

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 436**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2009 E 09815760 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2344493**

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

30 Prioridad:

**23.09.2008 EP 08164847**

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

**04.04.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**LÓPEZ CAMBA, María Emilia**

ES 2 565 436 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de la piridina pirazolo como inhibidores de la NADPH oxidasa

**5 Ámbito de la invención**

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

**15 Antecedentes de la invención**

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

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

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

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

Los osteoclastos, que son células similares a los macrófagos que juegan un papel crucial en el recambio de hueso (por ejemplo, la resorción del hueso), generan especies reactivas del oxígeno (ROS) a través de los mecanismos dependientes de la NADPH oxidasa (Yang et al., 2002, J. Cell. Chem 84, 645-654).

Es conocido que la diabetes aumenta el estrés oxidativo (por ejemplo, una mayor generación de las ROS por la auto oxidación de la glucosa) tanto en los seres humanos como en los animales y ha sido comentado que el aumento del

estrés oxidativo juega un papel importante en el desarrollo de las complicaciones diabéticas. Ha sido mostrado que el aumento de la localización de peróxido y la disfunción de las células endoteliales en la retina central de las ratas diabéticas coincide con las áreas de actividad de oxidasa de la NADPH oxidasa en las células endoteliales retinianas (Ellis y Al., 2000, Free Rad. Biol. Med., 28:91-101). Además, ha sido sugerido que controlando el estrés oxidativo (las especies reactivas del oxígeno (ROS)) en la mitocondria y/o la inflamación puede ser un enfoque beneficioso para el tratamiento de la diabetes (Pillarsetti et al., 2004, Expert Opin. Ter. Targets, 8 (5):401-408).

Las especies reactivas del oxígeno (ROS) también están implicadas fuertemente en la patogenia de la aterosclerosis, de la proliferación celular, de la hipertensión y de la reperusión de las lesiones de las enfermedades cardiovasculares en general (Cai et al., 2003, Trends Pharmacol. Sci., 24:471-478). No es solamente la producción de superóxido, por ejemplo en la pared arterial, aumentada por todos los factores de riesgo para la aterosclerosis, sino que las especies reactivas del oxígeno (ROS) también inducen muchos "proaterogénicos" en las respuestas celulares *in vitro*. Una consecuencia importante de la formación de las especies reactivas del oxígeno (ROS) en las células vasculares es el consumo de óxido nítrico (NO). El NO inhibe el desarrollo de las enfermedades vasculares y la pérdida de NO es importante en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares. Ha sido comunicado el aumento en la actividad de la NADPH oxidasa en la pared vascular después de las lesiones por globo (Shi et al., 2001, Trom. Vasc. Biol., 2001, 21, 739-745).

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

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

El documento de patente EP 1505068 divulga que las pirazolo [1,5-a] pirimidinas son inhibidoras de la NAOPH.

Las NADPH oxidasas son enzimas multi-subunidades constituidas por un dominio del citocromo b558 ligado a una membrana y tres subunidades de proteína citosólica, p47phox, p67phox y una pequeña GTPase, Rac. Han sido identificadas siete isoformas de las enzimas NOX incluyendo NOX1 NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 y DUOX2 (Leto et al., 2006, Antioxid Redox Signal, 8(9-10):1549-61; Cheng et al., 2001, Gene, 16; 269 (1-2):131-40).

De esta manera, las ROS derivadas de la NADPH contribuyen a la patogénesis de numerosas enfermedades, especialmente las enfermedades o los trastornos cardiovasculares, la enfermedad o el trastorno respiratorio, la enfermedad o el trastorno que afectan al metabolismo, los trastornos óseos, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades inflamatorias, el trastorno o la enfermedad de la reproducción, el dolor, el cáncer y la enfermedad o trastorno del sistema gastrointestinal. Por lo tanto, sería altamente deseable el desarrollo de nuevos agentes activos que se enfoquen en la cascada de señalización de las especies reactivas del oxígeno (ROS), especialmente en las NADPH oxidasas (NOX).

### **Resumen de la invención**

La presente invención está dirigida a las nuevas moléculas útiles en el tratamiento y/o profilaxis de la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa) relacionadas con los trastornos tales como las enfermedades cardiovasculares, los trastornos respiratorios, los trastornos que afectan al metabolismo, las enfermedades del piel o hueso, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades del riñón, los trastornos de la reproducción, los trastornos inflamatorios, los cánceres, los trastornos alérgicos, los traumatismos, los choques séptico, hemorrágico y anafiláctico, las enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal y la angiogénesis y las dependientes de la angiogénesis. En particular, la invención se relaciona con las nuevas moléculas útiles para la inhibición o reducción de la producción de las especies reactivas del oxígeno (ROS) en las células. Un primer aspecto de la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I), en donde G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son como están definidas más abajo, así como las sales aceptables farmacéuticamente de las mismas.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I), en donde G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son como están definidas más abajo así como las sales aceptables farmacéuticamente de las mismas para uso como un medicamento.

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

Un cuarto aspecto de la invención reside en el uso de un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención así como las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o de una condición seleccionada de los trastornos cardiovasculares, de los trastornos respiratorios, de los trastornos del metabolismo, de los trastornos de la piel, de los trastornos óseos, de los trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, de las enfermedades del riñón, de los trastornos de la reproducción, de las enfermedades que afectan el ojo y/o la lente y/o de las condiciones que afectan el oído interno, de los trastornos inflamatorios, de las enfermedades hepáticas, del dolor, de los cánceres, de los trastornos alérgicos, de los traumatismos, de los choques séptico, hemorrágico y anafiláctico, de las enfermedades o de los trastornos del sistema gastrointestinal, de la angiogénesis y de las condiciones dependientes de la angiogénesis y/o de otras enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

Un sexto aspecto de la invención se refiere a un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I), en el que G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son como están definidos más abajo, así como las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, para el tratamiento de una enfermedad o de una condición seleccionada de entre los trastornos cardiovasculares, de los trastornos respiratorios, de los trastornos del metabolismo, de los trastornos de la piel, de los trastornos óseos, de los trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, de las enfermedades del riñón, de los trastornos de la reproducción, de las enfermedades que afectan el ojo y/o la lente y/o de las condiciones que afectan el oído interno, de los trastornos inflamatorios, de las enfermedades hepáticas, del dolor, de los cánceres, de los trastornos alérgicos, de los traumatismos, de los choques séptico, hemorrágico y anafiláctico, de las enfermedades o de los trastornos del sistema gastrointestinal, de la angiogénesis y de dependientes de la angiogénesis y/o de otras enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

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

### **Descripción detallada de la invención**

Los párrafos siguientes proporcionan las definiciones de las diversas moléculas químicas que conforman los compuestos de acuerdo con la invención y que están destinadas a ser aplicadas de manera uniforme a lo largo de las especificaciones y las reivindicaciones, a menos que otra definición se establezca proporcionando de manera expresa una definición más amplia.

El término "alquil" cuando se utiliza solo o en combinación con otros términos, se compone de una cadena lineal o ramificada de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alquil, el cual se refiere a los grupos alquil monovalentes que tienen de 1 a 20 átomos de carbono. Este término es ejemplificado por los grupos tales como metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, s-butil, i-butil, t-butil, n-pentil, 1-etilpropil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 2, 2-dimetilpropil, n-hexil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, n-heptil, 2-metilhexil, 3-metilhexil, 4-metilhexil, 5-metilhexil, n-heptil, n-octil, nonil n, n-decil, tetrahydrogeranil, n-dodecil, n-tridecil, n-tetradecil, n-pentadecil, n-hexadecil, n-octadecil, n-nonadecil y n-eicosanil y los similares. Preferiblemente, estos incluyen C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> alquil, de manera más preferible C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil, especialmente preferiblemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil, que, por analogía, se refieren respectivamente a los grupos alquil monovalentes que tienen de 1 a 9 átomos de carbono, los grupos alquil monovalentes con que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y los grupos alquil monovalentes que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. De manera especial a aquellos que incluyen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil.

El término "alqueniil" cuando se utiliza solo o en combinación con otros términos, se compone de una cadena lineal o ramificada C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alqueniil. Puede tener cualquier número disponible de enlaces dobles en cualquier posición disponible y la configuración del enlace doble puede ser la configuración (E) o (Z). Este término es ejemplificado por los grupos tales como vinil, alil, isopropenil, 1-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 2-etil-1-butenil, 3-metil-2-butenil, 1-pentenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil, 4-metil-3-pentenil, 1-hexenil, 2-hexenil, 3-hexenil, 4-hexenil, 5-hexenil, 1-heptenil, 1-octenil, geranil, 1-decenil, 1-tetradecenil, 1-octadecenil, 9-octadecenil, 1-eicosenil y 3, 7, 11, 15-tetrametil-1-hexadecenil y los similares. Preferiblemente, estos incluyen C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alqueniil, más preferiblemente C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil. Entre otros, son preferidos especialmente los vinil o etenil (-CH = CH<sub>2</sub>), n-2-propenil (alil, -CH<sub>2</sub>CH = CH<sub>2</sub>), isopropenil, 1-propenil, 2-metil-1-propenil 1-butenil, 2-butenil y 3-metil-2-butenil y los similares.

El término "alquiniil" cuando se utiliza solo o en combinación con otros términos, se compone de una cadena lineal o ramificada C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alquiniil. Puede tener cualquier número disponible de enlaces triples en cualquier posición disponible. Este término está ejemplificado mediante los grupos tales como los grupos alquiniil que pueden tener un número de carbonos de 2 a 20 y de manera opcional un enlace doble, tal como etinil (-C≡CH), 1-propinil, 2-propinil (propargil: -CH<sub>2</sub>C≡CH), 2-butinil, 2-penteno-4-inil y los similares. De manera particular, estos incluyen C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alquiniil, más preferiblemente C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniil y los similares. De manera preferible, aquellos que incluyen C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniil que se refieren a los grupos que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen por lo menos 1 ó 2 sitios de insaturación de alquiniil.

El término "heteroalquil" se refiere a C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-alquil, preferiblemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil, en donde por lo menos un carbono ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N o S, incluyendo 2-metoxi etil y los similares.

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

5 El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil aril" se refiere a los grupos aril que tienen un sustituyente de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil, incluyendo metil fenil, etil fenil y los similares.

El término "aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un sustituyente de aril, incluyendo 3-fenilpropanil, bencil y los similares.

10 El término "heteroaril" se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico o a un bicíclico o un tricíclico heteroaromático de anillo fusionado. Los ejemplos especiales de los grupos heteroaromáticos incluyen piridil sustituido de manera opcional, pirrolil, pirimidinil, furil, 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-triazinil, 15 1,2,3-triazinil, benzofuril, [2, 3-dihidro] benzofuril, isobenzofuril, benzotienil, benzotriazolil, isobenzotienil, indolil, isoindolil, 3H -indolil, benzimidazolil, imidazo [1, 2-a] piridil, benzotiazolil, benzoza-zolil, quinolizinil, quinazolinil, ptalazinil, quinoxalinil, cinnolinil, naptiridinil, pirido [3, 4-b] piridil, pirido [3, 2-b] piridil, pirido [4,3-b] piridil, quinolil, isoquinolil, tetrazolil, 5,6,7,8-tetrahydroquinolil, 5, 6, 7, 8 -tetrahidro isoquinolil, purinil, pteridinil, carbazolil, xantenil o benzoquinolil.

20 El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heteroaril" se refiere a los grupos heteroaril que tienen un sustituyente de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil, incluyendo metil furil y los similares.

25 El término "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un sustituyente de heteroaril, incluyendo furil metil y los similares.

El término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil aril" se refiere a los grupos aril que tienen un sustituyente de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil, incluyendo vinil fenil y los similares.

30 El término "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil" se refiere a los grupos C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil que tienen un sustituyente de aril, incluyendo fenil vinil y los similares.

El término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil heteroaril" se refiere a los grupos de heteroaril que tienen un sustituyente de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil, incluyendo vinil piridinil y los similares.

35 El término "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil" se refiere a los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil que tienen un sustituyente de heteroaril, incluyendo piridinil vinil y los similares.

40 El término "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquil" hace referencia a un grupo carbocíclico saturado de desde 3 a 8 átomos de carbono que tienen un anillo sencillo (*por ejemplo*, ciclohexil) o múltiples anillos condensados (*por ejemplo*, norbornil). C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquil incluye ciclopentil, ciclohexil, norbornil y los similares.

45 El término "heterocicloalquil" se refiere a un grupo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquil de acuerdo con la definición de más arriba, en la cual hasta 3 átomos de carbono son reemplazados por heteroátomos escogidos del grupo formado por O, S, NR, R siendo definido como hidrógeno o metil. Los heterocicloalquil incluyen pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tetrahidrofuril y los similares.

50 El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquil" se refiere a los grupos C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquil que tienen un sustituyente de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil, incluyendo metil ciclopentil y los similares.

El término "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un sustituyente de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquil, incluyendo 3-ciclopentil propil y los similares.

55 El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heterocicloalquil" se refiere a los grupos de heterocicloalquil que tienen un sustituyente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil, incluyendo 4-metilpiperidinil y los similares.

El término "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un sustituyente de heterocicloalquil, incluyendo (1-metilpiperidin-4-il) metil y los similares.

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

El término "carboxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un sustituyente de carboxi, incluyendo 2-carboxietil y los similares.

65 El término "acil" se refiere al grupo - C(O) R en donde R incluye H, "alquil", preferiblemente " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", "aril ", "heteroaril", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil," " aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub> alquil" ó "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil", incluyendo acetil y los similares.

El término "acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" a los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un sustituyente acil, incluyendo 2-acetiletil y los similares.

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

El término "aciloxi" se refiere al grupo - OC (O) R en donde R incluye H, " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", " aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," " aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil ", " heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil", o "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil", incluyendo acetiloxi y los similares.

El término "aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un sustituyente de aciloxi, incluyendo 2-(etilcarboniloxi) etil y los similares.

15 El término "alcoxi" se refiere al grupo -O- R en donde R incluye " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", "aril", "heteroaril", "aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" o "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil". Los grupos alcoxi preferibles incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi y los similares.

20 El término "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil con un sustituyente alcoxi, incluyendo metoxietil y los similares.

El término "alcoxycarbonil" se refiere al grupo - C (O) OR en donde R incluye " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", " aril ", "heteroaril", " aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" o "heteroalquil".

25 El término "alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un sustituyente alcoxycarbonil, incluyendo 2-(benciloxycarbonil) etil y los similares.

El término "aminocarbonil" se refiere al grupo -C (O) NRR' donde R y R' son independientemente, H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil, aril, heteroaril, " aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil " o "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," incluyendo N-fenil carbonil y los similares.

30 El término "aminocarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente aminocarbonil, incluyendo 2-(dimetilaminocarbonil) etil, N-etil acetamidil, N, N-Dietil-acetamidil y los similares.

35 El término "acilamino" se refiere al grupo -NRC (O) R' en donde R y R' son independientemente H, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil" "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", " aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil", "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," ó "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil", incluyendo acetilamino y los similares.

40 El término "acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un sustituyente de acilamino, incluyendo 2-(propionilamino) etil y los similares.

45 El término "ureido" se refiere al grupo -NRC (O) NR'R" en donde R, R' y R" son de manera independiente H, " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "alquenil," "alquinil", " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil", " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aril," "heteroaril", " aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil", " heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil", o " heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," y donde R' y R," junto con el átomo de nitrógeno al que están vinculados, puede formar de manera opcional un anillo de heterocicloalquil de 3-8 miembros.

50 El término "ureido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un sustituyente de ureido, incluyendo 2-(N-metilureido) etil y los similares.

55 El término "carbamato" se refiere al grupo -NRC (O) OR' en donde R y R' son de manera independiente, " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," " aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil ", " heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," o "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" y, de manera opcional, R también puede ser hidrógeno.

60 El término "aminoácidos" se refiere al grupo - NRR' en donde R y R' son de manera independiente, H, " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", "aril", "heteroaril", " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril", " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heteroaril," "cicloalquil," ó "heterocicloalquil" y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están vinculados, , de manera opcional pueden formar un anillo de heterocicloalquil de 3-8 miembros.

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

65 El término "amonio" se refiere a un grupo cargado positivamente -N RR'R" en donde R, R' y R" son de manera independiente " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril", " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heteroaril," "cicloalquil," ó "heterocicloalquil" y donde

R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están vinculados, pueden, de manera opcional, formar un anillo de heterocicloalquil de 3-8 miembros.

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

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

10 El término "sulfoniloxi" se refiere a un grupo -OSO<sub>2</sub>-R en donde R es seleccionado desde "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" sustituidos con halógenos, por ejemplo, un grupo -OSO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "alquinil," "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil," "aril," "heteroaril," "aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," ó "heterocicloalquil alquil".

15 El término "sulfoniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente de sulfoniloxi, incluyendo 2-(metilsulfoniloxi) etil y los similares.

20 El término "sulfonil" se refiere al grupo "-SO<sub>2</sub> - R", en donde R está seleccionado entre "aril," "heteroaril," "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" sustituido por halógenos, por ejemplo, un grupo -SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil," "aril," "heteroaril," "aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," ó "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil".

25 El término "sulfonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente de sulfonil, incluyendo 2-(metilsulfonil) etil y los similares.

30 El término "sulfinil" se refiere a un grupo de "- S (O) - R" en donde R está seleccionado desde "alquil," "alquil" sustituido con halógenos, por ejemplo el grupo -SO- CF<sub>3</sub>, "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil," "aril," "heteroaril," "aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" ó "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil".

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

35 El término "sulfanil" se refiere a los grupos -S-R en donde R incluye H, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -S-CF<sub>3</sub>, "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil," "aril," "heteroaril," "aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "alquinilheteroaril," "cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," ó "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil". Preferencialmente, los grupos sulfanil incluyen metilsulfanil, etilsulfanil y los similares.

40 El término "sulfanil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alquil que tienen un sustituyente de sulfanil, incluyendo 2-(etilsulfanil) etil y los similares.

45 El término "sulfonilamino" se refiere a un grupo -NRSO<sub>2</sub>- R' donde R y R' son de manera independiente "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil," "aril," "heteroaril," "aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" ó "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil".

50 El término "sulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente sulfonilamino, incluyendo 2-(etilsulfonilamino) etil y los similares.

55 El término "aminosulfonil" se refiere a un grupo -SO<sub>2</sub>-NRR' donde R y R' son de manera independiente H, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil," "aril," "heteroaril," "aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril alquenil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "alquinil de aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "alquinil heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," o "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están vinculados, pueden formar de manera opcional un anillo de heterocicloalquil de 3 a 8 miembros. Los grupos de aminosulfonil incluyen ciclohexilaminosulfonil, piperidinilsulfonil y los similares.

60 El término "aminosulfonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un sustituyente aminosulfonil, incluyendo 2-(ciclohexilaminosulfonil) etil y los similares. A menos que otra cosa esté constreñida mediante la definición de cada sustituyente individual, debe entenderse que todos los sustituyentes de más arriba son sustituidos de manera opcional.

65 A menos que otra cosa esté constreñida mediante la definición de cada sustituyente individual, el término "sustituido" refiere los grupos sustituidos con desde 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil," "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril," "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heteroaril,"

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil cicloalquil," "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heterocicloalquil," "amino", "amino sulfonil," "amonio", "acil amino," "amino carbonil," "aril", "heteroaril," "sulfonil," "sulfonil," "alcoxi " "alcoxi carbonil," "carbamato," "sulfanil", "halógeno", trihalometil, ciano, hidroxil, mercapto, nitro y los similares.

5 El término "sales farmacéuticamente aceptables o complejos" se refiere a las sales o a los complejos de los compuestos más abajo especificados de la Fórmula (I). Los ejemplos de tales sales incluyen, pero no están restringidos, a las sales de adición de base formados por la reacción de los compuestos de la Fórmula (I) con las bases orgánicas o las inorgánicas tales como el hidróxido, el carbonato o bicarbonato de un catión metálico tales como aquellos seleccionados del grupo que consiste en los metales alcalinos (sodio, potasio o litio), los metales alcalinotérreos (es decir, calcio o magnesio) o con una alquil amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales de amina derivadas de la metilamina, la dimetilamina, la trimetilamina, la etilamina, la dietilamina, la trietilamina, la morfolina, la N-Me-D-glucamina, la N,N'-bis (fenilmetil)-1,2- etanodiamina, la trometamina, la etanolamina, la dietanolamina, la etilendiamina, la N-metilmorfolina, la procaína, la piperidina, la piperazina y las similares están contempladas dentro del ámbito de la invención solicitante.

15 También están comprendidas las sales que están formadas a partir de las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido hidrocórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y los similares), así como las sales formadas con los ácidos orgánicos tales como el ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido sulfónico naftaleno, ácido disulfónico naftaleno y ácido polilacturónico.

La invención comprende además cualesquiera tautómeros de los compuestos de acuerdo con la invención.

25 El término "trastorno o enfermedad cardiovascular" comprende la aterosclerosis, de manera especial las enfermedades o trastornos asociados con la disfunción endotelial incluyendo pero no limitándose a la hipertensión, las complicaciones cardiovasculares de la diabetes de Tipo I o de Tipo II, la hiperplasia intimal, la cardiopatía coronaria, vasoespasmo cerebral, coronaria o arterial, disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, incluyendo la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad de arteriopatía periférica, la restenosis, el trauma causado por un stent, el accidente cerebrovascular, el ataque isquémico, las complicaciones vasculares tales como después del trasplante del órgano, el infarto de miocardio, la hipertensión arterial, la formación de placas ateroscleróticas, la agregación plaquetaria, la angina de pecho, el aneurisma, la disección aórtica, la enfermedad isquémica del corazón, la hipertrofia cardíaca, la embolia pulmonar, los eventos trombóticos incluyendo la trombosis venosa profunda, la lesión causada después de la isquemia por la restauración de flujo de la sangre o la administración de oxígeno como en un trasplante de órganos, la cirugía cardíaca a corazón abierto, la angioplastia, el choque hemorrágico, la angioplastia de los órganos isquémicos incluyendo el corazón, el cerebro, el hígado, el riñón, la retina y el intestino.

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

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

45 El término "traumatismo" incluye el politraumatismo.

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

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

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

55 El término "enfermedad neurodegenerativa o trastorno" comprende una enfermedad o un estado que se caracteriza por una degeneración o alteración del sistema nervioso central (SNC), especialmente a nivel de las neuronas, tal como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la epilepsia y la distrofia muscular. Comprende además estados o enfermedades neuro-inflamatorias y desmielinizantes tales como las leucoencefalopatías y las leucodistrofias.

65 El término "desmielinizante" se refiere a un estado o a una enfermedad del SNC, que comprende la degradación de la mielina alrededor de los axones. En el contexto de la invención, el término enfermedad desmielinizante se intenta que incluya las condiciones que comprende un proceso que desmieliniza las células, tales como la esclerosis múltiple, la leucoencefalopatía (PML) multifocal progresiva, las mielopatías, cualquier condición neuroinflamatoria que implique a los leucocitos auto reactivos dentro del SNC, el trastorno metabólico congénito, una neuropatía con

mielinización anormal, la desmielinización inducida por los medicamentos, la desmielinización inducida por la radiación, una condición desmielinizante hereditaria, una condición desmielinizante inducida por el prión, la desmielinización inducida por la encefalitis o una lesión de la médula espinal. Preferiblemente, la condición es la esclerosis múltiple.

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

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

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

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

25 El término "enfermedad o trastorno inflamatorio" se refiere a la enfermedad inflamatoria intestinal, la sepsis, el shock séptico, el síndrome de dificultad respiratoria de los adultos, la pancreatitis, el shock inducido por el trauma, el asma bronquial, la rinitis alérgica, la artritis reumatoide, la artritis reumatoide crónica, la arteriosclerosis, la hemorragia intracerebral, el infarto cerebral, la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, la psoriasis, la fibrosis quística, el accidente cerebrovascular, la bronquitis aguda, la bronquitis crónica, la bronquiolitis aguda, la bronquiolitis crónica, la osteoartritis, la gota, la mielitis, la espondilitis anquilosante, el síndrome de Reuter, la artritis psoriásica, la espondiloartritis, la artritis juvenil o la espondilitis anquilosante juvenil, la artritis reactiva, la artritis infecciosa o la artritis después de la infección, la artritis gonocócica, la artritis sifilítica, la enfermedad de Lyme, la artritis inducida por "síndrome de la angeitis," la poliarteritis nodosa, la angeitis anafiláctica, la granulomatosis de Luegenec, la polimialgia reumatoide, el reumatismo celular articular, la artritis de la deposición de cristal de calcio, la pseudogota, el reumatismo no artrítico, la bursitis, la tendosinovitis, la inflamación del epicóndilo (el codo de tenista), el síndrome de túnel carpiano, los trastornos por uso repetitivo (escribir), la forma mezclada de artritis, la artropatía neuropática, la artritis hemorrágica, la peliosis vascular, la osteoartropatía hipertrófica, la reticulohistiocitosis multicéntrica, la artritis inducida por enfermedades específicas, la pigmentación de la sangre, la enfermedad de células falciformes y otra anomalía de la hemoglobina, la hiperlipoproteinemia, la disgamaglobulinemia, el hiperparatiroidismo, la acromegalia, la fiebre Mediterránea familiar, la enfermedad de Bechet, la enfermedad eritematosa autoinmune sistémica, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn o las enfermedades tales como la policondritis de recaída, las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (EII) o las enfermedades que requieren la administración a un mamífero en una dosis terapéutica efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) en una dosis suficiente con el fin de inhibir la NADPH oxidasa.

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

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

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

55 El término "cáncer" se refiere al carcinoma (por ejemplo, el fibrosarcoma, el mixosarcoma, el liposarcoma, el condrosarcoma, el sarcoma osteogénico, el cordoma, el angiosarcoma, el sarcoma de endotelio, el linfangiosarcoma, el linfangioendotelioma, el periosteoma, el mesotelioma, el tumor de Ewing, el leiomiomasarcoma, el rabdomiosarcoma, el carcinoma de colon, el cáncer pancreático, el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el cáncer renal, el carcinoma prostático, el carcinoma de células escamosas, el carcinoma de las células basales, el adenocarcinoma, el carcinoma de la glándula de sudor, el carcinoma de la glándula sebácea, el carcinoma papilar, el adenocarcinoma papilar, el cistadenocarcinoma, el carcinoma medular, el carcinoma broncogénico, el carcinoma de las células renales el carcinoma hepatocelular, el colangiocarcinoma, el coriocarcinoma, el seminoma, el carcinoma embrionario, el tumor de Wilms, el cáncer cervical, el orquionco, el cáncer de pulmón, el cáncer de pulmón de células pequeñas, el adenocarcinoma de pulmón, el cáncer de vejiga o el cáncer epitelial) o las enfermedades relacionados que requieren la administración a un mamífero en una dosis terapéutica efectiva de un compuesto expresada por la Fórmula (I) en una dosis suficiente con el fin de inhibir la NADPH oxidasa.

65

El término "enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal", incluye los trastornos de la mucosa gástrica, la gestión de la enfermedad isquémica del intestino, la enteritis/colitis, la quimioterapia contra el cáncer o la neutropenia.

5 El término "angiogénesis" incluye la angiogénesis de brotación, la angiogénesis invaginativa, la vasculogénesis, la arteriogenesis y la linfangiogénesis. La angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos desde los capilares o vénulas post capilares preexistentes y se produce en condiciones patológicas tales como el cáncer, la artritis y la inflamación. Una variedad amplia de tejidos o de órganos compuestos de tejidos organizados, pueden soportar la angiogénesis en condiciones de enfermedad incluyendo la piel, el músculo, el intestino, el tejido  
10 conectivo, las articulaciones, los huesos y los tejidos similares en los que los vasos sanguíneos pueden invadir siguiendo un estímulo angiogénico. Tal y como se utiliza en este documento, el término "condición dependiente de la angiogénesis" se intenta que signifique una condición donde el proceso de la angiogénesis o de la vasculogénesis mantiene o aumenta una condición patológica. La vasculogénesis resulta desde la formación de nuevos vasos sanguíneos derivados de los angioblastos que son precursores de células endoteliales. Ambos procesos dan como  
15 resultado la formación de nuevos vasos sanguíneos y están incluidos en el significado del término condiciones de dependencia de la angiogénesis. De manera similar, el término "angiogénesis" tal y como está utilizado en este documento se intenta que incluya la formación de novo de vasos como esos que proceden de la vasculogénesis así como aquellos que proceden desde las ramificaciones y el brotado de los vasos, capilares y vénulas existentes.

20 El término "inhibitorio de la angiogénesis," significa que es efectivo en la disminución en la extensión, en la cantidad o en el ratio de la neo vascularización. Efectuar una disminución en la extensión, en la cantidad o en el ratio de proliferación de las células endoteliales o de la migración en el tejido es un ejemplo específico de inhibición de la angiogénesis. La actividad inhibitoria es particularmente útil en el tratamiento de cualquier cáncer porque está dirigida a los procesos de crecimiento del tumor y en ausencia de neo vascularización del tejido del tumor, el tejido  
25 del tumor no obtiene los nutrientes requeridos, se retrasa en el crecimiento, cesa el crecimiento adicional, retrocede y en última instancia se vuelve necrótico dando por resultado la muerte del tumor. Además, una actividad inhibidora de la angiogénesis es particularmente útil en el tratamiento de cualquier cáncer debido a que es particularmente eficaz contra la formación de las metástasis ya que su formación también requiere la vascularización de un tumor primario de tal manera que las células metastásicas de cáncer pueden salir del tumor primario y su establecimiento  
30 en un sitio secundario requiere la neo vascularización para soportar el crecimiento de las metástasis.

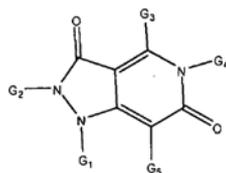
Tal y como es utilizado en este documento, "tratamiento" y "proceso de tratamiento" y los similares significan de manera general obtener un efecto farmacológico y fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en los términos de prevención o por prevenir de forma parcial una enfermedad, un síntoma, una condición, de los mismos o  
35 puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o total de una enfermedad, una condición, un síntoma o un efecto adverso atribuido a la enfermedad. El término "tratamiento" tal y como es usado en este documento cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, especialmente en un ser humano e incluye: (a) la prevención de que la enfermedad ocurra en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero no ha sido aún diagnosticado como que la tiene; (b) la inhibición de la enfermedad, es decir, la detención de su desarrollo; o el alivio de la enfermedad, es decir, causando la regresión de la enfermedad y/o de sus síntomas o condiciones.

40 El término "sujeto" tal y como es utilizado en este documento se refiere a los mamíferos. Por ejemplo, los mamíferos contemplados por la presente invención incluyen a los seres humanos, los primates, los animales domésticos tales como el ganado vacuno, las ovejas, los cerdos, los caballos y los similares.

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

#### 50 **Los compuestos de acuerdo con la invención**

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



(I)

55 en donde  $G_1$  es seleccionado de  $-C(O)-R^1$  y  $-(CH_2)_n-C(O)-R^4$ ;  $R^1$  es seleccionado de H; de amino sustituido de manera opcional; de alcoxi sustituido de manera opcional; de alcoxi  $C_1-C_6$  alquil sustituido de manera opcional tales como de metoxi sustituido de manera opcional de manera opcional (por ejemplo, metil metoxi), de propiloxi sustituido de manera opcional (por ejemplo, fenil propiloxi);  $-NR^2R^3$ ; de  $C_1-C_6$  alquil sustituido de manera opcional tales como

de metil sustituido de manera opcional (por ejemplo, metil); de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil sustituido de manera opcional; de aril sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril sustituido de manera opcional; de aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional tal como de bencil sustituido de manera opcional (por ejemplo 3-metoxi bencil); de heteroaril sustituido de manera opcional; de heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil aril sustituido de manera opcional; de aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil heteroaril sustituido de manera opcional; de heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil sustituido de manera opcional; de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil sustituido de manera opcional; de heterocicloalquil sustituido de manera opcional tal como de piperidin sustituido de manera opcional (por ejemplo tert-butil piperidina-1-carboxilato); de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil sustituido de manera opcional; de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heterocicloalquil sustituido de manera opcional y de heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil de manera opcional substituido; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son seleccionados independientemente de H; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil sustituido de manera opcional; de aril sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril sustituido de manera opcional; de aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de heteroaril sustituido de manera opcional; de heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil aril sustituido de manera opcional; de aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil heteroaril sustituido de manera opcional; de heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil sustituido de manera opcional; de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil sustituido de manera opcional; de heterocicloalquil sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil sustituido de manera opcional; de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heterocicloalquil sustituido de manera opcional y de heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional ó -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> pueden formar juntos un anillo de heteroaril sustituido de manera opcional y de heterocicloalquil sustituido de manera opcional tal como de piperidin sustituido de manera opcional (por ejemplo tert-butílico piperidina-1-carboxilato); R<sup>4</sup> es seleccionado de H; de alcoxi sustituido de manera opcional; de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional tal como de metoxi sustituido de manera opcional (por ejemplo, metil metoxi), de propiloxi sustituido de manera opcional (por ejemplo, fenil propiloxi); de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil sustituido de manera opcional; de aril sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril sustituido de manera opcional; de aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional tal como de bencil sustituido de manera opcional (por ejemplo 3-metoxi bencil); de heteroaril sustituido de manera opcional; de heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil aril sustituido de manera opcional; de aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil heteroaril sustituido de manera opcional; de heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil sustituido de manera opcional; de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil sustituido de manera opcional; de heterocicloalquil sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil sustituido de manera opcional; de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; y de heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; n es un entero seleccionado de 1 a 5; G<sub>2</sub> es aril sustituido de manera opcional tal como de fenil sustituido de manera opcional (por ejemplo fenil ó 4-fluorofenil ó 4-metoxifenil ó 4-nitrofenil ó fenil 2-clorofenil ó 2-metilfenil ó 4-(trifluorometil) ó 4-(trifluorometoxi) fenil ó 2,5 difluorofenil ó 2-metoxifenil ó 4-(benciloxi) fenil ó 3-benzonitrilo ó 3-fenil acetamida); G<sub>3</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional tales como metil, etil, butil; G<sub>4</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional tal como pentil sustituido de manera opcional (por ejemplo, isopentil) ó de heteroalquil sustituido de manera opcional tales como alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional tal como de metoxi sustituido de manera opcional (por ejemplo 2-metoxietil), de etoxi sustituido de manera opcional (por ejemplo 3-etoxipropil); G<sub>5</sub> es H; así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, el derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I) no es 1H-Pirazolo [4,3-c] piridina-1-ácido acético, 2-(2-benzotiazolil)-2,3,5,6-tetrahidro-5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-3,6-dioxo-, metil ester (RN 847572-38-7).

### Composiciones

La invención proporciona los agentes farmacéuticos o terapéuticos tales como las composiciones y los métodos para el tratamiento de un paciente, preferiblemente un paciente mamífero y de manera más preferible un paciente humano que esté sufriendo de un trastorno médico, y en particular un trastorno mediado por la NADPH oxidasa, tal como un trastorno o una enfermedad cardiovascular, un trastorno o una enfermedad respiratoria, una enfermedad o un trastorno que afecta el metabolismo, un trastorno de la piel, un trastorno del hueso, un trastorno neuroinflamatorio, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad de riñón, un trastorno de la reproducción, una enfermedad o trastorno que afectan al ojo y / o la lente, una condición que afecta el oído interno, un trastorno o enfermedad inflamatoria, una enfermedad del hígado, un dolor, un cáncer, la angiogénesis, las condiciones dependientes de la angiogénesis y/o una enfermedad o trastornos del sistema gastrointestinal.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener uno o más derivados de piridina pirazolo en cualquier forma descrita en el presente documento. Las composiciones de esta invención pueden incluir además uno o más ingrediente (s) adicional (es) farmacéuticamente aceptable (s), tal como el alumbre, los estabilizantes, los agentes antimicrobianos, los tampones (buffers), los agentes colorantes, los aromatizantes, los adyuvantes y los similares.

Los compuestos de la invención, junto con un convencionalmente empleado adyuvante, portador, diluyente o

excipiente pueden ser convertidos en la forma de composiciones farmacéuticas y en dosis unitarias de los mismos y en tal forma pueden ser empleados como sólidos, tales como tabletas o como cápsulas rellenas o como líquidos tales como las soluciones, las suspensiones, las emulsiones, los elixires o las capsulas llenadas con los mismos, todo para el uso oral o en forma de soluciones inyectables estériles para la utilización parenteral (incluyendo el subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y las formas de de dosificación unitaria de las mismas podrán incluir ingredientes en proporciones convencionales, con o sin componentes o principios activos adicionales y estas formas de unidades de dosificación pueden contener cualquier cantidad conveniente eficaz del ingrediente activo de manera acorde con el rango previsto de dosificación diaria a emplear. Las composiciones de acuerdo con la invención son preferiblemente inyectables.

Las composiciones de esta invención también pueden ser formulaciones líquidas, incluyendo pero no limitándose a las suspensiones acuosas u oleosas, las soluciones, las emulsiones, los jarabes y los elixires. Las formas líquidas convenientes para la administración oral pueden incluir un vehículo adecuado acuoso o no acuoso con tampones, unos agentes de suspensión y de dispensación, unos colorantes, unos sabores y los similares. Las composiciones también puede ser formulada como un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de ser utilizados. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos, incluyendo pero no limitándose a, los agentes de suspensión, los agentes emulsionantes, los vehículos no acuosos y los conservantes. Los agentes de suspensión incluyen, pero no se limitan al jarabe de sorbitol, a la metil celulosa, el jarabe de glucosa/azúcar, la gelatina, la hidroxietilcelulosa, la carboximetil celulosa, el gel de estearato de aluminio y las grasas comestibles hidrogenadas. Los agentes emulsionantes incluyen, pero no se limitan a, la lecitina, el monooleato de sorbitán y la acacia. Los vehículos no acuosos incluyen, pero no se limitan a, los aceites comestibles, el aceite de almendras, el aceite de coco fraccionado, los ésteres grasos, el propilén glicol y el alcohol etílico. Los conservantes incluyen, pero no se limitan al metil o propil p-hidroxibenzoato y al ácido sórbico. Otros materiales, así como las técnicas de proceso y los similares aparecen establecidas en la Parte 5 del libro Remington Farmaceutical Sciences, edición 21<sup>a</sup>, 2005, University of the Sciences en Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, que es incorporado en este documento como referencia.

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

Las composiciones inyectables están basadas típicamente en una solución salina estéril inyectable o en una solución salina con tampón fosfato u otros portadores para los inyectables conocidos en la Técnica.

Las composiciones de esta invención pueden ser formuladas también como supositorios, que pueden contener bases de supositorio, incluyendo pero no limitándose a la manteca de cacao o los glicéridos. Las composiciones de esta invención pueden ser formuladas para su inhalación, la cual estar en una forma que incluya pero que no se limite a, una solución, una suspensión o una emulsión que puede ser administrada como un polvo seco o en la forma de un aerosol utilizando un propulsor tal como el diclorodifluorometano o el triclorofluorometano. Las composiciones de esta invención pueden ser formuladas también como unas formulaciones transdermales que comprenden los vehículos acuosos o los no acuosos incluyendo, pero no limitándose a las cremas, los ungüentos, las lociones, las pastas, las cataplasmas medicadas, los parches o las membranas.

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

Las composiciones de esta invención pueden ser formuladas también como un preparado para un depósito, el que puede ser administrado mediante la implantación o mediante la inyección intramuscular. Las composiciones pueden ser formuladas con materiales poliméricos o hidrofóbicos convenientes (tal como una emulsión en un aceite aceptable, por ejemplo), las resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles (tal como una sal poco soluble, por ejemplo).

Las composiciones de esta invención pueden ser formuladas también como una preparación de liposomas. La preparación de liposomas puede incluir liposomas que penetran en las células de interés o el *stratum corneum* y se

fusionan con la membrana de la célula, dando por resultado la entrega de los contenidos de los liposomas en la célula. Otras formulaciones adecuadas pueden emplear niosomes. Los niosomes son vesículas de lípidos similares a los liposomas, con membranas que consisten en gran parte de los lípidos no iónicos, algunas de las tales formas son eficaces para el transporte de los compuestos a través del stratum corneum. Los compuestos de esta invención pueden también ser administrados en formas de liberación sostenida o en sistemas de entrega de los medicamentos de liberación sostenida. Una descripción de los materiales representativos de liberación sostenida puede encontrarse también en los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

#### **Modo de administración**

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

Esta invención está ilustrada además mediante los ejemplos siguientes los cuales no intentan de cualquier manera limitar el alcance de la invención.

La dosificación administrada a un individuo, bien como dosis única o bien como dosis múltiples, variará dependiendo de una variedad de factores, incluyendo las propiedades fármaco cinéticas y las características y condiciones del paciente (sexo, edad, peso corporal, salud, tamaño), el grado de los síntomas, los tratamientos concurrentes, la frecuencia de tratamiento y el efecto deseado.

#### **Combinación**

De acuerdo con una realización de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención y las formulaciones farmacéuticas de los mismos pueden ser administrados solos o en combinación con un agente útil concurrente en el tratamiento del cáncer, tales como las sustancias utilizadas en la quimioterapia convencional dirigida contra los tumores sólidos y para el control del establecimiento de las metástasis o las sustancias utilizadas en la hormonoterapia o cualquier otra molécula que actúa mediante la desencadenación de la muerte celular programada, es decir, por ejemplo, un agente concurrente seleccionado de la categoría de fármacos que detienen la síntesis de bloques de la construcción de molécula de pre ADN tales como el metotrexato (Abitrexate<sup>®</sup>), el fluorouracil (Acrucil<sup>®</sup>), la hidroxurea (Hidrea<sup>®</sup>) y la mercaptopurina (Purinol<sup>®</sup>). Es decir, por ejemplo, un agente concurrente seleccionado de la categoría de los medicamentos que dañan directamente el ADN en el núcleo de la célula tales como el cisplatino (Platinol<sup>®</sup>) y los antibióticos -daunorrubicina (Cerubidina<sup>®</sup>), la doxorubicina (Adriamycin<sup>®</sup>) y el etoposido (VePesid<sup>®</sup>). Es decir, por ejemplo, un agente concurrente seleccionado de la categoría de los fármacos que efectúan la síntesis o la rotura de los husos mitóticos tales como la Vinblastina (Velban<sup>®</sup>), la Vincristina (Oncovin<sup>®</sup>) y el Pacitaxel (Taxol<sup>®</sup>).

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

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

La invención contempla la administración de un compuesto de acuerdo con la invención o de una formulación farmacéutica del mismo en donde el compuesto de acuerdo con la invención o la formulación farmacéutica del mismo es administrado antes de, de manera simultánea o de forma secuencial con otros regímenes terapéuticos o con co-agentes útiles en el tratamiento de los cánceres (por ejemplo, los regímenes múltiples de medicamentos), en una cantidad terapéuticamente efectiva. Los compuestos de acuerdo con la invención o las formulaciones farmacéuticas de los mismos que son administrados de manera simultáneamente con dichos co-agentes puede ser administrados en la misma o diferente composición (es) y por la misma o por diferente (s) ruta (s) de administración.

En otra realización particular, los compuestos de la invención están contemplados para la utilización en el tratamiento del cáncer en donde la administración de un compuesto de acuerdo con la invención es realizada típicamente durante o después de la quimioterapia, de la hormonoterapia o de la radioterapia.

En otra realización particular, los compuestos de la invención están contemplados para la utilización en el tratamiento del cáncer en donde la administración de un compuesto de acuerdo con la invención es realizada

típicamente después de un régimen de quimioterapia, de hormonoterapia o de radioterapia en los momentos donde el tejido del tumor responderá al asalto tóxico mediante la inducción de angiogénesis con el fin de recuperarse mediante la administración de un suministro de sangre y de nutrientes al tejido del tumor.

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

**Pacientes**

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

En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de un trastorno o una enfermedad respiratoria.

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

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

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

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

- 25 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de una enfermedad del riñón.

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

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

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

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

- 40 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de dolor, tal como el dolor debido a la inflamación.

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

- 45 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención están sufriendo de angiogénesis o de una condición dependiente de la angiogénesis.

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

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

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

- 55 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de una enfermedad o un trastorno del sistema gastrointestinal.

**Utilización de acuerdo con la invención**

- 60 En otra realización, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I); así como también las sales farmacéuticamente aceptables y un derivado activo farmacéuticamente de las mismas para el uso como un medicamento.

- 65 En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde  $G_1$  es  $-C(O)-R^1$ ;  $R^1$  es tal y como está definido en la descripción detallada.

En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde  $G_1$  es  $-(CH_2)_n-C(O)-R^4$ ;  $R^4$  y  $n$  son tal y como están definidos en la descripción detallada.

5 En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde  $R^1$  es  $C_1-C_6$  alquil sustituido de manera opcional

En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde  $R^1$  es alcoxi  $C_1-C_6$  alquil sustituido de manera opcional

10 En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde  $R^1$  es aril  $C_1-C_6$  alquil sustituido de manera opcional

15 En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde  $R^1$  es heterocicloalquil sustituido de manera opcional

En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde  $R^4$  es  $C_1-C_6$  alquil sustituido de manera opcional.

20 En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde  $R^4$  es alcoxi  $C_1-C_6$  alquil sustituido de manera opcional.

En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde  $R^4$  es aril  $C_1-C_6$  alquil sustituido de manera opcional

25 En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde  $R^4$  es heterocicloalquil sustituido de manera opcional.

30 En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde  $G_2$  es seleccionado de aril sustituido de manera opcional y heteroaril sustituido de manera opcional

En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde  $G_2$  es  $C_1-C_6$  alquil sustituido de manera opcional.

35 En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde  $G_3$  es  $C_1-C_6$  alquil sustituido de manera opcional.

40 En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de la piridina pirazolo de acuerdo con la invención en donde  $G_4$  es  $C_1-C_6$  alquil sustituido de manera opcional.

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

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

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

65

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

- 1-acetil-4-metil-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 tert-butil 4-[[4-metil-3,6-dioxo-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-2,3,5,6-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]carbonil]piperidina-1-carboxilato;  
 1-(metoxiacetil)-4-metil-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-metil-1-(4-fenoxibutanoil)-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 1-[(3-metoxifenil)acetil]-4-metil-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 1-acetil-4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona; y  
 1-acetil-2-(2-clorofenil)-4-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona.

En una realización particular, los compuestos de la invención están contemplados para el uso en el tratamiento de un tejido de un tumor de un paciente con un tumor, un tumor sólido, una metástasis, un cáncer, un melanoma, un cáncer de piel, un cáncer de mama, un hemangioma o un angiofibroma y los cánceres similares y la angiogénesis para ser inhibida la angiogénesis del tejido de un tumor donde existe la neo vascularización de un tejido del tumor. Los tejidos típicos del tumor sólido tratables por los compuestos presentes y los métodos que se incluyen, pero no están limitados a, los tumores de piel, el melanoma, el pulmón, el páncreas, la mama, el colon, la laringe, los ovarios, la próstata, el colorrectal, la cabeza, el cuello, el testicular, el linfode, el de la médula ósea, el hueso, el sarcoma, el renal, la glándula de sudor y los tejidos similares. Ejemplos adicionales de cánceres tratados son los glioblastomas.

En otra realización particular, los compuestos de la invención están contemplados para el uso en el tratamiento de un tejido inflamado y la inhibición que se pretende de la angiogénesis es la angiogénesis del tejido inflamado donde hay neo vascularización del tejido inflamado. En este caso, el compuesto y el método de acuerdo con la invención contempla la inhibición de la angiogénesis en los tejidos artríticos, tal como en un paciente con reumatismo articular crónico, en los tejidos inflamados inmunes o no inmunes, en el tejido psoriásico y los similares.

En las realizaciones, la invención contempla los compuestos para su utilización en la inhibición de la angiogénesis en un tejido. El grado de angiogénesis en un tejido y por lo tanto el grado de inhibición conseguido mediante los métodos actuales, pueden ser evaluados por una variedad de métodos, tales como los que están descritos en este documento.

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

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

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

Las referencias citadas en el presente documento son, de este modo, incorporadas por referencia en su totalidad. La presente invención no está limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas en este documento, que pretenden ser solo ilustraciones de aspectos individuales de la invención y de los métodos y componentes equivalentes funcionalmente en el ámbito de la invención. De hecho, varias modificaciones de la invención, además de aquellas que están mostradas y descritas en el presente documento se mostrarán aparentes a aquellos especializados en Técnica, a partir de la descripción anterior y de los dibujos que se acompañan. Tales modificaciones está previsto que quepan dentro del ámbito de las reivindicaciones anexas.

Habiendo sido descrita la invención, los ejemplos siguientes son presentados a modo de ilustración y sin limitación alguna.

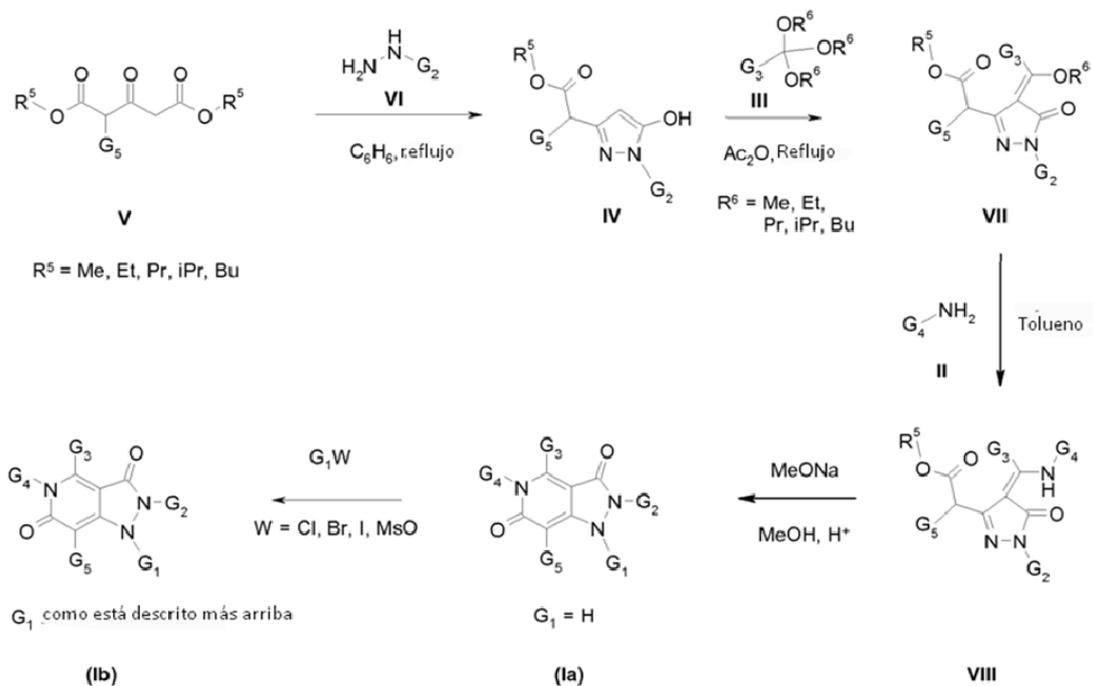
#### **Síntesis de los compuestos de la invención:**

Los derivados nuevos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden ser preparados a partir de materiales de partida disponibles de manera inmediata utilizando los procedimientos y los métodos generales. Debe ser apreciado que donde estén dadas condiciones experimentales típicas o preferentes (es decir, las temperaturas de reacción, tiempo,

moles de los reactivos, solventes etc.) también se pueden utilizar otras condiciones experimentales a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de la reacción pueden variar con los reactivos o los solventes particulares utilizados, pero tales condiciones pueden determinarse por la persona experta en la Técnica, utilizando procedimientos de optimización rutinarios. El enfoque sintético general para la obtención de los compuestos de la Fórmula (I) se representa en el esquema 1, de más abajo.

5

### Esquema 1



Los derivados de la piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (I), en donde los sustituyentes  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  y  $G_5$  son como están definidos más arriba, pueden ser preparados en tres pasos químicos, desde hecho a medida o mediante los derivados sustituidos de hidracina disponibles en el mercado de acuerdo con la Fórmula (VI), los derivados de dicarboxilato acetona de acuerdo con la Fórmula (V), los derivados de la amina primaria de acuerdo con la Fórmula (II) y los compuestos de ester orto trialquil de acuerdo con la Fórmula (III), siguiendo el protocolo de síntesis tal y como está indicado en el Esquema 1 de más arriba. En un método más específico, un derivado de la hidracina de acuerdo con la Fórmula (VI) en donde  $G_2$  está definido como más arriba, se reaccionó con un derivado de dicarboxilato de acetona de acuerdo con la Fórmula (V) en donde  $G_5$  y  $R^5$  se definen como más arriba, en condiciones neutras y bajo reflujo en un solvente adecuado como el benceno, el tolueno u otros solventes no reactivos a lo largo del tiempo que depende de la reactividad intrínseca de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VI) con el fin de proporcionar los correspondientes derivados de 4-sustituido 2-hidroxil pirazol de acuerdo con la Fórmula (IV). Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (IV) fueron reaccionados además con los derivados de ester orto trialquil de acuerdo con la Fórmula (III) en donde  $G_3$  y  $R^6$  se están definidos como más arriba, con la intención de permitir la formación de un intermedio de la Fórmula (VII) en presencia de ácido acético y bajo las condiciones de reflujo. Los compuestos intermedios de la Fórmula (VII) fueron adicionalmente tratados con derivados de amina primaria de acuerdo con la Fórmula (II) en donde  $G_4$  es definido como más arriba, en solventes tales como el tolueno o el benceno, bajo las condiciones de reflujo, con el fin de obtener los compuestos intermedios de la Fórmula (VIII). Los derivados de pirazolo de acuerdo con la Fórmula (Ia), es decir, de la Fórmula (I) en donde  $G_1$  es H, fueron aislados después de la ciclización de los compuestos intermedios de la Fórmula (VIII), preferiblemente en solventes próticos en presencia de una base tal como el metanolato de sodio, el isopropanolato de sodio o los similares, utilizando las condiciones de reflujo estándar bien conocidas por la persona experta en la Técnica tal y como se muestra en el Esquema 1.

30

Esta reacción puede ser realizada en solventes tales como el metanol, el etanol, el isopropanol u otros solventes no reactivos a temperatura a lo largo del tiempo que depende de la reactividad intrínseca de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VIII), pero, requiere de manera general los métodos de calentamiento térmico tradicional o por microondas, utilizando condiciones estándar bien conocidas por la persona experta en la Técnica tal y como se muestra en el Esquema 1, de más arriba. En un paso posterior, los derivados de la piridina pirazolo de la Fórmula (Ia) fueron tratados con un agente alquilante tal como los cloruros de alquil, los bromuros, los yoduros o los mesilatos, en donde  $G_1$  es definido como más arriba, en presencia de una base adecuada, por ejemplo Trietilamina, hidruro de sodio o carbonato potásico como una base en un solvente adecuado, por ejemplo N, N-dimetilformamida o el tetrahidrofurano, por el método térmico tradicional o utilizando la tecnología de microondas. Alternativamente,

35

los derivados de la piridina pirazolo de la Fórmula (Ia) fueron tratados con anhídridos, cloruros de acil o ácidos carboxílicos en la presencia de reactivos de acoplamiento, en donde G<sub>1</sub> es definido como más arriba, en presencia de una base adecuada, por ejemplo Trietilamina, acetato de sodio en un solvente adecuado, por ejemplo N, N-dimetilformamida o de tetrahidrofurano, de diclorometano por el método térmico tradicional o utilizando la tecnología de microondas. Después de este proceso, los derivados de piridina pirazolo de acuerdo con la Fórmula (Ib) fueron aislados, utilizando las condiciones estándar bien conocidas por la persona experta en la Técnica, tal y como está mostrado en el Esquema 1.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones de más abajo:

**Å** (Angström), **Ac<sub>2</sub>O** (anhídrido acético), **EQ** (equivalente), **min** (minuto), **h** (hora), **g** (gramos), **MHz** (megahercios), **mL** (mililitro), **mm** (milímetros), **mmol** (milimol), **mM** (milimolar), **ng** (nanogramos), **nm** (nanómetros), **rt** (temperatura ambiente), **BLM** (Bleomicina), **BSA** (albúmina de suero bovino), **DCF** (2, 7-diclorodihidrofluoresceína), **DCM** (diclorometano), **DIPEA** (di-isopropil etilamina), **DMSO** (dimetil sulfóxido), **DMF** (N, N-dimetilformamida), **DAPI** (Diamidino-2-fenilindole 4,6), **DPI** (difeníl-iodonio), **cHex** (ciclohexano), **EDTA** (ácido etilendiaminotetraacético), **EGF** (Factor de crecimiento epidérmico), **EtOAc** (acetato de etil), **FC** (cromatografía Flash sobre gel de Sílice), **HBSS** (solución salina tamponada de Hank), **HPLC** (cromatografía líquida de alto rendimiento), **H<sub>2</sub>DCF-DA** (2,7-diclorodihidrofluoresceína diacetato), **MEM** (2-metoxietoximetil), **MS** (espectrometría de masas), **NADPH** (abreviatura de Nicotinamida adenina dinucleótido difosfato), **NBT** (nitroazul de tetrazolio), **NMR (RMN)** (resonancia magnética), **PBS** (fosfato tampón salino), **PetEter** (Petroleum Éter), **TEA** (Trietil amina), **TFA** (ácido trifluoroacético), **TGF-β** (Factor de crecimiento tumoral beta), **TF** (tetrahidrofurano), **tBuOK** (tert-butóxido de potasio), **ROS** (especies reactivas de oxígeno), **SOD** (superóxido dismutasa), **SPA** (ensayo de proximidad Scintillation), **TLC** (cromatografía en capa fina), **UV** (Ultravioleta).

En el caso de que el conjunto de métodos generales de síntesis de más arriba, no es aplicable para la obtención de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y/o de los productos intermedios necesarios para la síntesis de los compuestos de la Fórmula (I), deben ser utilizados los métodos adecuados para la preparación bien conocidos por una persona experta en la Técnica. En general, las vías de síntesis de cualquier compuesto individual de la Fórmula (I) dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la disponibilidad inmediata de productos intermedios necesarios; siendo apreciados una vez más tales factores por aquellos de habilidad ordinaria en la Técnica. Para todos los métodos de protección y de desprotección, véase Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005 y Teodora W. Greene and Peter G. M. Wuts en "Protecting Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 4ª edición 2006.

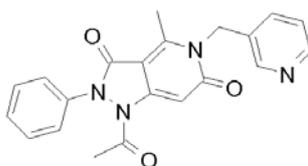
Los compuestos de esta invención pueden ser aislados en asociación con las moléculas de solvente mediante la cristalización desde la evaporación de un disolvente apropiado. Las sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente de los compuestos de la Fórmula (I), que contienen un centro básico, pueden ser preparadas de una manera convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre puede ser tratada con un ácido adecuado ya sea limpia o en una solución adecuada y la sal resultante aislada del solvente de la reacción ya sea por filtración o mediante evaporación bajo vacío. Las sales de adición de base aceptables farmacéuticamente puede ser obtenidas de una manera análoga tratando una solución del compuesto de la Fórmula (I) con una base adecuada. Ambos tipos de sales pueden ser formadas o interconvertidas utilizando las técnicas de resina de intercambio iónico.

En lo siguiente, la presente invención será ilustrada por medio de algunos ejemplos, que no están para ser vistos como limitantes del alcance de la invención.

Los datos de datos HPLC, RMN y MS proporcionados en los ejemplos que se describen a continuación están obtenidos como sigue: HPLC: columna Waters Symmetry C8 50 x 4,6 mm, Condiciones: MeCN/H<sub>2</sub>O, de 5 a 100% (8 min), plot máximo 230-400 nm; Mass spectra: PE-SCIEX API 150 EX (APCI y ESI), espectros LC/MS: Waters ZMD (ES); <sup>1</sup>H-NMR: Bruker DPX-300 MHz.

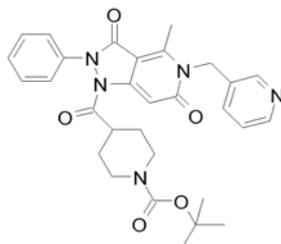
Las purificaciones preparativas HPLC se llevan a cabo con el sistema de HPLC Waters Prep LC 4000 equipado con las columnas Prep Nova-Pak<sup>®</sup> HR C186 μm 60Å, 40 x 30 mm (hasta 100 mg) o con XTerra<sup>®</sup> Prep MS C8, 10 μm, 50 x 300 mm (hasta 1 g). Las purificaciones están realizadas con un gradiente de MeCN/H<sub>2</sub>O 0,09% TFA; La detección con UV a 254 nm y 220nm; el flujo es de 20 mL/min (hasta 50 mg). Los análisis TLC son realizados en placas pre recubiertas de 60 F254 de Merck. Las purificaciones mediante la cromatografía flash están realizadas con el soporte en SiO<sub>2</sub>, utilizando las mezclas de ciclohexano/EtOAc ó de DCM/MeOH como eluyentes.

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



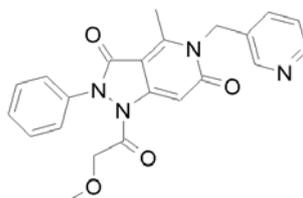
5 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 7, a partir de fenilhidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1 trietoxietano y 3-aminometilpiridina y acilación del compuesto intermedio correspondiente de acuerdo con la Formula (Ia), con anhídrido acético, el compuesto de título (1) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento del 41% (97% de pureza por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 375,6; MS (ESI<sup>-</sup>): 373,3.

10 **Ejemplo 2: Formación de tert-butil 4-([4-metil-3,6-dioxo-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-2,3,5,6-tetrahidro-1H-pirazolo [4,3-c] piridin -1-il]carbonil)piperidina-1-carboxilato (2) (Compuesto Ib, Esquema 1)**



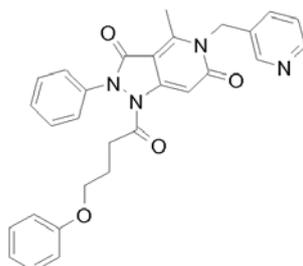
15 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 7, a partir de fenilhidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1 trietoxietano y 3-aminometilpiridina y acilación del compuesto intermedio correspondiente de acuerdo con la Formula (Ia), con tert-butil 4-(clorocarbonil)piperidina-1-carboxilato, siguiendo el Ejemplo 5, el compuesto de título (2) fue aislado como un sólido blanco con un rendimiento del 25% (97% de pureza por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 544,6; MS (ESI<sup>-</sup>): 542,3.

20 **Ejemplo 3: Formación de 1-(metoxiacetil)-4-metil-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H) - diona (1) (Compuesto Ib, Esquema 1) [0185]**

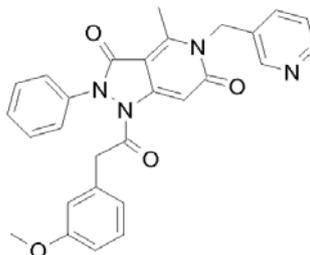


25 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 7, a partir de fenilhidracina hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1 trietoxietano, 3-aminometilpiridina y acilación del compuesto intermedio correspondiente de acuerdo con la Formula (Ia), con metoxi acetil cloruro, siguiendo el Ejemplo 5, el compuesto de título (3) fue aislado como un sólido blanco con un rendimiento del 23% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 405,5; MS (ESI<sup>-</sup>): 403,3.

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

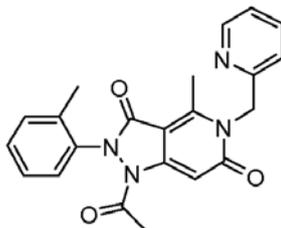


35 Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 7, a partir de fenilhidracina hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1 trietoxietano, 3-aminometilpiridina y acilación del compuesto intermedio correspondiente de acuerdo con la Formula (Ia), con 4-fenoxibutanoil cloruro, siguiendo el Ejemplo 5, el compuesto de título (4) fue aislado como un sólido blanco con un rendimiento del 29% (98% de pureza por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 495,7; MS (ESI<sup>-</sup>): 493,5.

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

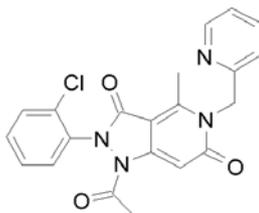
5  
10  
15  
20

Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 7, a partir de fenilhidracina hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1 trietoxietano, 3-aminometilpiridina y acilación del compuesto intermedio correspondiente de acuerdo con la Formula (Ia), fue utilizado el procedimiento siguiente: a una solución d 4-metil-1-(4-fenoxibutanoil)-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (4) (Compuesto Ib, Esquema 1) (0,100 g, 0,301 mmol, 1 equiv.) en 3,2 mL de DMF fue añadido gota a gota *i*PrNEt<sub>2</sub> (0,058 mL, 0,331 mmol, 1,1 equiv.) a 0 °C bajo una atmosfera de N<sub>2</sub>. La mezcla resultante fue agitada a 0 °C para proporcionar una solución roja que fue tratada con 3-metoxifenil-acetil cloruro (0,061 g, 0,331 mmol, 1,1 equiv.) y permitida retornar a la temperatura ambiente. Después de 30 min a la temperatura ambiente, fue añadido *i*PrNEt<sub>2</sub> (0,058 mL, 0,331 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla de la reacción fue particionada en EtOAc/agua. Siguió un trabajo extractivo mediante el secado de la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y la concentración *in vacuo*. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía flash sobre SiO<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 97:3) para proporcionar el compuesto de titulo como un sólido beige (0,077 g, rendimiento del 53%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,79 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,56 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 4H), 7,57 (d, *J* 7,9 Hz, 1H), 8,55 (m, 2H); MS (ESI<sup>+</sup>): 481,6; MS (ESI<sup>-</sup>): 479,3.

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

25  
30

Siguiendo los métodos generales tal como se ha indicado en el Ejemplo 7, a partir de (2-metilfenil) hidracina, dimetil 3-oxopentanedioato, 1,1,1 trietoxietano, 1-piridin-2-ilmetanamina y acilación con anhídrido acético, el compuesto de título (6) fue aislado como un sólido amarillento con un rendimiento del 39% (98% de pureza por HPLC). MS (ESI<sup>+</sup>): 389,5; MS (ESI<sup>-</sup>): 387,4.

**Ejemplo 7: Formación de 1-acetil-2-(2clorofenil)-4-metil-5-(piridin-2-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H) - diona (7) (Compuesto Ia, Esquema 1)**

35

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

40

A una suspensión de 2-clorofenilhidracina (1,82 g, 10,16 mmol, 1 equiv) en tolueno anhidro (50 ml) fueron añadidos de manera sucesiva 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 fue calentada a 130-140 °C utilizando un aparato Dean-Stark (algo de tolueno húmedo fue permitido para destilar). Después de 2 horas, la hidrazona intermedia fue formada limpiamente. Fue entonces añadida diisopropiletilamina (2,1 ml, 12,19 mmol, 1,2 equiv) y la mezcla resultante calentada a 140° C

durante 46 h utilizando el sistema Dean-Stark. La mayor parte de la hidrazona pudo ser retirada mediante lavados de la mezcla cruda con tolueno. El aceite marrón resultante fue purificado mediante la cromatografía flash sobre SiO<sub>2</sub> 1,65 gramos de metil [1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il] acetato puro fue obtenido como un sólido amarillento. 64% de rendimiento. MS (ESI<sup>+</sup>): 267,8; MS (ESI<sup>-</sup>): 265,6.

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

10 La mezcla del más arriba obtenido metil [1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il] acetato (Compuesto de la Fórmula (IV), 1,00 g), con ácido acético glacial (21 µl, 0,1 equiv) y MeC (OEt)<sub>3</sub> (2,00 ml,) fue calentada a 60 ° C durante 1 h 15. La solución roja resultante fue concentrada *in vacuo* con el fin de conseguir un jarabe rojo que fue lavado con ciclohexano y entonces secado *in vacuo*. Debido a su relativa inestabilidad, no se llevó a cabo una purificación adicional de metil [(4E)-1-(2-clorofenil)-4-(1-etoxietilideno)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il] acetato (con un rendimiento cuantitativo de 1,26 g). MS (ESI<sup>+</sup>): 336,8; MS (ESI<sup>-</sup>): 334,6

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

20 La mezcla del obtenido más arriba, metil [(4E)-1-(2-clorofenil)-4-(1-etoxietilideno)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il] acetato (Compuesto de la Fórmula (VII), 1,26 g) y 1-piridin-2-ilmetanamina (0,262 mL) fue agitada a temperatura ambiente en tolueno (25,0 ml) durante 0,5 horas. El solvente fue retirado *in vacuo*. El residuo resultante fue disuelto en un mínimo de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y añadido gota a gota a una solución agitada de 200 ml de ciclohexano, dando como resultado la formación de un precipitado marrón que fue filtrado. Este precipitado se demostró que era metil [(4E)-1-(clorofenil)-5-oxo-4-{1-[(piridin-2-ilmetil) amino] etildieno}-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il] acetato puro (1,42 g). Rendimiento del 95%. MS (ESI<sup>+</sup>): 399,9; MS (ESI<sup>-</sup>): 397,8

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

30 Una solución isopropanólica de *i*-PrONa, obtenida por la disolución de sodio (0,082 g, 3,57 mmol, 1 equiv) en *i*-PrOH (75 ml), fue tratada con metil [(4E)-1-(2-clorofenil)-5-oxo-4-{1-[(piridin-2-ilmetil) amino] etildieno}-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il] acetato (Compuesto de la Fórmula (VIII) (1,42 g, 3,57 mmol, 1 equiv). La mezcla de la reacción estuvo bajo reflujo durante 1 h, entonces enfriada y neutralizada a pH 7 mediante la adición de 0,59 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico al 20%. Antes de colocar el frasco en el refrigerador durante la noche se retiraron 50 ml de *i*-PrOH *in vacuo* y fueron añadidos 25 ml de H<sub>2</sub>O. El precipitado blanco formado fue filtrado, lavado con agua (2 x 5 ml), entonces con ciclohexano y secado *in vacuo*. Fueron obtenidos 1,07 g de producto puro 2-(2-clorofenil)-4-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H, 5H)-diona. El rendimiento fue del 82%. <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm) 2,78 (s, 3H) 5,41 (s, 2H), 5,66 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,32 (d, J 7,9, Hz, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,60-7,56 (m, 1H) 7,66-7,64 (m, 1H), 7,79 (td, J 7,6, 1,9 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 10,73 (s, br, 1H); MS (ESI<sup>+</sup>) = 367,9; MS (ESI<sup>-</sup>): 365,7

35 **e) 1-acetil-2-(2-clorofenil)-4-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona (7)(Compuesto de la Fórmula (Ib), Esquema 1)**

40 Fueron añadidos 10.0 ml de anhídrido acético a una mezcla de 2-(2-clorofenil)-4-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-dioni (Compuesto de la Fórmula (Ia) (0,250 g, 0,682 mmol, 1 equiv.) y acetato de sodio (0,056 g, 0,682 mmol, 1 equiv). La mezcla resultante fue calentada a 40 °C durante 1 h y entonces concentrada *in vacuo*. El residuo resultante fue disuelto en EtOAc y lavado con agua. La fase orgánica fue secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrada *in vacuo* hasta la sequedad para conseguir 0,228 g del compuesto deseado 1-acetil-2-(2-clorofenil)-4-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona como un sólido blanco (82% de rendimiento). R<sub>f</sub> (EtOAc) 0,34; <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,08 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 4H), 7,56 (m, 1H), 7,67 (td, J 7,6, 1,9 Hz, 1H), 8,51 (m, 1H); MS (ESI<sup>+</sup>) = 409,2; MS (ESI<sup>-</sup>): 407,7

### **Ejemplo 8: Medición de los niveles de las especies reactivas de oxígeno en cultivos de células diferentes**

55 La actividad de los compuestos de acuerdo con la invención puede ser analizada por su actividad en la inhibición o en la reducción de la formación de las especies reactivas del oxígeno (ROS) desde el oxígeno en las células. La actividad de los compuestos es analizada en los siguientes cultivos celulares mediante diferentes técnicas tales como el nitroazul de tetrazolio, el Amplex rojo, la Quimioluminiscencia (Luminol) y el diacetato de 2',7'-diclorodihidrofluoresceína (H<sub>2</sub>DCF-DA) de acuerdo con los protocolos que se detallan a continuación.

#### **Línea celular de microglia humana**

65 La línea celular de microglia humana (HMC<sub>3</sub>, clon 3 de la microglia humana) (Janabi et al., 1995, Neurosci. Lett. 195:105), fueron cultivadas en el MEM (medio esencial mínimo de Eagle), que contiene 10% de FBS con 50 U/ml de penicilina G sódica 50 µg/ml sulfato de estreptomina y se incubó a 37 ° C durante 24 horas. Fue agregado IFN-γ

(IFN- $\gamma$  humano, Roche. 11 040 596 001) al medio de cultivo para una concentración final de 10 ng/ml 24 h, antes de la detección de la formación de O<sub>2</sub>.

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

Las HUVEC fueron cultivadas en medio basal endotelial complementado con hidrocortisona (1  $\mu$ g/mL, CalbioChem), extracto de cerebro bovino (12  $\mu$ g/mL), gentamicina (50  $\mu$ g/mL, CalbioChem), anfotericina B (50 ng/mL, CalBioChem EGF (10 ng/mL y 10% de FCS hasta el cuarto paso. Cuando fue iniciado el quinto paso, las células fueron cultivadas con una concentración más baja de FCS (2%) en ausencia de EGF, si no fue indicado lo contrario. Todos los experimentos fueron realizados con células del quinto paso. Las células fueron incubadas con OxLDL (lipoproteína de baja densidad oxidada) o su búfer como control durante 24 h, antes de la detección de la formación de O<sub>2</sub>.

### HL-60 células

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

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

El superóxido intracelular y extracelular fue medido mediante una técnica colorimétrica utilizando un análisis cuantitativo con nitroazul de tetrazolio (NBT). La conversión SOD inhibible de NBT a formazán, un fino precipitado azul, en la presencia del anión de superóxido fue medida usando el espectrómetro de Fluostar Optima (BMG labtech). Siguiendo la incubación con los estímulos apropiados, las células fueron tripsinizadas (1 X tripsina-EDTA), recogidas mediante la centrifugación y lavadas con PBS a fin de remover el medio. Fueron emplatadas 5 x 10<sup>5</sup> células en placas de 48 pozos y se incubaron en una solución salina equilibrada de Hank que contenía 0,5 mg/mL de NBT con o sin 800 U/mL de SOD en la presencia o ausencia de los compuestos de acuerdo con la invención. Como un control, fue incluido DPI a una concentración final de 10  $\mu$ M. Después de 2,5 h, las células fueron fijadas y lavadas con metanol con el fin de eliminar el NBT no reducido. El formazán reducida fue disuelto entonces en 230  $\mu$ l de hidróxido de potasio de 2 M y en 280  $\mu$ l de dimetilsulfóxido. La absorción fue medida a 630 nm. Para el cálculo, la absorbancia a 630 nm fue normalizada para cada pocillo individual. La media de los cuatro valores en blanco fue sustraída de cada valor corregido para cada punto de tiempo. Las actividades NOX fueron expresadas como % de la actividad en las células de control. La actividad residual de células tratadas con DPI fue de manera general <10%.

#### 2. Amplex rojo

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

La Tabla 1 de más abajo resume el porcentaje de inhibición de la actividad NOX tal y como fue medida por el Amplex Rojo utilizando las células HL60 diferenciadas por DMSO tal y como está descrito más arriba:

Tabla 1

Compuesto n°	% Inhibición
(1)	53
(2)	76
(3)	70
(4)	68
(5)	77

(6)	57
-----	----

La tabla 2 de más abajo resume la IC<sub>50</sub> de la actividad de NOX medido mediante Amplex rojo utilizando células HL60 diferenciadas por DMSO, tal y como se ha descrito más arriba:

5

Tabla 2

Compuesto nº	IC <sub>50</sub> (µM)
(1)	< 5
(2)	< 5
(3)	< 5
(4)	< 5
(5)	< 5
(6)	< 5

### 3. Quimioluminiscencia (Luminol)

10

Las especies reactivas del oxígeno (ROS) fueron medidas usando la sonda quimioluminiscente luminol. Las células fueron cultivadas y plateadas como se hizo para el Amplex Rojo excepto que el agente de Amplex Rojo fue sustituido por 10 µg/mL de luminol (Sigma 09235). La emisión de luz fue registrada de manera continua a 37 ° C durante 60 minutos utilizando la función de la luminiscencia del lector de placas fluorescente de FluoStar Optima. La media de los cuatro valores en blanco fue sustraída de cada valor corregido para cada punto de tiempo. Las actividades NOX fueron expresadas como el % de la actividad en las células de control. La actividad residual de las células tratadas con DPI fue, de manera general, < 10%.

15

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

20

Las HUVEC fueron plateadas en los portaobjetos y se mantuvieron inactivas durante la noche en 0,5% de BSA antes de la estimulación con TGF-β. Las células fueron cargados durante 10 minutos con 5 µM de CM-H<sub>2</sub>DCFDA en medio libre de rojo fenol en la oscuridad y luego tratadas con TGF-β (R&D Systems) en la presencia o ausencia de los compuestos de acuerdo con la invención. Las células fueron entonces visualizadas mediante microscopía de la inmunofluorescencia después de la fijación y tinción de los núcleos con DAPI o examinadas vivas usando microscopía confocal. La fluorescencia DCF fue visualizada en una longitud de onda de excitación de 488 nm y de emisión a 515 a 540 nm. Con el fin de evitar la foto oxidación del colorante indicador, fueron recogidas imágenes con una sola exploración rápida con scanner utilizando parámetros idénticos para todas las muestras. Para el cálculo, la absorbancia a 540 nm fue normalizada a la absorbancia a 540 nm para cada pocillo individual. La media de los cuatro valores en blanco fue sustraída de cada valor corregido para cada punto del tiempo. Las actividades NOX fueron expresadas como el % de la actividad en las células de control. La actividad residual de células tratadas con DPI, fue, de manera general, < 10%.

25

30

### Ejemplo 9: Medición de la presión de la sangre en Ratas Hipertensas Espontáneas (SHR)

35

Con el fin de probar la capacidad de los compuestos de acuerdo con la invención para prevenir o tratar el infarto, fue llevado a cabo el ensayo siguiente.

40

Se utilizan SHR de 11 semanas de edad con una presión arterial sistólica por encima de 170 mmHg. El compuesto de acuerdo con la invención es administrado por vía oral a las ratas a una dosis de alrededor de 3, 10, 30 y 100 mg/kg entre las 10:00 y las 12:00 h. Son controladas la presión arterial media sistólica y diastólica y la frecuencia a las 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la primera administración de un compuesto de acuerdo con la invención con el fin de realizar un análisis cinético durante todo un día. Después de eso, la presión de la sangre es monitoreada cada dos días durante dos semanas, en la mañana en punto de tiempo de 24h y a la vida media del compuesto.

45

Después de la última inyección, es controlado un punto de tiempo de 24 horas. Los animales son controlados durante una semana adicional sin tratamiento con el fin de controlar la retirada del compuesto. Los animales son tratados una vez al día durante un período de dos semanas por sonda nasogástrica con una aguja especial adaptada para sonda nasogástrica a 5 ml/kg. Antes de usar los animales, son aclimatados durante dos días y

además entrenados durante una semana. La presión arterial es medida al despertar las ratas por pletismografía de la cola (Codas 6, Kent). Los animales son incluidos en grupos después del entrenamiento durante varios días y si la variabilidad SBP fue  $\leq 40$  mm de Hg, es decir  $\pm 20$  mm de Hg. Las mediciones basales se realizaron por lo menos dos días antes del experimento. Antes del inicio del experimento, los animales son distribuidos aleatoriamente para constituir grupos homogéneos.

#### **Ejemplo 10: La lesión pulmonar inducida por Bleomicina en ratones**

Con la intención de analizar la capacidad de los compuestos de acuerdo con la invención para prevenir o tratar los trastornos de la enfermedad respiratoria, es llevado a cabo el siguiente ensayo.

Con la intención de producir lesión pulmonar que sean comparables a aquellas del trastorno o enfermedad respiratoria tal como la fibrosis pulmonar idiopática, los animales reciben endotraquealmente una dosis subletal única de bleomicina (BLM) (2,5 U/kg de peso corporal disuelto en 0,25 ml de NaCl al 0,9%). Los animales de control están sometidos al mismo protocolo, pero recibieron el mismo volumen de solución salina intratraqueal en lugar de la BLM. La instilación traqueal es llevada a cabo bajo anestesia con ketamina (80 mg/kg de peso corporal, i.p.) y xilacina (20 mg/kg de peso corporal, i.p.). Dos días laborables después de la BLM endotraqueal o la solución salina, los animales fueron sacrificados mediante una inyección letal de pentobarbital de sodio seguida de la exsanguinación de la aorta abdominal. Es realizado el lavado broncoalveolar y los pulmones son pesados y procesados por separado para los estudios bioquímicos (pulmón derecho homogeneizado, n = 10) e histológicos (pulmón izquierdo, n = 10) tal y como está indicado más abajo. Los animales son divididos aleatoriamente en cuatro grupos: solución salina de control (n = 8) y control + la BLM (n = 10); Dosis del Compuesto 1 + la BLM (n = 10) y Dosis del Compuesto 2 + BLM (N = 10). El vehículo para los tratamientos o los compuestos son administrados durante 2 semanas.

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

#### **Ejemplo 11: Modelos animales de cáncer**

Con la finalidad de analizar la capacidad de los compuestos de acuerdo con la invención para tratar los cánceres, en particular con la finalidad de reducir el crecimiento del tumor y / o la angiogénesis, fueron llevados a cabo los siguientes ensayos.

##### **Ensayo in vivo de la Angiogénesis**

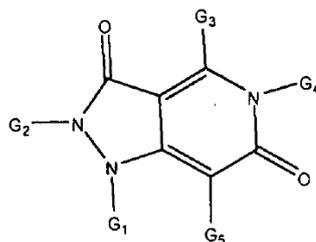
Las hembras de C57BL6/J de 7 a 10 semanas fueron inyectadas por vía subcutánea con 400  $\mu$ l de factor de crecimiento Matrigel reducido complementado con 500 ng/ml de factor angiogénico (b-FGF o VEGF). Una semana después del injerto, los ratones son escaneados utilizando MicroCT (Skyscan). Los ratones son inyectados retro-orbitalmente con un trazador (liposomas yodado 400  $\mu$ l) con el fin de visualizar la densidad del vaso. Las imágenes del escáner son entonces reconstituidas con un programa Recon y la densidad de gris en el resultado se cuenta en todos los laterales del resultado. Los compuestos de acuerdo con la invención son administrados por vía oral en las dosis apropiadas 1 y 2, una vez al día durante 10 días. Los resultados están expresados en densidad de gris, que está correlacionada con la densidad de los vasos. El enchufe de Matrigel es también congelado y manchado con CD31 con el fin de visualizar los vasos.

##### **Análisis de crecimiento del tumor**

Fueron inyectadas  $5 \times 10^5$  células del Carcinoma de Pulmón de Lewis (LLC1) por vía subcutánea en la espalda de los ratones. Los ratones son tratados con un compuesto de acuerdo con la invención a 40 mg/kg cada día *per os*. Cuando el tumor de control alcanza alrededor de 1 cm de largo, los ratones son sacrificados y los tumores son recuperados, pesados y congelados. Para el ensayo terapéutico, los ratones son inyectados con las células LLC1 debido a que los tumores han crecido alrededor de 0,5 cm los ratones son tratados y el tamaño del tumor es evaluado día a día. Después del sacrificio, tumor es congelado y las secciones del tumor son tintadas con el anticuerpo anti-CD31 y es analizado el nivel de las especies reactivas del oxígeno (ROS).

**REIVINDICACIONES**

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

**(I)**

5 en **G**<sub>1</sub> es seleccionado de -C(O)-R<sup>1</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-R<sup>4</sup>; R<sup>1</sup> es seleccionado de H; de amino sustituido de manera opcional; de alcoxi sustituido de manera opcional; de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniil sustituido de manera opcional; de aril sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional aril; de heteroaril sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heteroaril sustituido de manera opcional; de heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil aril sustituido de manera opcional; de aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil heteroaril sustituido de manera opcional; de heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil sustituido de manera opcional; de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil sustituido de manera opcional; de heterocicloalquil sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heterocicloalquil sustituido de manera opcional y de heterocicloalquil sustituido de manera opcional C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> seleccionados independientemente desde H, de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniil sustituido de manera opcional; de aril sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril sustituido de manera opcional; de aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de heteroaril sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heteroaril sustituido de manera opcional; de heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil aril sustituido de manera opcional; de aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil heteroaril sustituido de manera opcional; de heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil sustituido de manera opcional; de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil sustituido de manera opcional; de heterocicloalquil sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heterocicloalquil sustituido de manera opcional y de heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional ó - NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> pueden formar juntos un anillo seleccionado de heteroaril sustituido de manera opcional ó de heterocicloalquil sustituido de manera opcional; R<sup>4</sup> es seleccionado de H; de alcoxi sustituido de manera opcional; de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniil sustituido de manera opcional; de aril sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril sustituido de manera opcional; de aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de heteroaril sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heteroaril sustituido de manera opcional; de heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil aril sustituido de manera opcional; de aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil sustituido de manera opcional; de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil heteroaril sustituido de manera opcional; de heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil sustituido de manera opcional; de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil sustituido de manera opcional; de heterocicloalquil sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil - C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil sustituido de manera opcional; de heterocicloalquil sustituido de manera opcional y de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; n es un entero seleccionado de 1 a 5; **G**<sub>2</sub> es aril sustituido de manera opcional; **G**<sub>3</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; **G**<sub>4</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sustituido de manera opcional; **G**<sub>5</sub> es H; así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde "sustituido" se refiere a los grupos sustituidos con 1 a 5 sustitutos seleccionados del grupo formado por " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil,", " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniil,", " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil,", "heterocicloalquil", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril,", " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heteroaril", " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil cicloalquil,", "amino", "aminosulfonil" " heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil,", "amonio", "acil amino," "amino carbonil," "aril", "heteroaril", "sulfiniil," "sulfonil," "alcoxi," "alcoxicarbonil," "carbamato," "sulfanil," "halógeno", trihalometil, ciano, hidroxil, mercapto y nitro.

2. Un derivado de acuerdo con la reivindicación 1 en donde **G**<sub>1</sub> es-C(O)-R<sup>1</sup>; R<sup>1</sup> es como está definido en la reivindicación anterior.

3. Un derivado de acuerdo con la reivindicación 1 donde **G**<sub>1</sub> es-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-R<sup>4</sup>; R<sup>4</sup> y n son como están definidos en la reivindicación anterior.

4. Un derivado de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en donde R<sup>1</sup> es sustituido de manera opcional C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil.
- 5 5. Un derivado de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en donde R<sup>1</sup> es sustituido de manera opcional alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil.
6. Un derivado de acuerdo con reivindicaciones 1 ó 2 en donde R<sup>1</sup> es de manera opcional había sustituido alquil aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 10 7. Un derivado de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en donde R<sup>1</sup> es sustituido de manera opcional heterocicloalquil.
8. Un derivado de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 seleccionado del grupo siguiente:
- 15 1-acetil-4-metil-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona;  
 tert-butil 4-{[4-metil-3,6-dioxo-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-2,3,5,6-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]carbonil}piperidine-1-carboxilato;  
 1-(metoxiacetil)-4-metil-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 4-metil-1-(4-fenoxibutanoil)-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 20 1-[(3-metoxifenil)acetil]-4-metil-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;  
 1-acetil-4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina- 3,6(2H,5H)-diona;  
 y  
 1-acetil-2-(2-clorofenil)-4-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona.
- 25 9. Una composición farmacéutica que contiene por lo menos un derivado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 y un portador, diluyente o excipiente del mismo farmacéuticamente aceptable.
10. Un derivado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para el uso como un medicamento.
- 30 11. Un derivado de la piridina de pirazolo acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 para el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de los trastornos cardiovasculares, los trastornos respiratorios, los trastornos del metabolismo, los trastornos de la piel, los trastornos del hueso, los trastornos neuroinflamatorios y/ o neurodegenerativos, las enfermedades del riñón, los trastornos de la reproducción, las enfermedades que afectan el ojo y/o la lente y/o las condiciones que afectan el oído interno, los trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, el dolor, los cánceres, las enfermedades alérgicas, los traumatismos,  
 35 los shock séptico, hemorrágico y anafiláctico, las enfermedades o los trastornos del sistema gastrointestinal, la angiogénesis, las condiciones dependientes de la angiogénesis y otras enfermedades o trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).
- 40 12. Una piridina pirazolo para el uso de acuerdo con la reivindicación 11 en donde la enfermedad del riñón es seleccionada de la nefropatía diabética, la insuficiencia renal, la glomerulonefritis, la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos y los compuestos de platino y la vejiga hiperactiva.
- 45 13. Un derivado de la piridina pirazolo para el uso de acuerdo con la reivindicación 11 en donde la enfermedad o trastorno del hígado es seleccionada la fibrosis del hígado, la fibrosis inducida por el alcohol, la esteatosis y la esteatohepatitis no alcohólica.
- 50 14. Un derivado de la piridina de pirazolo para el uso de acuerdo con la reivindicación 11 en donde el trastorno respiratorio seleccionado del asma bronquial, de la bronquitis, de la rinitis alérgica, del síndrome respiratorio del adulto, de las infecciones pulmonares virales (influenza), de la hipertensión pulmonar y de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC).
- 55 15. Un derivado de la piridina pirazolo para el uso de acuerdo con la reivindicación 11 en donde el trastorno asociado con Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa) es la fibrosis pulmonar idiopática.