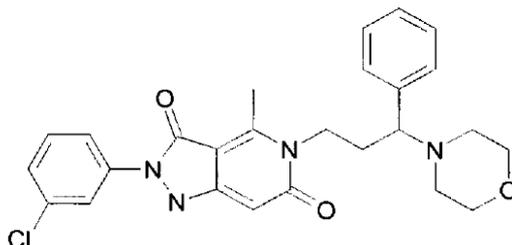
35 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 3-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 3-amino-1-ol, el compuesto de título (47) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 28% (98% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 334,9; EM (ESI⁻): 332,8.

Ejemplo 48: Formación de 2-(2-clorofenil)-4-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (48) (Compuesto la, Esquema 1)

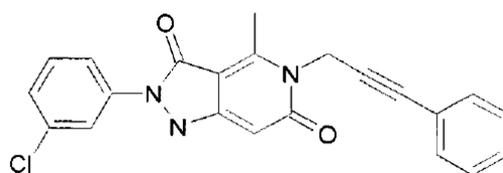
5 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutan-1-amina, el compuesto de título (48) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 30% (98% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 444,8; EM (ESI⁻): 442,7.

Ejemplo 49: Formación de 2-(2-clorofenil)-5-(3-fenoxibencil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (49)(Compuesto la, Esquema 1)

15 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxipentano y 1-(3-fenoxifenil) metanamina, el compuesto de título (49) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 33% (98% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 444,6; EM (ESI⁻): 442,6.

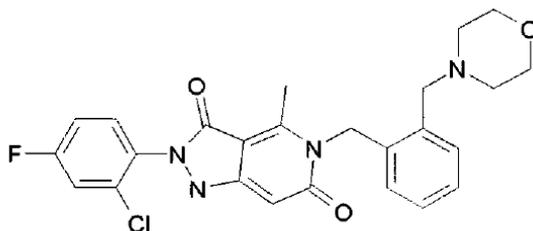
Ejemplo 50: Formación de 2-(3-clorofenil)-4-metil-5-(3-morfolin-4-il-3-fenil propil) piridina [4,3-c]-1 H-pirazolo-3,6(2H,5H)-diona (50) (Compuesto la, Esquema 1)

20 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 3-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 3-morfolin-4-il-3-fenilpropan-1-amina, el compuesto de título(50) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 57% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 480,8; EM (ESI⁻): 478,6.

Ejemplo 51: Formación de 2-(3-clorofenil)-4-metil-5-(3-fenilprop-2-in-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (51) (Compuesto la, Esquema 1)

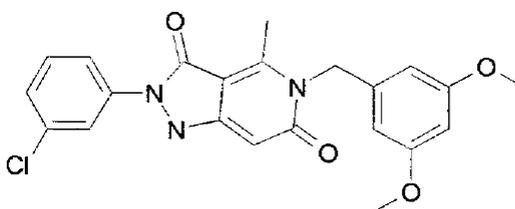
30 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 3-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 3-fenilprop-2-in-1-amina, el compuesto de título (51) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento de 24% (96% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 390,8; EM (ESI⁻): 388,6.

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



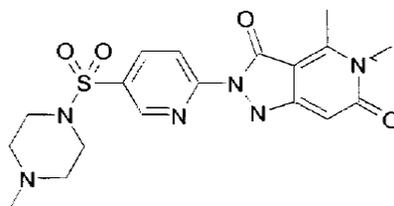
5 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de (2-cloro-4-fluorofenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-[2-(morfolin-4-ilmetil) fenil] metanamina, el compuesto de título (52) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 23% (98% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 483,8; EM (ESI⁻): 481,9.

Ejemplo 53: Formación de 2-(3-clorofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (53) (Compuesto la, Esquema 1)



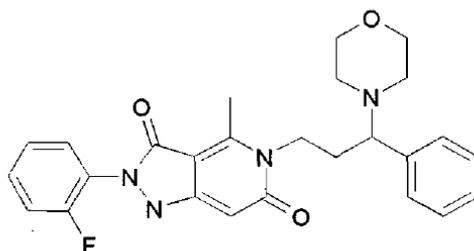
10 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 3-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-(3, 5-dimetoxifenil) metanamina, el compuesto de título (53) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 41% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 426,7; EM (ESI⁻): 424,9.

15 **Ejemplo 54: Formación de 4,5-dimetil - 2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il) sulfonil] piridin-2-il}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (54) (Compuesto la, Esquema 1)**

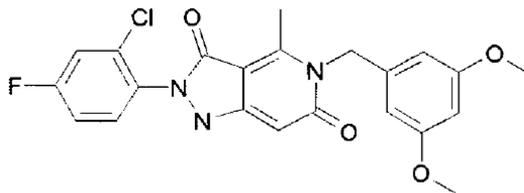


20 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 1-[(6-hidrazinopiridin-3-il) sulfonil] -4-metilpiperazine, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y metilamina, el compuesto de título (54) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 43% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 419,7; EM (ESI⁻): 417,8.

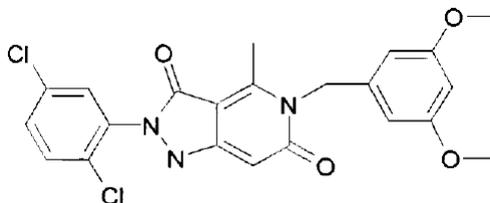
25 **Ejemplo 55: Formación de 2-(2-fluorofenil)-4-metil-5-(3-morfolin-4-il-3-fenil propil) piridina [4,3-c]-1 H-pirazolo-3,6(2H,5H)-diona (55) (Compuesto la, Esquema 1)**



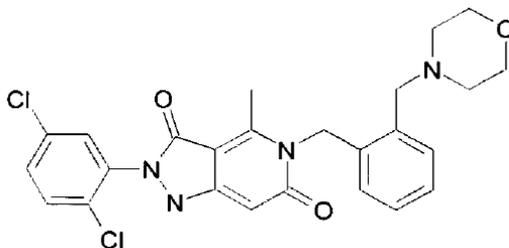
30 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-fluorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 3-morfolin-4-il-3-fenilpropan-1-amina, el compuesto de título (55) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 34% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 463,6; EM (ESI⁻): 461,5.

Ejemplo 56: Formación de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (56) (Compuesto la, Esquema 1)

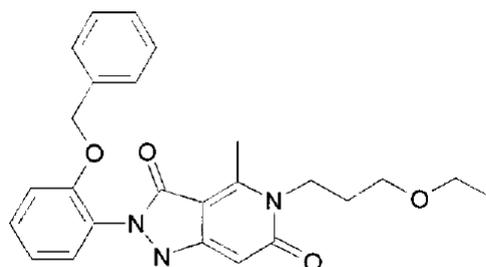
5 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de hidracina (2-cloro-4-fluorofenil), dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-(3, 5-dimetoxifenil) metanamina, el compuesto de título (56) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 30% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 444,8; EM (ESI⁻): 442,9.

10 Ejemplo 57: Formación de 2-(2,5-diclorofenil)-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (57) (Compuesto la, Esquema 1)

15 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de (2,5-diclorofenil) hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-(3, 5-dimetoxifenil) metanamina, el compuesto de título (57) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 50% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 461,3; EM (ESI⁻): 459,2.

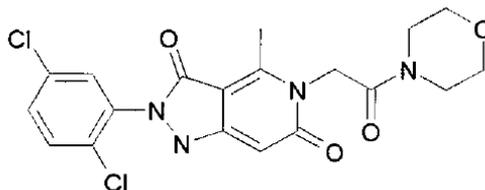
Ejemplo 58: Formación de metil 2-(2,5-diclorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-il) bencilo]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (58) (Compuesto la, Esquema 1)

20 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de (2,5-diclorofenil) hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 1-[2-(morfolin-4-ilmetil) fenil] metanamina, el compuesto de título (58) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 33% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 500,1; EM (ESI⁻): 498,4.

25 Ejemplo 59: Formación de 2-[2-(benciloxi)fenil]-5-(3-etoxipropil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (59) (Compuesto la, Esquema 1)

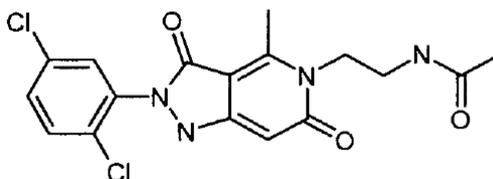
Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-morfolin-4-il-2-oxoetanamina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 3-etoxipropan-1-amina, el compuesto de título (59) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 45% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 434,5; EM (ESI⁻): 432,4.

5 **Ejemplo 60: Formación de 2-(2,5-diclorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (60) (Compuesto la, Esquema 1)**



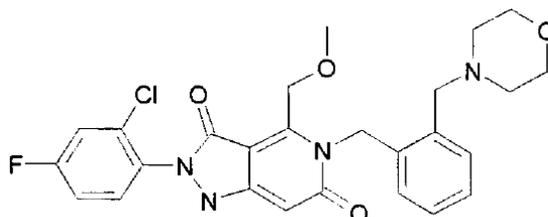
10 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de hidracina (2,5-diclorofenil), dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 2-morfolin-4-il-2-oxoetanamina, el compuesto de título (60) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 36% (98% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 438,2; EM (ESI⁻): 436,0.

15 **Ejemplo 61: Formación de N-(2-[2-(2,5-diclorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etil)acetamida (61) (Compuesto la, Esquema 1)**

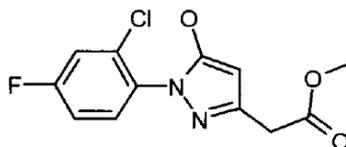


20 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de (2,5-diclorofenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y N-(2-aminoetil) acetamida, el compuesto de título (61) fue aislado como sólido amarillento de rendimiento 39% (98% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 396,2; EM (ESI⁻): 394,4.

25 **Ejemplo 62 : 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(metoximetil)-5-[2-(morfolin-4-il metil) bencil] -1H-pirazolo[4, 3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (62) (Compuesto la, Esquema 2)**

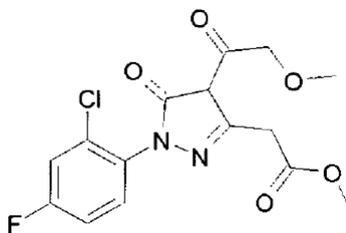


30 **a) metil [1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il] acetato (compuesto de la Fórmula (IV), Esquema 2)**



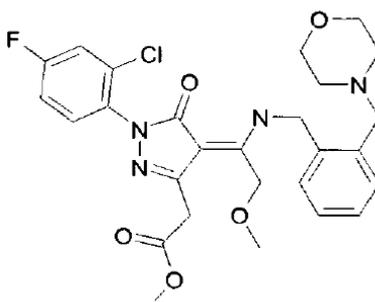
35 A una suspensión de (2-cloro-4-fluorofenil) hidracina (1,82 g, 1 equiv.) en tolueno anhidro (50 ml) fueron añadidos sucesivamente diisopropiletilamina (1,2 equiv.) y dimetil 3-oxopentanodioato (1 equiv.). La mezcla resultante fue calentada a 130-140 ° C usando un aparato Dean-Stark (algún tolueno húmedo fue permitido para el destilado). Después de 2 h, se formó limpiamente el intermedio hidrazona. Entonces fue agregada diisopropiletilamina adicional (1.2 equiv.) y la mezcla resultante fue calentada a 140 ° C durante 46 horas usando el sistema de Dean-Stark. La mayoría de la hidrazona restante pudo ser retirada mediante lavados de la mezcla cruda con tolueno. El aceite marrón resultante fue purificado por cromatografía flash sobre SiO₂. Se obtuvieron 1,85 g de metil [1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il] acetato puro como un sólido amarillento. Rendimiento de 62%. EM (ESI⁺): 285,7; EM (ESI⁻): 283,6.

b) metil [1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-4-(metoxiacetil)-1H-pirazol-3-il] acetato (Compuesto de la Fórmula (X), Esquema 2)



5 La mezcla del más arriba obtenido metil [1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de la Fórmula (IV), 0,600 g, 2,11 mmol, 1 eq), fue suspendido en dioxano (10 mL) y Ca (OH)₂ (0,313 g, 4.22 mmol, 2 eq.) y cloruro de metoxiacetil (0,229 g 2,11 mmol, 1 eq.) bajo nitrógeno, fue calentada a 70 ° C durante 45-60 minutos. La solución resultante se concentró *in vacuo* y el residuo fue repartido entre el diclorometano (50 ml) y una mezcla de salmuera (10 ml) y ácido clorhídrico 2N (ml, 2,00 mmol). La fase de diclorometano fue recogida. La fase acuosa fue extraída con más diclorometano (50 ml) y entonces etil acetato (50 ml). Los fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente evaporado para dar metil [1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-4-(metoxiacetil)-1H-pirazol-3-il] acetato como un sólido amarillento (550 mg, 1,55 mmol, rendimiento 74%, 92% CLAE) que pudo ser utilizado en el siguiente paso sin una adicional purificación. EM (ESI⁺): 357,7; EM (ESI⁻): 355,8.

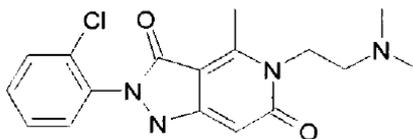
15 **c) metil[(4E)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(2-metoxi-1-[[2-(morfolin-4-il metil)encil]amino]etilideno)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de la Fórmula (VIII), Esquema 2)**



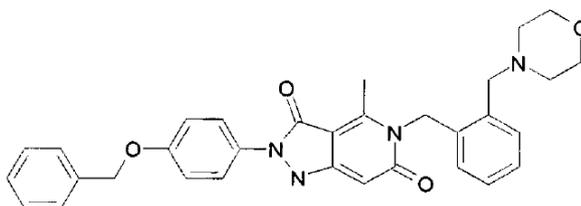
20 La mezcla del más arriba obtenido metil [1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-4-(metoxiacetil)-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de la Fórmula (X), 400 mg, 1,12 mmol, 1 eq) y 1-[2-(morfolin-4-ilmetil) fenil] metanamina (347 mg, 1,68 mmol, 1,5 eq.) en acetonitrilo y ácido acético (101 mg, 1,68 mmol, *1,5 eq.) fue agitada a temperatura ambiente bajo nitrógeno en tolueno/NMP(10/1) o Acetonitrilo (3 mL). La mezcla de la reacción fue calentada hasta 70 ° C y la reacción supervisada por CLAE. Después de 1 hora la reacción fue mayoritariamente material de partida, por tanto fue adicionado más ácido acético (0,5 eq.), y entonces después de otros 30 minutos fue agregado aún más ácido acético (0,5 eq.). Después de 30 minutos, fue agregado 0,5 eq de 1-[2-(morfolin-4-ilmetil) fenil] metanamina. La reacción fue agitada durante unos 30 minutos adicionales y trabajada pensando incluso que no todo el material de partida había sido consumido. El solvente fue evaporado y el residuo fue disuelto en etil acetato (conteniendo el 0,1% de Trietilamina) y pasado a través de un enchufe de gel de sílice (6 cm de diámetro, 2 cm) liberando con 250 ml del mismo solvente. La evaporación del solvente dio metil [(4E)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(2-metoxi-1-[[2-(morfolin-4-ilmetil)encil] amino] etilideno)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il] acetato puro (149 mg, rendimiento cuantitativo) que fue utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional. EM (ESI⁺): 546,3; EM (ESI⁻): 544,5.

d) 2-(2-cloro-4-fluorofenil)4-(metoximetil)-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)encil]-1H-pirazolo [4, 3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona (Compuesto de la Fórmula (1a), Esquema 2)

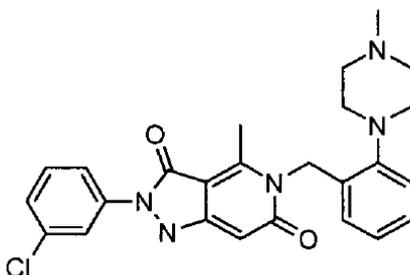
35 Al metil[(4E)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(2-metoxi-1-[[2-(morfolin-4-ilmetil)encil]amino]etilideno)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato (Compuesto de la Fórmula (VIII) (215 mg, 0.40 mmol, 1 eq.) disuelto in MeOH (2 ml), se le adicionó una solución de metóxido de sodio (0,29 N, 1,36 ml, 0,40 mmol, 1 eq.) [obtenida disolviendo sodio (100 mg) en MeOH (15 ml)]. La solución fue agitada a temperatura ambiente hasta la desaparición de la enamina inicial (t=20 min). La reacción fue trabajada mediante la adición de 0,1 M de HCl hasta pH 6, y entonces concentrada *in vacuo*. El compuesto fue purificado por cromatografía de gel de sílice (2,2 cm de diámetro por 10 cm) liberado con acetato de etilo (que contenía 0,1% de trietilamina) produciendo el producto puro 5-bencil-2-(2-clorofenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H-cH)-diona como un sólido amarillo (56mg, 92% CLAE, 10% de rendimiento en los dos pasos). ¹HRMN (500MHz, DEMO-d6): 2,33-2,39(m, 4H); 3,22 (s, 3H); 3,53-3,62 (m, 6H); 4,88 (bs, 1H); 4,77 (bs, 1H); 6,41 (s, 1H); 7,04-7,08 (m, 1H); 7,15 (t, 1H, J=7,5 Hz); 7,18-7,34 (m, 5H); 7,41 (bs, 1H). EM (ESI⁺): 514,5; EM (ESI⁻): 512,4.

Ejemplo 63: Formación de 2-(2-clorofenil)-5-[2-(dimetilamino)etil]-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (63) (Compuesto la, Esquema 1)

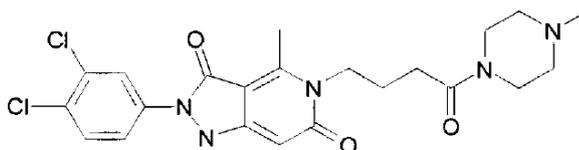
5 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y N, N-dimetil-etano-1,2-diamina, el compuesto de título (63) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 20% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 347,8; EM (ESI⁻): 345,6.

Ejemplo 64: Formación de metil 2-[4-(benciloxi)fenil]-4-metil-5-[2-(morfolin-4-il) bencilo]-1 H-pirazolo [4, 3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona (64) (Compuesto la, Esquema 1)

15 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de [4-(benciloxi) fenil] hidracina, dimetil3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 1-[2-(morfolin-4-ilmetil) fenil] metanamina, el compuesto de título (64) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 41% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 537,6; EM (ESI⁻): 535,6.

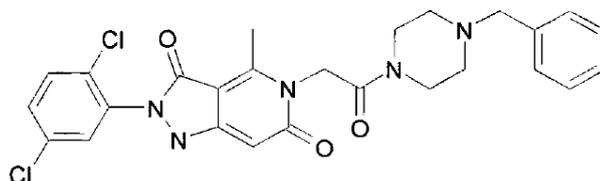
Ejemplo 65: Formación de 2-(3-clorofenil)-4-metil-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il) bencilo]-1 H-pirazolo[4, 3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona (65) (Compuesto la, Esquema 1)

20 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 3-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano, y 1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanamina, el compuesto de título (65) fue aislado como un sólido blanco de rendimiento 46% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 465,2; EM (ESI⁻): 463,4.

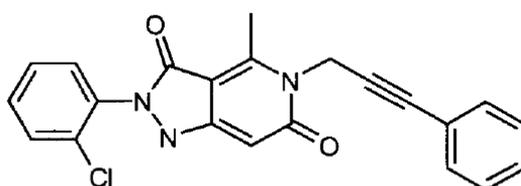
Ejemplo 66: Formación de 2-(3,4-diclorofenil)-4-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (66) (Compuesto la, Esquema 1)

30 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de (3, 4-diclorofenil) hidracina, dimetil3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y 4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutan-1-amina, el compuesto de título (66) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 40% (98% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 479,4; EM (ESI⁻): 477,6.

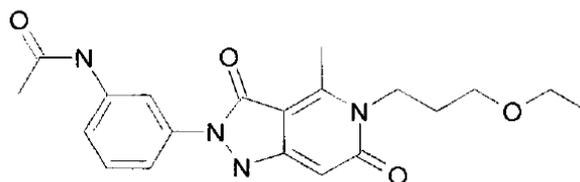
35

Ejemplo 67: Formación de 5-[2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2-(2,5-dicloro fenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (67) (Compuesto la, Esquema 1)

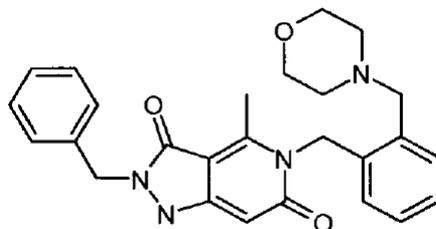
5 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de (2,5-diclorofenil) hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-oxoetanamina, el compuesto de título (67) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 29% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 527,8; EM (ESI⁻): 525,6.

Ejemplo 68: Formación de 2-(2-clorofenil)-4-metil-5-(3-fenilprop-2-in-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (68) (Compuesto la, Esquema 1)

15 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 2-clorofenilhidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 3-fenilprop-2-in-1-amina, el compuesto de título (68) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 50% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 390,8; EM (ESI⁻): 389,7.

Ejemplo 69: Formación de N-(3-[5-(3-etoxipropil)-4-metil-3,6-dioxo-1,3,5,6-tetra hidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]fenil)acetamida (69) (Compuesto la, Esquema 1)

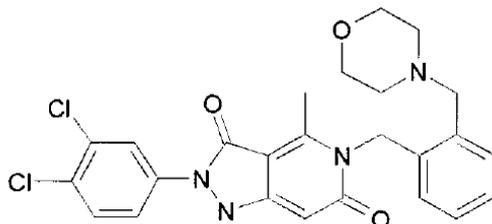
20 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de N-(3-hidrazinofenil) acetamida, dimetil3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y 3-etoxipropan-1-amina, el compuesto de título (69) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 39% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 385,7; EM (ESI⁻): 383,6.

Ejemplo 70: Formación de 2-bencil-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (70) (Compuesto la, Esquema 1)

30 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de bencilhidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1, 1, 1-trietoxietano y 1-[2-(morfolin-4-ilmetil) fenil] metanamina, el compuesto de título (70) fue

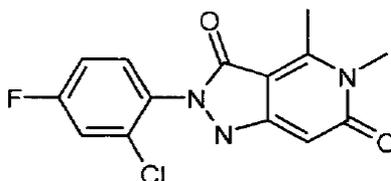
aislado como un sólido amarillento de rendimiento 45% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 445,3; EM (ESI⁻): 443,2.

5 **Ejemplo 71: Formación de 2-(3,4-diclorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-il metil) bencil]-1H-pirazolo [4, 3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona (71) (Compuesto la, Esquema 1)**



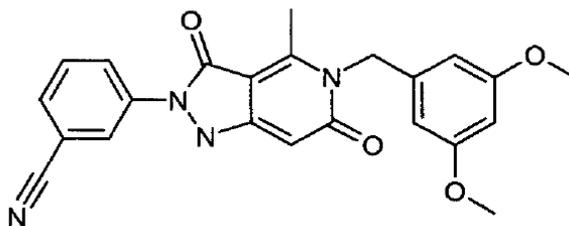
10 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de (3, 4-diclorofenil) hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1, 1,1-trietoxietano y 1-[2-(morfolin-4-ilmetil) fenil] metanamina, el compuesto de título (71) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 39% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 500,4; EM (ESI⁻): 498,2.

Ejemplo 72: Formación de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (72) (Compuesto la, Esquema 1)



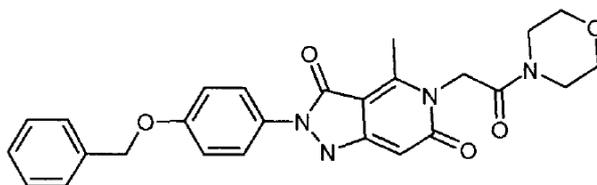
15 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de (2-cloro-4-fluorofenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y la metilamina, el compuesto de título (72) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 38% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 308,7; EM (ESI⁻): 306,6.

20 **Ejemplo 73: Formación de 3-[5-(3,5-dimetoxibencil)-4-metil-3,6-dioxo-1,3,5,6-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzotrilo (73) (Compuesto la, Esquema 1)**



25 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de 3-hidrazinobenzotrilo, dimetil 3-oxopentanodioato, 1, 1,1-trietoxietano y 1-(3, 5-dimetoxifenil) metanamina, el compuesto de título (73) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento (98% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 417,4; EM (ESI⁻): 415,0.

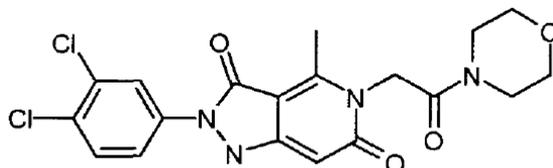
Ejemplo 74: Formación de 2-[4-(benciloxi)fenil]-4-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (74) (Compuesto la, Esquema 1)



30

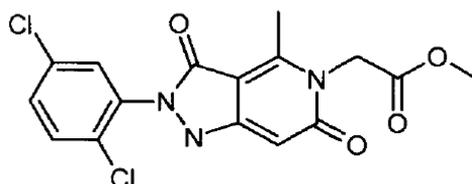
5 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de [4-(Benciloxi) fenil] hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1, 1,1-trietoxietano y 2-morfolin-4-il-2-oxoetanamina, el compuesto de título (74) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento 33% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 475,5; EM (ESI⁻): 473,6.

Ejemplo 75: Formación de 2-(3,4-diclorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (75) (Compuesto la, Esquema 1)



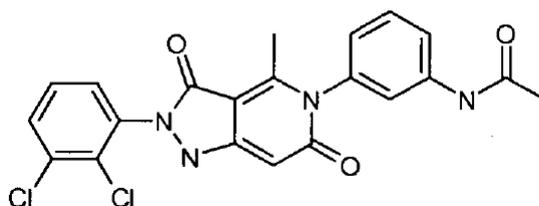
10 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de (3, 4-diclorofenil) hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1, 1,1-trietoxietano y 2-morfolin-4-il-2-oxoetanamina, el compuesto de título (75) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento de 34% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 438,3; EM (ESI⁻): 436,3.

15 **Ejemplo 76: Formación de metil [2-(2,5-diclorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]acetato (76) (Compuesto la, Esquema 1)**



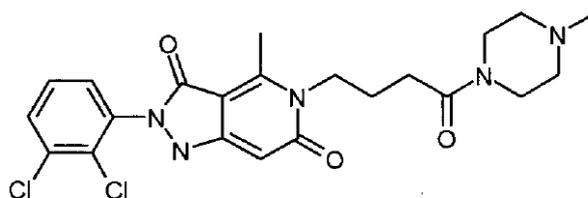
20 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de (2,5-diclorofenil) hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1, 1,1-trietoxietano y metil glicinato, el compuesto de título (76) fue aislado como un sólido amarillento en el 30% de rendimiento (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 383,4; EM (ESI⁻): 381,3.

Ejemplo 77: Formación de -N-[3-[2-(2,3-diclorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6 tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]fenil]acetamida (77) (Compuesto la, Esquema 1)



25 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de (2,3-diclorofenil) hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1, 1,1-trietoxietano y N-(3-aminofenil) acetamida, el compuesto de título (77) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento de 24% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 444,3; EM (ESI⁻): 442,3.

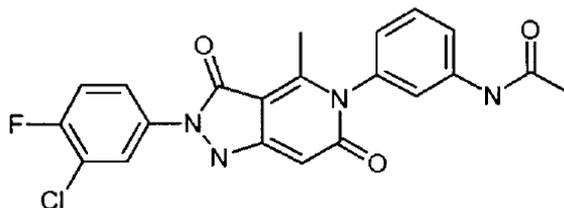
30 **Ejemplo 78: Formación de 2-(2,3-diclorofenil)-4-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (78) (Compuesto la, Esquema 1)**



35 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de (2,3-diclorofenil) hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1, 1,1-trietoxietano y 4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutan-1-amina, el compuesto de título

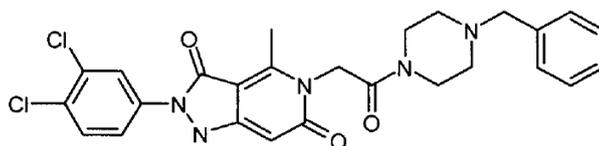
(78) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento de 41% (97% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 479,5; EM(ESI⁻): 477,4.

5 **Ejemplo 79: Formación de N-{3-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]fenil}acetamida (79) (Compuesto la, Esquema 1)**



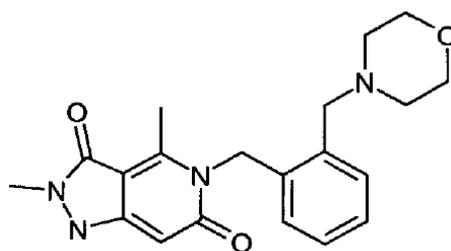
10 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de (3-cloro-4-fluorofenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano y N-(3-aminofenil) acetamida, el compuesto de título (79) fue aislado como un sólido blanco de rendimiento de 34% (98% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 427,8; EM (ESI⁻): 425,6.

15 **Ejemplo 80: formación de 5-[2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2-(3,4-dicloro fenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (80) (Compuesto la, Esquema 1)**



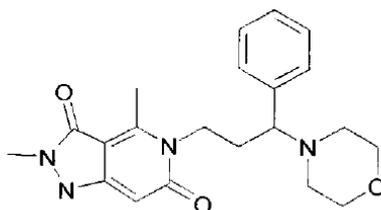
20 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de (3, 4-diclorofenil) hidracina, dimetil3-oxopentanodioato, 1, 1,1-trietoxietano y 2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-oxoetanamina, el compuesto de título (80) fue aislado como un sólido amarillento de rendimiento de 35% (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 527,6; EM (ESI⁻): 525,5.

25 **Ejemplo 81: Formación de 2,4-dimetil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (81) (Compuesto la, Esquema 1)**



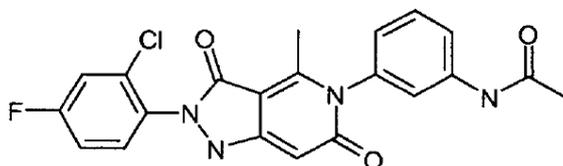
30 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de metilhidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1, 1, 1-trietoxietano y 1-[2-(morfolin-4-ilmetil) fenil] metanamina, el compuesto de título (81) fue aislado como un sólido amarillento en el 39% de rendimiento (98% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 369,7; EM (ESI⁻): 367,5.

35 **Ejemplo 82: formación de 2,4-dimetil-5-(3-morfolin-4-il-3-fenilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (82) (Compuesto la, Esquema 1)**



Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de metilhidracina, dimetil 3-oxopentanoato, 1, 1, 1-trietoxietano y 3-morfolin-4-il-3-fenilpropan-1-amina, el compuesto de título (82) fue aislado como un sólido amarillento en 45% de rendimiento (pureza del 99% por CLAE). EM (ESI⁺): 383,5; EM (ESI⁻): 381,4.

5 **Ejemplo 83: Formación de N-(3-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]fenil)acetamida (83) (Compuesto Ia, Esquema 1)**



10 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, a partir de (2-cloro-4-fluorofenil) hidracina dimetil3-oxopentanoato, 1,1,1-trietoxietano y N-(3-aminofenil) acetamida, el compuesto de título (83) fue aislado como un sólido blanco con rendimiento de 38% (96% de pureza por CLAE). EM (ESI⁺): 427,9; EM (ESI⁻): 425,8.

[0409] Las estructuras de los compuestos adicionales sintetizados en este documento se enumeran en la siguiente Tabla 1:

15

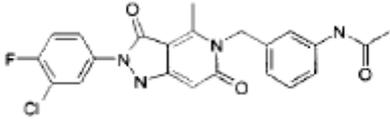
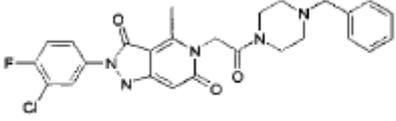
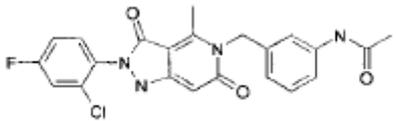
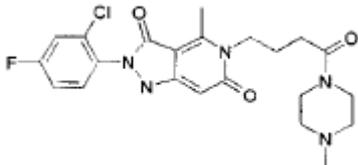
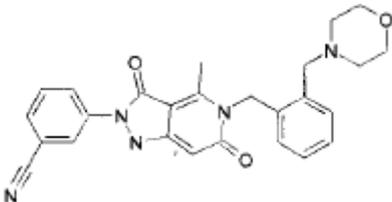
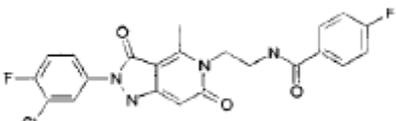
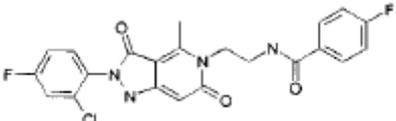
Tabla 1

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
84		2-(3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 469,1	Ejemplo 62, Esquema 2
85		2-(2,4-dimetil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5Hpirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida	EM (ESI ⁺): 328.5	Ejemplo 1, Esquema 1

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
86		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 421,8	Ejemplo 1, Esquema 2
87		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-[4-(4-metil piperazin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 462,9	Ejemplo 1, Esquema 1
88		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 421,9	Ejemplo 1, Esquema 1
89		5-[2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 328,5	Ejemplo 1, Esquema 1
90		2-[4-(benciloxi)fenil]-4-metil-5-[4-(4-metil piperazin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 516,7	Ejemplo 1, Esquema 1
91		2-(2,3-diclorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 501,6	Ejemplo 1, Esquema 1
92		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-[2-(4-metil piperazin-1-il)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 483,2	Ejemplo 1, Esquema 1

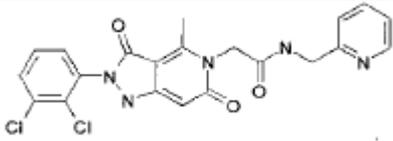
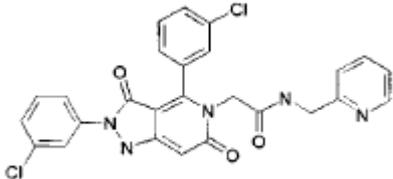
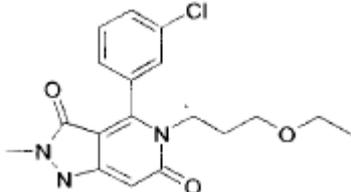
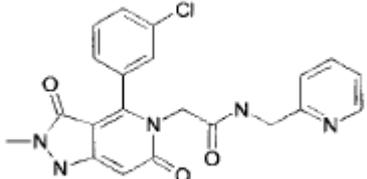
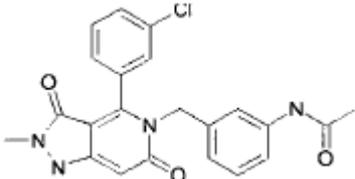
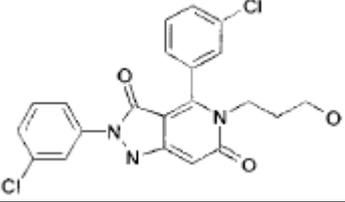
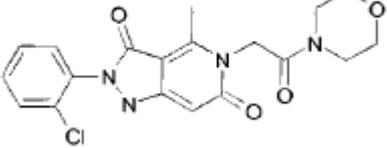
(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
93		N-(3-([2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-5Hpirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil)fenil)acetamida	EM (ESI ⁺): 441,9	Ejemplo 1, Esquema 2
94		5-[2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-1Hpirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 511,2	Ejemplo 1, Esquema 1
95		N-(3-([2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-5Hpirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil)fenil)acetamida	EM (ESI ⁺): 442,0	Ejemplo 1, Esquema 1
96		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-1Hpirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 462,9	Ejemplo 1, Esquema 1
97		3-(4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-3,6-dioxo-1,3,5,6-tetrahydro-2Hpirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzonitrilo	EM (ESI ⁺): 456,5	Ejemplo 1, Esquema 1
98		N-{2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-5Hpirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etil}-4-fluorobenzamida	EM (ESI ⁺): 459,9	Ejemplo 1, Esquema 1
99		N-{2-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-5Hpirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etil}-4-fluorobenzamida	EM (ESI ⁺): 459,9	Ejemplo 1, Esquema 1

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
100		2-[2-(2-cloro-4-fluoro fenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil) acetamida	EM (ESI ⁺): 442,7	Ejemplo 1, Esquema 1
101		N-(2-{2-[4-(benciloxi) fenil]-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etil}-4-fluorobenzamida	EM (ESI ⁺): 513,5	Ejemplo 1, Esquema 1
102		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 483,9	Ejemplo 1, Esquema 1
103		N-(3-{4-metil-5-[2-morfolin-4-ilmetil] bencil}-3,6-dioxo-1,3,5,6-tetrahidro-2Hpirazolo[4,3-c]piridin-2-il)fenil) acetamida	EM (ESI ⁺): 488,7	Ejemplo 1, Esquema 1
104		2-(4-clorofenil)-4-metil-5-(3-fenoxibencil)-1Hpirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 458,9	Ejemplo 1, Esquema 1
105		2-[2-(3-cloro-4-fluoro fenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil) acetamida	EM (ESI ⁺): 442,7	Ejemplo 1, Esquema 1
106		2-[4-butil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil) acetamida	EM (ESI ⁺): 484,9	Ejemplo 1, Esquema 1

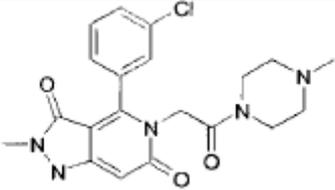
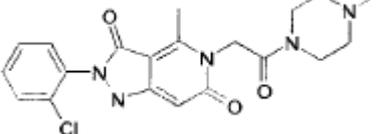
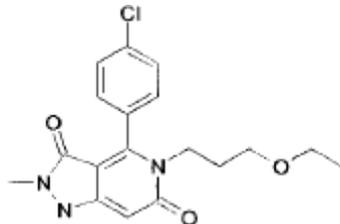
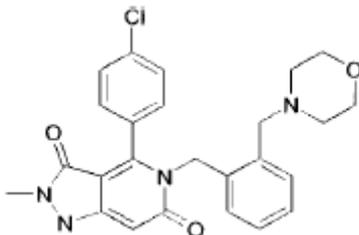
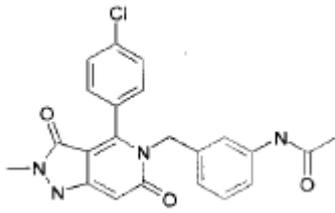
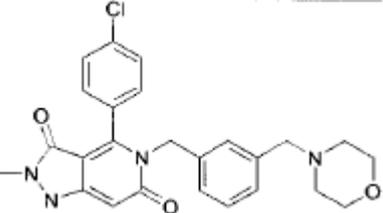
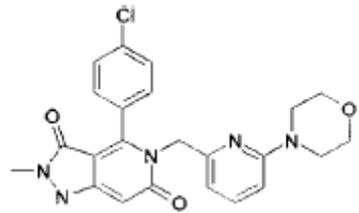
(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
107		2-[2-(2,3-diclorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida	EM (ESI ⁺): 459,2	Ejemplo 1, Esquema 1
108		2-[2,4-bis(3-clorofenil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida	EM (ESI ⁺): 521,3	Ejemplo 62, Esquema 2
109		4-(3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 362,8	Ejemplo 62, Esquema 2
110		2-[4-(3-clorofenil)-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida	EM (ESI ⁺): 424,9	Ejemplo 62, Esquema 2
111		N-(3-([4-(3-clorofenil)-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil)fenil)acetamida	EM (ESI ⁺): 423,9	Ejemplo 62, Esquema 2
112		2,4-bis(3-clorofenil)-5-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 431,4	Ejemplo 62, Esquema 2
113		2-(2-clorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 403,8	Ejemplo 1, Esquema 1

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
114		4-(3-clorofenil)-2-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 403,8	Ejemplo 62, Esquema 2
115		4-(4-clorofenil)-2-metil-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)encil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 466,2	Ejemplo 62, Esquema 2
116		N-{3-[4-(3-clorofenil)-5-(3-hidroxiopropil)-3,6-dioxo-1,3,5,6-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]fenil}acetamida	EM (ESI ⁺): 453,9	Ejemplo 62, Esquema 2
117		4-(3-clorofenil)-2-metil-5-[3-(morfolin-4-ilmetil)encil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 466,1	Ejemplo 62, Esquema 2
118		2-[4-(4-clorofenil)-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida	EM (ESI ⁺): 424,9	Ejemplo 62, Esquema 2
119		4-(3-clorofenil)-2-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)encil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 466,1	Ejemplo 62, Esquema 2
120		4-(3-clorofenil)-2-metil-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)encil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 466,1	Ejemplo 62, Esquema 2

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
121		4-(3-clorofenil)-2-metil-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 416,9	Ejemplo 62, Esquema 2
122		2-(2-clorofenil)-4-metil-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 416,8	Ejemplo 1, Esquema 1
123		4-(4-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 362,8	Ejemplo 62, Esquema 2
124		4-(4-clorofenil)-2-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)encil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 466,1	Ejemplo 62, Esquema 2
125		N-(3-([4-(4-clorofenil)-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil)encil)acetamida	EM (ESI ⁺): 423,9	Ejemplo 62, Esquema 2
126		4-(4-clorofenil)-2-metil-5-[3-(morfolin-4-ilmetil)encil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 466,1	Ejemplo 62, Esquema 2
127		4-(4-clorofenil)-2-metil-5-[(6-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 452,9	Ejemplo 62, Esquema 2

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
128		N-(2-[4-(4-clorofenil)-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etil) acetamida	EM (ESI ⁺): 361,7	Ejemplo 62, Esquema 2
129		4-(4-clorofenil)-5-[3-(dimetilamino)bencil]-2-metil-1H-irazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 409,9	Ejemplo 62, Esquema 2
130		4-(4-clorofenil)-2-metil-5-[(6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 436,9	Ejemplo 62, Esquema 2
131		2-(2-clorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(3-etoxi propil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 459,5	Ejemplo 62, Esquema 2
132		2-(2-clorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 387,4	Ejemplo 62, Esquema 2
133		2-(2-clorofenil)-4-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 370,7	Ejemplo 62, Esquema 2
134		2-(2-clorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-[3-(dimetil amino)propil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 458,5	Ejemplo 62, Esquema 2

(Continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
135		2-(2-clorofenil)- 4-[3-(dimetilamino)fenil]- 5- metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 395,9	Ejemplo 62, Esquema 2
136		2-(2-clorofenil)-5-metil- 4-(3-morfolin-4-ilfenil)- 1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 437,8	Ejemplo 62, Esquema 2
137		2-(2-clorofenil)-4-[1-(3,4- difluorofenoxi)etil]-5- metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)- diona	EM (ESI ⁺): 432,9	Ejemplo 62, Esquema 2
138		4-[1-(benciloxi)etil]-2-(2- clorofenil)-5-metil- 1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 410,9	Ejemplo 62, Esquema 2
139		4-[3-(dimetilamino)fenil]- 2-(2-metoxifenil)-5-metil- 1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona	EM (ESI ⁺): 391,5	Ejemplo 62, Esquema 2

Ejemplo 84: Medición de los niveles de especies reactivas del 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 la reducción de la formación de las especies reactivas del oxígeno (ROS) de oxígeno en las células. La actividad de los compuestos está probada en los siguientes cultivos celulares mediante diferentes técnicas como el nitroazul de tetrazolio, el Amplex rojo, la Quimioluminiscencia (Luminol) y el 2', 7'-diclorodihidrofluoresceína diacetato (H₂DCF-DA) de acuerdo con los protocolos detallados a continuación.

Línea celular de microglia humano

La línea celular de microglia humano (HMC3, clon 3 de microglia humano) (Janabi et al., 1995, Neurosci. Lett. 195:105) fue cultivada en MEM (medio esencial mínimo de Eagle) conteniendo 10% FBS con 50 U/ml penicilina G de sodio 50 µg/ml de sulfato de estreptomina y se incubó a 37 ° C durante 24 horas. Se añadió IFN-γ (IFN-γ humano

Ejemplo 84: Medición de los niveles de especies reactivas del 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 la reducción de la formación de las especies reactivas del oxígeno (ROS) de oxígeno en las células. La actividad de los compuestos está probada en los siguientes cultivos celulares mediante diferentes técnicas como el nitroazul de tetrazolio, el Amplex rojo, la Quimioluminiscencia (Luminol) y el 2', 7'-diclorodihidrofluoresceína diacetato (H₂DCF-DA) de acuerdo con los protocolos detallados a continuación.

Línea celular de microglia humano

La línea celular de microglia humano (HMC3, clon 3 de microglia humano) (Janabi et al., 1995, Neurosci. Lett. 195:105) fue cultivada en MEM (medio esencial mínimo de Eagle) conteniendo 10% FBS con 50 U/ml penicilina G de sodio 50 µg/ml de sulfato de estreptomina y se incubó a 37 ° C durante 24 horas. Se añadió IFN-γ (IFN-γ humano

Ejemplo 84: Medición de los niveles de especies reactivas del 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 la reducción de la formación de las especies reactivas del oxígeno (ROS) de oxígeno en las células. La actividad de los compuestos está probada en los siguientes cultivos celulares mediante diferentes técnicas como el nitroazul de tetrazolio, el Amplex rojo, la Quimioluminiscencia (Luminol) y el 2', 7'-diclorodihidrofluoresceína diacetato (H₂DCF-DA) de acuerdo con los protocolos detallados a continuación.

Línea celular de microglia humano

La línea celular de microglia humano (HMC3, clon 3 de microglia humano) (Janabi et al., 1995, Neurosci. Lett. 195:105) fue cultivada en MEM (medio esencial mínimo de Eagle) conteniendo 10% FBS con 50 U/ml penicilina G de sodio 50 µg/ml de sulfato de estreptomina y se incubó a 37 ° C durante 24 horas. Se añadió IFN-γ (IFN-γ humano, Roche. 11 040 001 596) al medio de cultivo para una concentración final de 10 ng/ml 24 h, antes de la detección de formación de O₂.

Las células endoteliales de la vena umbilical humana (CEVUH)

Las CEVUH son cultivadas 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 FCE (10ng/mL y 10% FCS hasta el cuarto paso. Cuando se inició el quinto paso, las células fueron cultivadas con un más baja concentración de FCS (2%) en la ausencia de FCE, si no se ha indicado lo contrario. Todos los experimentos se realizaron con las células del quinto paso. Las células se incubaron con OxLDL (lipoproteína de baja densidad oxidada) o su búfer como control durante 24h, antes de la detección de formación de O₂.

Células HL-60

La línea de células de la leucemia mieloide aguda humana HL-60 fue cultivada en RPMI (medio de cultivo *Roswell Park Memorial Institute*) 1640 (Invitrogen) suplementado con suero bovino inactivado por calor 10%, 2 mM de glutamina, 100 U/mL de penicilina (Sigma) y 100 µg de estreptomina (Sigma) a 37 ° bajo una atmósfera humidificada de 5% de CO₂. La diferenciación HL60 al fenotipo del neutrófilo fue provocada mediante la adición al medio de cultivo de Me₂SO (concentración final 1.25% v/v durante 6 días).

1. Nitroazul de tetrazolio (NAT)

El superóxido intracelular y extracelular fue medido mediante una técnica colorimétrica usando una prueba cuantitativa de nitroazul de tetrazolio (NAT). La conversión SOD inhibitante de NAT a formazán, un fino precipitado azul, en la presencia del anión superóxido se midió utilizando un espectrómetro Fluostar Optima (BMG labtech). Tras la incubación con estímulos apropiados, las células se tripsinizaron (1 X tripsina-EDTA), recogidas por centrifugación y lavadas con PBS con el fin de retirar el medio. Fueron plateadas 5×10^5 células en placas de 48 pocillos y se incubaron en una solución salina equilibrada de Hank conteniendo 0,5 mg/mL de NAT con o sin 800 U/mL SOD en la presencia o ausencia de los compuestos de acuerdo con la invención. Como control, fue incluido DPI en una concentración final de 10 μ M. Después de 2,5 h, células fueron fijadas y lavadas con metanol para eliminar el NAT no reducido. El formazán reducido fue entonces disuelto en 230 μ l de hidróxido de potasio y en 2 M y 280 ml de dimetilsulfóxido. La absorción se midió a 630 nm. Para el cálculo, la absorbancia a 630 nm fue normalizada cada pocillo individual. La media de los cuatro valores en blanco fue sustraída de cada valor corregido para cada punto de tiempo. Las actividades NOX fueron expresadas como % de la actividad en las células del control. La actividad residual de células tratadas con DPI fue usualmente <10%.

2. Amplex rojo

El peróxido de hidrógeno extracelular se midió usando Amplex UltraRed (sondas moleculares). Las células fueron tripsinizadas (1 X tripsina-EDTA), recogidas por centrifugación y re suspendidas en HBSS suplementado con 1% de glucosa. Las células fueron sembradas en placas negras de 96 pocillos con una densidad de 50'000 células en 200 μ l de tampón de pruebas (HBSS 1% glucosa que contenía 0,005 U/mL de peroxidasa de rábano (Roche) y 50 μ M de Amplex rojo en la presencia o ausencia de los compuestos de acuerdo con la invención. Como control, fue incluido DPI a una concentración final de 10 μ M Las placas fueron colocadas en el lector fluorescente de placas Optima Fluorescent y mantenidas a 37° C durante 20 min. La fluorescencia fue medida durante 15 min horas con longitudes de onda de excitación y emisión de 544 nm y 590 nm respectivamente. Las actividades NOX fueron expresadas como % de la actividad en las células de control. La actividad residual de células tratadas con DPI fue usualmente < 10%.

La Tabla 1 de más abajo resume el porcentaje de inhibición de la actividad NOX de acuerdo con lo medido por Amplex Rojo utilizando células diferenciadas HL60 por DMSO tal como se describió anteriormente:

Tabla 1

Compuesto n°	Inhibición (%)
(1)	53
(2)	56
(3)	48
(4)	53
(7)	68
(8)	55
(10)	43
(13)	58
(20)	60
(23)	100
(28)	79
(30)	55
(39)	81
(41)	88
(45)	80
(46)	78
(48)	80
(50)	95
(51)	96
(54)	76
(60)	82
(61)	82
(62)	74
(67)	87
(74)	94

(Continuación)

Compuesto n°	Inhibición (%)
(76)	80
(77)	78
(80)	90
(90)	100
(96)	90
(98)	100
(100)	78
(105)	90
(108)	89
(115)	89
(116)	88
(129)	49
(130)	88
(136)	83
(137)	80

- 5 La tabla 2 de más abajo resume la actividad IC₅₀ de NOX de acuerdo con lo medido por Amplex Rojo utilizando HL60 células diferenciadas por DMSO descritas más arriba:

Tabla 2

Compuesto n°	IM ₅₀ (μM)
(1)	<5
(2)	<5
(3)	<5
(4)	<5
(7)	<5
(8)	<5
(10)	<5
(13)	<5
(20)	<5
(28)	<5
(30)	<5

10

3. Quimioluminiscencia (Luminol)

- 15 La ROS fue medida utilizando la sonda quimioluminiscente luminol. Las células fueron cultivadas y plateadas de la misma manera que para Amplex Rojo, excepto en que el agente Amplex rojo fue reemplazado por 10 μg/mL de luminol (Sigma 09235). La emisión de luz fue registrada continuamente a 37 ° C durante 60 minutos utilizando la función de luminiscencia del lector de placa fluorescente FluoStar Optima. La media de los cuatro valores en blanco fue sustraída de cada valor corregido para cada punto de tiempo. Las actividades NOX fueron expresadas como %
20 de la actividad de las células de control. La actividad residual de células tratadas con DPI fue usualmente < 10%.

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

Los CEVUH fueron plateados en cubreobjetos y mantenidos inactivos durante la noche en 0,5% de ASB antes del estímulo con TGF-β. Las células fueron cargados durante 10 minutos con 5 μM de CM-H₂DCFDA en medio libre de fenol rojo en la oscuridad y luego tratados con TGF-β (R&D Systems) en la presencia o en ausencia de los compuestos de acuerdo con la invención. Las células fueron entonces visualizadas mediante microscopia de inmunofluorescencia después de la fijación y la coloración de los núcleos con DAPI o examinadas en vivo usando microscopia confocal. La fluorescencia DCF fue visualizada en una longitud de onda de excitación de 488 nm y emisión a 515 a 540 nm. Para evitar la foto-oxidación del tinte indicador, las imágenes fueron recogidas con un único escaneado rápido usando parámetros idénticos para todas las muestras. Para el cálculo, la absorbancia a 540 nm fue normalizada a absorbancia a 540 nm para cada pocillo individual. La media de los cuatro valores en blanco se restó de cada valor corregido para cada punto de tiempo. Las actividades NOX fueron expresadas como % de la actividad de las células de control. La actividad residual de células tratadas con DPI fue usualmente < 10%.

15 **Ejemplo 85: Medición de la tensión de la sangre en Ratas Hipertensivas Espontáneas (RHE)**

Con el fin de poner a prueba la capacidad de los compuestos de acuerdo con la invención para tratar la hipertensión, se ha llevado a cabo el siguiente ensayo.

20 Se utilizaron RHE de 11 semanas de edad con la presión de la sangre sistólica por encima de 170 mmHg. Los compuestos de acuerdo con la invención se administran por vía oral a ratas a dosis de 3, 10, 30 y 100 mg/kg entre las 10:00 y las 12:00 h. Son monitoreadas la presión arterial media, sistólica y diastólica y la frecuencia cardíaca 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la primera administración de un compuesto de acuerdo con la invención con el fin de llevar a cabo un análisis cinético a lo largo de un día. Después de eso, la presión arterial es monitoreada cada dos días durante dos semanas, en la mañana en el momento de las 24h y en la vida media del compuesto.

Después de la última inyección, se controló un punto de tiempo a las 24 horas. Los animales estaban controlados para una semana adicional sin tratamiento con el fin de supervisar la retirada del compuesto. Los animales eran tratados una vez al día durante un período de dos semanas por sonda nasogástrica con una aguja especial adaptada para sonda nasogástrica a 5 ml/kg. Antes de utilizar los animales, fueron aclimatados durante dos días y además entrenados durante una semana. La presión arterial fue medida al despertar las ratas por pletismografía de manguito en el rabo (Coda6, Kent). Los animales estaban incluidos en grupos después del entrenamiento durante varios días y si la variabilidad SBP era ≤ 40 mm Hg, es decir mediciones +/-20 mm Hg. Las mediciones iniciales fueron realizadas por lo menos dos días antes del experimento. Antes del comienzo del experimento, los animales fueron aleatoriamente seleccionados para constituir grupos homogéneos.

35 **Ejemplo 86: Lesión pulmonar inducida mediante Bleomicina en ratones**

40 Con el fin de poner a prueba la capacidad de los compuestos de acuerdo con la invención para prevenir o tratar la enfermedad o el trastorno respiratorio, se lleva a cabo el siguiente ensayo.

Con el fin de producir lesiones pulmonares que fueran comparables a aquellos de los trastornos respiratorios o enfermedades tales como la fibrosis pulmonar idiopática, los animales recibieron endotraquealmente una sola dosis subletal de bleomicina (BLM) (2,5 U/kg de peso corporal disuelta en 0,25 ml de 0,9% NaCl). Los animales de control fueron sometidos al mismo protocolo pero recibieron el mismo volumen de suero intratraqueal salino en vez de BLM. La instilación traqueal fue llevada a cabo bajo ketamin (80 mg/kg de peso corporal, i.p.) y anestesia con xilacina (20 mg/kg de peso corporal, i.p.). Los animales fueron sacrificados 2 días laborables después de la BLM endotraqueal o solución salina, mediante una inyección letal de pentobarbital sódico seguido por desangramiento de la aorta abdominal. Se realiza el lavado broncoalveolar y pulmones fueron pesados y procesados por separado para los estudios bioquímicos (pulmón derecho homogenado, n = 10) e histológicos (pulmón izquierdo, n = 10) como está indicado más abajo. Los animales fueron divididos aleatoriamente en cuatro grupos: control-solución salina (n = 8) y control + BLM (n = 10); Dosis del compuesto 1 + BLM (n = 10) y Dosis del compuesto 2 + BLM (N = 10). El vehículo de tratamientos o los compuestos fueron administrados durante 2 semanas.

55 Los ratones son tratados mediante administración oral diaria de un compuesto de acuerdo con la invención o con solución salina de control empezando en el día 0 durante dos semanas. La acumulación de pulmón entero de colágeno soluble en ácido es analizada por el ensayo de Sircol.

60 **Ejemplo 87: Modelos animales de cáncer**

Con la finalidad de poner a prueba la capacidad de los compuestos de acuerdo con la invención para tratar los cánceres, en particular con el fin de reducir el crecimiento del tumor y/o la angiogénesis, se llevaron a cabo los siguientes ensayos.

Ensayo in vivo de Angiogénesis

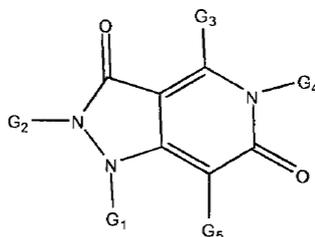
- Se inyectan hembras de C57BL6/J de 7 a 10 semanas de edad por vía subcutánea con 400 µl de factor de crecimiento Matrigel reducido y complementado con 500 ng/ml de factor angiogénico (b-FGF o VFCE). Una semana después del injerto, los ratones son escaneados utilizando MicroCT (Skyscan). Los ratones son inyectados retro-orbitalmente con un trazador (400 µl liposomas yodados) para visualizar la densidad del vaso. Las imágenes escaneadas son entonces reconstituidas con el programa Recon y la densidad de color gris en el enchufe es contada en todo la vista del enchufe. Los compuestos de acuerdo con la invención son administrados por vía oral en las dosis apropiadas 1 y 2, una vez al día durante 10 días.
- 5
- 10 Los resultados se expresan en densidad gris, que se correlaciona a la densidad del vaso. Los enchufes Matrigel también están congelados y tintados para CD31 con el fin de visualizar los vasos.

Ensayo de crecimiento tumoral

- 15 $5 \cdot 10^5$ células del carcinoma Lewis Lung (LLC1) son inyectadas por vía subcutánea en ratones. Los ratones son tratados cada día con un compuesto de acuerdo con la invención a 40 mg/kg *per os*. Cuando el tumor control alcanza alrededor de 1 cm de largo, los ratones son sacrificados y los tumores son recuperados, pesados y congelados. Para el ensayo terapéutico, se inyectan los ratones con células LLC1 puesto que los tumores han crecido 0,5 cm los ratones son tratados y el tamaño del tumor es evaluado todos los días. Después del sacrificio, los tumores y secciones congeladas del tumor son tintados con el anticuerpo anti-CD31 y es analizado el nivel de las ROS.
- 20

REIVINDICACIONES

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



(I)

5 en donde se selecciona **G**₁ de H; sustituido opcionalmente acil; sustituido opcionalmente acil C₁-C₆ alquil; sustituido
 opcionalmente alquil C₃-C₈-cicloalquil alquil; sustituido opcionalmente heterocicloalquil alquil; sustituido
 opcionalmente aril alquil; and opcionalmente sustituido heteroaril alquil; **G**₂ está seleccionado de H; sustituido
 10 opcionalmente C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquinil;
 sustituido opcionalmente aril; sustituido opcionalmente sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil aril; sustituido
 opcionalmente aril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heteroaril; sustituido opcionalmente alquil heteroaril;
 sustituido opcionalmente heteroaril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenil aril; sustituido
 15 opcionalmente aril C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenil heteroaril; sustituido opcionalmente
 heteroaril C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente heterocicloalquil;
 sustituido opcionalmente alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil; sustituido
 opcionalmente C₁-C₆ alquil heterocicloalquil y sustituido opcionalmente heterocicloalquil C₁-C₆ alquil; **G**₃ es
 seleccionado de H; sustituido opcionalmente amino; sustituido opcionalmente aminoalquil; sustituido opcionalmente
 aminocarbonil; sustituido opcionalmente alcoxi; sustituido opcionalmente alcoxi C₁-C₆ alquil; sustituido
 20 opcionalmente carbonil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil; opcionalmente sustituido C₂-C₆ alquenil; sustituido
 opcionalmente C₂-C₆ alquinil; sustituido opcionalmente aril; sustituido opcionalmente aril C₁-C₆ alquil; sustituido
 opcionalmente heteroaril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heteroaril;
 sustituido opcionalmente heteroaril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenil aril; sustituido
 25 opcionalmente aril C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenil heteroaril; sustituido opcionalmente
 heteroaril C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente heterocicloalquil;
 sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil;
 sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heterocicloalquil y sustituido opcionalmente heterocicloalquil C₁-C₆ alquil; **G**₄ se
 selecciona -NR²-C(O)-R¹ y -(CHR³)_m-(CH₂)_n-R⁴, en el cual R¹ es seleccionado de H; amino; -NR⁵R⁶; sustituido
 30 opcionalmente alcoxi; sustituido opcionalmente alcoxi C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente aril; sustituido
 opcionalmente C₁-C₆ alquil aril; sustituido opcionalmente aril C₁-C₆ alquil; heteroaril; sustituido opcionalmente C₁-C₆
 alquil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₁-C₆alquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil; sustituido
 35 opcionalmente C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil; sustituido
 opcionalmente heterocicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heterocicloalquil; y sustituido opcionalmente
 heterocicloalquil C₁-C₆ alquil; R² es seleccionado de H; sustituido opcionalmente alcoxi C₁-C₆ alquil; sustituido
 opcionalmente aril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil aril; sustituido opcionalmente aril C₁-C₆ alquil; heteroaril;
 40 sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₁-C₆ alquil; sustituido
 opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil; sustituido
 opcionalmente C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente heterocicloalquil; Sustituido opcionalmente
 C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente heterocicloalquil; Sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil
 heterocicloalquil; sustituido opcionalmente heterocicloalquil C₁-C₆ alquil; R³ es seleccionado de H; halógeno;
 45 sustituido opcionalmente alcoxi; sustituido opcionalmente alcoxi C₁-C₆ alquil aril; sustituido opcionalmente C₁-C₆
 alquil aril; sustituido opcionalmente C₁-C₆alquil aril; sustituido opcionalmente heteroaril; sustituido opcionalmente C₁-
 C₆ alquil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil;
 sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil;
 50 heterocicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heterocicloalquil; y
 sustituido opcionalmente heterocicloalquil C₁-C₆ alquil; R⁴ es seleccionado de H; -C(O)R⁷; -A-B; -CHR⁸R⁹ y -(CH₂)_q-
 E; R⁵ y R⁶ están seleccionados independientemente de H; sustituido opcionalmente alcoxi C₁-C₆ alquil; sustituido
 opcionalmente aril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil aril; sustituido opcionalmente aril C₁-C₆ alquil; sustituido
 opcionalmente heteroaril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₁-C₆
 alquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido
 55 opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heterocicloalquil; sustituido opcionalmente
 C₁-C₆ alquil heterocicloalquil; y sustituido opcionalmente heterocicloalquil C₁-C₆ alquil o -NR⁵R⁶ forman juntos un anillo
 seleccionado de sustituido opcionalmente heteroaril y sustituido opcionalmente heterocicloalquil; R⁷ es seleccionado
 de sustituido opcionalmente amino; sustituido opcionalmente alcoxi; sustituido opcionalmente aminoalquil; sustituido
 opcionalmente alcoxi C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₂-C₆alquenil;

5 sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquil; -NR⁵R⁶; sustituido opcionalmente aril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil aril; sustituido opcionalmente aril C₁-C₆ alquil; Sustituido opcionalmente heteroaril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil; sustituido
 10 opcionalmente C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil; sustituido
 15 opcionalmente heterocicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heterocicloalquil; y sustituido opcionalmente heterocicloalquil C₁-C₆ alquil; R⁸ y R⁹ son seleccionados independientemente de sustituido opcionalmente aril; sustituido opcionalmente heteroaril; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil y sustituido opcionalmente heterocicloalquil; R¹⁰ es seleccionado de sustituido opcionalmente aril; y sustituido opcionalmente heteroaril; R¹¹ y R¹² son independientemente seleccionados de H; sustituido opcionalmente acil; sustituido opcionalmente C₁-C₆
 20 alquil; sustituido opcionalmente C₂-C₆alquenil; sustituido opcionalmente C₂-C₆alquil; sustituido opcionalmente aril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil aril; sustituido opcionalmente aril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heteroaril; sustituido opcionalmente C₁-C₆alquil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₁-C₆ alquil; sustituido
 25 opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heterocicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heterocicloalquil; y sustituido opcionalmente heterocicloalquil C₁-C₆ alquil o - NR¹¹R¹² forman juntos un anillo seleccionado de sustituido opcionalmente heteroaril y sustituido opcionalmente sustituido opcionalmente heterocicloalquil; R¹³ es seleccionado de sustituido opcionalmente aril; sustituido opcionalmente heteroaril; sustituido
 30 opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil y sustituido opcionalmente heterocicloalquil; R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son seleccionados independientemente de H y sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil; R¹⁷ es seleccionado de sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquil; aril; sustituido
 35 opcionalmente C₁-C₆ alquil aril; sustituido opcionalmente aril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heteroaril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenil aril; sustituido
 40 opcionalmente aril C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₂-C₆alquenil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente heterocicloalquil; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil; sustituido
 45 opcionalmente heterocicloalquil; Sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heterocicloalquil; y sustituido opcionalmente heterocicloalquil C₁-C₆ alquil; A es seleccionado de sustituido opcionalmente aril y sustituido opcionalmente heteroaril; B es seleccionado de - OR¹⁰, - NR¹¹R¹² y -(CH₂)_p-R¹³; E es seleccionado de sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquil; -NR¹⁴R¹⁵, -
 50 (CH₂)_r-OR¹⁵ y NR¹⁶C(O)-R¹⁷; m, n, p y q son enteros seleccionadas de 0 a 5; r es un entero seleccionado de 3 a 5; G₅ es seleccionado de H; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenil; sustituido
 55 opcionalmente C₂-C₆ alquil; sustituido opcionalmente aril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil aril; sustituido
 60 opcionalmente aril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente heteroaril; sustituido opcionalmente C₁-C₆ alquil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₁-C₆ alquil; sustituido opcionalmente C₂-C₆ alquenil aril; sustituido
 65 opcionalmente aril C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₂-C₆alquenil heteroaril; sustituido opcionalmente heteroaril C₂-C₆ alquenil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente heterocicloalquil; sustituido
 70 opcionalmente C₁-C₆ alquil C₃-C₈-cicloalquil; sustituido opcionalmente C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquil; sustituido
 75 opcionalmente C₁-C₆ alquil heterocicloalquil y sustituido opcionalmente heterocicloalquil C₁-C₆ alquil; así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un derivado de acuerdo con la reivindicación 1 en donde G₁ es H.

3. Un derivado de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en donde G₃ es C₁-C₆ alquil.

4. Un derivado de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en donde G₃ es amino.

5. Un derivado de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones en donde G₄ es -NR²-C(O)-R¹; R¹ y R² son como están definidos en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

6. Un derivado de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones en donde G₄ es -(CHR³)_m-(CH₂)_n-R⁴; R³, R⁴, m y n son como están definidos en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

7. Un derivado de acuerdo con los reivindicaciones 1 ó 6 en donde R⁴ es -C(O)R⁷; R⁷ es como está definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

8. Un derivado de acuerdo con los reivindicaciones 1 ó 6 en donde R⁴ es -A-B; A y B son como están definidos en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

9. Un derivado de acuerdo con los reivindicaciones 1 ó 6 en donde R⁴ es -CHR⁸R⁹; R⁸ y R⁹ son como están definidos en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

10. Un derivado de acuerdo con los reivindicaciones 1 ó 6 en donde R⁴ es -(CH₂)_q-E; E y q son como están definidos en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

11. Un derivado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde G₅ es H.

12. Un derivado de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 11 seleccionado del grupo siguiente:

- 2-((2-clorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-ilbencil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H, 5H)-diona;
2-((2-clorofenil)-4-metil-5-(4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]bencil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((2-clorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-feniletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((2-clorofenil)-5-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
5 5-((3-etoxipropil)-4-metil-2-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-((2-clorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((2-fluorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-metil-5-(3-fenoxibencil)-2-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4,5-dimetil-2-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
10 2-((3-clorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
N-[2-(2-clorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5h-pirazolo[4,3-c] piridin-5-il]-2-(4-fluorofenoxi)acetamida;
2-((2-clorofenil)-4-metil-5-(3-fenoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
5-((3-etoxipropil)-2-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
15 2-((3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-((3-clorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((2-fluorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((2-fluorofenil)-4-metil-5-[(6-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((2-fluorofenil)-4-metil-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
20 2-((3-clorofenil)-4-metil-5-[(6-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3, 6(2H,5H)-diona;
3-((4,5-dimetil-3,6-dioxo-1,3,5,6-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il) benzonitrilo;
2-((2-fluorofenil)-4-metil-5-(3-fenoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-((3-clorofenil)-4-metil-5-(3-fenoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-((2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
25 2-((2-clorofenil)-4-metil-5-[(6-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((3-clorofenil)-4-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((3-clorofenil)-4-metil-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-[2-(2-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c] piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
30 2-((2-clorofenil)-4-metil-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3, 6(2H,5H)-diona;
piridin-2-il]benzonitrilo;2-[4-(benciloxi)fenil]-4,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-4-metil-5-(3-fenoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c 2-((2-clorofenil)-4-metil-5-[2-(Morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5h)-diona;
4-metil-5-(3-fenoxibencil)-2-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-IL-1H-pirazolo piridina-3,6(2H,5H)-diona;
35 3-[5-(3-etoxipropil)-4-metil-3,6-dioxo-1,3,5,6-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c [4,3-c]]] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-5-(3-etoxipropil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
3-[4-metil-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-3,6-dioxo-1,3,5,6-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzonitrilo;
2-((2-clorofenil)-5-(3-hidroxipropil)-4-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
40 2-[2-(2-clorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c] piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
2-[2-(3-cianofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c] piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
2-[2-(3-clorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c] piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
45 2-((2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2,4-dimetil-5-(3-fenoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((2-clorofenil)-5-[3-(dietilamino)propil]-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3, 6(2H,5H)-diona;2-((2-clorofenil)-5-(ciclohexilmetil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
50 2-((3-clorofenil)-5-(3-hidroxipropil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-((2-clorofenil)-4-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((2-clorofenil)-5-(3-fenoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-36(2H,5H)-diona;
2-((3-clorofenil)-4-metil-5-(3-morfolin-4-il-3-fenilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((3-clorofenil)-4-metil-5-(3-fenilprop-2-in-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
55 2-((2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4,5-dimetil-2-[5-[(4-metilpiperazin-1-il) sulfoniil] piridin-2-il]-1 H-pirazolo [4, 3-c] piridina-3, 6(2H,5H)-diona;
2-((2-fluorofenil)-4-metil-5-(3-morfolin-4-il-3-fenilpropil)-1H-pirazolo [4, 3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((2,5-diclorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1 H-pirazolo [4, 3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-[2-(benciloxi)fenil]-5-(3-etoxipropil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
60 2-((2,5-diclorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3, 6(2H,5H)-diona;
N-{2-[2-(2,5-diclorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5h-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etil}acetamida;
2-((2-cloro-4-fluorofenil)-4-(metoximetil)-5-[2-(Morfolin-4-ilmetil) bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((2-clorofenil)-5-[2-(dimetilamino)etil]-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
65 2-[4-(benciloxi)fenil]-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-((3-clorofenil)-4-metil-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;

- 2-((3,4-diclorofenil)-4-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 5-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2-(2,5-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-((2-clorofenil)-4-metil-5-(3-fenilprop-2-in-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3, 6(2H,5H)-diona;
- 5 2-((3,4-diclorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- N-{3-[5-(3-etoxipropil)-4-metil-3,6-dioxo-1,3,5,6-Tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]fenil}acetamida;
- 2-bencil-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]]- piridina-3,6(2H,5h)-diona
- 2-((3,4-diclorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c] 2-((2-cloro-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5h)-diona;
- 10 2-[4-(Benciloxi)fenil]-4-metil-5-(2-Morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c]] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- acetato de metilo [2-(2,5-diclorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo [4, 3-c] piridin-5-il];piridin-5-il]fenil}acetamida;
- 2-((2,3-diclorofenil)-4-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona
- 15 N-{3-[2-(2,3-diclorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5h-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H) piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- N-{3-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]fenil}acetamida;
- 5-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2-(3,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 20 2,4-dimetil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2,4-dimetil-5-(3-morfolin-4-il-3-fenilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- N-{3-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]fenil}acetamida;
- 2-((3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;2-((2,4-dimetil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
- 25 2-((3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-((3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-((2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 30 5-[2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-[4-(benciloxi)fenil]-4-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-((2,3-diclorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3, 6(2H,5H)-diona;
- 2-((2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 35 N-(3-{[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil}fenil}acetamida;
- 5-[2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona
- N-(3-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil}fenil}acetamida;
- 2-((2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3, 6(2H,5H)-diona;
- 3-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-3,6-dioxo-1,3,5,6-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]benzotriilo;
- 45 N-{2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5h-pirazolo[4,3-c]Piridin-5-il]etil}-4-fluorobenzamida;
- N-{2-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etil}-4-fluorobenzamida;
- 50 2-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
- N-(2-[2-[4-(benciloxi)fenil]-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5h-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il]etil)-4-fluorobenzamida;
- 2-((3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 55 N-(3-{4-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-3,6-dioxo-1,3,5,6-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]fenil}acetamida;
- 2-((4-clorofenil)-4-metil-5-(3-fenoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
- 2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
- 60 2-[4-butil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
- 2-[2-(2,3-diclorofenil)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
- 2-[2,4-bis(3-clorofenil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-SH-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
- 65

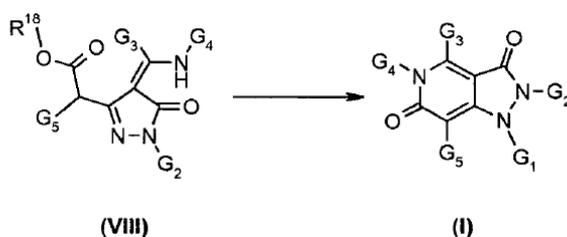
- 4-((3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3, 6 (piridin-5-il)-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida 2H,5H)-diona;
 2-[4-(3-clorofenil)-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c];
 N-(3-[[4-(3-clorofenil)-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]Piridin-5-il]metil]fenil)acetamida;
 2,4-bis(3-clorofenil)-5-(3-Hidroxiopropil)-1H-pirazolo[4,3-c]Piridina-3,6 (piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-((4-clorofenil)-2-metil-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3 piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-((3-clorofenil)-2-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c] 2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazolo[4,3-c], 6(2H,5H)-diona;
 N-{3-[4-(3-clorofenil)-5-(3-hidroxiopropil)-3,6-dioxo-1,3,5,6-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]fenil}acetamida;
 4-((3-clorofenil)-2-metil-5-[3-(Morfolin-4-ilmetil)Bencil]-1H-pirazolo piridin-5-il)-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida;
 4-((3-clorofenil)-2-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3 [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-
 diona;
 2-[4-(4-clorofenil)-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c],6(2H,5H)-diona;
 4-((3-clorofenil)-2-metil-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-((3-clorofenil)-2-metil-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-4-metil-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-((4-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3, 6 (2H,5H)-diona;
 4-((4-clorofenil)-2-metil-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 N-(3-[[4-(4-clorofenil)-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]fenil)acetamida;
 4-((4-clorofenil)-2-metil-5-[3-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-((4-clorofenil)-2-metil-5-[[6-morfolin-4-ilpiridin-2-il]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 N-{2-[4-(4-clorofenil)-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etil} acetamida;
 4-((4-clorofenil)-5-[3-(dimetilamino)bencil]-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-((4-clorofenil)-2-metil-5-[[6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3, 6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-4-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
 2-((4-clorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-[3-(dimetilamino)propil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-4-[3-(dimetilamino)fenil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-5-metil-4-(3-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 2-((2-clorofenil)-4-[1-(3,4-difluorofenoxi)etil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
 4-[l-(benciloxi)etil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2 H, 5 H)-diona;
 y
 4-[3-(dimetilamino)fenil]-2-(2-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3, 6(2H,5H)-diona.

13. Una composición farmacéutica que contiene por lo menos un derivado de acuerdo con alguna de las reivindicaciones de 1 a 12 y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

15. Un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades del riñón, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan al ojo y/o la lente y/o condiciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cánceres, trastornos alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico y anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal, angiogénesis, condiciones dependientes de la angiogénesis y otras enfermedades y/o trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

16. Un método para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) que comprende el paso de la ciclización de un compuesto de la Formula (VIII) en presencia de una base:



en donde R¹⁸ es un C₁-C₆ alquil tal como metil, etil, propil, isopropil o butil; G₁ es H; G₂, G₃, G₄ y G₅ son como están definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.