(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 560 840**

(51) Int. CI.:

A61K 31/437 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2009 E 13177370 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 2674160**

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

(30) Prioridad:

23.09.2008 EP 08164853

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.02.2016

(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

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolo piridina como inhibidores de NADPH oxidasa

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

Las NADPH oxidasas (NOX) son proteínas que transfieren electrones a través de las membranas biológicas. En general, el aceptor de electrones es oxígeno y el producto de la reacción de transferencia de electrones es superóxido. Por tanto, la función biológica de la enzimas NOX es la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) a partir del oxígeno. Las especies reactivas del oxígeno (ROS) son pequeñas moléculas derivadas del oxígeno, tales como los radicales de oxígeno (anión superóxido [*O2], hidroxilo [HO], peroxilo [ROO•], alcoxilo [RO•] e hidroperoxilo [HOO•]) y determinados no-radicales que son agentes oxidantes y/o se convierten fácilmente en radicales. Los agentes oxidantes que contienen nitrógeno, como el óxido nítrico, también se denominan especies reactivas del nitrógeno (RNS). Normalmente, la generación de ROS es una cascada de reacciones que empieza con la producción de superóxido. El superóxido dismuta rápidamente a peróxido de hidrógeno, bien de forma espontánea, sobre todo en un pH bajo, o catalizado mediante superóxido dismutasa. Otros elementos en la cascada de la generación de ROS son la reacción de superóxido con óxido nítrico para formar peroxinitrito, la formación del ácido hipocloroso mediante la catalización con peroxidasa desde peróxido de hidrógeno y la reacción catalizada por hierro de Fenton que conduce a la generación de radical hidroxilo.

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

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

En el pulmón, los tejidos están expuestos constantemente a oxidantes que se generan bien de forma endógena por reacciones metabólicas (p. ej., por la respiración mitocondrial o la activación de células inflamatorias reclutadas) o de forma exógena en el aire (p. ej., el humo de los cigarrillos o los contaminantes del aire). Además, los pulmones, expuestos constantemente a elevadas tensiones de oxígeno en comparación con otros tejidos, tienen un área superficial y un suministro de sangre considerables y son especialmente susceptibles a lesiones mediadas por ROS (Birigham, 1986, Chest, 89(6): 859-863). La generación de ROS dependiente de la NADPH oxidasa se ha descrito en células endoteliales pulmonares y células de músculo liso. Se cree que la activación de la NADPH oxidasa en respuesta a estímulos está involucrada en el desarrollo de trastornos respiratorios 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 se ha caracterizado por la inflamación pulmonar y la generación excesiva de ROS.

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

Se sabe que la diabetes aumenta el estrés oxidativo (p. ej., un aumento en la generación de RO por la autooxidación de la glucosa) tanto en humanos como en animales, y se dice que el aumento del estrés oxidativo juega un papel importante en el desarrollo de complicaciones diabéticas. Se ha demostrado que la aumentada localización de peróxido y la disfunción de la célula endotelial en la retina central de las ratas diabéticas coincide con las zonas de actividad de la NADPH oxidasa en las células endoteliales retinales (Ellis et al., 2000, Free Rad. Biol. Med., 28:91-101). Además, se ha insinuado que el control del estrés oxidativo (ROS) en la mitocondria y/o inflamación podría ser

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

Las ROS también están muy implicadas en la patogenia de la aterosclerosis, la proliferación celular, la hipertensión y la reperfusión de lesiones cardiovasculares en general (Cai et al., 2003, Trend Farmacol. Scl., 24:471478). No solo aumenta la producción de superóxido, por ejemplo en la pared arterial, por todos los factores de riesgo para la ateroesclerosis, sino que las ROS también inducen muchos "proaterogénicos" en respuestas celulares *in vitro*. Una consecuencia importante de la formación de ROS en las células vasculares es el consumo de óxido nítrico (NO). El NO inhibe el desarrollo de enfermedades vasculares y la pérdida de NO es importante en la patogenia de las enfermedades cardiovasculares. Se ha detectado el aumento de actividad de la oxidasa NADPH en la pared vascular después de lesiones por balón (Shi et al., 2001, Throm, Vasc, Biol., 2001, 21, 739-745).

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

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

Las NADPH oxidasas son enzimas multisubunidades constituidas por un citocromo dominio b558 vinculado a membrana y tres subunidades de proteína citosólica, p47phOx, p67phOx y un pequeño GTPase, Rae. Se han identificado siete isoformas de enzimas NOX, que son 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). El documento EP 1505068 revela las pirazolo(1,5-a) pirimidinas como inhibidores de NADPH oxidasas.

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

Sumario de la invención

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

Un primer aspecto de la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la Fórmula (I) , en donde G_1, G_2, G_3, G_4 y G_5 son tal como se definen a continuación, así como sales aceptables en términos farmacéuticos y un activo farmacéutico derivado de las mismas.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a un derivado de pirazolo piridina según la Fórmula (I) , en donde G_1, G_2, G_3, G_4 y G_5 son tal como se definen a continuación, así como sales aceptables en términos farmacéuticos y un activo farmacéutico derivado de las mismas para su uso como medicamento.

Un tercer aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que contenga al menos un derivado de pirazolo piridina según la invención, así como sales aceptables en términos farmacéuticos y un activo farmacéutico derivado de las mismas y un vehículo, diluyente o su excipiente aceptables en términos farmacéuticos.

Un cuarto aspecto de la invención reside en un uso de un derivado de pirazolo piridina según la invención así como sales aceptables en términos farmacéuticos y un activo farmacéutico derivado para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición seleccionada a partir de trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel,

trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades renales, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan al ojo y/o la lente y/o condiciones que afectan al oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cáncer, trastornos alérgicos, traumatismos, shock séptico, hemorrágico y anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal u otras enfermedades y trastornos asociados con nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH Oxidasa).

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

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

Otras características y ventajas de la invención se deducirán de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

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

El término "alquilo" cuando se usa solo o en combinación con otros términos, se compone de una cadena lineal o ramificada C_1-C_{20} alquilo que se refiere a grupos monovalentes alquilo que tienen de 1 a 20 átomos de carbono. Este término se ejemplifica por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2.2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4metilpentilo, n-heptilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, tetrahidrogeranilo, n-dodecilo, n-tridecilo, n-tetradecilo, n-pentadecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-nonadecilo y n-eicosanilo y similares. Preferiblemente, estos incluyen C_1-C_9 alquilo y, más preferiblemente, C_1-C_6 alquilo y, en especial, preferentemente C_1-C_4 alquilo, que, por analogía, se refieren, respectivamente, a los grupos monovalentes alquilo de 1 a 9 átomos de carbono, grupos monovalentes alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y grupos monovalentes alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Particularmente, esos incluyen C_1-C_6 alquilo.

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

El término "alquinilo" cuando se utiliza solo o en combinación con otros términos, se compone de una cadena lineal o ramificada C_2-C_{20} alquinilo. Puede tener cualquier número de enlaces triples en cualquier posición disponible. Este término se ejemplifica por grupos tales como grupos de alquinilo que pueden tener un número de carbono de 2-20 y, opcionalmente, un doble enlace, como en el caso de etinilo (-C=CH),. 1-propinilo, 2-propinilo (propargilo:-CH_2C=CH), 2-butinilo, 2-penteno-4-inilo y similares. En particular, estos incluyen C_2-C_8 alquinilo, más preferiblemente C_2-C_6 alquinilo y similares. Preferiblemente, estos incluyen C_2-C_6 alquinilo, que se refiere a grupos con 2 a 6 átomos de carbono y con al menos 1 o 2 lugares de insaturación de alquinilo.

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

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

El término "C_1-C_6 alquilarilo" se refiere a grupos de arilo con un sustituyente C_1-C_6-alquilo, tales como metil fenilo, etil fenilo y similares.

El término "aril-C_1-C_6-alquilo" se refiere a grupos de C_1-C_6-alquilo con un sustituyente de arilo, tales como 3-fenilprpanilo, bencilo y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a un heteroaromático monocíclico o a un grupo bicíclico o tricíclico heteroaromático anillo-fusionado. Ejemplos concretos de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo opcionalmente sustituido, pirralil, pirimidinil, furilo, tienil, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, pirazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,2,5-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,3,4-triaiznil, 1,2,3-triacinil, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolil, isoindolil, 3H-indolil, bencimidazolil, imidazo[1,2-a]piridil, benzotiazolil, benzoxazolil, quinolicinil, quinazolinil, ptalacinil, quinoxalinil, cinnolinil, naftiridinil, pirido[3,4-b]piridil, pirido[3,2-b]piridil, pirido[4,3b]piridil, quinolil, isoquinolil, tetrazolil, 5,6,7,8-tetrahidroquinolil, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolil, purinil, pteridinil, carbazolil, xantenil o benzoquinolil.

El término "C_1-C_6-alquil heteroarilo" se refiere a grupos de heteroarilo con un sustituyente C_1-C_6 alquilo, tales como metil furilo y similares.

El término "heteroaril C_1-C_6 alquilo" se refiere a grupos de C_1-C_6 alquilo con un sustituyente heteroarilo, tales como furilo, metilo y similares.

El término "C_2-C_6 alquenil arilo" se refiere a un grupo de arilo con un sustituyente C_2-C_6 alquenilo, tales como vinil fenil y similares.

El término "aril C_2-C_6 alquenilo" se refiere a grupos de C_2-C_6 alquenilo con un sustituyente arilo, tales como fenil vinil y similares.

El término "C_2-C_6 alquenil heteroarilo" se refiere a grupos de heteroarilo con un sustituyente C_2-C_6 alquenilo, tales como vinil piridinil y similares.

El término "heteroaril C_2-C_6 alquenilo" se refiere a grupos de C_1-C_6 alquenilo con un sustituyente heteroarilo, tales como piridinil vinil y similares.

El término "C_3-C_8-cicloalquilo" se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono con un único anillo (p.ej., ciclohexilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., norbornilo). El C_3-C_8-cicloalquilo incluye ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo de C_3-C_8-cicloalquilo según la definición anterior, en el que hasta 3 átomos de carbono se sustituirán por heteroátomos elegidos entre el grupo formado por O, S, NR, R definido como hidrógeno o metilo. Heterocicloalquilo incluye pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y similares.

El término "C_1-C_6 alquil C_3-C_8-cicloalquilo" se refiere a grupos de C_3-C_8-cicloalquilo con un sustituyente C_1-C_6 alquilo, tales como metil ciclopentilo y similares.

El término "C_3-C_8-cicloalquil C_1-C_6 alquilo" se refiere a grupos de C_1-C_6 alquilo con un sustituyente C_3-C_8-cicloalquilo, tales como 3-ciclopentilo propil y similares.

El término "C_1-C_6 alquilo heterocicloalquilo" se refiere a grupos de heterocicloalquilo con un sustituyente C_1-C_6 alquilo, tales como 4-metilpiperidinilo y similares.

El término "heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo" se refiere a grupos de C_1-C_6 alquilo con un sustituyente heterocicloalquilo, tales como (1-metilpiperidin-4-il) metil y similares.

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

El término "carboxi C_1-C_6 alquilo" se refiere a grupos de C_1-C_6 alquilo con un sustituyente carboxi, tales como

2-carboxietil y similares.

El término "acil" se refiere al grupo -C(O)R, donde R representa H, "alquilo", preferentemente "C_1-C_6 alquilo", "arilo", "heteroarilo", "C_3-C_8-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "aril C_1-C_6 alquilo", "heteroaril C_1-C_6 alquilo", "C_3-C_8-cicloalquil C_1-C_6 alquilo" o "heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo", tales como acetilo y similares.

El término "acil C_1-C_6 alquilo" a grupos de C_1-C_6 alquilo con un sustituyente acilo, tales como 2-acetiletil y similares.

El término "acil arilo" se refiere a grupos de arilo con un sustituyente acilo, tales como 2-acetilfenil y similares.

El término "aciloxi" se refiere al grupo -OC(O)R, donde R representa H, "C_1-C_6 alquilo", "C_2-C_6 alquenilo", "C_2-C_6 alquinilo", "C_3-C_8-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "acrilo", "heteroarilo", "aril C_1-C_6 alquilo", "heteroaril C_1-C_6 alquilo", "aril C_2-C_6 alquenilo", "heteroaril C_2-C_6 alquenilo", "aril C_2-C_6 alquinilo", "heteroaril C_2-C_6 alquinilo", "C_3-C_8-cicloalquil C_1-C_6 alquilo" o "heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo", tales como acetiloxi y similares.

El término "aciloxi C_1-C_6 alquilo" se refiere a grupos de C_1-C_6 alquilo con un sustituyente aciloxi, tales como 2-(etil- carboniloxi)etil y similares.

El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-R, donde R representa "C_1-C_6 alquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C_1-C_6 alquilo" o "heteroaril C_1-C_6 alquilo". Los grupos preferidos alcoxi son, por ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi y similares.

El término "alcoxi C_1-C_6 alquilo" se refiere a grupos de C_1-C_6 alquilo con un sustituyente alcoxi, tales como metoxietil y similares.

El término "alcoxicarbonilo" se refiere al grupo -C(O)OR, donde R representa "C_1-C_6 alquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C_1-C_6 alquilo", "heteroaril C_1-C_6 alquilo" o "heteroalquilo".

El término "alcoxicarbonil C_1-C_6 alquilo" se refiere a grupos de C_1-C_6 alquilo con un sustituyente alcoxicarbonil, tales como 2-(benciloxicarbonil)etil y similares.

El término "aminocarbonil" se refiere al grupo -C(O)NRR', donde R y R' son independientemente H, C_1-C_6 alquilo, arilo, heteroarilo, "aril C_1-C_6 alquilo" o "heteroaril C_1-C_6 alquilo", tales como N-fenil carbonil y similares.

El término "aminocarbonil C_1-C_6 alquilo" se refiere a grupos de alquilo con un sustituyente aminocarbonilo, tales como 2-(dimetilaminocarbonil)etilo, N-etil acetamidilo, N,N-Dietilacetamidilo y similares.

El término "acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R', donde R y R' son independientemente H, "C_1-C_6 alquilo", "C_2-C_6 alquenilo", "C_2-C_6 alquinilo", "C_3-C_8-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C_1-C_6 alquilo", "heteroaril C_1-C_6 alquilo", "aril C_2-C_6 alquenilo", "heteroaril C_2-C_6 alquenilo", "aril C_2-C_6 alquinilo", "heteroaril C_2-C_6 alquinilo", "cicloalquil C_1-C_6 alquilo" o "heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo", tales como acetilamino y similares.

El término "acilamino C_1-C_6 alquilo" se refiere a grupos de C_1-C_6 alquilo con un sustituyente acilamino, tales como 2-(propionilamino)etil y similares.

El término "ureido" se refiere al grupo -NRC(O)NR'R", donde R, R' y R" son independientemente H, "C_1-C_6 alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "C_3-C_8-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "C_1-C_6 arilo", "heteroarilo", "aril C_1-C_6 alquilo", "heteroaril C_1-C_6 alquilo", "aril C_2-C_6 alquenilo", "heteroaril C_2-C_6 alquenilo", "aril C_2-C_6 alquinilo", "heteroaril C_2-C_6 alquinilo", "cicloalquil C_1-C_6 alquilo" o "heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo", y donde R' y R", junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo de 3-8 miembros de heterocicloalquilo.

El término "ureido C_1-C_6 alquilo" se refiere a grupos de C_1-C_6 alquilo con un sustituyente ureido, tales como 2-(*N*'-metilureido)etil y similares.

El término "carbamato" se refiere al grupo -NRC(O)OR', donde R y R' son independientemente "C_1-C_6 alquilo",

"C_2-C_6 alquenilo", "C_2-C_6 alquinilo", "C_3-C_8-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "C_1-C_6 alquil arilo", "heteroaril C_1-C_6 alquilo", "aril C_2-C_6 alquenilo", "heteroaril C_2-C_6 alquenilo", "aril C_2-C_6 alquinilo", "heteroaril C_2-C_6 alquinilo", "cicloalquil C_1-C_6 alquilo" o "heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo" y opcionalmente R puede ser también hidrógeno. El término "amino" se refiere al grupo -NRR', donde R y R' son independientemente H, "C_1-C_6 alquilo", "arilo", "heteroarilo", "C_1-C_6 alquil arilo", "C_1-C_6 alquil heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterocicloalquilo", y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo de 3-8 miembros de heterocicloalquilo.

El término "amino alquilo" se refiere a grupos de alquilo con un sustituyente amino, tales como 2-(1-pirrolidinilo)etil y similares.

El término "amonio" se refiere a un grupo cargado positivamente de $-N^+RR'R"$, donde R, R' y R" son independientemente "C_1-C_6 alquilo", "C_1-C_6 alquil arilo", "C_1-C_6 alquil heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterocicloalquilo", y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo de 3-8 miembros de heterocicloalquilo.

El término "amonio alquilo" se refiere a grupos alquilo con un sustituyente amonio, tales como 1-etilpirrolidinio y similares.

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

El término "sulfoniloxi" se refiere a un grupo $-OSO_2$-R, donde R es seleccionado entre "C_1-C_6 alquilo", "C_1-C_6 alquilo" sustituido por halógenos, *p. ej.*, un grupo $-OSO_2$-CF_3, "C_2-C_6 alquenilo", "alquinilo", "C_3-C_8-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C_1-C_6 alquilo", "heteroaril C_1-C_6 alquilo", "aril C_2-C_6 alquenilo", "heteroaril C_2-C_6 alquenilo", "aril C_2-C_6 alquinilo", "heteroaril C_2-C_6 alquinilo", "cicloalquil C_1-C_6 alquilo" o "heterocicloalquil alquilo".

El término "sulfoniloxi C_1-C_6 alquilo" se refiere a grupos de alquilo con un sustituyente sulfoniloxi, tales como 2-(metil- sulfoniloxi)etil y similares.

El término "sulfonil" se refiere al grupo "$-SO_2$-R", donde R es seleccionado entre "arilo", "heteroarilo", "C_1-C_6 alquilo", "C_1-C_6 alquilo" sustituido por halógenos, *p.ej.,* un grupo $-SO_2$-CF_3, "C_2-C_6 alquenilo", "C_2-C_6 alquinilo", "C_3-C_8-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C_1-C_6 alquilo", "heteroaril C_1-C_6 alquilo", "aril C_2-C_6 alquenilo", "heteroaril C_2-C_6 alquenilo", "aril C_2-C_6 alquinilo", "heteroaril C_2-C_6 alquinilo", "cicloalquil C_1-C_6 alquilo" o "heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo".

El término "sulfonil C_1-C_6 alquilo" se refiere al grupo alquilo con un sustituyente sulfonil, tales como 2-(metilsulfonil)etil y similares.

El término "sulfinil" se refiere al grupo "-S(O)-R", donde R es seleccionado entre "alquilo", "alquilo" sustituido por halógenos, *p. ej.*, un grupo -SO-CF_3, "C_2-C_6 alquenilo", "C_2-C_6 alquinilo", "C_3-C_8-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C_1-C_6 alquilo", "heteroaril C_1-C_6 alquilo", "aril C_2-C_6 alquenilo", "heteroaril C_2-C_6 alquenilo", "aril C_2-C_6 alquinilo", "heteroaril C_2-C_6 alquinilo", "C_3-C_8-cicloalquilo C_1-C_6 alquilo" o "heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo".

El término "sulfinil alquilo" se refiere a grupos alquilo con un sustituyente sulfinil, tales como 2-(metilsulfinil)etil y similares.

El término "sulfanil" se refiere a grupos -S-R, donde R representa H, "C_1-C_6 alquilo", "C_1-C_6 alquilo" sustituido por halógenos, *p. ej.,* un grupo -S-CF_3, "C_2-C_6 alquenilo", "C_2-C_6 alquinilo", "C_3-C_8-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C_1-C_6 alquilo", "heteroaril C_1-C_6 alquilo", "aril C_2-C_6 alquenilo", "heteroaril C_2-C_6 alquenilo", "aril C_2-C_6 alquinilo", "alquiniloheteroarilo", "cicloalquil C_1-C_6 alquilo" o "heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo". Los grupos sulfanil preferidos son metilsulfanil, etilsulfanil y similares.

El término "sulfanil C_1-C_6 alquilo" se refiere a grupos C_1-C_5-alquilo con un sustituyente sulfanil, tales como 2-(etilsulfanil)etil y similares.

El término "sulfonilamino" se refiere a un grupo $-NRSO_2$-R', donde R y R' son independientemente "C_1-C_6 alquilo", "C_2-C_6 alquenilo", "C_2-C_6 alquinilo", "C_3-C_8-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C_1-C_6 alquilo", "heteroaril C_1-C_6 alquilo", "aril C_2-C_6 alquenilo", "heteroaril C_2-C_6 alquenilo", "aril C_2-C_6 alquinilo",

"heteroaril C_2-C_6 alquinilo", "C_3-C_8-cicloalquil C_1-C_6 alquilo" o "heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo".

El término "sulfonilamino C_1-C_6 alquilo" se refiere a grupos alquilo con un sustituyente sulfonilamino, tales como 2-(etil- sulfonilamino)etil y similares.

El término "aminosulfonil" se refiere a un grupo -SO_2-NRR', donde R y R' son independientemente H, " C_1-C_6 alquilo", "C_2-C_6 alquenilo", "C_2-C_6 alquinilo", "C_3-C_8-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C_1-C_6 alquilo", "heteroaril C_1-C_6 alquilo", "aril alquenilo", "heteroaril C_2-C_6 alquenilo", "aril C_2-C_6 alquinilo", "heteroaril C_2-C_6 alquinilo", "C_3-C_8-cicloalquil C_1-C_6 alquilo" o "heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo", y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo de 3-8 miembros de heterocicloalquilo. Los grupos de aminosulfonil son ciclohexiloaminosulfonil, piperidinilosulfonil y similares.

El término "aminosulfonil C_1-C_6 alquilo" se refiere a grupos C_1-C_6 alquilo con un sustituyente aminosulfonil, tales como 2-(ciclohexiloaminosulfonil)etil y similares. A menos que la definición del sustituyente individual indique lo contrario, todos los sustituyentes anteriores deberán considerarse como sustituyentes opcionales.

A menos que la definición del sustituyente individual indique lo contrario, el término "sustituido" se refiere a grupos sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por "C_1-C_6 alquilo", "C_2-C_6 alquenilo", "C_2-C_6 alquinilo", "C_3-C_8-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "C_1-C_6 alquil arilo", "C_1-C_6 alquil heteroarilo", "C_1-C_6 alquil cicloalquilo", "C_1-C_6 alquil heterocicloalquilo", "amino", "aminosulfonilo", "amonio", "acil amino", "amino carbonil", "arilo", "heteroarilo", "sulfinil", "sulfonil", "alcoxi", "alcoxi carbonil", "carbamato", "sulfanil", "halógeno", trihalometil, ciano, hidroxi, mercapto, nitro y similares.

El término "sales o complejos aceptables en términos farmacéuticos" se refiere a sales o complejos de los compuestos de la Fórmula (I) especificados más adelante. Algunos ejemplos de dichas sales son las sales básicas de adición formadas por la reacción de los compuestos de la Fórmula (I) con bases orgánicas o inorgánicas como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico como aquellos seleccionados en el grupo formado por los metales alcalinos (sodio, potasio o litio), metales alcalinotérreos (p. ej. calcio o magnesio) o con una alquil amina primaria, secundaria o terciaria. Se contempla que las sales de amina derivadas de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, morfolina, N-Me-D-glucamina, N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina, trometamina, etanolamina, dietanolamina, etilenediamina, N-metil- morfolina, procaina, piperidina, piperacina y similares están dentro del alcance de la invención en este momento.

También están incluidas sales que se forman a partir de sales de ácido de adición formadas con ácidos inorgánicos (p. ej., ácido clorhídrico, acido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares) , así como sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalen sulfónico, ácido naftalen disulfonico y ácido poligalacturónico.

El término "derivado farmacéuticamente activo" se refiere cualquier compuesto que, cuando se administre al destinatario, sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, la actividad descrita en el presente. El término "indirectamente" también abarca profármacos que puedan convertirse en la forma activa del fármaco mediante encimas endógenas o metabolismo. Además, la invención incluye cualquier tautómero de los compuestos según la invención.

El término "enfermedad o trastorno cardiovascular" incluye aterosclerosis, sobre todo enfermedades o trastornos asociados con la disfunción endotelial, tales como hipertensión, complicaciones cardiovasculares derivadas de la diabetes Tipo I o Tipo II, hiperplasia intimal, enfermedad coronaria, vasoespasmo cerebral, coronario o arterial, disfunción endoteliar, insuficiencias cardiacas tales como insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, restenosis, traumatismo causado por un estén, derrame cerebral, ataque isquémico, complicaciones vasculares como la que puede suceder después de un trasplante de órganos, infarto de miocardio, hipertensión, formación de placas de ateromas, conglomerado de plaquetas, aneurisma, disección de la aorta, enfermedad de corazón isquémico, hipertrofia cardiaca, émbolo pulmonar, trombosis tales como trombosis venosa profunda, lesión causada tras la isquemia por la restauración del flujo sanguíneo o la entrega de oxígeno como en el trasplante de órganos, cirugía a corazón abierto, angioplastia, choque hemorrágico, angioplastia de los órganos isquémicos tales como el corazón, el cerebro, el hígado, el riñón, la retina y el intestino.

El término "enfermedad o trastorno respiratorio" incluye asma bronquial, bronquitis, rinitis alérgica, síndrome respiratorio en adultos, fibrosis quística, infección viral pulmonar (gripe), hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD).

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

El término "traumatismo" incluye politraumatismo.

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

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

El término "trastorno óseo" incluye osteoporosis, osteoporasis, osteosclerosis, periodontitis e hiperparatiroidismo.

El término "enfermedad o trastorno neurodegenerativo" se refiere a una enfermedad o estado caracterizado por una degeneración o alteración del sistema nervioso central (SNC), sobre todo a nivel de las neuronas, como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis amiotrófica lateral, epilepsia y distrofia muscular. También incluye estados neuroinflamatorios y desmielinizantes o enfermedades como leucoencefalopatías y leucodistrofias.

El término "desmielinizante" se refiere a un estado o enfermedad del SNC que constituye la degradación de la mielina alrededor de los axones. En el contexto de la invención, se pretende que el término enfermedad desmielinizante describa un proceso que desmieliniza las células, tal como esclerosis múltiple, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP), mielopatías, cualquier condición neuroinflamatoria que implique leucocitos autorreactivos dentro del SNC, trastorno metabólico congénito, una neuropatía con mielinización anormal, desmielinización inducida por fármacos, desmielinización inducida por radiación, una condición desmielinizante hereditaria, una condición desmielinizante inducida por priones, desmielinización inducida por encefalitis o una lesión en la médula espinal. Preferentemente, la condición es la esclerosis múltiple.

El término "enfermedad o trastorno renal" incluye nefropatía diabética, fallo renal, glomerulonefritis, nefrotoxicidad de aminoglicósidos y compuestos de platino y vejiga hiperactiva. En una realización determinada, el término según la invención incluye enfermedades o trastornos renales crónicos.

El término "enfermedad o trastorno reproductivo" incluye la disfunción eréctil, trastornos de fertilidad, hipertrofia de la próstata e hipertrofia prostática benigna.

El término "enfermedad o trastorno que afecta al ojo y/o a la lente" incluye cataratas tales como cataratas diabéticas, reopacificación de la lente tras la cirugía de cataratas, retinopatía diabética y otras clases de retinopatías.

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

El término "enfermedad o trastorno inflamatorio" e refiere a enfermedad de inflamación del intestino, sepsis, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, pancreatitis, choque inducido por traumatismo, asma bronquial, rinitis alérgica, artritis reumatoide, artritis reumatoide crónica, arteriosclerosis, hemorragia intracerebral, infarto cerebral, fallo cardiaco, infarto de miocardio, psoriasis, fibrosis quística, derrame cerebral, bronquitis aguda, bronquitis crónica, broncolitis aguda, broncolitis crónica, osteoartritis, gota, mielitis, espondilitis anquilosante, síndrome de Reuter, artritis psoriásica, espondiloartritis, artritis juvenil o espondilitis anquilosante juvenil, artritis reactiva, artritis infecciosa o artritis tras infección, artritis gonocócica, artritis sifilítica, enfermedad de Lyme, artritis inducida por el "síndrome vascular", poliarteritis nudosa, vasculitis alérgica, granulomatosis de Luegenec, polimialgia reumática, reumatismo celular articular, artritis por deposición de cristales de calcio, pseudogota, reumatismo no artrítico, bursitis, tendosinovitis, epicondilitis (codo de tenista), síndrome del túnel carpiano, trastornos por uso repetitivo (teclear), clase mista de artritis, artropatía neuropática, artritis hemorrágica, peliosis vascular, osteoartropatía hipertrófica, reticulohistiocitosis multicéntrica, artritis inducida por determinadas enfermedades, pigmentación sanguínea, anemia de células falciformes y otras anomalías de la hemoglobina, hiperlipoproteinemia, disgammaglobulinemia, hiperparatiroidismo, acromegalia, brucelosis, síndrome de Bechet, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn o enfermedades como policondritis recidivante, enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (IBD) o las enfermedades relacionadas que exijan 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.

El término "enfermedades o trastornos del hígado" incluye fibrosis hepática, fibrosis inducida por el alcohol, esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica.

El término "artritis" se refiere a artritis reumática aguda, artritis reumatoide crónica, artritis por *Chlamydia*, artritis absortiva crónica, artritis quilosa, artritis por enfermedad intestinal, artritis filaria, artritis gonocócica, artritis por gota, artritis hemofílica, artritis hipertrófica, artritis juvenil crónica, artritis de Lyme, artritis neonatal del potro, artritis nodular, artritis ocronótica, artritis psoriática, artritis o artritis supurativa o las enfermedades relacionadas que exijan la administración a un mamífero en una dosis terapéutica efectiva de un compuesto expresada por la Fórmula (I) en una dosis suficiente para inhibir la NADPH oxidasa.

El término "dolor" se refiere a hiperalgesia asociada a dolor inflamatorio.

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

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

El término "angiogénesis" se refiere a angiogénesis por brotes, angiogénesis por intususcepción, vasculogénesis, arteriogénesis y limpangiogénesis. La angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de capilares existentes o vénulas poscapilares y sucede en condiciones patológicas como cáncer, artritis e inflamación. Existen numerosos tejidos u órganos compuestos por tejidos organizados que pueden soportar la angiogénesis en situación de enfermedad tales como la piel, el músculo, el intestino, el tejido conectivo, las articulaciones, los huesos y tejidos similares en los que los vasos sanguíneos puedan invadir tras un estímulo angiogénico. En el presente documento, el término "condición dependiente de angiogenésis" significará una condición en la que el proceso de angiogénesis o vasculogénesis soporta o aumenta una condición patológica. La vasculogénesis resulta de la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de angioblastos que son precursores de células endoteliales. Ambos procesos dan como resultado la formación de nuevos vasos sanguíneos y están incluidos en el significado del término condiciones dependiente de angiogenésis. De forma análoga, el término "angiogénesis" como se usa en el presente incluye la nueva formación de vasos como aquellos que aparecen por vasculogénesis así como aquellos que aparecen por la ramificación y brotes de vasos, capilares y vénulas existentes.

El término "inhibición de la angiogénesis" se refiere a lo que es eficaz para la disminución de la extensión, cantidad o porcentaje de nueva vascularización. Realizar un descenso de la extensión, cantidad o porcentaje de la proliferación o migración de células endoteliales en el tejido es un ejemplo específico de la inhibición de la angiogénesis. La actividad inhibidora de la angiogénesis es especialmente útil en el tratamiento de cualquier cáncer, ya que como se enfoca en el proceso de crecimiento del tumor y en la ausencia de neovascularización del tejido tumoral, el tejido tumoral no obtiene los nutrientes necesarios, disminuye su crecimiento, deja de crecer más, entra en regresión y, en última instancia, se necrosa, lo que acaba matando el tumor. Además, una actividad inhibidora de la angiogénesis es especialmente eficaz contra la formación de metástasis, ya que su formación también necesita la vascularización de un tumor primario, por lo que las células en metástasis del cáncer pueden salir del tumor primario y para establecerse en el tumor secundario necesitan neovascularización para apoyar el crecimiento de la metástasis.

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

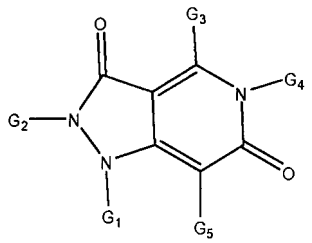
El término "sujeto" en este documento se refiere a los mamíferos. Por ejemplo, están contemplados por la presente invención los mamíferos tales como seres humanos, primates, animales domésticos tales como vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares.

El término "inhibidor" usado en el contexto de la invención está definido como una molécula que inhibe

completa o parcialmente la actividad de la NADPH oxidasa o inhibe o reduce la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) .

Compuestos según la invención

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



en donde **G_1** es H; **G_2** se selecciona a partir de arilo opcionalmente sustituido como fenilo opcionalmente sustituido (p. ej., fenil o 4- fluorofenil o 3-cloro-fenil o 4-metoxifenil o 4-nitrofenil o 2-clorofenil o 2-metil fenil o 4-(trifluorometil) fenil o 4-(trifluorometoxi) fenil o 2,5-difluorofenil o 2,5-diclorofenil o 2-metoxifenil o 4-(benciloxi)fenil o 3-benzonitrilo o 3-fenil acetamida o 2-cloro-4-fluoro fenil); C_1-C_6 alquilo arilo opcionalmente sustituido; aril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como bencilo opcionalmente sustituido (p. ej., bencilo); y heteroarilo opcionalmente sustituido como benzotiazolil opcionalmente sustituido (p. ej., 1,3-benzotiazol-2-il) o piridinil opcionalmente sustituido (p. ej., piridin-2-il o (4-metil piperacin-1-il)-sulfonilpiridina-2-il) o tiazolil opcionalmente sustituido (p. ej., 4-fenil-1,3-tiazol-2-il); **G_3** se selecciona entre $-(CH_2)_n-R^1$ y $-(CH_2)_p-R^5$; R^1 se selecciona entre $-NR^2R^3$; $-OR^4$; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido como morfolinilo opcionalmente sustituido (p. ej., 4-morfolin-4-il o 4-bencil morfolinil-2-il), pirrolidinilo opcionalmente sustituido (p. ej., 4-pirrolidin-1-il), piperidinilo opcionalmente sustituido (p. ej., 4-fenil piperidin-1-il), dihidroindolil opcionalmente sustituido (p. ej., 2,3-dihidro-1H-indol-1-il), piperacinilo opcionalmente sustituido (p. ej., 3-metoxifenil piperacin-1-il o 2-clorofenil piperacin-1-il o 3-clorofenil piperacin-1-il o 4-piridin-2il piperacin-lil); heteroarilo opcionalmente sustituido; $-CHR^6R^7$; acilo opcionalmente sustituido y $-C(O)NR^2R^3$; R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del H; C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como metilo; C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquinilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido como fenilo opcionalmente sustituido (p. ej., fenil o 2-metoxifenil); C_1-C_6 alquil arilo opcionalmente sustituido; aril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como fenil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como bencilo opcionalmente sustituido (p. ej., bencilo o 3-fluorobencilo o 2-clorobencilo o 3-metoxibencilo); heteroarilo opcionalmente sustituido; alquil heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroaril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como piridin C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como piridin metil opcionalmente sustituido (p. ej., 4-metilpiridin-2-il o piridin-3-il metil); C_2-C_6 alquenil arilo opcionalmente sustituido; aril C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquenil heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroaril C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_3-C_8-cicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; alquil C_3-C_8-cicloalquilo opcionalmente sustituido; C_3-C_8-cicloalquil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquil heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido o NR^2R^3 forman un anillo seleccionado entre heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido como morfonilo opcionalmente sustituido (p. ej., morfolin-4-il o 4-morfolin-1-il), piperidin opcionalmente sustituido (p. ej., 4-fenil piperidin- 1-il), dihidroindolil opcionalmente sustituido (p. ej., 2,3-dihidro-1H-indol-1-il), piperacinilo opcionalmente sustituido (p. ej., 3-metoxifenil piperacin-1-il o 2-clorofenil piperacin-1-il o 3-clorofenil piperacin-1-il); R^4 se selecciona entre H; alcoxi C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como metilo opcionalmente sustituido (p. ej., metilo); C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquinilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido como fenilo opcionalmente sustituido (p. ej., fenil o 4-fluorofenil o 4-clorofenil o 3-clorofenil o 3-metoxifenil o 3-dimetil amino fenil), naftalenilo opcionalmente sustituido (p. ej., 4-naftalen-lil); C_1-C_6 alquil arilo opcionalmente sustituido; aril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como fenil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como bencilo opcionalmente sustituido (p. ej., bencil o 2,2,2, trifluoro-1-fenil metil o 3-metoxi bencil o 4-metoxi bencil o 2-clorobencil o 4-clorobencil o 3-dimetilamino bencil o difenil metil), como fenil etilo opcionalmente sustituido (p. ej., 4-clorofenil etil); heteroarilo opcionalmente sustituido; alquil heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroaril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como piridin C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como piridin metil opcionalmente sustituido (p. ej., piridina-3-il metil); C_2-C_6 alquenil arilo opcionalmente sustituido; aril C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquenil heteroarilo

opcionalmente sustituido; heteroaril C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_3-C_8-cicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; alquil C_3-C_8-cicloalquilo opcionalmente sustituido; C_3-C_8-cicloalquil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquil heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; R^5 se selecciona entre H; alcoxi opcionalmente sustituido; alcoxi C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como metilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquinilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquil arilo opcionalmente sustituido; aril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; alquil heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroaril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquenil arilo opcionalmente sustituido; aril C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquenil heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroaril C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_3-C_8-cicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; alquil C_3-C_8-cicloalquilo opcionalmente sustituido; C_3-C_8-cicloalquil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquil heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquinilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido como fenil opcionalmente sustituido (p. ej., 3-metoxi fenil); C_1-C_6 alquil arilo opcionalmente sustituido; aril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; alquil heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroaril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquenil arilo opcionalmente sustituido; aril C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquenil heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroaril C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_3-C_8-cicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; alquil C_3-C_8-cicloalquilo opcionalmente sustituido; C_3-C_8-cicloalquil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquil heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido o -CHR^6R^7 forma un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; n es un entero seleccionado de 0 a 5; p es un entero seleccionado de 3 a 5; **G_4** se selecciona entre H; acilo opcionalmente sustituido; acil amino opcionalmente sustituido (p. ej., 4-fluorofenoxiacetamida); acil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido (p. ej., N-(piridin-2-il metil) acetamida o (4-metilpiperacin-1-il)-4-oxobutil) o (4-metilpiperacin-1-il)-4-oxobutil o 2-morfolin-4-il-2-oxoetil o (4-bencil piperacin-1-il)-2-oxoetil) o N,N-dimetil acetamida; aminoalquilo opcionalmente sustituido (p. ej., 3-(dietilamino) propil o etil acetamida o bencil metilamino metil); C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como pentilo opcionalmente sustituido (p. ej., isopentilo) o metilo opcionalmente sustituido (p. ej., metilo) o heteroalquilo opcionalmente sustituido como alcoxi C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como metoxi opcionalmente sustituido (p. ej., 2-metoxietil o 3-metoxi propil), etoxi opcionalmente sustituido (p. ej., 3-etoxipropil); C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquinilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquil arilo opcionalmente sustituido; aril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como fenil metil opcionalmente sustituido (p. ej., ácido benzóico metil o bencil o 2-morfolinilo-4-il-bencilo o 2-morfolinilo-4il-metil-bencil o (4-metilpiperacin-l-il) metil bencil o 3,5-dimetiloxibencil o 3-fenoxibencil o 4-metoxibencil o 2- metoxi bencil o 3-metoxi bencil o 4-clorobencil o metil fenil acetamida metil) o fenil etil opcionalmente sustituido (p. ej., 2-fenil etil, 4-metoxifenil etil o 3-metoxi fenil etil o 4-hidroxi fenil etil); heteroarilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquil heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroaril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como tiofenil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como tiofenil metil opcionalmente sustituido (p. ej., tiiofen-2-il metil o 2-metil-1,3-tiazol-4-il) o imidazolil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como imidazolil etil (p. ej., imidazol-4-il etil) o indolil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como indolil etil opcionalmente sustituido (p. ej., indol- 3-il etil) o furanil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como furanil metil opcionalmente sustituido (p. ej., furan-2-il metil) o benzodioxolil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como benzodioxolil metil opcionalmente sustituido (p. ej., 1,3-benzodioxol- 5-il metil) o piridinil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como piridinil metil opcionalmente sustituido (p. ej., piridina-3-il metil o piridin-2-il metil o 6-morfolin-4ilpiridin-2il)metil), piridinil etil opcionalmente sustituido (p. ej., 2-piridin-2-iletil) o oxadiazolil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como oxadiazolil metil opcionalmente sustituido (p. ej., 3-etil- 1,2,4-oxadiazol-5il metil) o piracinil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como piracinil metil opcionalmente sustituido (p. ej., piracin-2-il metil) o pirazoloil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como pirazoloil metil opcionalmente sustituido (p. ej., 1-metil pirazolo-3-il metil); C_2-C_6 alquenil arilo opcionalmente sustituido; aril C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; aril C_2-C_6 alquinilo opcionalmente sustituido como fenil C_2-C_6 alquinilo opcionalmente sustituido (p. ej., 3-fenilprop-2-in- lil); C_2-C_6 alquenil heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroaril C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_3-C_8-cicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido como morfolinilo opcionalmente sustituido (p. ej., 5-morfolin-4-il) o piperacinilo opcionalmente sustituido (p. ej., 4-metil piperacinilo) o piperidinilo opcionalmente sustituido (p. ej., 4-metilbencil)piperidin-4-il); C_1-C_6 alquil C_3-C_8-

cicloalquilo opcionalmente sustituido; C_3-C_8-cicloalquil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como ciclohexil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido (p. ej., ciclohexilo metil); C_1-C_6 alquil heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como morfolinil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como morfolinilo propil opcionalmente sustituido (p. ej., 3-(morfolin-4-il) propil o 3-morfolin-4-il-3-fenilpropil), morfolinilo etil opcionalmente sustituido (p. ej., 2-morfolin-4-iletil o 2-morfolin-4il-2-feniletil), morfolinilo metil opcionalmente sustituido (p. ej., 4-metilmorfolin-2-il); o piperacinil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como piperacinilo etil opcionalmente sustituido (p. ej., 2-(4-acetilpiperacin-1-il) etil o 2-(4-hexanoil piperacin-1-il) etil) o pirrolidinil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como pirrolidinilo propil opcionalmente sustituido (p. ej., 3-(2-oxopirrolidin-1-il) propil) o tetrahidrofuranil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como tetrahidrofuranilo metil opcionalmente sustituido (p. ej., tetrahidrofuran-2-il metil) o tetrahidropiranil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como tetrahidropiranil etil opcionalmente sustituido (p. ej., 2- tetrahidro-2H-piran-2il etil) o piridinil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido como piperidin metil opcionalmente sustituido (p. ej., piperidin-4-il metil, piperidin-3-il metil, 1-metilpiperidin-4-il metil, 1-tert-butil-1-carboxilato piperidin-4-il metil; **G_5** es H; así como sales aceptables en términos farmacéuticos de los mismos.

Composiciones

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

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener uno o más derivados de pirazolo piridina en cualquier forma descrita en el presente. Además, las composiciones de esta invención pueden constar de uno o más ingredientes adicionales aceptables en términos farmacéuticos, tales como alumbre, estabilizadores, agentes antimicrobianos, tampones, agentes colorantes , sustancias aromáticas, adyuvantes y similares.

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

Las composiciones de esta invención también pueden ser formulaciones líquidas, tales como suspensiones acuosas u oleicas, soluciones, emulsiones, jarabes y elixires. Las formas líquidas convenientes para la administración oral pueden incluir un vehículo adecuado acuoso o no acuoso con tampones, agentes de suspensión y dispensación, colorantes, sabores y similares. Las composiciones también pueden formularse como un producto seco para la reconstitución con agua o cualquier otro medio adecuado antes de usar. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos, tales como agentes de suspensión, agentes de emulsión, vehículos no acuosos y conservantes. Los agentes de suspensión pueden ser, entre otros, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas. Los agentes emulsionantes pueden ser, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán y acacia. Los vehículos no acuosos pueden ser, por ejemplo, aceites comestibles, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos, propilenglicol y alcohol etílico. Los conservantes pueden ser, por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoato y ácido sórbico. Otros materiales, así como técnicas de proceso y similares se definen en el capítulo 5 de *Remington's Farmaceutical Sciences, 21th Edition. 2005*. *University of the Sciences in Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins*, que se incorpora aquí por referencia.

Las composiciones sólidas de esta invención pueden ser en forma de tabletas o pastillas formuladas de manera convencional. Por ejemplo, las tabletas y cápsulas de administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como aglutinantes, llenadores, lubricantes, disgregantes y agentes humectantes. Los agentes de enlace pueden ser, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón y polivinilpirrolidona. Los llenadores pueden ser, por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio y sorbitol. Los lubricantes pueden ser, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol y sílice. Los disgregantes pueden ser, por ejemplo, almidón de patata y glicolato sódico de

almidón. Los agentes humectantes pueden ser, por ejemplo, lauril sulfato de sodio. Las tabletas pueden estar recubiertas según métodos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones inyectables se basan normalmente en solución estéril salina inyectable o solución salina fosfatotamponada u otros portadores inyectables conocidos en la técnica.

Las composiciones de esta invención también pueden formularse como supositorios, que pueden contener bases de supositorio tales como manteca de cacao o glicéridos. Las composiciones de esta invención también pueden formularse para inhalación, que puede ser, por ejemplo, en forma de una solución, suspensión o emulsión que puede administrarse como un polvo seco o en forma de un aerosol con un propulsor, tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano. Las composiciones de esta invención también pueden ser formuladas como formulaciones transdérmicas incluyendo un vehículo acuoso o no acuoso, tales como cremas, ungüentos, lociones, pastas, yeso medicinal, parche o membrana.

Las composiciones de esta invención también pueden formularse para administración parenteral, por ejemplo, por inyección o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden ser en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y dispersantes. La composición también puede proporcionarse en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado como, por ejemplo, agua estéril, libre de pirógenos.

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

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

Modo de administración

Las composiciones de esta invención puede administrarse en cualquier forma, por ejemplo, por vía oral, parenteral, sublingual, transdérmica, rectal, transmucosalmente, por vía tópica, mediante inhalación, por vía de administración bucal o intranasal o combinaciones de las mismas. La administración parenteral puede ser, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratecal y intraarticular. Las composiciones de esta invención también pueden administrarse en forma de un implante, lo que permite una liberación lenta de las composiciones, así como una controlada infusión lenta por vía intravenosa. En una realización preferente, se administran derivados de pirazolo piridina según la invención por vía intravenosa o subcutánea.

Esta invención viene ilustrada por los siguientes ejemplos, que no pretenden en ningún momento limitar el alcance de la invención.

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

Combinación

Según una realización de la invención, los compuestos según la invención y las formulaciones farmacéuticas de los mismos pueden administrarse solos o en combinación con un coagente útil en el tratamiento del cáncer, como sustancias usadas en la quimioterapia convencional dirigidas contra tumores sólidos y para el control del establecimiento de metástasis o sustancias usadas en terapia con hormonas o cualquier otra molécula que actúe desencadenando la muerte celular programada de, p. ej., un coagente seleccionado entre la categoría de medicamentos que detienen la síntesis de los componentes que forman el ADN, como metotrexato (Abitrexate®), fluorouracil (Adrucil®), hidroxiurea (Hydrea®) y mercaptopurina (Purinethol®), p. ej., un coagente seleccionado de la categoría de medicamentos que dañan directamente el ADN en el núcleo de la célula, como cisplatino (Platinol®) y antibióticos: daunorubicina (Cerubidine®), doxorubicina (Adriamycin®) y etoposido (VePesid®), p. ej., un coagente seleccionado de la categoría de medicamentos que afectan a la síntesis o

descomposición de lo husos mitóticos, como vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®) y pacitaxel (Taxol®).

Según otra realización de la invención, los compuestos según la invención y las formulaciones farmacéuticas de los mismos pueden administrarse en combinación con agentes que ataquen a la proteínas de la superficie de las células, como la transferencia en los genes de la cadena receptora de citoquina y la administración de citotoxinas destinada al receptor.

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

La invención incluye la administración de un compuesto según la invención o de una formulación farmacéutica del mismo, en donde el compuesto según la invención o la formulación farmacéutica del mismo se administra a un individuo antes, al mismo tiempo o secuencialmente con otro régimen terapéutico o coagente útil en el tratamiento del cáncer (p. ej., regímenes de múltiples medicamentos), en una cantidad terapéutica eficaz. Los compuestos según la invención o las formulaciones farmacéuticas de los mismos que se administren al mismo tiempo con dichos coagentes pueden administrarse en las mismas o distintas composiciones y por las mismas o distintas vías de administración.

Según otra realización determinada, los compuestos y métodos de la invención se contemplan para el uso en el tratamiento de cánceres en donde la administración de un compuesto según la invención se lleva a cabo normalmente durante o después de la quimioterapia, radioterapia o terapia con hormonas.

Según otra realización determinada, los compuestos y métodos de la invención se contemplan para el uso en el tratamiento de cánceres en donde la administración de un compuesto según la invención se lleva a cabo normalmente durante o después de la quimioterapia, radioterapia o terapia con hormonas en los momentos en los que el tejido tumoral esté respondiendo al asalto tóxico induciendo angiogénesis para recuperar mediante el suministro de sangre y nutrientes al tejido tumoral.

Según otra realización determinada, la administración de un compuesto según la invención se realiza después de una cirugía en donde se hayan extraído tumores sólidos como prevención contra la metástasis.

Pacientes

En una realización, los pacientes según la invención son pacientes que padecen una enfermedad o trastorno cardiovascular.

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

En otra realización, los pacientes según la invención son pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que afecta al metabolismo.

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

En otra realización, los pacientes según la invención son pacientes que padecen trastornos óseos.

En otra realización, los pacientes según la invención son pacientes que padecen un trastorno neuroinflamatorio o un trastorno neurodegenerativo.

En otra realización, los pacientes según la invención son pacientes que padecen una enfermedad renal.

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

En otra realización, los pacientes según la invención son pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que afecta al ojo y/o a la lente y/o una condición que afecta al oído interno.

En otra realización, los pacientes según la invención son pacientes que padecen una enfermedad o trastorno inflamatorio.

En otra realización, los pacientes según la invención son pacientes que padecen una enfermedad hepática.

En otra realización, los pacientes según la invención son pacientes que padecen dolor, como dolor inflamatorio.

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

En otra realización, los pacientes según la invención son pacientes que padecen angiogénesis o una condición

dependiente de angiogénesis.

En otra realización, los pacientes según la invención son pacientes que padecen trastornos alérgicos.

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

En otra realización, los pacientes según la invención son pacientes que padecen choque séptico, hemorrágico o anafiláctico.

En otra realización, los pacientes según la invención son pacientes que padecen una enfermedad o trastorno del aparato gastrointestinal.

Uso según la invención

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención donde G_3 es -$(CH_2)_n$-R^1; R^1 es -NR^2R^3; R^2 es C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención donde G_3 es -$(CH_2)_n$-R^1; R^1 es -NR^2R^3; R^3 es aril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; R^2 y n son tal como se indica en la descripción detallada.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención donde G_3 es -$(CH_2)_n$-R^1; R^1 es -CHR^6R^7; R^6 es H; R^7 y n son tal como se indica en la descripción detallada.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención donde G_3 es -$(CH_2)_n$$R^1$; R^1 es -CHR^6R^7; R^7 es arilo opcionalmente sustituido; R^6 y n son tal como se indica en la descripción detallada.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención donde G_3 es -$(CH_2)_n$-R^1; R^1 es -CHR^6R^7; CHR^6R^7 forma un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; n es tal como se indica en la descripción detallada.

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

En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención donde G_3 es -$(CH_2)_n$-R^1; n es 3; R^1 es tal como se indica en la descripción detallada.

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

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

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

En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención donde G_3 es -$(CH_2)_n$-R^1; n es 3; R^1 es -OR^4; R^4 es tal como se indica en la descripción detallada.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención donde G_3 es -$(CH_2)_p$-R^5; p es 4; R^5 es tal como se indica en la descripción detallada.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención donde G_3 es -$(CH_2)_p$-R^5; p es 3; R^5 es tal como se indica en la descripción detallada.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención donde G_3 es -$(CH_2)_p$-R^5; p es 3; R^5 es alcoxi opcionalmente sustituido.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención donde G_4 se selecciona entre C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido y C_1-C_6 alquinilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención donde G_4 se selecciona entre aril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido y heteroaril C_1-C_6 alquilo sustituido.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención donde G_4 es C_3-C_8-cicloalquilo C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención donde G_4 es acilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención donde G_4 es acil amino opcionalmente sustituido.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención donde G_4 es acil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención donde G_4 es aminoalquilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la invención donde G_4 es alcoxi

C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, la invención proporciona un uso del derivado d pirazolo piridina según la Fórmula (I) donde G_1, G_2, G_3, G_4 y G_5 son tal como se indican en la descripción detallada, así como las sales aceptables en términos farmacéuticos y los derivados farmacéuticos activos derivados del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o condición seleccionada entre trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos metabólicos, trastornos cutáneos, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios o neurodegenerativos, enfermedades renales, trastornos reproductivos, enfermedades que afectan al ojo y/o a la lente y/o condiciones que afectan al oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades hepáticas, dolor, cánceres, trastornos alérgicos, traumatismos, choques sépticos, hemorrágicos y anafilácticos, trastornos del aparato gastrointestinal, angiogénesis, condiciones dependientes de la angiogénesis y otras enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolo piridina según la Fórmula (I) donde G_1, G_2, G_3, G_4 y G_5 son tal como se definen en la descripción detallada, así como las sales aceptables en términos farmacéuticos y los derivados farmacéuticos activos del mismo para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o condición seleccionada entre trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos metabólicos, trastornos cutáneos, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios o neurodegenerativos, enfermedades renales, trastornos reproductivos, enfermedades que afectan al ojo y/o a la lente y/o condiciones que afectan al oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades hepáticas, dolor, cánceres, trastornos alérgicos, traumatismos, choques sépticos, hemorrágicos y anafilácticos, trastornos del aparato 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 son, en particular, aquellos seleccionados entre el siguiente grupo:

5-bencil-2-(2-clorofenil)-4-(morfolin-4-ilmetil)-1 H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
5-bencil-2-(2-clorofenil)-4-(3-metoxibencil)-1 H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H) -diona;
4-butil-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-4- butil-5-(4-clorobencil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-4-butil-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-4- butil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(furan-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[bencil(metil)amino]metil}-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3-metoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-4-butil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-4-butil-5-(2-piridin-2-iletil)-1 H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
5-(4-clorobencil)-2-(3-clorofenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(3-clorofenil)-4-(3-metoxibencil)-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(3-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-(3-metoxibencil)-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1 H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
2-bencil-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-(3-metoxibencil)-1 H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-bencil-5-(3-etoxipropil)-4-(3-metoxibencil)-1 H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona; y
2-(3-clorofenil)-4-(metoximetil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona.

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

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

2-(3-clorofenil)-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil}-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-(metoximetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-piridin-2-iletil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
2-(3-clorofenil)-5-(2-piridin-2-iletil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(furan-2-ilmetil)-4-(metoximetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(metoximetil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-bencil-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(3-clorofenil)-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil}-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-5-(piridin-3-ilmetil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-(metoximetil)-2-metil-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-(3-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-bencil-5-(3-etoxipropil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-5-(4-clorobencil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil}-5-(piridin-3-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-5-(4-clorobencil)-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-5-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
5-(4-clorobencil)-2-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
N-[3-({2-[4-(benciloxi)fenil]-3,6-dioxo-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}metil)fenil]acetamida;
N-{3-[(2-[4-(benciloxi)fenil]-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil}-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metil]fenil}acetamida;
2-(3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-metil-4-(fenoximetil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-(2,5-diclorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2,5-diclorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
5-(4-clorobencil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
5-(2-metoxibencil)-2-metil-4-(3-fenoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-[(6-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
5-(3-metoxibencil)-2-metil-4-(3-fenoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-metil-4-(3-fenoxipropil)-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
4-[(4-clorofenoxi)metil]-5-(3-metoxibencil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-5-(3-etoxipropil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-5-(3-metoxibencil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
4-[(4-clorofenoxi)metil]-5-(3-etoxipropil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-metil-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
N-[3-({4-[(benciloxi)metil]-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}metil)fenil]acetamida;

N-[3-({4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}metil)fenil]acetamida;
4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-metil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
4-(4-bencilmorfolin-2-il)-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
N-[3-({2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}metil)fenil] acetamida
4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[metil(fenil)amino]metil}-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona
2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-{[metil(fenil)amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,SH)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[metil(fenil)amino]metil}-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
tert-butil 4-({4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}metil)piperidina-1-carboxilato;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[3-(dietilamino)propil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
4-[(3-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1-feniletoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-metil-4-(3-fenoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil}-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(4-fenilpiperidin-1-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-{4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-N,N-dimetilacetamida;
2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil)oxi]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-metil-4-{3-[metil(fenil)amino]propil}-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(4-metoxibencil)oxi]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[3-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)propil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(naftalen-1-iloxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(4-clorobencil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[2-(4-clorofenil)etoxi]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona
4-{[bencil(metil)amino]metil}-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[3-(dimetilamino)fenoxi]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-metil-4-{[metil(piridin-2-ilmetil)amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona
2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil}-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,SH)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(3-clorobencil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-({[3-(dimetilamino)bencil]oxi}metil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(difenilmetoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil)(metil)amino]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil}-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)(metil)amino]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il) metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-metil-4-{[metil(piridin-3-ilmetil)amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)(metil)amino]metil}-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil)(metil)amino]metil}-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil)oxi]metil}-5-[(1-metil-H-pirazolo-3-il) metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-{([(3-metoxifenil)(metil)amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxifenil)(metil)amino]metil}-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)(metil)amino]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil)oxi]metil}-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil)oxi]metil}-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil)oxi]metil}-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil}-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)(metil)amino]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil)(metil)amino]metil}-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[4-(3-metoxifenil)piperacin-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxifenil)(metil)amino]metil}-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[4-(2-clorofenil)piperacin-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[4-(3-clorofenil)piperacin-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)oxi]metil}-2-(2-metoxifenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[metil(piridin-2-ilmetil)amino]metil}-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-4-{[metil(piridin-2-ilmetil) amino]metil}-1H-pirazo- lo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(3-metoxibencil)oxi]metil}-2-(2-metoxifenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(3-metoxibencil)oxi]metil)-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il) metil]-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil)(metil)amino]metil}-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
4-[(3-metoxifenoxi)metil]-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-4-{[metil(piridin-3-ilmetil)amino]metil}-1H-pirazo- lo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona; 2-(2-clorofenil)-4-{[metil(piridin-2-ilmetil)amino]metil}-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-metoxifenil)-4-{[4-(3-metoxifenil)piperacin-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-metoxifenil)-5-metil-4-[(4-piridin-2-ilpiperacin-1-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(4-piridin-2-ilpiperacin-1-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)oxi]metil}-2-(2-metoxifenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-metoxifenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-4-[(piridin-3-ilmetoxi) metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona; y
2-(2-clorofenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-4-[(piridin-3-ilmetoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona.

En una realización determinada, los compuestos y métodos de la invención se contemplan para su uso en el tratamiento de un tejido tumoral de un paciente con un tumor, tumor sólido, metástasis, cáncer, melanoma, cáncer de piel, cáncer de mama, hemangioma o angiofibroma y cánceres similares, y la angiogénesis que se debe inhibir es la angiogénesis del tejido tumoral donde haya neovascularización de un tejido tumoral. Los tejidos tumorales sólidos más comunes que pueden tratarse con los compuestos y métodos del presente son, por ejemplo, tumores de piel, melanoma, de pulmón, páncreas, pecho, colon, laringe, ovarios, próstata, colorrectal, cabeza, cuello, testículos, linfático, médula ósea, hueso, sarcoma, renal, glándulas sudoríparas y tejidos similares. Otro ejemplo de cáncer tratado son los glioblastomas.

En otra realización determinada, los compuestos y métodos de la invención se contemplan para su uso en el tratamiento de un tejido inflamado y la angiogénesis que debe inhibirse es la angiogénesis del tejido inflamado donde haya neovascularizacón del tejido inflamado. En este caso, el compuesto y método según la invención contempla la inhibición de la angiogénesis en tejidos artríticos, como en un paciente con reumatismo articular crónico, en tejidos inflamados inmunes o no inmunes, en tejido psoriático y similares.

En realizaciones, la invención contempla la inhibición de la angiogénesis en un tejido. La extensión de la angiogénesis en un tejido y, por lo tanto, la extensión de la inhibición alcanzada por los presentes métodos puede evaluarse según distintos métodos, tal como se describe en el presente.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado de pirazolo piridina según la Fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente aceptables en términos farmacéuticos del mismo.

Los compuestos de la invención se han denominado de acuerdo con lo establecido en las normas de la IUPAC usadas en el programa ACD/Nombre (versión 10.01 del producto).

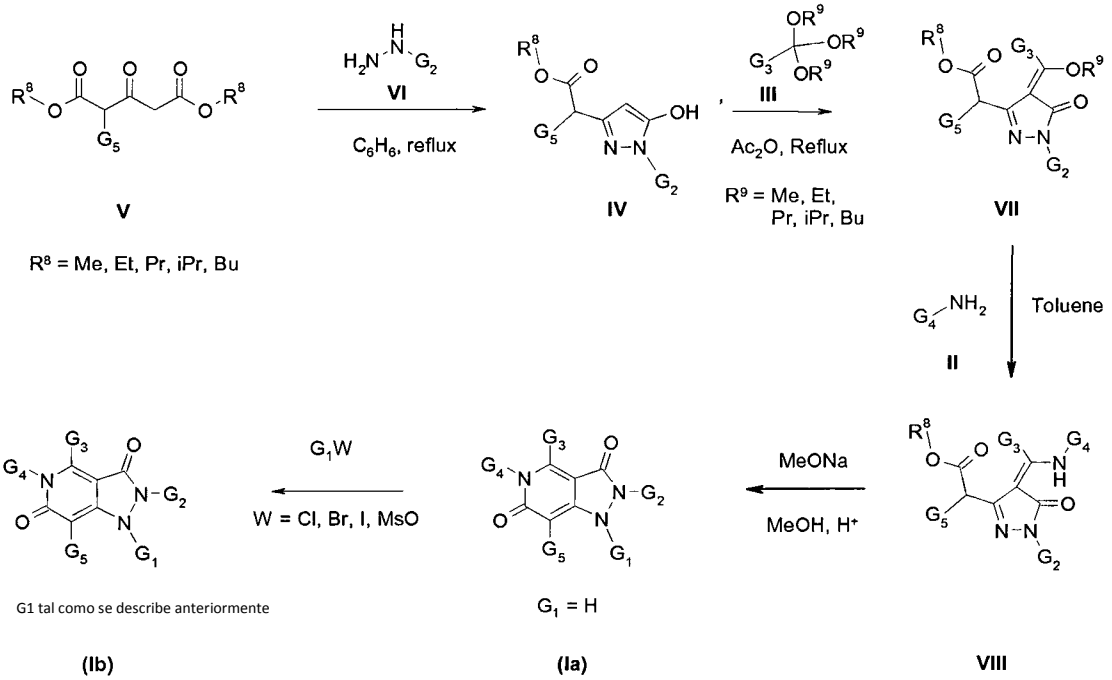
Los compuestos según la presente invención constan de un compuesto según la Fórmula (I), sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereoisómeros y sus formas racémicas, así como sus sales aceptables en términos farmacéuticos. Los derivados que se ejemplifican en esta invención pueden prepararse a partir de materias primas disponibles utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. Es preferible que se presenten las condiciones típicas o experimentales adecuadas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de los reactivos, disolventes etc.), aunque también se pueden utilizar otras condiciones experimentales a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptima pueden variar con los reactivos particulares o disolventes utilizados, pero por la persona experta en técnica puede determinar tales condiciones mediante procedimientos rutinarios de optimización.

Una vez descrita la invención, los siguientes ejemplos se presentan a modo ilustrativo, pero no limitativo.

Síntesis de compuestos de la invención:

Los nuevos derivados según la Fórmula (I) pueden prepararse a partir de materias primas disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Es preferible que se presenten las condiciones típicas o experimentales adecuadas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de los reactivos, disolventes etc.), aunque también se pueden utilizar otras condiciones experimentales a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptima pueden variar con los reactivos particulares o disolventes utilizados, pero por la persona experta en técnica puede determinar tales condiciones mediante procedimientos rutinarios de optimización. El enfoque sintético general para obtener compuestos de Fórmula (I) se representa en el Esquema 1 a continuación.

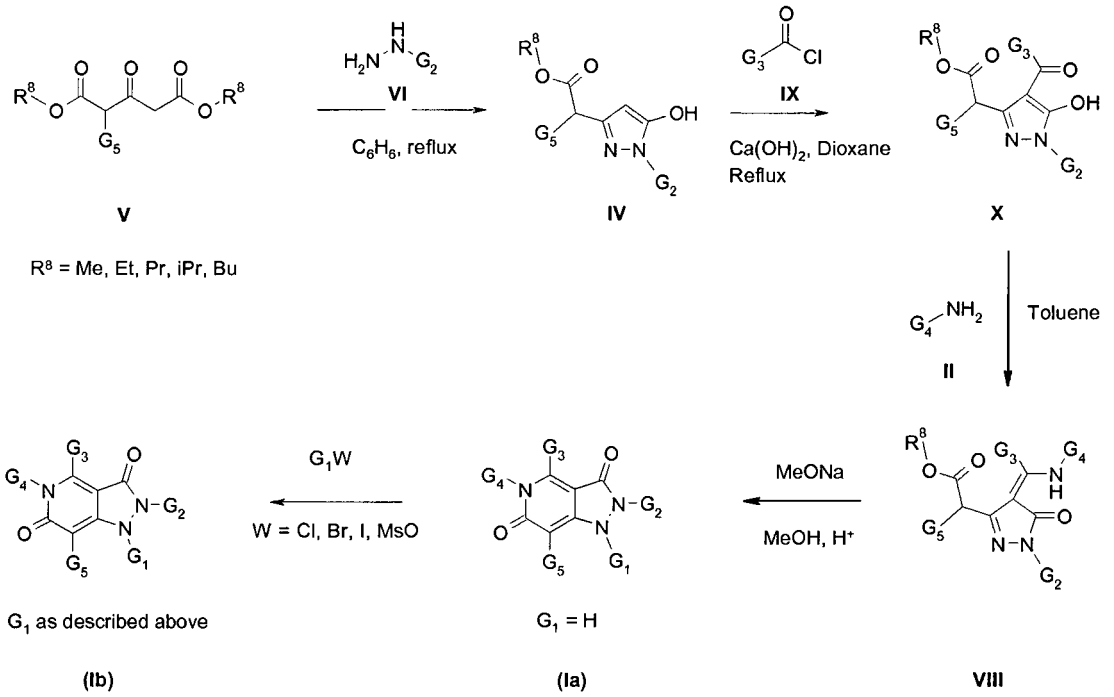
Esquema 1



Los derivados de pirazolo piridina según la Fórmula (I), donde los sustituyentes G_1, G_2, G_3, G_4 y G_5 son tal como se definen anteriormente, pueden prepararse en cuatro a cinco etapas químicas, desde derivados de la hidracina hechos a medida o comercialmente disponibles según la Fórmula (VI) , derivados de acetona dicarboxilato según la Fórmula (V) , derivados de amina primaria según la Fórmula (II) y derivados de trialquilo orto éster según la fórmula (III), siguiendo el protocolo sintético destacado en el Esquema 1 anterior. En un método más específico, un derivado de la hidracina según la Fórmula (VI) en donde G_2 se define como anteriormente se hace reaccionar con un derivado de acetona dicarboxilato según la fórmula (V) en donde G_5 y R^8 se definen como anteriormente, en condiciones neutras y de refluido en un solvente conveniente tal como benceno, tolueno u otros solventes no-reactivos durante más tiempo dependiendo de la reactividad intrínseca de compuestos según la Fórmula (VI) para proporcionar los correspondientes 4-sustituidos 2-hidroxi pirazol derivados según la Fórmula (IV). A los compuestos intermedios según la Fórmula (IV) se les hace reaccionar después con derivados de trialquilo orto éster según la Fórmula (III) en donde G_3 y R^9 se definen como anteriormente, para permitir la formación de un intermedio de la Fórmula (VII) en presencia de ácido acético y en condiciones de reflujo. Los compuestos intermedios de Fórmula (VII) se tratan además con derivados primarios de la amina según la Fórmula (II) donde G_4 es como se define anteriormente, en solventes como tolueno o benceno en condiciones de reflujo, para obtener los compuestos intermedios de la Fórmula (VIII). Los derivados de pirazolo según la Fórmula (Ia), un ejemplo de la Fórmula (I) donde G_1 es H, están aislados después de la ciclización de compuestos intermedios de la Fórmula (VIII), preferentemente en solventes próticos en presencia de una baso como metanolato de sodio, isopropanolato de sodio o similares, usando unas condiciones de reflujo normales conocidas por el experto en la técnica como se muestra en el Esquema 1.

[0187] En un siguiente paso, los derivados de pirazolo piridina de la Fórmula (Ia) se trataron con un agente alquilante como cloruros de alquilo, bromuros, yoduros o mesilatos, donde G_1 se define como anteriormente, en presencia de una base adecuada, p. ej., trietilamina, hidruro de sodio o carbonato de potasio como una base en un solvente adecuado, p. ej., N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, por el método térmico tradicional o mediante tecnología de microondas. Alternativamente, los derivados de pirazolo piridina de la Fórmula (Ia) se trataron con anhídridos, cloruros de acilo o ácidos carboxílicos en presencia de un reactivo de acople, donde G_1 se define como anteriormente, en presencia de una base apropiada, p. ej., trietilamina, acetato de sodio en un solvente adecuado, p. ej., N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, diclorometano por método térmico tradicional o mediante tecnología de microondas. Tras este proceso, los derivados de pirazolo piridina según la Fórmula (Ib) se aíslan, usando las condiciones normales conocidas por el experto en la técnica como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 2



Los derivados de pirazolo piridina según la Fórmula (I), donde los sustituyentes G_1, G_2, G_3, G_4 y G_5 son tal como se definen anteriormente, pueden prepararse en cuatro a cinco etapas químicas, desde derivados de la hidracina hechos a medida o comercialmente disponibles según la Fórmula (VI) , derivados de acetona dicarboxilato según la Fórmula (V), derivados de amina primaria según la Fórmula (II) y derivados del cloruro de acilo según la Fórmula (IX), siguiendo el protocolo sintético destacado en el Esquema 2 anterior. En un método más específico, un derivado de la hidracina según la Fórmula (VI) en donde G_2 se define como anteriormente se hace reaccionar con un derivado de acetona dicarboxilato según la fórmula (V) en donde G_5 y R^8 se definen como anteriormente, en condiciones neutras y de refluido en un solvente conveniente tal como benceno, tolueno u otros solventes no-reactivos durante más tiempo dependiendo de la reactividad intrínseca de compuestos según la Fórmula (VI) para proporcionar los correspondientes 4-sustituidos 2-hidroxi pirazol derivados según la Fórmula (IV).

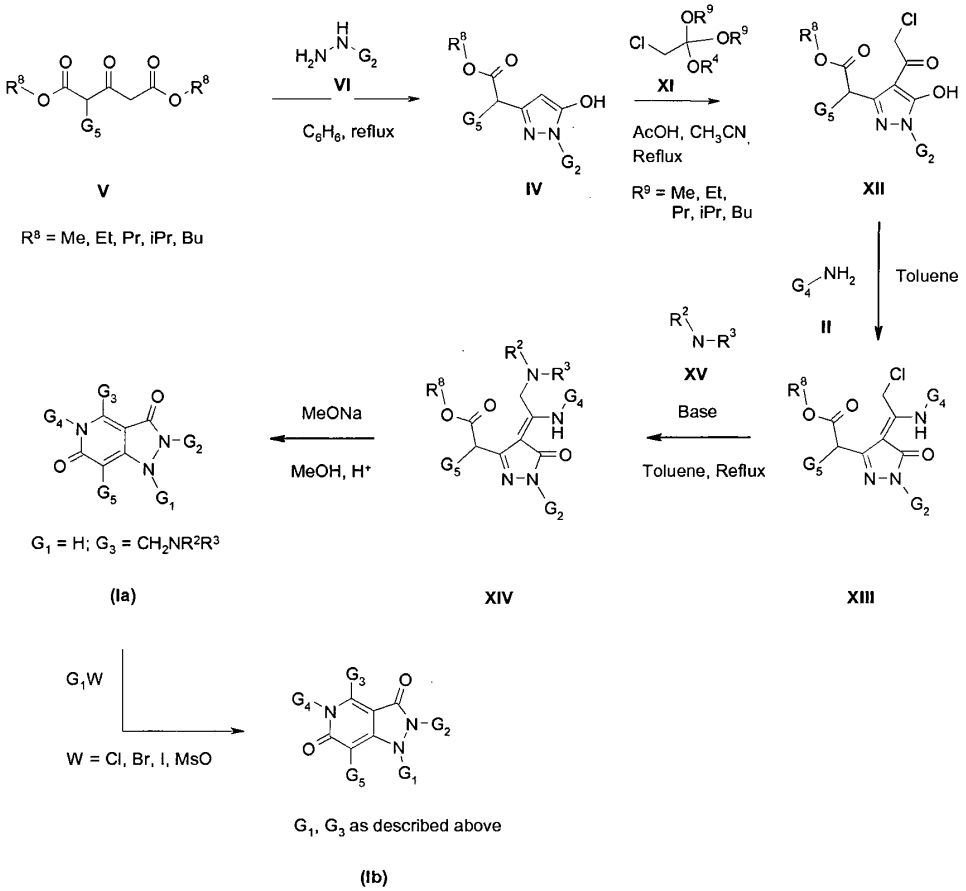
A los compuestos intermedios según la Fórmula (IV) se les hace reaccionar después con derivados de cloruro de acilo según la Fórmula (IX) en donde G_3 se define como anteriormente, para permitir la formación de un intermedio de la Fórmula (X) en presencia de hidróxido de calcio y en condiciones de reflujo. Los compuestos intermedios de Fórmula (X) se tratan además con derivados primarios de la amina según la Fórmula (II) donde G_4 es como se define anteriormente, en solventes como tolueno o benceno en condiciones de reflujo, para obtener los compuestos intermedios de la Fórmula (VIII). Los derivados de pirazolo según la Fórmula (Ia), un ejemplo de la Fórmula (I) donde G_1 es H, están aislados después de la ciclización de compuestos intermedios de la Fórmula (VIII), preferentemente en solventes próticos en presencia de una baso como metanolato de sodio, isopropanolato de sodio o similares, usando unas condiciones de reflujo normales conocidas por el experto en la técnica como se muestra en el Esquema 2.

En un siguiente paso, los derivados de pirazolo piridina de la Fórmula (Ia) se trataron con un agente alquilante como cloruros de alquilo, bromuros, yoduros o mesilatos, donde G_1 se define como anteriormente, en presencia de una base adecuada, p. ej., trietilamina, hidruro de sodio o carbonato de potasio como una base en un solvente adecuado, p. ej., N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, por el método térmico tradicional o mediante tecnología de microondas. Alternativamente, los derivados de pirazolo piridina de la Fórmula (Ia) se trataron con anhídridos, cloruros de acilo o ácidos carboxílicos en presencia de un reactivo de acople, donde G_1 se define como anteriormente, en presencia de una base apropiada, p. ej., trietilamina, acetato de sodio en un solvente adecuado, p. ej., N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, diclorometano por método térmico tradicional o mediante tecnología de microondas. Tras este proceso, los derivados de pirazolo piridina según la Fórmula (Ib) se aíslan, usando las condiciones normales conocidas por el experto en la técnica como se muestra en el Esquema 2.

[

Estas reacciones pueden efectuarse en solventes como metanol, etanol, isopropanol u otros solventes no reactivos a temperatura ambiente durante un tiempo que dependerá de la reactividad intrínseca de los compuestos según la Fórmula (VIII), pero normalmente se necesita el calentamiento termal tradicional o

Esquema 3



métodos de microondas, usando las condiciones normales conocidas por el experto en la técnica como se muestra en los Esquemas 1 o 2 anteriores.

Los derivados de pirazolo piridina según la Fórmula (I), donde los sustituyentes G_1, G_2, G_3, G_4 y G_5 son tal como se definen anteriormente, pueden prepararse en cinco a seis etapas químicas, desde derivados de la hidracina hechos a medida o comercialmente disponibles según la Fórmula (VI) , derivados de acetona dicarboxilato según la Fórmula (V), derivados de amina primaria según la Fórmula (II), derivados de trialquilo orto éster según la Fórmula (XI) y derivados de amina secundaria según la Fórmula (XV), siguiendo el protocolo sintético tal como se indica en el Esquema 3 anterior. En un método más específico, un derivado de hidracina según la Fórmula (VI) donde G_2 se define como anteriormente se hace reaccionar con un derivado de acetona dicarboxilato según la Fórmula (V) donde G_5 y R^8 se definen como anteriormente, en condiciones neutras y de reflujo en solventes adecuados como benceno, tolueno y otros solventes no reactivos durante un tiempo que dependerá de la reactividad intrínseca de los compuestos según la Fórmula (VI) para dar los correspondientes derivados de 4-sustituido 2-hidroxil pirazolo según la Fórmula (IV). Los compuestos intermedios según la Fórmula (IV) se hacen reaccionar con derivado de trialquilo orto éster según la Fórmula (XI) donde R^9 se define como anteriormente, para permitir la formación de un intermedio de la Fórmula (XII) en presencia de ácido acético y en condiciones de reflujo. Los compuestos intermedios de la Fórmula (XII) se siguen tratando con derivados de amina primaria según la Fórmula (II) donde G_4 se define como anteriormente, en solventes como tolueno o benceno a temperatura ambiente, para obtener los compuestos intermedios de la Fórmula (XIII). Los compuestos intermedios de la Fórmula (XIIII) se siguen tratando con derivados de amina secundaria (R^2 y R^3 son como se definen anteriormente) según la Fórmula (XV) donde G_3 se define como anteriormente, en solventes como tolueno o benceno a temperatura ambiente, para obtener los compuestos intermedios de la Fórmula (XIV). Los derivados de pirazolo según la Fórmula (Ia), ejemplo de la Fórmula (I) donde G_1 es H, se aíslan después de la ciclización de los compuestos intermedios de la Fórmula (XIV), preferentemente en solventes próticos en presencia de base como metanolato de sodio, isopropanolato o similares, usando condiciones de reflujo normales conocidas por el experto en la técnica como se muestra en el Esquema 1.

Esta reacción puede realizarse en solventes como metanol, etanol, isopropanol u otros solventes no reactivos

a temperatura ambiente durante un tiempo que dependerá de la reactividad intrínseca de los compuestos según la Fórmula (XIV), pero normalmente exigirá el uso de calentamiento térmico tradicional o métodos de microondas, usando las condiciones normales conocidas por el experto en la técnica como se muestra en el Esquema 3 anterior. En un paso siguiente, los derivados de pirazolo piridina de la Fórmula (Ia) se trataron con un agente alquilante como cloruros de alquilo, bromuros, yoduros o mesilatos, donde G_1 se define como anteriormente, en presencia de una base adecuada, p. ej., trietilamina, hidruro de sodio o carbonato de potasio como base en un solvente adecuado, p. ej., N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, por método térmico tradicional o mediante tecnología de microondas. Alternativamente, los derivados de pirazolo piridina de la Fórmula (**Ia**) se trataron con anhídridos, cloruros de acilo o ácidos carboxílicos en presencia de un reactivo de acople, donde G_1 es como se define anteriormente, en presencia de una base adecuada, p. ej., trietilamina, acetato de sodio en un solvente adecuado, p. ej., N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, diclorometano por método térmico tradicional o mediante tecnología de microondas. Tras este proceso, los derivados de pirazolo piridina según la Fórmula (Ib) se aíslan, usando las condiciones normales conocidas por el experto en la técnica como se muestra en el Esquema 3.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones siguientes:

Å (Angström), **Ac_2O** (anhídrido acético), **eq.** (equivalente), **min** (minuto), **h** (hora), **g** (gramo), **MHz** (Megahertzio), **mL** (mililitro), **mm** (milímetro), **mmol** (milimol), **mM** (milimolar), **ng** (nanogramo), **nm** (nanómetro), **rt** (temperatura ambiente), **BLM** (bleomicina), **BSA** (seroalbumina bovina), **DCF** (2,7-diclorodihidrofluoresceina), **DCM** (diclorometano), **DIPEA** (di-isopropil etilamina), **DMSO** (dimetil sulfóxido), **DMF** (N,N-dimetilformamida), **DAPI** (4,6 diamidino-2- fenilindol), **DPI** (difeniliodonio), **cHex** (ciclohexano), **EDTA** (ácido etilendiaminotetraacético), **EGF** (Factor de crecimiento epidérmico), **EtOAc** (acetato de etilo), **FC** (Flash de cromatografía en gel de sílice), **HBSS** (solución salina tamponada de Hank), **HPLC** (cromatografía líquida de alto rendimiento), **H_2DCF-DA** (2',7'-diclorodihidrofluorescein diacetato), **MEM** (2-metoxietoximetil), **MS** (espectrometría de masas), **NBT** (nitroazul de tetrazolio), **NADPH** (Siglas de Nicotinamida adenina dinucleótido difosfato), **NMR** (resonancia magnética), **PBS** (tampón fosfato salino), **PetEther** (éter de petróleo), **TEA** (trietilamina), **TFA** (ácido trifluoroacético), TGF-β (Factor de crecimiento tumoral beta), **THF** (tetrahidrofurano), **tBuOK** (tert-butóxido de potasio), **ROS** (especies reactivas del oxígeno), **SOD** (superóxido dismutasa), **SPA** (ensayo de proximidad de centelleo), **TLC** (cromatografía en capa fina), **UV** (ultravioleta).

[0194]

Si el anterior conjunto de métodos generales de síntesis no es aplicable para obtener compuestos según la Fórmula (I) y/o intermedios necesarios para la síntesis de los compuestos de la Fórmula (I), se utilizarán métodos adecuados de preparación conocidos por cualquier persona experta en la técnica. En general, las vías de síntesis para cualquier compuesto individual de la Fórmula (I) dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la disponibilidad de productos intermedios necesarios; una vez más, estos factores serán apreciados por los que conozcan la técnica. Para todos los métodos de protección y desprotección, se debe consultar Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis ", Wiley Interscience, Wiley Interscience, 4th Edition 2006.

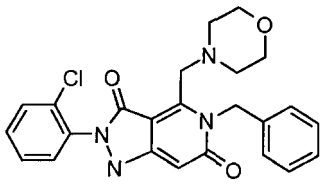
Los compuestos de esta invención pueden aislarse en asociación con las moléculas del solvente por cristalización de evaporación de un solvente apropiado. Las sales de adición ácidas aceptables en términos farmacéuticos de los compuestos de Fórmula (I) , que contienen un centro básico, pueden prepararse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

En adelante, la presente invención se ilustrará mediante algunos ejemplos, que no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención.

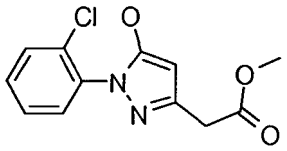
Los datos HPLC, RMN y MS proporcionados en los ejemplos que se describen a continuación se obtienen como sigue: HPLC: Columna Simmetr y de Waters C8 50 x 4.6 mm, Condiciones: MeCN/H_2O, 5 a 100% (8 min),. plot máximo 230-400 nm; Espectro de masas: PE-SCIEX API150 EX (APCI y ESI),. espectro LC/MS: Waters ZMD (ES); ^{1}H-NMR: Bruker DPX-300MHz.

Los preparados para purificaciones HPLC se realizan con el sistema HPLC Waters Prep LC 4000 equipado con Prep Nova-Pak®HR C186 mm 60Å, 40x30 mm (hasta 100 mg) o con XTerra® Prep MS C8, 10 mm, 50x300 mm (hasta 1 g). Todas las purificaciones se realizan con un gradiente de MeCN/H_2O 0.09% TFA; Detección ultravioleta a 254 nm y 220 nm; flujo de 20 mL/min (hasta 50 mg) . El análisis TLC se realiza en placas pretratadas Merck 60 F_{254}. Las purificaciones por cromatografía flash se realizan en soporte de SiO_2, utilizando ciclohexano/EtOAc o mezclas de DCM/MeOH como eluyentes.

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

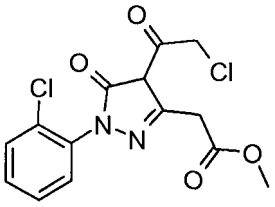


a) metil [1-(2-clorofenil)-5-hidroay-1H-pirazolo-3-il]acetato (Compuesto de Fórmula (IV), Esquema 3).



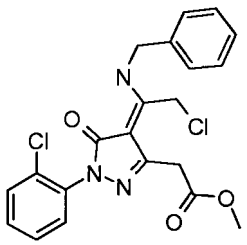
En una suspensión de 2-clorofenilhidracina (1.82 g, 10.16 mmol, 1 equiv.) en tolueno anhidro (50 ml) se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (2.1 ml, 12.19 mmol, 1.2 equiv.) y dimetil 3-oxopentanodioato (1.77 g, 10.16 mmol, 1 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 130-140 °C con un aparato Dean-Stark (se permitió que destilara una cantidad de tolueno húmedo). Después de 2 h, el hidrazono intermedio se formó de manera limpia. Se añadió entonces diisopropiletilamina adicional (2.1 ml, 12.19 mmol, 1.2 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 140 °C durante 46 h con un sistema Dean-Stark. La mayoría del hidrazono restante puede eliminarse con lavados de la mezcla en crudo con tolueno. El aceite marrón resultante se purificó con cromatografía flash sobre SiO_2. 1.65 g de metil [1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazolo-3-il]acetato puro se obtuvo como un sólido amarillento. Rendimiento 61%. MS(ESI^+): 267.8; MS(ESI^-): 265.6.

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



La mezcla del metil [1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazolo-3-il]acetato anterior obtenido (compuesto de Fórmula (IV), 0.60 g) se suspendió en acetonitrilo (5 mL) y ácido acético glacial (14mg, 0.1 equiv.) y $MeC(OEt)_3$ (1.33g) bajo nitrógeno, se calentó a 70 °C durante 45-60 minutos. La solución roja resultante se concentró al vacío para conseguir un jarabe rojo que se lavó con ciclohexano y se secó al vacío. A causa de su relativa inestabilidad, no se efectuó más purificación de metil [4-(cloroacetil)-1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazolo-3-il]acetato (0.77 g, Rendimiento cuantitativo). MS(ESI^+): 344.3; MS(ESI^-): 342.2.

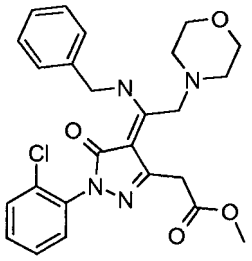
c) metil [(4Z)-4-[1-(bencilamino)-2-cloroetilideno]-1-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo-3- il]acetato (Compuesto de Fórmula (XIII), Esquema 3).



La mezcla del metil [4-(cloroacetil)-1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazolo-3-il]acetato obtenido (Compuesto de

Fórmula (XII), 0.77 g) y bencilamina (0.218 mg, 0.9 eq.) se mezcló a temperatura ambiente bajo nitrógeno en tolueno (3 mL) durante 0.5 h. El solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante resultó ser el metil [(4Z)-4-[1-(bencilamino)-2-cloroetilideno]-1-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo-3-il]acetato puro (0.97 g). Rendimiento 98 %. MS(ESI$^+$): 433.4; MS(ESI$^-$): 431.3.

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

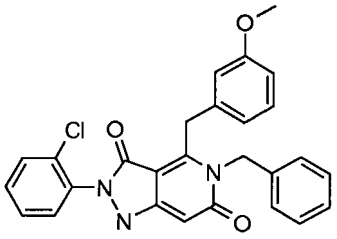


La mezcla de metil [(4Z)-4-[1-(bencilamino)-2-cloroetilideno]-1-(2-clorofenil)-5- oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo-3-il]acetato obtenido (Compuesto de Fórmula (XIII), 0.32 g), morfolina (1 eq.) y DIPEA (1 eq.) se mezcló a temperatura ambiente en tolueno (3 mL) bajo nitrógeno durante 0.5 h a 90°C. Se añadió 0.5 eq. de morfolina adicional para forzar la finalización de la reacción. El solvente se eliminó al vacío. El residuo marrón resultante resultó ser el metil [(4Z)-4-[1-(bencilamino)-2-morfolin-4-iletilideno]-1-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato puro (0.37 g). Rendimiento 98 %. MS(ESI$^+$): 483.9; MS(ESI$^-$): 481.8.

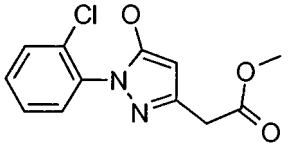
e) <u>5-bencil-2-(2-clorofenil)-4-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona</u> (Compuesto de la Fórmula (Ia), Esquema 3)

Una solución isopropanólica de *i*-PrONa, obtenida por la disolución de sodio (0.017 g, 0.75 mmol, 2 equiv) en *i*-PrOH (2 ml), se trató con metil [(4Z)-4-[1-(bencilamino)-2-morfolin-4-iletilideno]-1-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo-3-il]acetato tato (Compuesto de Fórmula (XIV) (170 mg, 0.75 mmol, 1 equiv.). La mezcla de la reacción se mezcló a temperatura ambiente durante 0.5 h, después se dejó enfriar y se neutralizó a pH 6 por la adición de 1M de solución de HCl. *i*-PrOH se eliminaron al vacío y el crudo se purificó por cromatografía flash para rendir 9 mg de producto puro 5-bencil-2-(2- clorofenil)-4-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona. Rendimiento 12%. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d6): 2.37-2.41 (m, 4H); 3.94-4.00 (m, 2H); 5.52-5.55 (m, 2H), 5.84 (s, 1H); 7.07-7.09 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H); 7.30-7.33 (m, 2H); 7.48-7.51 (m, 2H); 7.59-7.61 (m, 1H); 7.63-7.67 (m, 1H). MS(ESI$^+$): 451.9; MS(ESI$^-$): 449.7.

<u>Ejemplo 2: 5-bencil-2-(2-clorofenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona</u> (2)(Compuesto Ia, Esquema 2)



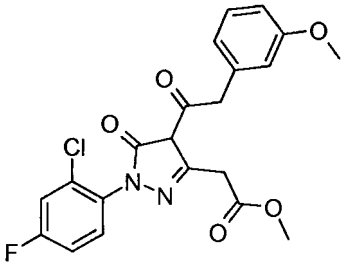
a) metil [1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazolo-3-il]acetato (Compuesto de Fórmula (IV), Esquema 2).



A una suspensión de 2-clorofenilhidracina (1.82 g, 10.16 mmol, 1 equiv.) en tolueno anhidro (50 ml) se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (2.1 ml, 12.19 mmol, 1.2 equiv.) y dimetil 3-oxopentanodioato (1.77 g, 10.16 mmol, 1 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 130-140 °C con un aparato Dean-Stark (se permitió que destilara una cantidad de tolueno húmedo). Después de 2 h, el hidrazono intermedio se formó de manera limpia. Se añadió entonces diisopropiletilamina adicional (2.1 ml, 12.19 mmol, 1.2 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 140 °C durante 46 h con un sistema Dean-Stark. La mayoría del hidrazono restante puede

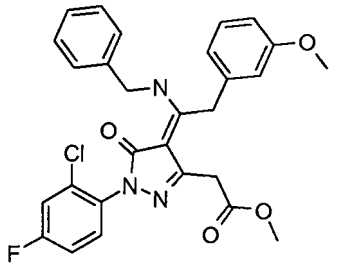
eliminarse con lavados de la mezcla en crudo con tolueno. El aceite marrón resultante se purificó con cromatografía flash sobre SiO_2. 1.65 g de metil [1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazolo-3-il]acetato puro se obtuvo como un sólido amarillento. Rendimiento 61%. MS(ESI^+): 267.8; MS(ESI^-): 265.6.

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



La mezcla del metil [1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazolo-3-il]acetato obtenido (Compuesto de Fórmula (IV), 1 g, 3.76 mmol, 1 eq.) se suspendió en dioxano (10 mL) y $Ca(OH)_2$ (0.557 g, 2 equiv.) y (4- metoxifenil)acetil cloruro (0.694 g) bajo nitrógeno, se calentó a 120 °C durante 45-60 minutos. La solución roja resultante se concentró al vacío para conseguir un jarabe rojo que se dividió entre etilacetato y 0.1M HCl frío. Las fases orgánicas se lavaron con agua salada y se secaron en Na_2SO_4. La evaporación del solvente convirtió el metil {1-(2-clorofenil)- 5-hidroxi-4-[(4-metoxifenil)acetil]-1H-pirazolo-3-il}acetato en un sólido rosa (1.09 g, 70% rendimiento, 89% HPLC pureza). MS(ESI^+): 415.9; MS(ESI^-): 413.8.

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

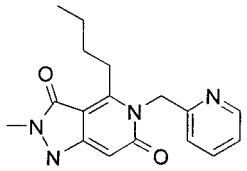


La mezcla del metil {1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-4-[(4-metoxifenil)acetil]-1H-pirazol-3-il} acetato obtenido (Compuesto de Fórmula (X), 0.1 g, 1eq.) y bencilamina (40 mg, 1.5 eq.) y AcOH (15 mg, 1 eq.) se mezcló a temperatura ambiente bajo nitrógeno en tolueno /NMP(10/1) o acetonitrilo (3 mL). La mezcla de la reacción se calentó hasta 70 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío. El solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se dividió entre etilacetato y solución saturada de Na_2CO_3. La fase orgánica se lavó con agua, agua salada y después se secó sobre Na_2SO_4. La evaporación del solvente dio como resultado metil [(4E)-4-[1-(bencilamino)-2-(4-metoxifenil) etilideno]-1-(2-clorofcnil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo-3-il]acetato (149 mg, rendimiento cuantitativo) que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

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

Una solución isopropanólica de *i*-PrONa, obtenida por la disolución de sodio (0.017 g, 0.75 mmol, 2 equiv.) en *i*-PrOH (2 ml), se trató con metil [(4E)-4-[1-(bencilamino)-2-(4-metoxifenil)etilideno]-1-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo-3-il]acetato (Compuesto de Fórmula (VIII) (170 mg, 0.36 mmol, 1 equiv.). La mezcla de la reacción se mezcló a temperatura ambiente durante 0.5 h, después se dejó enfriar y se neutralizó a pH 6 por la adición de 1M de solución de HCl. *i*-PrOH se eliminaron al vacío y el crudo se purificó por cromatografía flash para rendir 24 mg de producto puro de 5-bencil-2-(2- clorofenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona. Rendimiento 14%. ^1H NMR (500MHz, DM- SO-d6): 3.69 (s, 3H); 4.40-4.60 (m, 2H); 5.08-5.24 (m, 2H), 5.72 (s, 1H); 6.71-6.73 (m,2H), 6.80-6.82 (m, 1H); 7.02-7.03 (m, 2H); 7.21-7.25 (m, 3H); 7.28-7.31 (m, 3H); 7.47-7.49 (m, 2H); 7.62-7.66 (m, 2H). MS(ESI^+): 472.9; MS(ESI^-): 470.7.

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



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

[0218] A una suspensión de metilhidracina (10.16 mmol, 1 equiv.) en tolueno anhidro (50 ml) se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (2.1 ml, 12.19 mmol, 1.2 equiv.) y dimetil 3-oxopentanedioato (1.77 g, 10.16 mmol, 1 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 130-140 °C con un aparato Dean-Stark (se permitió que destilara una cantidad de tolueno húmedo). Después de 2 h, el hidrazono intermedio se formó de manera limpia. Se añadió entonces diisopropiletilamina adicional (2.1 ml, 12.19 mmol, 1.2 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 140 °C durante 46 h con un sistema Dean-Stark. La mayoría del hidrazono restante puede eliminarse con lavados de la mezcla en crudo con tolueno. El aceite marrón resultante se purificó con cromatografía flash sobre SiO_2. 1.0 g de metil (5-hidroxi-1-metil-1H-pirazolo-3-il)acetato puro se obtuvo como un sólido amarillento. Rendimiento 57%. MS(ESI^+): 171.4; MS(ESI^-): 169.4.

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

La mezcla del metil (5-hidroxi-1-metil-1H-pirazolo-3-il)acetato obtenido (Compuesto de Fórmula (IV), 0.80 g) en acetonitrilo (5 mL), ácido acético glacial (21 ml, 0.1 equiv.) y $BuC(OEt)_3$ (3 eq.) se calentó a 70 °C durante 1h15. La solución roja resultante se concentró al vacío para conseguir un jarabe rojo que se lavó con ciclohexano y se secó al vacío. A causa de su relativa inestabilidad, no se efectuó más purificación de metil [(4Z)-4-(1-etoxipentilidene)-1-metil- 5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo-3-il]acetato (1.0 g, Rendimiento cuantitativo). MS(ESI^+): 283.4; MS(ESI^-): 281.3.

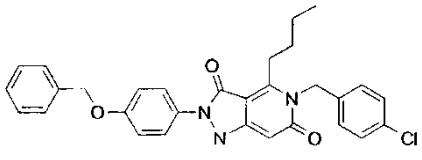
c) metil [(4Z)-1-metil-5-oxo-4-{1-[(piridin-2-ilmetil)amino]pentilideno}-4,5-dihidro-1H-pirazolo-3-il]acetato (Compuesto de Fórmula (VIII), Esquema 1)

La mezcla de metil [(4Z)-4-(1-etoxipentilideno)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato obtenido (Compuesto de Fórmula (VII), 1.05 g) y 1-piridin-2-ilmetanamina (0.262 mL) se mezcló a temperatura ambiente en tolueno (25 mL) durante 0.5 h. El solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió en un mínimo de CH_2Cl_2 y se añadió gota a gota a una solución agitada de 200 mL de ciclohexano, lo que resultó en la formación de un precipitado marrón que se filtró. Este precipitado resultó ser el metil [(4Z)-1-metil-5-oxo-4-{1-[(piridin-2-ilmetil)amino]pentilideno}-4,5-dihidro-1H-pirazolo-3-il]acetato puro (1.20 g). Rendimiento 92 %. MS(ESI^+): 345.4; MS(ESI^-): 342.5.

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

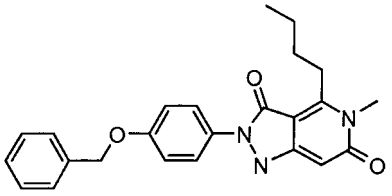
Una solución isopropanóica de *i*-PrONa, obtenida por la disolución de sodio (0.082 g, 3,57 mmol, 1 equiv.) en *i*-PrOH (75 ml), se trató con metil [(4Z)-1-metil-5-oxo-4-{1-[(piridin-2-ilmetil)amino]pentilideno}-4,5-dihidro-1H-pira- zol-3-il]acetato (Compuesto de Fórmula (VIII) (0.61 g, 3,57 mmol, 1 equiv.). La mezcla de la reacción se puso en reflujo durante 1 h, después se dejó enfriar y se neutralizó a pH 7 por la adición de 0.59 ml de una solución acuosa de 20 % de HCl. 50 ml de *i*-PrOH se eliminaron al vacío y 25 ml de H_20 se añadieron antes de colocar el matraz en la nevera durante la noche. El precipitado blanco que se formó se filtro, se lavó en agua (2x5 ml), después con ciclohexano y se secó al vacío. Se obtuvieron 0.88 g de producto puro de 4-butil-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona. Rendimiento 80 %. HNMR (DMSO- d6, 400MHz): 0.80 (3H, t, J=7.2Hz); 1.29-1.35 (2H, m); 1.38-1.43 (2H, m); 3.19 (3H,s); 3.22-3.24 (2H, m); 5.49 (2H,s); 5.72 (1H, s); 7.42 (1H, d, J=8 Hz); 7.62 (1H, t, J=6.6Hz); 8.12 (1H,t, J=8Hz); 8.65 (1H, d, J=5.2Hz). MS(ESI^+): 313.4; MS(ESI^-): 311.3.

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



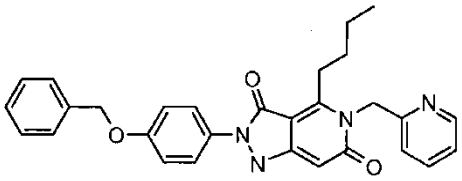
Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 3, empezando desde [4-(benciloxi)fenil]hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y para-cloro bencilamina, el compuesto del título (**4**) se aisló como un sólido amarillento en 33% de rendimiento (97% pureza por HPLC). MS(ESI): 515.5; MS(ESI^-): 513.2.

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



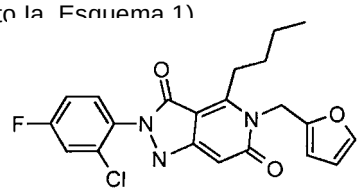
Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 3, empezando desde [4-(benciloxi)fenil]hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y metilamina, el compuesto de título (**5**) se aisló como un sólido amarillento de 27% de rendimiento (97% pureza por HPLC). MS(ESI^+): 404.5; MS(ESI^-): 402.4.

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



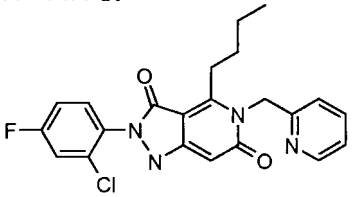
Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 3, empezando desde [4-(benciloxi)fenil]hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y 1-piridin-2-ilmetanamina, el compuesto de título (**6**) se aisló como un sólido amarillento en 39% de rendimiento (98% pureza por HPLC). MS(ESI^+): 481.6; MS(ESI^-): 479.4.

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



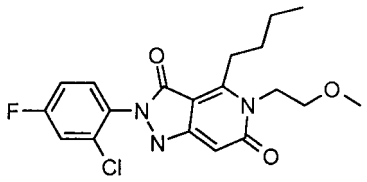
Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 3, empezando desde (2-cloro-4-fluorofenil)hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y 1-furan-2-ilmetanamina, el compuesto de título (7) se aisló como un sólido amarillento en 35% de rendimiento (95% pureza por HPLC). MS(ESI^+): 416.9; MS(ESI^-): 414.4.

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



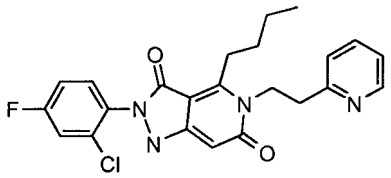
Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 3, empezando desde (2-cloro-4-fluorofenil)hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y 1-piridin-2-ilmetanamina, el compuesto de título **(8)** se aisló como un sólido amarillento en 37% de rendimiento (99% pureza en HPLC). MS(ESI^+): 427.7; MS(ESI^-): 425.7.

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



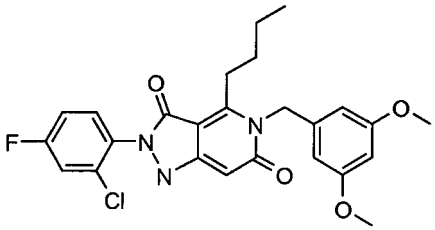
Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 3, empezando desde (2-cloro-4-fluorofenil)hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y 2-metoxietanamina, el compuesto de título (**9**) se aisló como un sólido amarillento en 32% de rendimiento (98% pureza por HPLC). MS(ESI$^+$): 394.8; MS(ESI$^-$): 392.4.

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



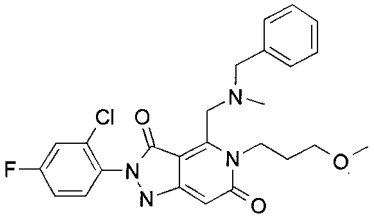
Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 3, empezando desde (2-cloro-4-fluorofenil)hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y 2-piridin-2-iletanamina, el compuesto de título (**10**) se aisló como un sólido amarillento en 33% de rendimiento (96% pureza por HPLC). MS(ESI): 441.8; MS(ESI$^-$): 439.7.

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



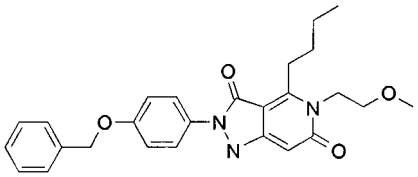
Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 3, empezando desde (2-cloro-4-fluorofenil)hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y 1-(3,5-dimetoxifenil)metanamina, el compuesto de título (**11**) se aisló como un sólido amarillento en 40% de rendimiento (99% pureza por HPLC). MS(ESI$^+$): 486.9; MS(ESI$^-$): 484.4.

Ejemplo 12: Formación de 4-{[bencil(metil)amino]metil}-2-(2-cloro-4-fluoro fenil)-5-(3-metoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (12)(Compuesto Ia, Esquema 3)



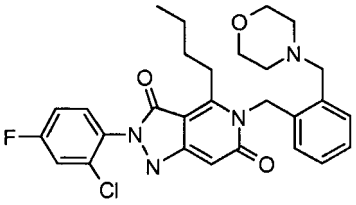
Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1, empezando desde (2-cloro-4-fluorofenil)hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 2-cloro-1,1,1-trietoxietano, 3-metoxipropan-1-amina y N-metil-1-fenilmetanamina, el compuesto de título **(12)** se aisló como un sólido amarillento en 29% de rendimiento (98% pureza por HPLC). MS(ESI$^+$): 486.5; MS(ESI$^-$): 484.4.

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



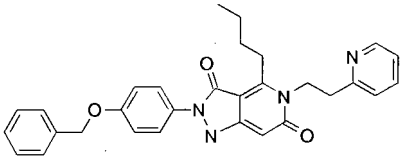
Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 3, empezando desde [4-(benciloxi)fenil]hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y 2-metoxietanamina, el compuesto de título **(13)** se aisló como un sólido amarillento en 47% de rendimiento (98% pureza por HPLC). MS(ESI^+): 448.5; MS(ESI^-): 446.4.

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



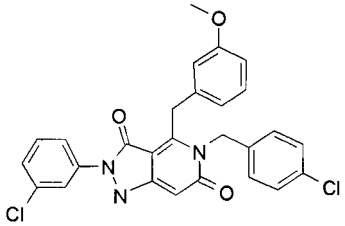
Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 3, empezando desde (2-cloro-4-fluorofenil)hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y 1-[2-(morfolin-4-ilmetil)fenil]metanamina, el compuesto de título **(14)** se aisló como un sólido amarillento en 31 % de rendimiento (99% pureza por HPLC). MS(ESI^+): 526.5; MS(ESI^-): 524.4.

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



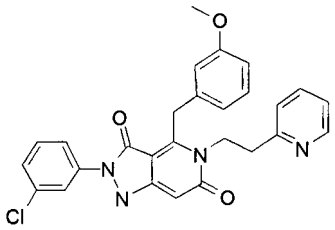
Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 3, empezando desde [4-(benciloxi)fenil]hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano y 2-piridin-2-iletanamina, el compuesto de título **(15)** se aisló como un sólido amarillento en 37% de rendimiento (98% pureza por HPLC). MS(ESI^+): 495.6; MS(ESI^-): 493.4.

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



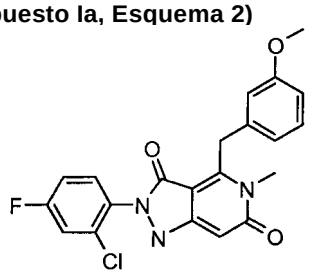
Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 2, empezando desde (3-clorofenil)hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, (4-metoxifenil)acetil cloruro y para-cloro bencilamina, el compuesto de título **(16)** se aisló como un sólido amarillento en 33% de rendimiento (98% pureza por HPLC). MS(ESI^+): 507.5; MS(ESI^-): 505.4.

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



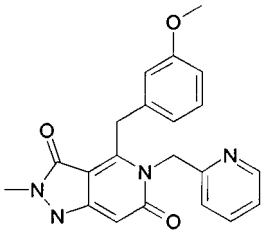
Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 2, empezando desde (3-cloro fenil)hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, (4-metoxifenil)acetil cloruro, 2-piridin-2-iletanamina, el compuesto de título **(17)** se aisló como un sólido amarillento de 41% de rendimiento (99% pureza por HPLC). MS(ESI^+): 488.8; MS(ESI^-): 486.4.

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



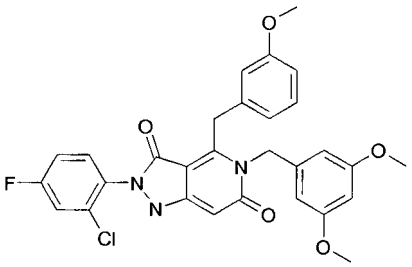
Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 2, empezando desde (2-cloro-4-fluorofenil)hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, (4-metoxifenil)acetil cloruro y metilamina, el compuesto de título **(18)** se aisló como un sólido amarillento en 32% de rendimiento (97% pureza por HPLC). MS(ESI^+): 414.7; MS(ESI^-): 412.4.

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



Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 2, empezando desde metilhidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, (4-metoxifenil)acetil cloruro y 1-piridin-2-ilmetanamina, el compuesto de título **(18)** se aisló como un sólido amarillento en 27% de rendimiento (99% pureza por HPLC). MS(ESI^+): 377.6; MS(ESI^-): 375.7.

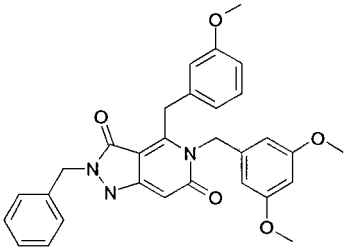
Ejemplo 20: Formación de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-(3-metoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (20)(Compuesto Ia, Esquema 2)



Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 2, empezando desde (2-cloro-4-fluorofenil)hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, (4-metoxifenil)acetil cloruro y 1-(3,5-dimetoxifenil)metanamina, el compuesto de título **(18)** se aisló como un sólido amarillento en 31 % de

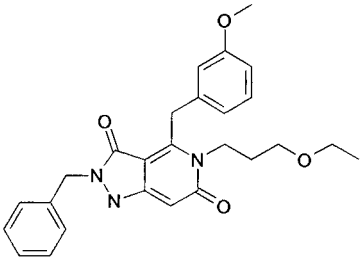
rendimiento (96% pureza por HPLC). MS(ESI$^+$): 550.9; MS(ESI$^-$): 548.8.

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



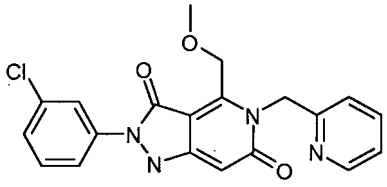
Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 2, empezando desde bencilhidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, (4-metoxifenil)acetil cloruro y 1-(3,5-dimetoxifenil)metanamina, el compuesto de título **(18)** se aisló como un sólido amarillento en 35% de rendimiento (99% pureza por HPLC). MS(ESI$^+$): 512.7; MS(ESI$^-$): 510.8.

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



Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 2, empezando desde bencilhidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, (4-metoxifenil)acetil cloruro y 3-metoxipropan-1-amina, el compuesto de título **(18)** se aisló como un sólido blanco en 45% de rendimiento (98% pureza por HPLC). MS(ESI$^+$): 448.8; MS(ESI$^-$): 446.6.

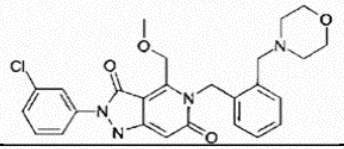
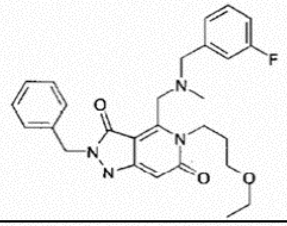
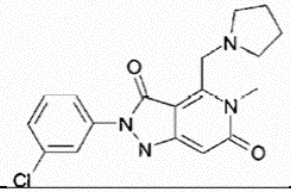
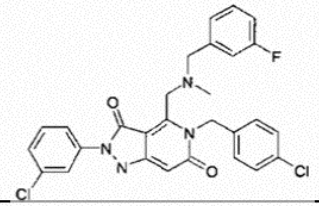
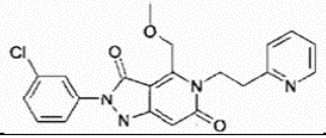
Ejemplo 23: Formación de 2-(3-clorofenil)-4-(metoximetil)-5-(piridin-2-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (23)(Compuesto Ia, Esquema 2)



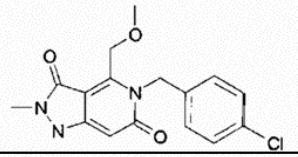
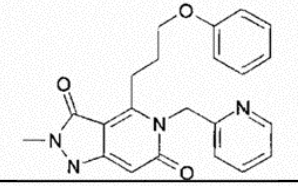
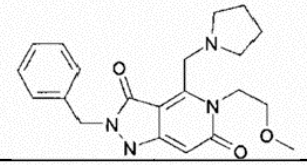
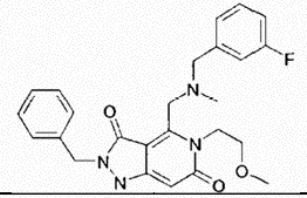
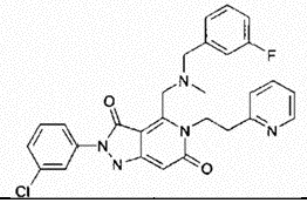
Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 2, empezando desde (3-clorofenil)hidracina, dimetil 3-oxopentanodioato, metoxi acetil cloruro y 1-piridin-2-ilmetanamina, el compuesto de título **(23)** se aisló como un sólido amarillento en 39% de rendimiento (98% pureza por HPLC). MS(ESI$^+$): 397.9; MS(ESI$^-$): 395.7.

Las estructuras de otros compuestos sintetizados en el presente se enumeran en la siguiente Tabla 1:

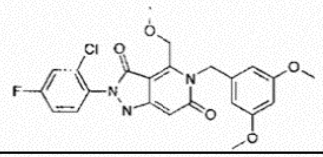
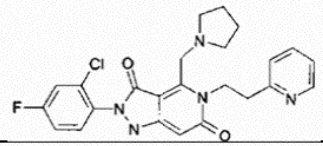
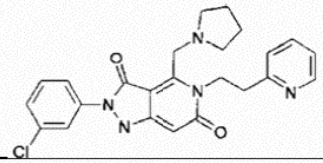
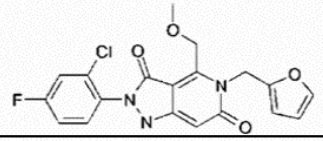
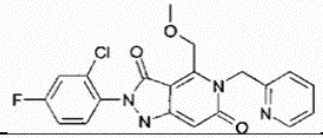
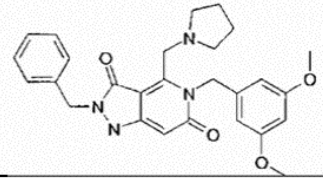
Tabla 1

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Métodos
24		2-(3-clorofenil)-4-(metoximetil)-5-[2-(morfolin-4-ilmetil) bencil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 496.3	Ex.2, Esquema 2
25		2-bencil-5-(3-etoxipropil)-4-{[(3-fluorobencil) (metil) amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 479.7	Ex. 1, Esquema 3
26		2-(3-clorofenil)-5-metil-4-(pirrolidin-1-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 359.9	Ex. 1, Esquema 3
27		5-(4-clorobencil)-2-(3-clorofenil)-4-{[(3-fluoro bencil)(metil)amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 538.5	Ex. 1, Esquema 3
28		2-(3-clorofenil)-4-(metoximetil)-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6-(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 411.9	Ex.2, Esquema 2

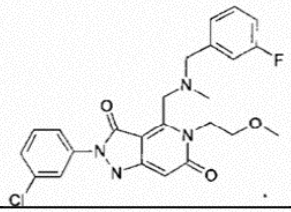
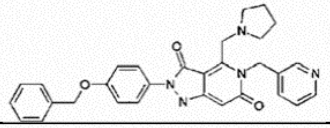
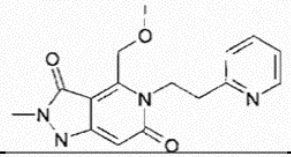
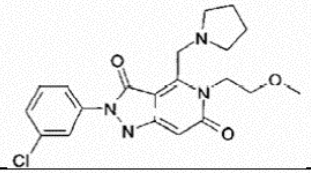
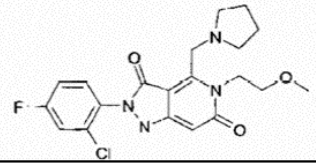
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
29		5-(4-clorobencil)-4-(metoximetil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 334.8	Ex.2, Esquema 2
30		2-metil-4-(3-fenoxi propil)-5-(piridin-2-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 391.3	Ex.2, Esquema 2
31		2-bencil-5-(2-metoxi etil)-4-(pirrolidin-1-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 383.6	Ex. 1, Esquema 3
32		2-bencil-4-{[(3-fluorobencil) (metil) amino]metil}-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 451.6	Ex. 1, Esquema 3
33		2-(3-clorofenil)-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil}-5-(2-piridin-2-il etil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 519.1	Ex. 1, Esquema 3

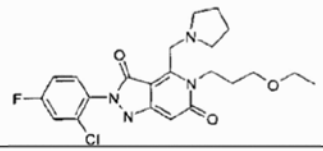
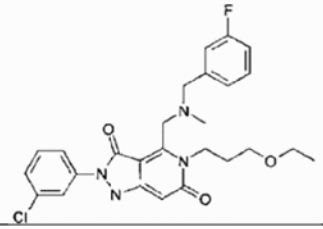
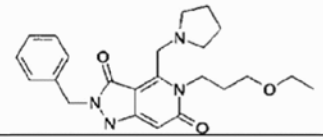
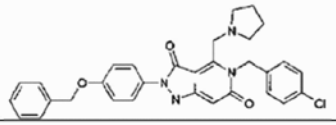
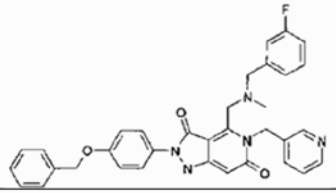
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
34		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-(metoximetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 474.8	Ex.2, Esquema 2
35		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-piridin-2-iletil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 468.9	Ex. 1, Esquema 3
36		2-(3-clorofenil)-5-(2-piridin-2-iletil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 450.8	Ex. 1, Esquema 3
37		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(furan-2-ilmetil)-4-(metoximetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 404.9	Ex.2, Esquema 2
38		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(metoximetil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 415.9	Ex.2, Esquema 2
39		2-bencil-5-(3,5-dimetoxi bencil)-4-(pirrolidin-1-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 475.8	Ex. 1, Esquema 3

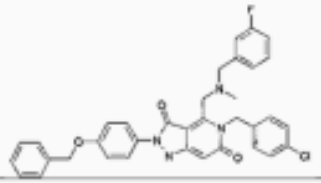
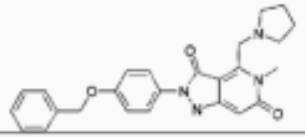
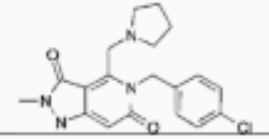
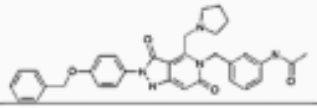
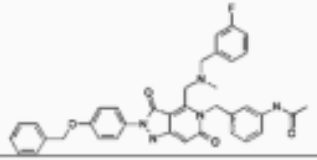
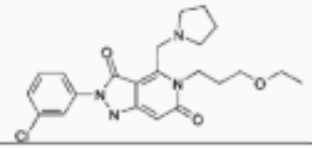
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
40		2-(3-clorofenil)-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil}-5-(2-metoxi etil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)diona	MS(ESI+): 471.9	Ex. 1, Esquema 3
41		2-[4-(benciloxi)fenil]-5-(piridin-3-ilmetil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 508.8	Ex. 1, Esquema 3
42		4-(metoximetil)-2-metil-5-(2-piridin-2-il etil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 315.7	Ex.2, Esquema 2
43		2-(3-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 403.8	Ex. 1, Esquema 3
44		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 421.9	Ex. 1, Esquema 3

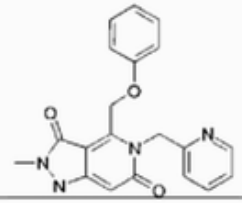
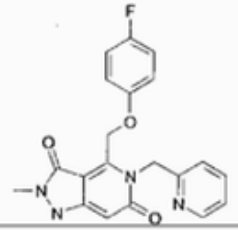
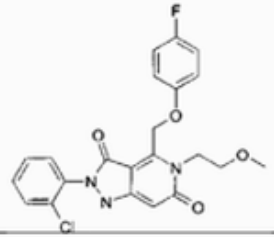
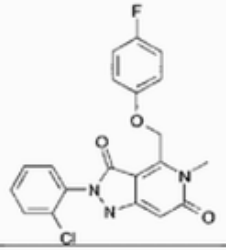
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
45		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 449.9	Ex. 1, Esquema 3
46		2-(3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-{[(3-fluoro bencil)(metil)amino] metil}-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 500.1	Ex. 1, Esquema 3
47		2-bencil-5-(3-etoxipropil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 411.6	Ex. 1, Esquema 3
48		2-[4-(benciloxi)fenil]-5-(4-clorobencil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 522.3	Ex. 1, Esquema 3
49		2-[4-(benciloxi)fenil]-4-{[(3-fluorobencil)(metil) amino]metil}-5-(piridin-3- ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 576.7	Ex. 1, Esquema 3

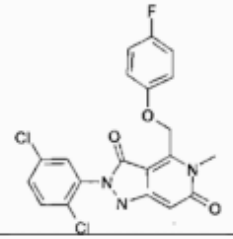
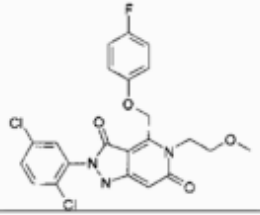
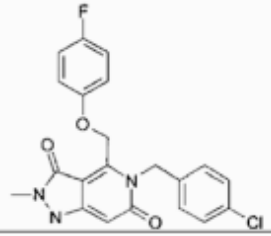
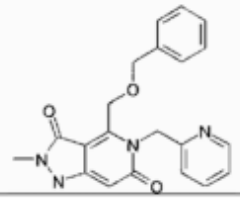
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
50		2-[4-(benciloxi)fenil]-5-(4-clorobencil)-4-{[(3-fluorobencil)(metil) amino]metil}- 1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 610.2	Ex. 1, Esquema 3
51		2-[4-(benciloxi)fenil]-5-metil-4-(pirrolidin-1-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 431.6	Ex. 1, Esquema 3
52		5-(4-clorobencil)-2-metil-4-(pirrolidin-1-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 373.9	Ex. 1, Esquema 3
53		N-[3-({2-[4-(benciloxi) fenil]-3,6-dioxo-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il} metil)fenil]acetamida	MS(ESI$^+$): 564.8	Ex. 1, Esquema 3
54		N-{3-[(2-[4-(benciloxi) fenil]-4-{[(3-fluorobencil) (metil)amino]metil}-3,6-dioxo- 1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il) metil]fenil} acetamida	MS(ESI$^+$): 632.8	Ex. 1, Esquema 3
55		2-(3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1 H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 431.9	Ex. 1, Esquema 3

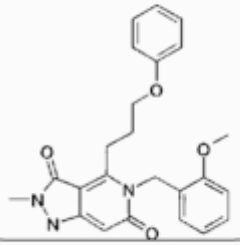
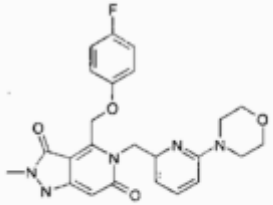
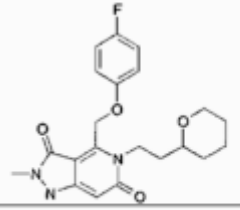
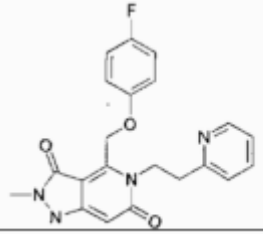
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
56		2-metil-4-(fenoxi metil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 363.6	Ex.2, Esquema 2
57		4-[(4-fluorofenoxi) metil]-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 381.8	Ex.2, Esquema 2
58		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 444.9	Ex.2, Esquema 2
59		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 400.8	Ex.2, Esquema 2

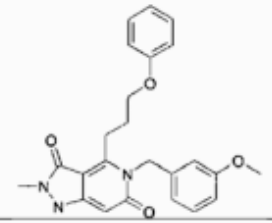
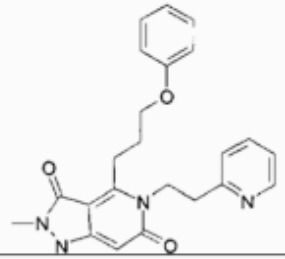
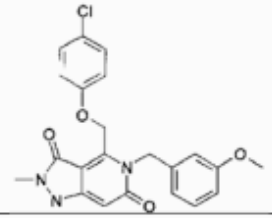
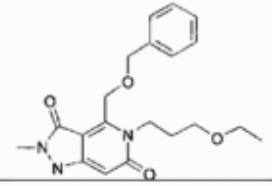
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
60		2-(2,5-diclorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi) metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 435.4	Ex.2, Esquema 2
61		2-(2,5-diclorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi) metil]-5-(2-metoxi etil)-1H-pirazolo[4,3- c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 479.5	Ex.2, Esquema 2
62		5-(4-clorobencil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 414.9	Ex.2, Esquema 2
63		4-[(benciloxi)metil]-2-metil-5-(piridin-2-il metil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 377.6	Ex.2, Esquema 2

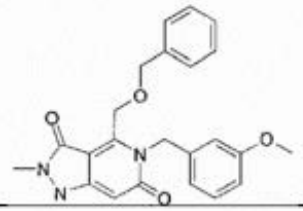
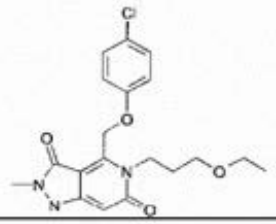
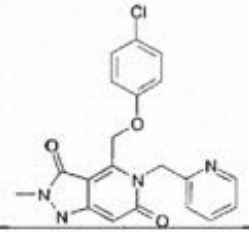
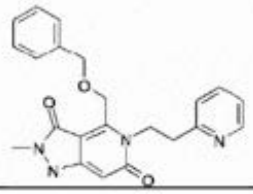
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
64		5-(2-metoxibencil)-2-metil-4-(3-fenoxi propil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 420.6	Ex.2, Esquema 2
65		4-[(4-fluorofenoxi) metil]-2-metil-5-[(6-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metil]-1H- pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 466.7	Ex.2, Esquema 2
66		4-[(4-fluorofenoxi) metil]-2-metil-5-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 402.3	Ex.2, Esquema 2
67		4-[(4-fluorofenoxi) metil]-2-metil-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 395.6	Ex.2, Esquema 2

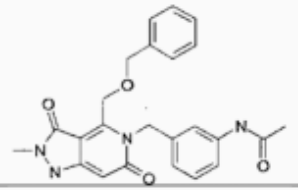
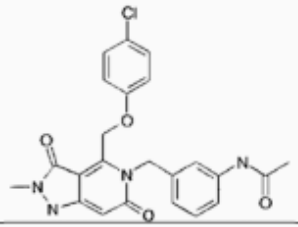
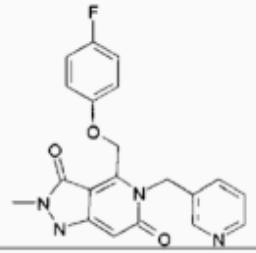
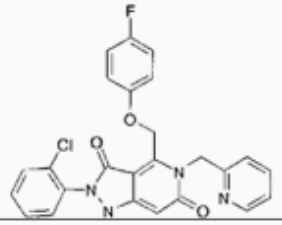
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
68		5-(3-metoxibencil)-2-metil-4-(3-fenoxi propil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 420.4	Ex.2, Esquema 2
69		2-metil-4-(3-fenoxi propil)-5-(2-piridin-2-il etil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 405.7	Ex.2, Esquema 2
70		4-[(4-clorofenoxi) metil]-5-(3-metoxi bencil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 426.9	Ex.2, Esquema 2
71		4-[(benciloxi)metil]-5-(3-etoxipropil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 372.6	Ex.2, Esquema 2

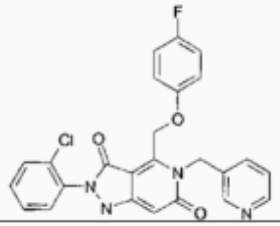
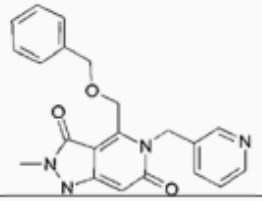
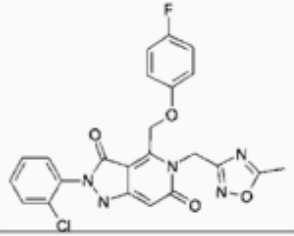
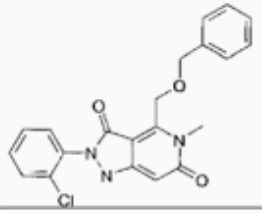
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
72		4-[(benciloxi)metil]-5-(3-metoxibencil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 406.7	Ex.2, Esquema 2
73		4-[(4-clorofenoxi) metil]-5-(3-etoxi propil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 392.9	Ex.2, Esquema 2
74		4-[(4-clorofenoxi) metil]-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 397.9	Ex.2, Esquema 2
75		4-[(benciloxi)metil]-2-metil-5-(2-piridin-2-il etil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS (ESI+): 391.6	Ex.2, Esquema 2

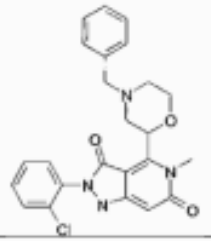
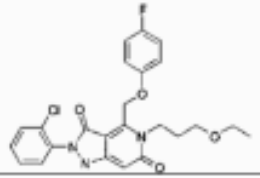
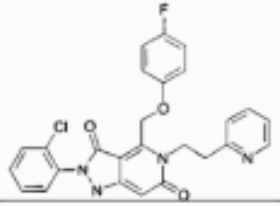
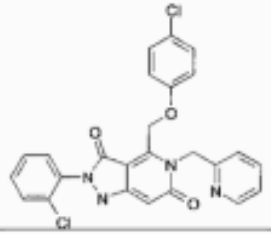
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
76		N-[3-({4-[(benciloxi) metil]-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c] piridin-5-il}metil) fenil] acetamida	MS(ESI+): 433.5	Ex.2, Esquema 2
77		N-[3-({4-[(4-cloro fenoxi)metil]-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}metil)fenil] acetamida	MS(ESI+): 453.9	Ex.2, Esquema 2
78		4-[(4-fluorofenoxi) metil]-2-metil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 381.6	Ex.2, Esquema 2
79		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 478.0	Ex.2, Esquema 2

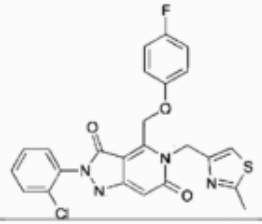
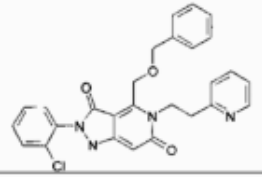
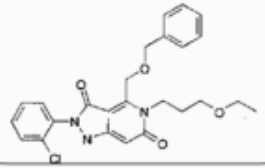
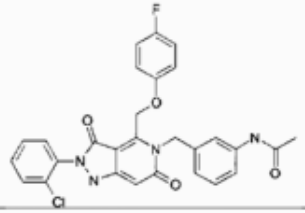
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
80		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 478.1	Ex.2, Esquema 2
81		4-[(benciloxi)metil]-2-metil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 377.5	Ex.2, Esquema 2
82		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol -3- il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 482.9	Ex.2, Esquema 2
83		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 396.7	Ex.2, Esquema 2

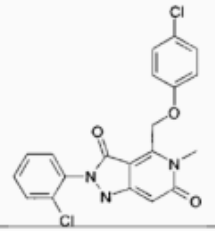
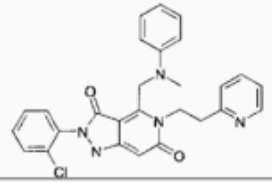
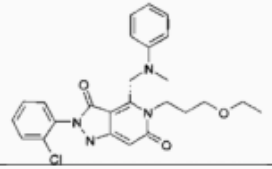
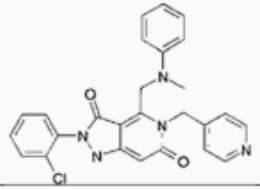
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
84		4-(4-bencilmorfolin-2-il)-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 451.9	Ex.2, Esquema 2
85		2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-[(4-fluoro fenoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 472.8	Ex.2, Esquema 2
86		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 491.8	Ex.2, Esquema 2
87		4-[(4-clorofenoxi) metil]-2-(2-cloro fenil) -5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3- c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 494.4	Ex.2, Esquema 2

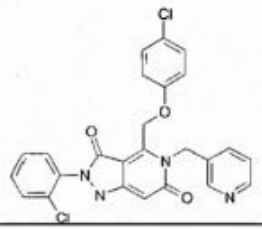
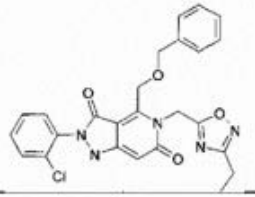
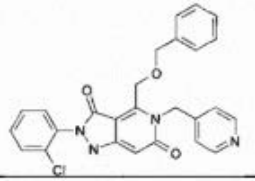
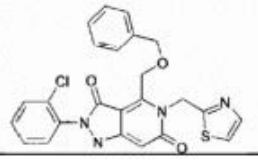
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
88		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H- pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 497.8	Ex.2, Esquema 2
89		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 488.2	Ex.2, Esquema 2
90		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 469.1	Ex.2, Esquema 2
91		N-[3-({2-(2-cloro fenil)-4-[(4-fluorofenoxi) metil]-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H- pirazolo [4,3-c]piridin-5-il}metil) fenil] acetamida	MS(ESI$^+$): 534.2	Ex.2, Esquema 2

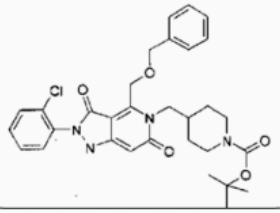
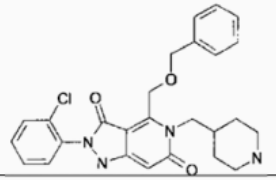
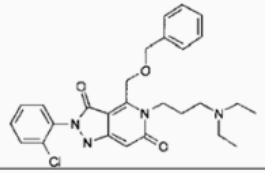
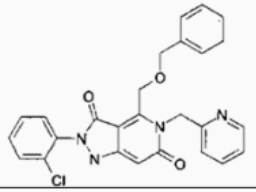
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
92		4-[(4-clorofenoxi) metil]-2-(2-cloro fenil) -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina- 3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 417.4	Ex.2, Esquema 2
93		2-(2-clorofenil)-4-{[metil(fenil)amino] metil}-5-(2-piridin-2-il etil)-1H- pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 487.1	Ex.2, Esquema 2
94		2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-{[metil (fenil)amino]metil}-1H- pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 468.0	Ex.2, Esquema 2
95		2-(2-clorofenil)-4-{[metil(fenil)amino] metil}-5-(piridin-4-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 472.9	Ex.2, Esquema 2

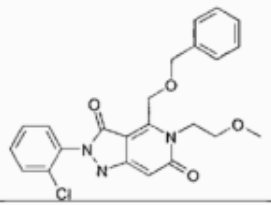
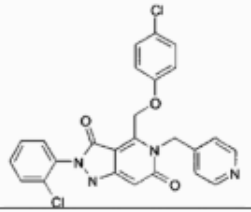
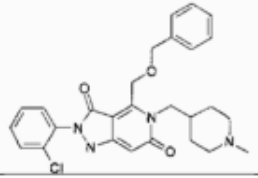
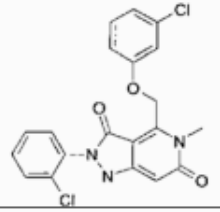
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
96		4-[(4-clorofenoxi) metil]-2-(2-cloro fenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3- c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 494.5	Ex.2, Esquema 2
97		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1H- pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 492.8	Ex.2, Esquema 2
98		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 473.9	Ex.2, Esquema 2
99		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 480.2	Ex.2, Esquema 2

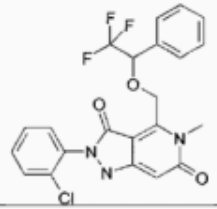
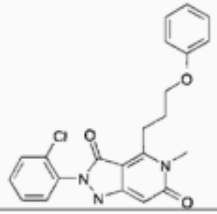
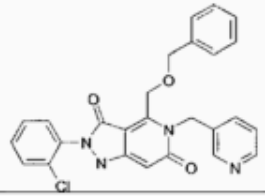
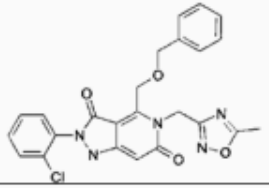
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
100		tert-butil 4-({4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c] piridin-5-il}metil) piperidina-1-carboxilato	MS (ESI$^+$): 580.4	Ex.2, Esquema 2
101		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piperidin-4-ilmetil)-1 H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 480.2	Ex.2, Esquema 2
102		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[3-(dietilamino)propil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 496.1	Ex.2, Esquema 2
103		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI)$^+$: 473.9	Ex.2, Esquema 2

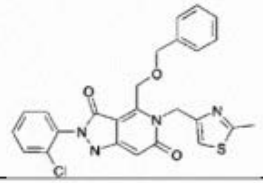
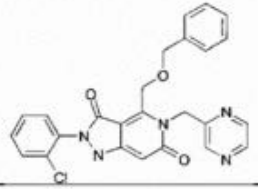
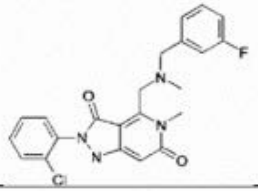
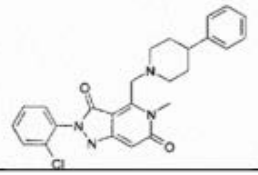
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
104		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 440.8	Ex.2, Esquema 2
105		4-[(4-clorofenoxi) metil]-2-(2-cloro fenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3- c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 494.4	Ex.2, Esquema 2
106		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metilpiperidin-4-il) metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 494.1	Ex.2, Esquema 2
107		4-[(3-clorofenoxi) metil]-2-(2-cloro fenil) -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 417.6	Ex.2, Esquema 2

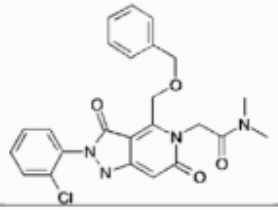
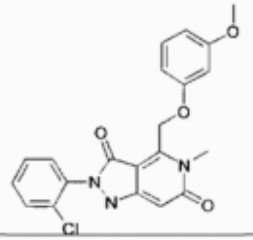
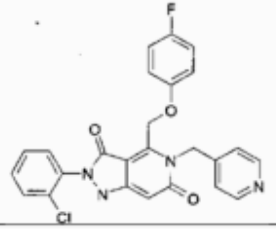
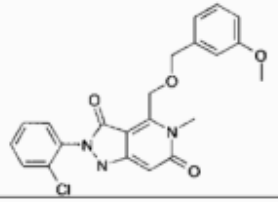
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
108		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1-fenil etoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3- c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 464.9	Ex.2, Esquema 2
109		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-(3-fenoxi propil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 411.0	Ex.2, Esquema 2
110		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridina -3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 473.9	Ex.2, Esquema 2
111		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1H- pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 478.9	Ex.2, Esquema 2

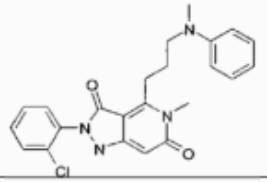
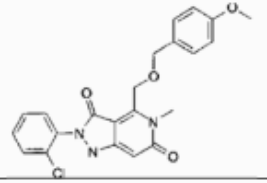
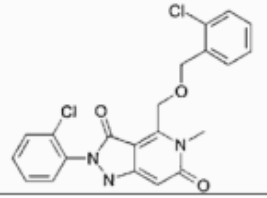
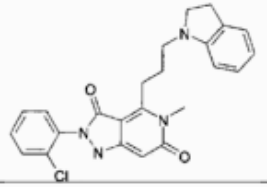
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
112		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il) metil]-1H- pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H) -diona	MS(ESI+): 494.1	Ex.2, Esquema 2
113		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 474.9	Ex.2, Esquema 2
114		2-(2-clorofenil)-4-{[(3-fluorobencil) (metil)amino]metil}-5-metil-1H-pirazolo [4,3- c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 427.9	Ex. 1, Esquema 3
115		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(4-fenil piperidin-1-il)metil]-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 450.0	Ex. 1, Esquema 3

(continuación)

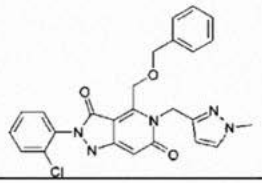
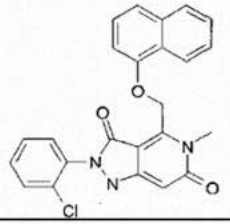
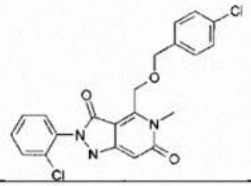
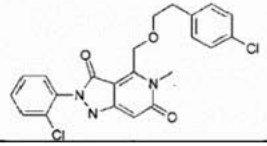
Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
116		2-{4-[(benciloxi) metil]-2-(2-cloro fenil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-N,N dimetil acetamida	MS(ESI$^+$): 467.9	Ex.2, Esquema 2
117		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil] -5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona	MS (ESI$^+$): 412.8	Ex.2, Esquema 2
118		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 477.9	Ex.2, Esquema 2
119		2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil) oxi]metil}-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 426.9	Ex.2, Esquema 2

(continuación)

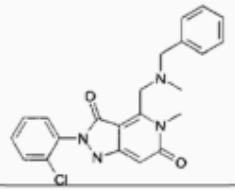
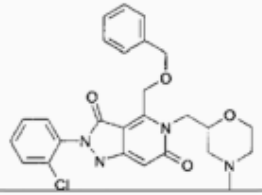
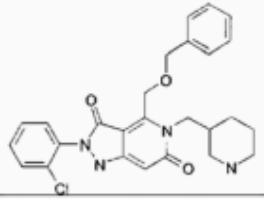
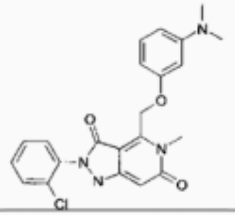
Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
120		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-{3-[metil (fenil)amino]propil}-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 423.9	Ex.2, Esquema 2
121		2-(2-clorofenil)-4-{[(4-metoxibencil) oxiimetil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 426.8	Ex.2, Esquema 2
122		4-{[(2-clorobencil)oxi] metil}-2-(2-cloro fenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 431.4	Ex.2, Esquema 2
123		2-(2-clorofenil)-4-[3-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)propil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 435.9	Ex.2, Esquema 2

ES 2 560 840 T3

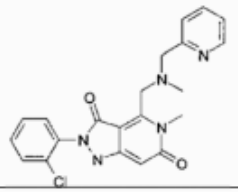
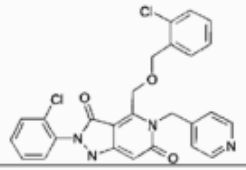
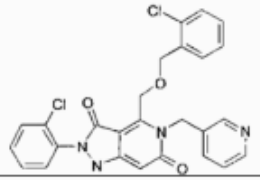
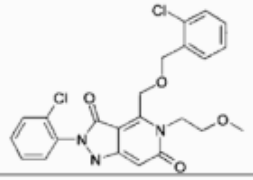
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
124		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il) metil]-1H- pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 476.9	Ex.2, Esquema 2
125		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(naftalen-1-iloxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 432.9	Ex.2, Esquema 2
126		4-{[(4-clorobencil) oxi]metil}-2-(2-cloro fenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 431.4	Ex.2, Esquema 2
127		2-(2-clorofenil)-4-{[2-(4-clorofenil)etoxi] metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 445.9	Ex.2, Esquema 2

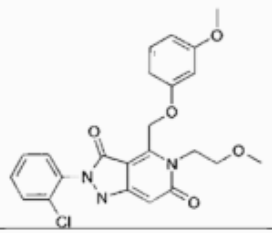
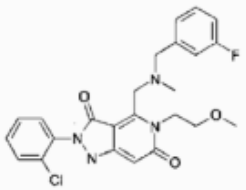
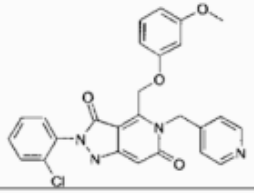
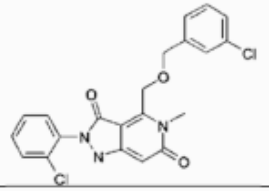
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
128		4-{[bencil(metil) amino]metil}-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 409.9	Ex. 1, Esquema 3
129		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(4-metilmorfolin-2-il) metil]-1H- pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 496.1	Ex.2, Esquema 2
130		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 480.1	Ex.2, Esquema 2
131		2-(2-clorofenil)-4-{[3-(dimetilamino)fenoxi]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 425.9	Ex.2, Esquema 2

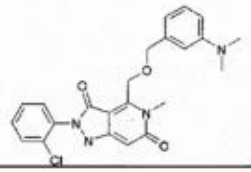
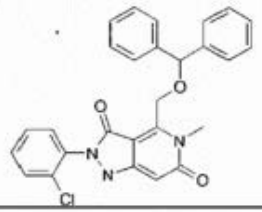
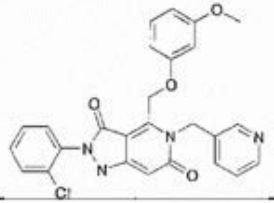
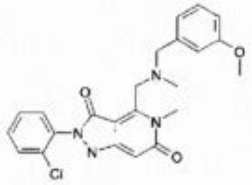
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
132		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-{[metil (piridin-2-ilmetil) amino]metil}-1H- pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 411.0	Ex. 1, Esquema 3
133		4-{[(2-clorobencil) oxi]metil}-2-(2-cloro fenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 508.6	Ex.2, Esquema 2
134		4-{[(2-clorobencil)oxi] metil}-2-(2-cloro fenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 508.5	Ex.2, Esquema 2
135		4-{[(2-clorobencil) oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 475.5	Ex.2, Esquema 2

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
136		2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3- c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 456.9	Ex.2, Esquema 2
137		2-(2-clorofenil)-4-{[(3-fluorobencil) (metil)amino]metil}-5-(2-metoxi etil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 471.8	Ex. 1, Esquema 3
138		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-(piridin-4-ilmetil)-1H- pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H) diona	MS(ESI$^+$): 489.7	Ex.2, Esquema 2
139		4-{[(3-clorobencil)oxi] metil}-2-(2-cloro fenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 431.3	Ex.2, Esquema 2

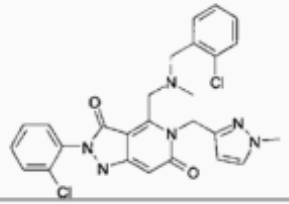
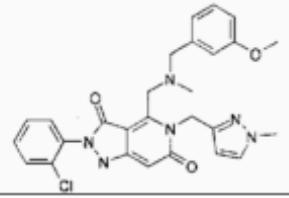
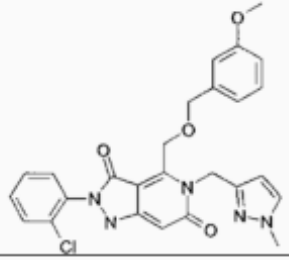
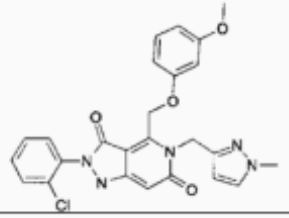
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
140		2-(2-clorofenil)-4-({[3-(dimetilamino) bencil]oxi}metil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 440.1	Ex.2, Esquema 2
141		2-(2-clorofenil)-4-[(difenilmetoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina- 3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 472.9	Ex.2, Esquema 2
142		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H- pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 489.8	Ex.2, Esquema 2
143		2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil) (metil)amino]metil}-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 439.7	Ex. 1, Esquema 3

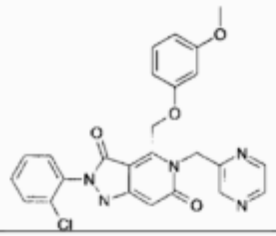
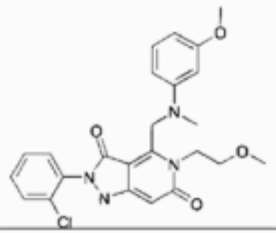
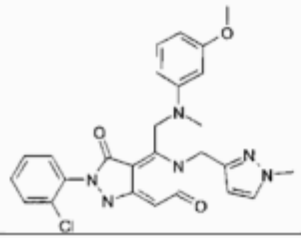
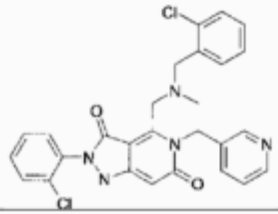
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
144		2-(2-clorofenil)-4-[[(3-fluorobencil) (metil)amino]metil]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 508.6	Ex. 1, Esquema 3
145		4-[[(2-clorobencil) (metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H- pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 488.4	Ex. 1, Esquema 3
146		4-[[(2-clorobencil) oxi]metil]-2-(2-cloro fenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 511.6	Ex.2, Esquema 2
147		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[[metil (piridin-3-ilmetil) amino]metil]-1H- pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 410.9	Ex. 1, Esquema 3

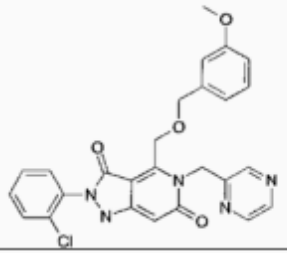
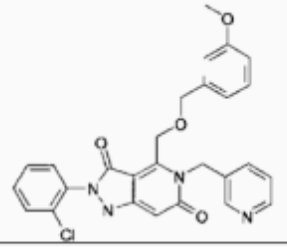
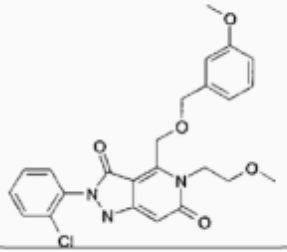
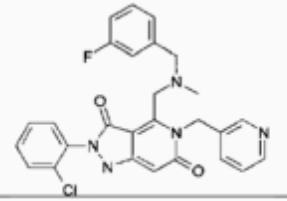
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
148		4-{[(2-clorobencil) (metil)amino]metil}-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol- 3-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 524.5	Ex. 1, Esquema 3
149		2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil) (metil)amino]metil}-5-[(1-metil-1H- pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 520.1	Ex. 1, Esquema 3
150		2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil) oxi]metil}-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il) metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 507.0	Ex.2, Esquema 2
151		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]- 1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 492.8	Ex.2, Esquema 2

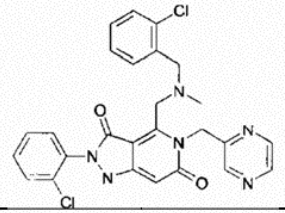
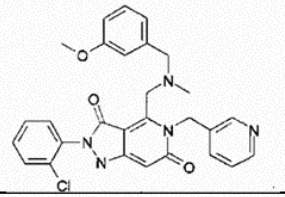
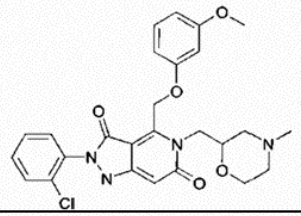
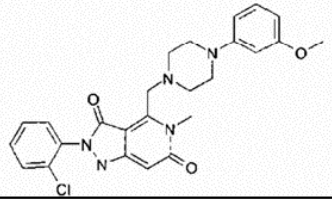
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
152		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-(piracin-2-ilmetil)-1H- pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 490.9	Ex.2, Esquema 2
153		2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-{[(3-metoxifenil)(metil) amino]metil}-1H- pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 469.8	Ex.2, Esquema 2
154		2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxifenil) (metil)amino]metil}-5-[(1-metil-1H- pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 506.1	Ex.2, Esquema 2
155		4-{[(2-clorobencil) (metil)amino]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H- pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 521.6	Ex. 1, Esquema 3

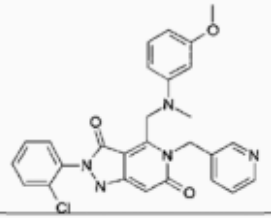
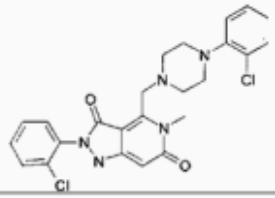
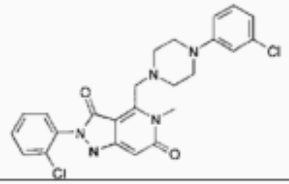
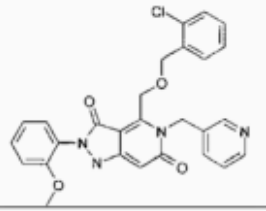
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
156		2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil) oxi]metil}-5-(piracin-2-ilmetil)-1H- pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 504.8	Ex.2, Esquema 2
157		2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil) oxi]metil}-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 504.2	Ex.2, Esquema 2
158		2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil) oxi]metil}-5-(2-metoxietil)-1H- pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 470.7	Ex.2, Esquema 2
159		2-(2-clorofenil)-4-{[(3-fluorobencil) (metil)amino]metil}-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 505.1	Ex. 1, Esquema 3

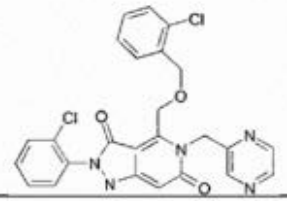
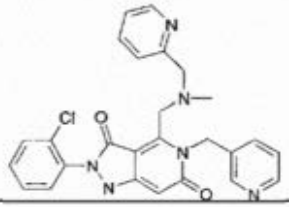
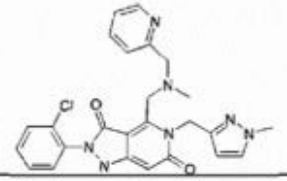
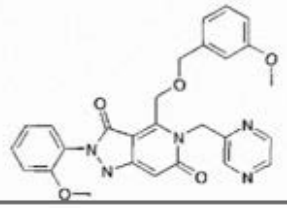
(continued)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
160		4-{[(2-clorobencil) (metil)amino]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(piracin-2-ilmetil)- 1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 522.5	Ex. 1, Esquema 3
161		2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil) (metil)amino]metil}-5-(piridin-3-ilmetil)- 1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 517.0	Ex. 1, Esquema 3
162		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]- 1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 512.1	Ex.2, Esquema 2
163		2-(2-clorofenil)-4-{[4-(3-metoxifenil) piperacin-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 481.1	Ex. 1, Esquema 3

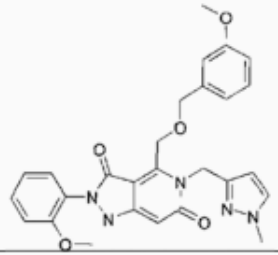
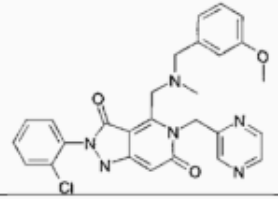
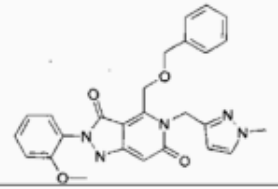
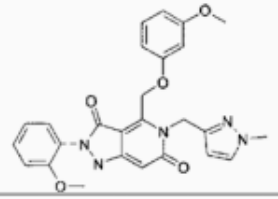
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
164		2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxifenil) (metil)amino]metil}-5-(piridin-3-ilmetil)- 1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 503.2	Ex.2, Esquema 2
165		2-(2-clorofenil)-4-{[4-(2-clorofenil) piperacin-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 485.6	Ex. 1, Esquema 3
166		2-(2-clorofenil)-4-{[4-(3-clorofenil) piperacin-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 485.6	Ex. 1, Esquema 3
167		4-{[(2-clorobencil)oxi] metil}-2-(2-metoxi fenil)-5-(piridin-3-il metil)-1H- pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 504.1	Ex.2, Esquema 2

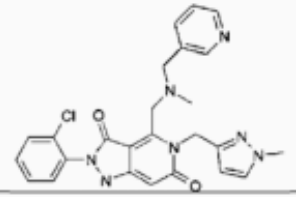
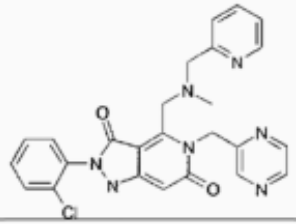
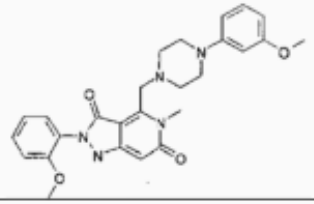
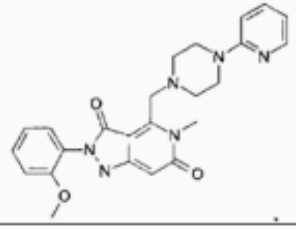
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
168		4-{[(2-clorobencil)oxi] metil}-2-(2-cloro fenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI+): 509.5	Ex.2, Esquema 2
169		2-(2-clorofenil)-4-{[metil(piridin-2-il metil)amino]metil}-5-(piridin-3-ilmetil)- 1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 488.3	Ex. 1, Esquema 3
170		2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il) metil]-4-{[metil (piridin-2-ilmetil) amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 491.2	Ex. 1, Esquema 3
171		4-{[(3-metoxibencil)oxi]metil}-2-(2-metoxifenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H- pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 500.6	Ex.2, Esquema 2

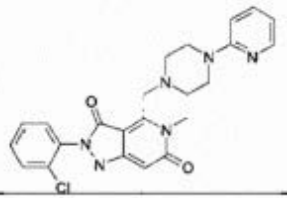
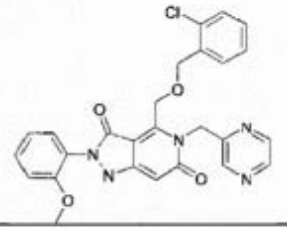
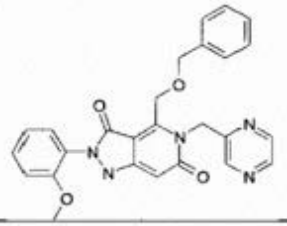
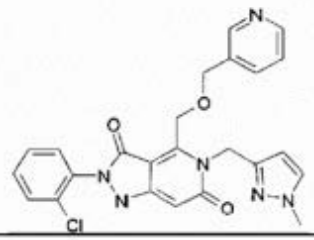
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
172		4-{[(3-metoxibencil)oxi]metil}-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3- il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 502.6	Ex.2, Esquema 2
173		2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil)(metil) amino]metil}-5-(piracin-2-ilmetil)- 1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 518.2	Ex. 1, Esquema 3
174		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 472.7	Ex.2, Esquema 2
175		4-[(3-metoxifenoxi)metil]-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3- il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 488.7	Ex.2, Esquema 2

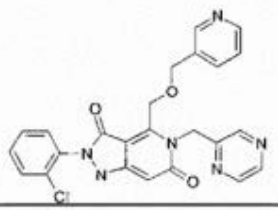
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
176		2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-4-{[metil(piridin-3-ilmetil)amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 491.1	Ex. 1, Esquema 3
177		2-(2-clorofenil)-4-{[metil(piridin-2-ilmetil)amino]metil}-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 489.0	Ex. 1, Esquema 3
178		2-(2-metoxifenil)-4-{[4-(3-metoxifenil)piperacin-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 476.6	Ex. 1, Esquema 3
179		2-(2-metoxifenil)-5-metil-4-[(4-piridin-2-ilpiperacin-1-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 447.8	Ex. 1, Esquema 3

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
180		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(4-piridin-2-ilpiperacin-1-il)metil]-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 451.9	Ex. 1, Esquema 3
181		4-{[(2-clorobencil)oxi]metil }-2-(2-metoxifenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 504.9	Ex.2, Esquema 2
182		4-[(benciloxi)metil]-2-(2-metoxifenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 470.6	Ex.2, Esquema 2
183		2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-4-[(piridin-3-ilmetoxi)metil]- 1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI+): 478.0	Ex.2, Esquema 2

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre	Datos	Método
184		2-(2-clorofenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-4-[(piridin-3-ilmetoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI$^+$): 476.0	Ex. 2, Esquema 2

Ejemplo 22: Medición de niveles de especies reactivas del oxígeno en cultivos celulares distintos

La actividad de los compuestos según la invención puede ser probada por su actividad en la inhibición o reducción de la formación de especies reactivas del oxígeno (ROS) de oxígeno en las células. La actividad de los compuestos está probada en los siguientes cultivos celulares mediante diferentes técnicas como el nitroazul de tetrazolio, rojo Amplex, quimioluminiscencia (Luminol) y 2', diacetato de 7'-diclorodihidrofluoresceina (H_2DCF-DA) según los protocolos que se detallan a continuación.

Células de Microglia de línea humana

Las células de microglia de línea humana (HMC3, microglia humano clon 3) (*Janabi et al*., *1995*, *Neurosci. Lett. 195:105*) se cultivaron en MEM (medio mínimo esencial de Eaglel), que contiene 10% FBS (medio de maduración con suero) con 50 U/mi penicilina G sódica 50 mg/ml de sulfato de estreptomicina y se incubó a 37 °C durante 24 horas. Se añadió IFN-ɤ (IFN-ɤ humano, Roche, 11 040 596 001) al medio de cultivo para una concentración final de 10 ng/ml 24 h, antes de la detección de formación O_2^-.

Células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC))

Las HUVEC se cultivan en medio basal endotelial suplementado con hidrocortisona (1 mg/mL, Calbiochem), extracto de cerebro bovino (12 mg/mL) , gentamicina (50 mg/mL, Calbiochem), anfotericina B (50 ng/mL, Calbiochem EGF (10 ng/mL y 10% FCS hasta el cuarto paso. Cuando se inició el quinto paso, las células se cultivaron con menor concentración de FCS (2%) en la ausencia de EGF, si no se indica lo contrario. Todos los experimentos se realizaron con células del quinto paso. Las células se incubaron con OxLDL (Iipoproteína oxidada de baja densidad) o su tampón como control durante 24 h, antes de la detección de formación de O_2^-

Células HL-60

La línea celular de leucemia mieloide aguda humana HL-60 se cultivó en RPMI 1640 (Invitrogen) suplementado con 10% de suero de ternera inactivado por calor, 2 mM de glutamina, 100 U/mL de penicilina (Sigma) y 1 00 mg de estreptomicina (Sigma) a 37ºC bajo una atmósfera húmeda del 5% de CO_2. La diferenciación de HL 60 al fenotipo neutrófilo se activó agregando Me_2SO (concentración final 1,25% v/v durante 6 días) al medio de cultivo.

1. Nitroazul de tetrazolio (NBT)

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

2. Rojo Amplex

El peróxido de hidrógeno extracelular se midió utilizando Amplex UltraRed (sondas moleculares) . Las células se tripsinizaron (1X tripsina-EDTA) , se recogieron por centrifugación y se volvieron a suspender 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 un tampón de pruebas de 200 ml (HBSS 1 % glucosa con 0, 005% U/mL de peroxidasa de rábano (Roche) y 50 mM de Rojo Amplex en presencia o ausencia de compuestos según la invención. Como control, fue incluido DPI en una concentración final de 10 mM. Las placas se colocaron en el lector fluorescente de placas Optima Fluorescent y se mantuvieron a 37°C durante 20 min. La fluorescencia se midió por periodos de 15 min horas con longitudes de onda de excitación y emisión de 544 nm y 590 nm respectivamente. Las actividades NOX se expresaron como % de la actividad de las células control. La actividad residual de las células tratadas con DPI fue generalmente <10%.

3. Quimioluminiscencia (Luminol)

ROS se midió mediante la prueba de quimioluminiscencia luminol. Las células se cultivaron y colocaron en

pocillos del mismo modo que en el caso del Rojo Amplex, pero el agente del Rojo Amplex se sustituyó por 10 mg/mL de luminol (Sigma 09235). La emisión de luz se registró continuamente a 37 °C durante 60 minutos usando la función luminiscente del lector fluorescente FluoStar Optima. La media de los cuatro valores en blanco se sustrajo de cada valor corregido para cada valor de tiempo. Las actividades de NOX se expresaron como % de la actividad en las células de control. La actividad residual de las células tratadas con DPI fue generalmente <10%.

4. 2',7'-diclorodihidrofluorescein diacetato (H_2DCF-DA)

Se colocaron las HUVEC en láminas y se produjo quiescencia durante la noche en 0.5% BSA antes de la estimulación con células TGF-β. Las células se cargaron durante 10 minutos con 5 µM de CM-H2DCFDA en un medio libre de fenol rojo en la oscuridad y después se trataron con TGF-β (R&D Systems) en presencia o ausencia de compuestos según la invención. Entonces se visualizaron las células mediante el microscopio de inmunofluorescencia tras la fijación y pigmentación de los núcleos con DAPI o examinados en vivo mediante un microscopio confocal. La fluorescencia DCF se visualizó a una longitud de onda de excitación de 488 nm y emisión a 515 a 540 nm. Para evitar la fotooxidación del tinte indicador, se recogieron imágenes con un único escáner rápido usando idénticos parámetros para todas las muestras. Para los cálculos, la absorbancia a 540 nm se normalizó a absorbancia a 540 nm para cada pocillo individual. La media de los cuatro valores en blanco se sustrajo de cada valor corregido para cada valor de tiempo. Las actividades de NOX se expresaron como % de la actividad en las células de control. La actividad residual de las células tratadas con DPI fue generalmente <10%.

La Tabla 2 siguiente resume el porcentaje de inhibición de la actividad de NOX medica por el rojo Amplex usando células HL60 diferenciadas por DMSO como se describe anteriormente:

Tabla 2

Compuesto n.°	Inhibición (%)
(1)	80
(3)	84
(4)	69
(5)	94
(7)	91
(9)	76
(10)	78
(12)	79
(14)	86
(23)	89
(30)	92
(31)	82
(45)	86
(47)	89
(52)	90
(53)	86
(58)	80
(63)	89
(65)	80
(84)	78
(92)	76
(93)	80
(100)	78

(continuación)

Compuesto n.°	Inhibición (%)
(102)	80
(106)	81
(108)	75
(113)	87
(116)	81
(120)	77
(123)	90
(130)	80
(139)	76
(143)	82
(147)	80
(163)	80

Ejemplo 23: Medición de la presión sanguínea en ratas hipertensivas espontaneas (SHR)

Para poder probar la capacidad de los compuestos según la invención para tratar la hipertensión, se llevaron a cabo los siguientes ensayos.

Se usaron SHR a 11 semanas de edad con presión sanguínea sistólica por encima de 170 mmHg. Los compuestos según la invención se administran por vía oral a ratas en dosis de aproximadamente 3, 10, 30 y 100 mg/kg entre 10:00 y 12:00 h. Se controla la presión sanguínea media, sistólica y diastólica y la frecuencia cardiaca 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la primera administración de un compuesto según la invención con el fin de realizar un análisis cinético a lo largo de un día. Después de eso, se controla la presión sanguínea cada dos días durante dos semanas, por la mañana a un punto cada 24 horas y a la mitad de la vida del compuesto.

Después de la última inyección, se controla un punto temporal de 24 horas. Los animales se controlan durante una semana adicional sin tratamiento con el fin de controlar la retirada del compuesto. Se trata a los animales una vez al día durante dos semanas con alimentación forzosa con una aguja especial adaptada para ese fin a 5 ml/kg. Antes de usar los animales, se les aclimata durante dos días y se les entrena durante una semana. La presión sanguínea se mide en ratas despiertas mediante una pletismografía de la cola (Codas 6, Kent). Los animales se dividen en grupos después de un entrenamiento de varios días y si la variabilidad SBP es ≤ 40 mm Hg, es decir, +/- 20 mm Hg. Se realizaron mediciones de base al menos en dos días antes del experimento. Antes de empezar el experimento, los animales se distribuyeron al azar para formar grupos homogéneos.

Ejemplo 24: Lesión pulmonar inducida por bleomicina en ratones

Con el fin de probar la capacidad de los compuestos según la invención de prevenir o tratar la enfermedad o trastorno respiratorio, se llevó a cabo el siguiente ensayo.

Con el fin de producir una lesión pulmonar comparable a aquellas en enfermedad o trastorno respiratorio como fibrosis pulmonar idiopática, los animales recibieron por vía endotraqueal una única dosis subletal de bleomicina (BLM) (2.5 U/kg de peso corporal disuelto en 0.25 ml de 0.9% NaCl). Los animales de control están sujetos al mismo protocolo, pero recibieron el mismo volumen de salino intratraqueal en lugar de BLM. La instalación traqueal se llevó a cabo bajo anestesia de quetamina (80 mg/kg de peso corporal, i.p.) y xilacina (20 mg/kg de peso corporal, i.p.).

Dos semanas después de la BLM o salino intratraqueal, se sacrifica a los animales mediante una inyección letal de pentobarbital sódico seguida de exsanguinación de la aorta abdominal. Se realiza un lavado broncoalveolar y se pesan y procesan los pulmones por separado para estudios bioquímicos (pulmón derecho homogenado, n=10) e histológicos (pulmón izquierdo, n=10) como se indican a continuación. Los animales se dividen al azar en cuatro grupos: control-salino (n=8) y control+BLM (n=10); dosis de compuesto 1 + BLM (n=10) y dosis de compuesto 2 + BLM (N=10). Los vehículos o compuestos de tratamiento se administran

durante 2 semanas.

Los ratones reciben tratamiento diariamente mediante la administración por vía oral del compuesto según la invención o salino/control empezando el día 0 durante dos semanas. La acumulación total en los pulmones de colágeno soluble en ácido se analiza mediante el ensayo Sircol.

Ejemplo 25: Modelos animales de cáncer

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

Ensayo de angiogénesis in vivo

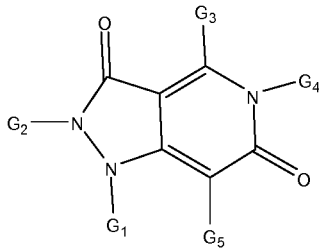
Se inyecta por vía intravenosa a hembras C57BL6/J de 7 a 10 semanas de edad con 400 ml de factor de crecimiento Matrigel reducido complementado con 500 ng/ml de factor angiogénico (b-FGF o VEGF). Una semana después el injerto, se escanea a los ratones con un MicroCT (Skyscan). A los ratones se les inyecta retroorbitalmente un rastreador (400 ml de liposomas yodados) para visualizar la densidad de los vasos. Después se reconstituyen los escáneres con el programa Recon y la densidad del gris en el trombo se cuenta en todas las imágenes del trombo. Los compuestos según la invención se administran por vía oral en las dosis adecuadas 1 o 2, una vez al día durante 10 días. Los resultados se expresan en densidad gris, que se correlaciona con la densidad de los vasos. Los trombos con Matrigel también están congelados y pigmentados por CD31 para poder visualizar los vasos.

Ensayo de crecimiento del tumor

Se inyectan 5 .10^5 células con carcinoma pulmonar de Lewis (LLC1) por vía subcutánea en la espalda de los ratones. Los ratones reciben tratamiento con un compuesto según la invención a 40 mg/kg cada día *por os*. Cuando el tumor de control alcanza aproximadamente 1 cm, se sacrifica a los ratones y el tumor se recupera, se pesa y se congela. Para el ensayo terapéutico, a los ratones se les inyectan células LLC1, cuando los tumores han crecido aproximadamente 0.5 cm se trata a los ratones y el tamaño del tumor se evalúa cada día. Después de sacrificarlos, el tumor y las secciones del tumor se pigmentan con anticuerpos anti-CD31 y se analiza el nivel de ROS.

REIVINDICACIONES

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



(I)

donde **G_1** es H; **G_2** se selecciona entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; **G_3** se selecciona entre $-(CH_2)_n-R^1$ y $-(CH_2)_p-R^5$; R^1 se selecciona entre $-NR^2R^3$; $-OR^4$; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; $-CHR^6R^7$; acilo opcionalmente sustituido y $-C(O)NR^2R^3$; R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre H; C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquinilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquil arilo opcionalmente sustituido; aril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; alquil heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroaril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquenil arilo opcionalmente sustituido; aril C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquenil heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroaril C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_3-C_8-cicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; alquil C_3-C_8-cicloalquilo opcionalmente sustituido; C_3-C_8-cicloalquil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquil heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido o NR^2R^3 formando un anillo seleccionado entre heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; R^4 se selecciona entre H; alcoxi C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquinilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquil arilo opcionalmente sustituido; aril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; alquil heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroaril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquenil arilo opcionalmente sustituido; aril C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquenil heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroaril C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_3-C_8-cicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; alquil C_3-C_8-cicloalquilo opcionalmente sustituido; C_3-C_8-cicloalquil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquil heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; R^5 se selecciona entre H; alcoxi opcionalmente sustituido; alcoxi C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquinilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquil arilo opcionalmente sustituido; aril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; alquil heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroaril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquenil arilo opcionalmente sustituido; aril C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquenil heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroaril C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_3-C_8-cicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; alquil C_3-C_8-cicloalquilo opcionalmente sustituido; C_3-C_8-cicloalquil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquinilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquil arilo opcionalmente sustituido; aril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; alquil heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroaril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquenil arilo opcionalmente sustituido; aril C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquenil heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroaril C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_3-C_8-cicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; alquil C_3-C_8-cicloalquilo opcionalmente sustituido; C_3-C_8-cicloalquil C_1-C_6 alquilo

opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquil heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido o -CHR^6R^7 formando un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; n es un entero seleccionado entre 0 y 5; p es un entero seleccionado entre 3 y 5; **G_4** se selecciona entre H; acilo opcionalmente sustituido; acil amino opcionalmente sustituido; acil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquinilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquil arilo opcionalmente sustituido; aril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquil heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroaril C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_2-C_6 alquenil arilo opcionalmente sustituido; aril C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; alquenil heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroaril C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido; C_3-C_8-cicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquil C_3-C_8-cicloalquilo opcionalmente sustituido; C_3-C_8-cicloalquil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; C_1-C_6 alquil heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquil C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; **G_5** es H; tautómeros, isómeros geométricos, formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y formas racémicas, así como las sales aceptables a nivel farmacéutico de los mismos, donde el término "sustituido" se refiere a grupos sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por "C1-C6 alquilo", "C2-C6 alquenilo", "C2-C6 alquinilo", "C3-C8-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "C1-C6 alquil arilo", "C1-C6 alquil heteroarilo", "C1-C6 alquil cicloalquilo", "C1-C6 alquil heterocicloalquilo", "amino", "aminosulfonilo", "amonio", "acil amino", "amino carbonil", "arilo", "heteroarilo", alcoxi", "alcoxi carbonil", "carbamato", "halógeno", trihalometil, ciano, hidroxi y nitro.

2. Un derivado según la reivindicación 1 donde G_2 se selecciona entre fenil, 4-fluorofenil, 3-clorofenil, 4-metoxi- fenil, 4-nitrofenil, 2-clorofenil, 2-metil fenil, 4-(trifluorometil) fenil, 4-(trifluorometoxi) fenil, 2,5-difluorofenil, 2,5-diclorofenil, 2-metoxifenil, 4-(benciloxi)fenil, 3-benzonitrilo, 3-fenil acetamida y 2-cloro-4-fluoro fenil.

3. Un derivado según las reivindicaciones 1 o 2 donde G_3 es -$(CH_2)_n$-R^1; R^1 y n son tal como se describen en las reivindicaciones anteriores.

4. Un derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde G_3 es -$(CH_2)_n$-R^1; R^1 es -NR^2R^3; R^2, R^3 y n son tal como se describen en las reivindicaciones anteriores.

5. Un derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde G_3 es -$(CH_2)_n$-R^1; R^1 es heterocicloalquilo; n es como se describe en las reivindicaciones anteriores.

6. Un derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde G_3 es -$(CH_2)_n$-R^1; R^1 es -OR^4; R^4 y n son tal como se describen en las reivindicaciones anteriores.

7. Un derivado según las reivindicaciones 1 o 2, donde G_3 es -$(CH_2)_p$-R^5; R^5 y p son tal como se describen en las reivindicaciones anteriores.

8. Un derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 seleccionado del siguiente grupo:

5-bencil-2-(2-clorofenil)-4-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina -3,6 (2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-4-butil-5-(4-clorobencil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-4-butil-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-4-butil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(furan-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[bencil(metil)amino]metil}-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3-metoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-4-butil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(3-clorofenil)-4-(metoximetil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(3-clorofenil)-4-(metoximetil)-5-[2-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-

diona;
2-(3-clorofenil)-5-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
5-(4-clorobencil)-2-(3-clorofenil)-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(3-clorofenil)-4-(metoximetil)-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(3-clorofenil)-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil}-5-(2-piridin-2-il etil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxibencil)-4-(metoximetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-piridin-2-iletil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(3-clorofenil)-5-(2-piridin-2-iletil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(furan-2-ilmetil)-4-(metoximetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(metoximetil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(3-clorofenil)-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil}-5-(2-metoxi etil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-5-(piridin-3-ilmetil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(3-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino] metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-5-(4-clorobencil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-5-(4-clorobencil)-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino] metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-[4-(benciloxi)fenil]-5-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
N-[3-({2-[4-(benciloxi)fenil]-3,6-dioxo-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}metil)fenil] acetamida;
N-{3-[(2-[4-(benciloxi)fenil]-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil}-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metil] fenil}acetamida;
2-(3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2,5-diclorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2,5-diclorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-(4-bencilmorfolin-2-il)-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il) metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
N-[3-({2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetra hidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin- 5-il}metil)fenil]acetamida;
4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[metil(fenil)amino]metil}-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-{[metil(fenil)amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{metil(fenil)amino]metil}-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-

3,6(2H,5H)-diona;
4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il) metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
tert-butil 4-({4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetra hidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin- 5-il}metil)piperidina-1-carboxilato;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[3-(dietilamino)propil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona; 4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(3-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1-feniletoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-metil-4-(3-fenoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il) metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil}-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(4-fenilpiperidin-1-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona; 2-{4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-N,N-dimetilacetamida;
2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil)oxi]metil}-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-metil-4-{3-[metil(fenil)amino]propil}-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(4-metoxibencil)oxi]metil}-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[3-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)propil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il) metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(naftalen-1-iloxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(4-clorobencil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[2-(4-clorofenil)etoxi]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[bencil(metil)amino]metil}-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[3-(dimetilamino)fenoxi]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-metil-4-{[metil(piridin-2-ilmetil)amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil}-5-(2-metoxi etil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(3-clorobencil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-({[3-(dimetilamino)bencil]oxi}metil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(difenilmetoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil)(metil)amino]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil}-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)(metil)amino]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxi etil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-metil-4-{[metil(piridin-3-ilmetil)amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)(metil)amino]metil}-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil)(metil)amino]metil}-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil)oxi]metil}-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-{[(3-metoxifenil)(metil)amino] metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxifenil)(metil)amino]metil}-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)(metil)amino]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil)oxi]metil}-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil)oxi]metil}-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil)oxi]metil}-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-fluorobencil)(metil)amino]metil}-5-(piridin-3-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)(metil)amino]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(piracin-2-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil)(metil)amino]metil}-5-(piridin-3-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-[(4-metilmorfolin-2-il) metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[4-(3-metoxifenil)piperacin-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxifenil)(metil)amino]metil}-5-(piridin-3-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[4-(2-clorofenil)piperacin-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[4-(3-clorofenil)piperacin-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)oxi]metil}-2-(2-metoxifenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[metil(piridin-2-ilmetil)amino]metil}-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-4-{[metil(piridin-2-il metil)amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(3-metoxibencil)oxi]metil}-2-(2-metoxifenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(3-metoxibencil)oxi]metil}-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibencil)(metil)amino]metil}-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-

3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il) metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(3-metoxifenoxi)metil]-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-4-{[metil(piridin-3-ilmetil)amino]metil}-1H-pira- zolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-4-{[metil(piridin-2-ilmetil)amino]metil}-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-metoxifenil)-4-{[4-(3-metoxifenil)piperacin-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-metoxifenil)-5-metil-4-[(4-piridin-2-ilpiperacin-1-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(4-piridin-2-ilpiperacin-1-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-{[(2-clorobencil)oxi]metil}-2-(2-metoxifenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
4-[(benciloxi)metil]-2-(2-metoxifenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazolo-3-il)metil]-4-[(piridin-3-il metoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)-diona; y 2-(2-clorofenil)-5-(piracin-2-ilmetil)-4-[(piridin-3-ilmetoxi)metil]- 1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona.

9. Una composición farmacéutica con al menos un derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo, diluyente o excipiente del mismo aceptable en términos farmacéuticos.

10. Un derivado según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, para su uso como medicamento.

11. Un derivado de pirazolo piridina según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 para su uso en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa) seleccionada entre trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos metabólicos, trastornos cutáneos, trastornos neuroinflamatorios y/o nerurodegenerativos, enfermedades renales, trastornos reproductivos, enfermedades que afectan al ojo y/o a la lente y/o condiciones que afectan al oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades hepáticas, dolor, cánceres, trastornos alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico o anafiláctico, enfermedades o trastornos del aparato gastrointestinal, angiogénesis, condiciones dependientes de la angiogénesis y fibrosis pulmonar.

12. Un derivado de pirazolo piridina para su uso según la reivindicación 11 caracterizado porque la enfermedad o trastorno renal se selecciona entre nefropatía diabética, fallo renal, glomerulonefritis, nefrotoxicidad de aminoglicósidos y componentes de platino y vejiga hiperactiva.

13. Un derivado de pirazolo piridina para su uso según la reivindicación 11 caracterizado porque la enfermedad o trastorno hepático se selecciona entre fibrosis hepática, fibrosis inducida por el alcohol, esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica.

14. Un derivado de pirazolo piridina para su uso según la reivindicación 11 caracterizado porque el trastorno respiratorio se selecciona entre asma bronquial, bronquitis, rinitis alérgica, síndrome respiratorio en adultos, infección pulmonar vírica (gripe), hipertensión pulmonar y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD).

15. Un derivado de pirazolo piridina para su uso según la reivindicación 11 caracterizado porque la enfermedad asociada con Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa) es la fibrosis pulmonar.

16. Un derivado de pirazolo piridina para su uso según la reivindicación 11 caracterizado porque la enfermedad o trastorno reproductivo es la disfunción eréctil.

17. Un derivado de pirazolo piridina para su uso según la reivindicación 11 caracterizado porque el cáncer se selecciona entre fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, sarcoma endotelial, linfangiosarcoma, linfangioendotelioma, periosteoma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer renal, carcinoma prostático, carcinoma espinocelular, basalioma, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma renal, hepatocarcinoma, colangiocarcinoma, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, cáncer cervical *ochioncus*, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, adenocarcinoma pulmonar, cáncer de vejiga y cáncer epitelial.