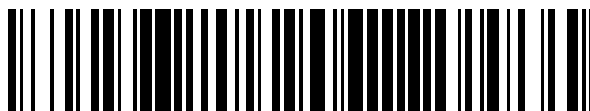


19

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 644 857**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 471/14</b>	(2006.01) <b>A61P 11/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 498/14</b>	(2006.01) <b>A61P 9/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 513/14</b>	(2006.01) <b>A61P 5/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)	
<b>C07D 413/04</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/551</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/553</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/554</b>	(2006.01)	
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.09.2010 PCT/IB2010/054329**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2011 WO11036651**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2010 E 10782688 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2483271**

54 Título: **Derivados de pirazolindiona como inhibidores de la NADPH**

30 Prioridad:

**28.09.2009 EP 09171466**

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

**30.11.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**LÓPEZ CAMBA, María Emilia****Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 644 857 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 pirazolindiona como inhibidores de la NADPH.

**5 Ámbito de la invención**

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

**15 Antecedentes de la invención**

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

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

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

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

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

La diabetes es conocida por aumentar el estrés oxidativo (es decir, la creciente generación de las ROS por la autooxidación de la glucosa) tanto en seres humanos como en animales y se ha dicho que el aumento del estrés oxidativo juega un papel importante en el desarrollo de las complicaciones diabéticas. Ha sido demostrado que el aumento de la localización del peróxido y la disfunción de las células endoteliales en la retina central de las ratas diabéticas coincide con las áreas de actividad de la NADPH oxidasa en las células endoteliales retinianas (Ellis y col., 2000, *Free Rad. Biol Med.*, 28: 91-101). Además, ha sido sugerido que controlando el estrés oxidativo (las ROS) en la mitocondria y/ o inflamación puede ser un enfoque beneficioso para el tratamiento de la diabetes (Pillarsetti y

col., 2004, *Expect. Opin. Ter. Targets*, 8(5): 401-408).

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

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

Además, la generación de las ROS por el espermatozoide ha sido demostrada en un gran número de especies y se ha sugerido que está atribuida a una NADPH oxidasa dentro de los espermatozoides (Vernet y col., *Biol. Reprod.*, 2001, 65: 1102-1113). Ha sido sugerida que la excesiva generación de las ROS puede implicar la patología del espermatozoide, incluyendo la infertilidad masculina y también en algunos trastornos del pene y en el cáncer de próstata.

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

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

### **Resumen de la invención**

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

Un primer aspecto de la invención proporciona un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la fórmula (I) en donde  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18}, X$  y  $n$  son tal como se definen a continuación, así como sales farmacéuticamente aceptables y un derivado farmacéuticamente activo de las mismas.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la fórmula (I), en donde  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18}, X$

\* el documento WO 2008/113856 describe derivados de pirazolpiridina como inhibidores de NADPH oxidasa para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con NADPH oxidasa. y  $n$  son tal como se definen a continuación, así como sales farmacéuticamente aceptables y un derivado farmacéuticamente activo de las mismas para su uso como un medicamento.

Un tercer aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la invención, así como sales farmacéuticamente aceptables y un derivado farmacéuticamente activo de las mismas y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un cuarto aspecto de la invención se basa en un uso de un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la invención así como sales farmacéuticamente aceptables y un derivado farmacéuticamente activo de las mismas para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección seleccionada entre trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la

piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades del riñón, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan al ojo y/o al cristalino y/o afecciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cánceres, trastornos alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico y anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal, angiogénesis, afecciones dependientes de la angiogénesis y otras enfermedades y/o trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

Un aspecto de la invención se refiere a un derivado de pirazolidiona de acuerdo con la fórmula (I), en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ , X y n son tal como se definen a continuación, así como sales farmacéuticamente aceptables y un derivado farmacéuticamente activo de las mismas, para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades del riñón, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan al ojo y/o al cristalino y/o afecciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cánceres, trastornos alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico y anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal, angiogénesis, afecciones dependientes de la angiogénesis y otras enfermedades y/o trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

Otro aspecto de la invención se refiere a un intermedio de derivado de pirazolidiona de acuerdo con la fórmula (II) de acuerdo con la invención.

Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para la preparación de un intermedio de fórmula (II) de acuerdo con la invención.

Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para la preparación de un derivado de pirazolidiona de acuerdo con la fórmula (I) en donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ , X y n son tal como se definen a continuación y  $R^2$  es H.

Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para la preparación de un derivado de pirazolidiona de acuerdo con la fórmula (I) en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ , X y n son tal como se definen a continuación.

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

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

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

El término "alquilo" cuando se usa solo o en combinación con otros términos, comprende una cadena lineal o ramificada alquilo  $C_1$ - $C_{20}$  que se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen desde 1 a 20 átomos de carbono. Este término está ejemplificado por los grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, metilbutil 3, 2, 2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, n-heptilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, tetrahydrogeranilo, n-dodecilo, n-tridecilo, n-tetradecilo, n-pentadecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-nonadecilo y n-eicosanilo y similares. Preferentemente, estas incluyen alquilo  $C_1$ - $C_9$ , y más preferentemente alquilo  $C_1$ - $C_6$ , y especialmente preferible alquilo  $C_1$ - $C_4$ , que, por analogía, se refieren respectivamente a grupos alquilo monovalentes que tienen desde 1 a 9 átomos de carbono, grupos alquilo monovalentes que tienen desde 1 a 6 átomos de carbono y grupos alquilo monovalentes que tienen desde 1 a 4 átomos de carbono. En particular, los que incluyen alquilo  $C_1$ - $C_6$ .

El término "alquenilo" cuando se usa solo o en combinación con otros términos, comprende una cadena lineal o ramificada alquenilo  $C_2$ - $C_{20}$ . Puede tener cualquier número de enlaces dobles en cualquier posición disponible y la configuración del enlace doble puede ser la configuración (E) o la (Z). Este término está ejemplificado por los grupos tales como vinilo, alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo, 1-octenilo, geranilo, 1-decenilo, 1-tetradecenilo, octadecenil-1,9-octadecenilo, 1-eicosenilo y 3,7,11,15-tetrametil-1-hexadecenilo y similares. Preferentemente, estos incluyen alquenilo  $C_2$ - $C_8$  y más preferentemente alquenilo  $C_2$ - $C_6$ . Entre otros, son especialmente preferentes vinilo o etenilo ( $-CH=CH_2$ ), n-2-propenilo (alilo,  $-CH_2CH=CH_2$ ), isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-metil-2-butenilo y similares.

El término "alquinilo" cuando se usa solo o en combinación con otros términos, comprende una cadena recta o ramificada de alquinilo  $C_2$ - $C_{20}$ . Puede tener cualquier número de enlaces triples en cualquier posición disponible.

- Este término es ejemplificado por los grupos tales como los grupos alquínilo que pueden tener un número de carbonos desde 2-20 y opcionalmente un enlace doble, tal y como etínilo (-C=CH), 1-propínilo, 2-propínilo (propargilo: -CH<sub>2</sub>C≡CH), 2-butinilo, 2-penteno-4-ínilo y similares. En particular, estos incluyen alquínilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y más preferentemente alquínilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y similares. Preferentemente esos incluyen alquínilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que se refiere a los grupos que tienen desde 2 a 6 átomos de carbono que tienen, al menos, 1 o 2 sitios de no saturación de alquínilo.
- El término "heteroalquilo" se refiere a alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, preferentemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde al menos un carbono ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, incluyendo 2-metoxietilo y similares.
- El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indenilo, naftilo). Los arilo incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrenilo y similares.
- El término "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo" se refiere a los grupos arilo que tienen un sustituyente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, incluyendo metil fenilo, etil fenilo y similares.
- El término "aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" se refiere a los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente arilo, incluyendo 3-fenilpropanilo, bencilo y similares.
- El término "heteroarilo" se refiere a un heteroaromático monocíclico o a un grupo heteroaromático bicíclico o tricíclico de anillo fusionado. Los ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, benzimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxa-zolilo, quinolizínilo, quinazolinilo, ptalazinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naptiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridil pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo opcionalmente sustituidos.
- El término "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo" se refiere a los grupos de heteroarilo que tienen un sustituyente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, incluyendo metil furilo y similares.
- El término "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo furil metilo y similares.
- El término "alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo" se refiere a unos grupos arilo que tienen un sustituyente alquénilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, incluyendo vinil fenilo y similares.
- El término "arilalquénilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a unos grupos alquénilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente arilo, incluyendo fenil vinilo y similares.
- El término "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquénilo" se refiere a los grupos heteroarilo que tienen un sustituyente alquénilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, incluyendo vinil piridinilo y similares.
- El término "heteroarilalquénilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a los grupos alquénilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo piridinil vinilo y similares.
- El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, ciclohexilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, norbornilo). Los cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.
- El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> de acuerdo con la definición anterior, en cual hasta 3 átomos de carbono está reemplazados por heteroátomos seleccionados entre el grupo formado por O, S, NR, estando R definido como hidrogeno o metilo. Los heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo y similares.
- El término "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" se refiere a los grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> que tienen un sustituyente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, incluyendo metil ciclopentilo y similares.
- El término " cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, incluyendo 3-ciclopentil propilo y similares.
- El término "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo" se refiere a los grupos heterocicloalquilo que tienen un sustituyente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, incluyendo 4-metilpiperidinilo y similares.
- El término "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente

heterocicloalquilo, incluyendo (1-metilpiperidin-4-il)metilo y similares.

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

- 5 El término "carboxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente carboxi, incluyendo 2-carboxietilo y similares.

10 El término "acilo" se refiere al grupo -C(O)R donde R incluye H, "alquilo," preferentemente "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilo", "heteroarilo", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", incluyendo acetilo y similares.

El término "acilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetiletilo y similares.

- 15 El término "acil arilo" se refiere a los grupos arilo con un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetilfenilo y similares.

20 El término "aciloxi" se refiere al grupo -OC(O)R donde R incluye H, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", o "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", incluyendo acetiloxi y similares.

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

- 25 El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-R en donde R incluye "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>". Los grupos preferentes alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi y etoxi, fenoxi y similares.

El término "alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente alcoxi, incluyendo metoxietilo y similares.

30 El término "alcoxicarbonilo" se refiere al grupo -C(O)R en donde R incluye "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroalquilo".

- 35 El término "alcoxicarbonilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente alcoxicarbonilo, incluyendo 2-(benciloxicarbonil)etilo y similares.

El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR' en donde R y R' son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo, "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", incluyendo N-fenilcarbonilo y similares.

- 40 El término "aminocarbonilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a los grupos alquilo que tienen un sustituyente aminocarbonilo, incluyendo 2-(dimetilaminocarbonil)etilo, N-etilacetamidilo, N,N-dietil-acetamidilo y similares.

45 El término "acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R' en donde R y R' son independientemente H, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", o "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", incluyendo acetilamino y similares.

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

50 El término "ureido" se refiere al grupo -NRCNR'(O) en donde R, R' y R'' son independientemente H, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alqueno", "alquino", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", o "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", y en donde R' y R'', junto con el átomo del nitrógeno al cual están unidos, pueden, opcionalmente, formar un anillo de heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

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

- 60 El término "carbamato" se refiere al grupo -NRC(O)OR' donde R y R' son independientemente "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo", "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", o "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" y opcionalmente R también pueden ser hidrógeno. El término "amino" se refiere al grupo -NRR' donde R y R' son independientemente H, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilo", "heteroarilo", "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo", "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo", "cicloalquilo", o "heterocicloalquilo" y donde R y R', junto con el átomo del nitrógeno al que están unidos, pueden opcionalmente formar un anillo de heterocicloalquilo de 3-8

miembros.

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

5 El término "amonio" se refiere a un grupo cargado positivamente  $-N^+RR'R''$  en donde R, R' y R'' son independientemente "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo", "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo", "cicloalquilo", o "heterocicloalquilo" y donde R y R', junto con el átomo del nitrógeno al que están unidos, pueden opcionalmente formar un anillo de heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

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

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

El término "sulfonilo" se refiere a un grupo -OSO<sub>2</sub>-R en donde R es seleccionado entre "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -OSO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>", "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", o "heterocicloalquilalquilo".

20 El término "sulfoniloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a los grupos alquilo que tienen un sustituyente sulfonilo, incluyendo 2-(metilsulfonilo)etilo y similares.

25 El término "sulfonilo" se refiere al grupo -SO<sub>2</sub>-R en donde R se selecciona entre "arilo", "heteroarilo", "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con halógenos, por ejemplo un grupo -SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>", "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", o "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

30 El término "sulfoniloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a los grupos alquilo que tienen un sustituyente de sulfonilo, incluyendo 2-(metilsulfonil)etilo y similares.

35 El término "sulfino" se refiere a un grupo -S(O)-R en donde R se selecciona entre "alquilo", "alquilo" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF<sub>3</sub>", "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", o "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

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

45 El término "sulfanilo" se refiere a los grupos -S-R en donde R incluye H, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -S-CF<sub>3</sub>", "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquilheteroarilo", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", o "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>". Los grupos sulfanilo preferentes incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo y similares.

50 El término "sulfaniloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> que tienen un sustituyente sulfanilo, incluyendo 2-(etilsulfanil)etilo y similares.

55 El término "sulfonilamino" se refiere a un grupo -NRSO<sub>2</sub>-R' en donde R y R' son independientemente "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", o "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

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

60 El término "aminosulfonilo" se refiere a un grupo -SO<sub>2</sub>-NRR' en donde R y R' son independientemente H, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", o "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" y en donde R y R', junto con el átomo del nitrógeno al que están unidos, pueden opcionalmente formar un anillo de heterocicloalquilo de 3-8 miembros. Los grupos aminosulfonilo incluyen ciclohexilaminosulfonilo, piperidinilsulfonilo y similares.

65

El término "aminosulfonilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente aminosulfonilo, incluyendo 2-(ciclohexilaminosulfonil)etilo y similares. A menos que lo contrario esté limitado por la definición del sustituyente individual, debe entenderse que todos los sustituyentes de más arriba están todos opcionalmente sustituidos.

5 A menos que lo contrario esté limitado por la definición del sustituyente individual, el término "sustituido" se refiere a los grupos sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>," "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>," "heterocicloalquilo," "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo," "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo," "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo," "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo," "amino," "aminosulfonilo," "amonio," "acilamino," "aminocarbonilo," "arilo," "heteroarilo," "sulfonilo," "sulfonilo," "alcoxi," "alcoxycarbonilo," "carbamato," "sulfanilo," "halógeno," trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro y similares.

15 El término "sales o complejos farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales o a los complejos de los compuestos de la fórmula (I) especificados a continuación. Los ejemplos de estas sales incluyen, pero no se limitan a, las sales de adición básicas formadas por la reacción de los compuestos de la fórmula (I) con bases orgánicas o inorgánicas tales como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico tales como los seleccionados en el grupo formado por los metales alcalinos (sodio, potasio o litio), los metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio), o con una alquilamina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales de amina derivadas de la metilamina dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, morfolina, N-Me-D-glucamina, N, N'-bis (fenilmetil)-1,2-etanodiamina, trometamina, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilmorfolina, procaína, piperidina, piperazina y similares están contempladas dentro del ámbito de la presente invención.

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

25 "Derivado farmacéuticamente activo" se refiere a cualquier compuesto que, tras la administración al receptor, es capaz de proporcionar directa o indirectamente, la actividad desvelada en el presente documento. El término "indirectamente" también abarca profármacos que pueden convertirse en la forma activa del fármaco mediante enzimas endógenas o el metabolismo. El profármaco es un derivado del compuesto de acuerdo con la invención y que presenta actividad inhibidora de la NADPH oxidasa que puede un grupo descomponible química o metabólicamente, y un compuesto que puede convertirse en un compuesto farmacéuticamente activo in vivo mediante solvolisis en condiciones fisiológicas. La invención abarca además cualquier tautómero de los compuestos de acuerdo con la invención.

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

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

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

El término "traumatismo" incluye el politraumatismo.

45 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 o trastorno de la piel" incluye la psoriasis, el eczema, la dermatitis, la curación de una herida y la formación de una cicatriz.

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



hiperparatiroidismo.

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

10 El término "desmielinizante" se refiere a un estado o una enfermedad del SNC que comprende la degradación de la mielina alrededor de los axones. En el contexto de la invención, el término enfermedad desmielinizante pretende abarcar condiciones que comprenden un proceso que desmieliniza las células tales como la esclerosis múltiple, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEP), las mielopatías, cualquier condición neuroinflamatoria que implica leucocitos autorreactivos dentro del SNC, el trastorno metabólico congénito, una neuropatía con mielinización anormal, la desmielinización inducida por el medicamentoso, la desmielinización inducida por la radiación, una  
15 condición desmielinizante hereditaria, una condición desmielinizante inducida por el prión, la desmielinización inducida por encefalitis o una lesión de la médula espinal. Preferentemente, la condición es la esclerosis múltiple.

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

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

25 El término "enfermedad o trastorno que afecta al ojo y/o al cristalino" incluye la catarata incluyendo la catarata diabética, la reopacificación del cristalino después de la cirugía de la catarata, la retinopatía diabética y otras formas de retinopatía.

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

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

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

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

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

El término "cáncer" significa 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, tumor de Ewing, el leiomiomasarcoma, el rabdomiosarcoma, el carcinoma de colon, el cáncer de páncreas, el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el cáncer renal, el carcinoma prostático, el carcinoma de células escamosas, el carcinoma de la células basales, el adenocarcinoma, el carcinoma de la glándula de sudor, el carcinoma de la glándula sebácea, el carcinoma papilar, el adenocarcinoma papilar, el cistoadenocarcinoma, el carcinoma medular, el carcinoma broncogénico, el carcinoma de las células renales, el carcinoma hepatocelular, el colangiocarcinoma, el coriocarcinoma, el seminoma, el carcinoma embrionario, el tumor de Wilms, el cáncer cervical, el orquionco, el cáncer de pulmón, el cáncer de pulmón de células pequeñas, el adenocarcinoma de pulmón, el cáncer de vejiga o cáncer epitelial) o las enfermedades relacionadas que requiere la administración de un mamífero en una dosis terapéutica efectiva de un compuesto expresado por la Fórmula (I) en una dosis suficiente para inhibir la NADPH oxidasa.

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

El término "angiogénesis" incluye la angiogénesis de brotación, la angiogénesis invaginativa, la vasculogénesis, la arteriogenesis y la linfangiogénesis. La angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos desde capilares preexistentes o vénulas post capilares y que ocurre en condiciones patológicas tales como los cánceres, la artritis y la inflamación. Una gran variedad de tejidos u órganos compuestos por tejidos organizados, pueden apoyar la angiogénesis en condiciones de enfermedades que incluyen la piel, el músculo, el intestino, el tejido conectivo, las articulaciones, los huesos y el tejido similar tal como en los que los vasos sanguíneos pueden invadir desde los estímulos angiogénicos. Tal y como se utiliza en este documento, el término "condición dependiente de la angiogénesis" pretende significar una condición en donde el proceso de angiogénesis o de vasculogénesis mantiene o aumenta una condición patológica. La vasculogénesis es resultado de la formación de vasos sanguíneos nuevos derivados de angioblastos que son precursores de células endoteliales. Ambos procesos son resultado de la formación de nuevos vasos sanguíneos y están incluidos en el significado del término condiciones dependientes de la angiogénesis. Del mismo modo, el término "angiogénesis" tal y como es utilizado en este documento se pretende que incluya la formación de nuevos vasos tales como esos que proceden de la vasculogénesis, así como esos derivados de la ramificación y brote de vasos, capilares y vénulas existentes.

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

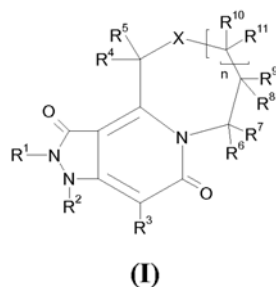
En este documento, "tratamiento" y "terapia" y similares generalmente significan obtener un efecto farmacológico y fisiológico deseados. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevención o parcialmente prevenir una enfermedad, un síntoma o una condición de la misma y/o puede ser terapéutico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

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

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

### **Compuestos de acuerdo con la invención**

En una realización, la invención proporciona un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la fórmula (I):



en donde  $R^1$  se selecciona entre H; alcocarbonilo opcionalmente sustituido; alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; alquenilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido; alquinilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; alcoxialquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; aminoalquilo opcionalmente sustituido; acilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; alquil  $C_1-C_6$  arilo opcionalmente sustituido; arilalquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; alquil  $C_1-C_6$  heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; alquenil  $C_2-C_6$  arilo opcionalmente sustituido; arilalquenilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido; alquenil  $C_2-C_6$  heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquenilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido; cicloalquilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido; alquil  $C_1-C_6$  cicloalquilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido; cicloalquil  $C_3-C_8$  alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; alquil  $C_1-C_6$  heterocicloalquilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido y heterocicloalquil  $C_3-C_8$  alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido;  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son H;  $R^{10}$  se selecciona entre H y alquilo  $C_1-C_6$ ;  $R^9$  y  $R^{11}$  se seleccionan independientemente entre H y alquilo  $C_1-C_6$ ;  $R^{12}$  se selecciona entre H;  $-Z-NR^{13}R^{14}$ ;  $-CHR^{17}R^{18}$ ; alcocarbonilo opcionalmente sustituido; acilo opcionalmente sustituido; alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; alquenilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido; alquinilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; alcoxialquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; aminoalquilo opcionalmente sustituido; acilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; alquil  $C_1-C_6$  arilo opcionalmente sustituido; arilalquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; alquil  $C_1-C_6$  heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; alquenil  $C_2-C_6$  arilo opcionalmente sustituido; arilalquenilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido; alquenil  $C_2-C_6$  heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquenilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido; cicloalquilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido; alquil  $C_1-C_6$  cicloalquilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido; cicloalquil  $C_3-C_8$  alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; alquil  $C_1-C_6$  heterocicloalquilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido y heterocicloalquil  $C_3-C_8$  alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido;  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{18}$  se seleccionan independientemente entre H; alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; alquenilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido; alquinilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; alquil  $C_1-C_6$  arilo opcionalmente sustituido; arilalquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; alquil  $C_1-C_6$  heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; alquenil  $C_2-C_6$  arilo opcionalmente sustituido; arilalquenilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido; alquenil  $C_2-C_6$  heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquenilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido; cicloalquilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido; alquil  $C_1-C_6$  cicloalquilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido; cicloalquil  $C_3-C_8$  alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; alquil  $C_1-C_6$  heterocicloalquilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido y heterocicloalquil  $C_3-C_8$  alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido;  $X$  se selecciona entre O,  $NR^{12}$ , S,  $S=O$  y  $S(O)_2$ ;  $Z$  se selecciona entre  $C(O)$ ;  $C(S)$  y  $SO_2$ ;  $n$  es un número entero seleccionado entre 0 y 1; así como sales farmacéuticamente aceptables y un derivado farmacéuticamente activo de las mismas.

### Composiciones

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

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener uno o más derivados de pirazolindiona en cualquier forma descrita en el presente documento. Las composiciones de esta invención pueden componerse además de uno o más ingrediente(s) adicional (es) farmacéuticamente aceptables, tales como el alumbre, los estabilizadores, los agentes antimicrobianos, los tampones, los agentes colorantes, los agentes aromatizantes, los adyuvantes y similares.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante empleado convencionalmente, un portador, un diluyente o un excipiente pueden realizarse en forma de composiciones farmacéuticas y unidad de dosificación de las mismas y en tal forma pueden ser empleadas como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas o de líquidos tales

5 como las soluciones, las suspensiones, las emulsiones, los elixires o las capsulas llenadas con las mismas, todo para uso oral o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y sus formas de unidades de dosificación pueden incluir los ingredientes en las proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y tales formas de unidades de dosificación pueden contener cualquier cantidad adecuada efectiva del ingrediente activo acorde con el rango de dosificación diaria prevista para ser empleado. Las composiciones de acuerdo con la invención son preferentemente inyectables.

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

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

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

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

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

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

60 Las composiciones de esta invención también pueden formularse como una preparación de liposoma. Las preparaciones de liposomas pueden comprender liposomas que penetran en las células de interés o en el *stratum corneum* y se fusionan con la membrana celular, dando lugar a la dispensación de los contenidos de los liposomas en la célula. Otras formulaciones adecuadas pueden emplear niosomas. Los niosomas son las vesículas de lípidos similares a las liposomas, con membranas que consisten en gran parte de lípidos no iónicos, algunas formas de las cuales son eficaces para el transporte de los compuestos a través del *stratum corneum*. Los compuestos de esta

invención pueden también ser administrados en formas de liberación sostenida o de sistemas de administración de medicamentos de liberación sostenida. Una descripción de los materiales representativos de liberación sostenida puede ser encontrada también en los materiales incluidos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

## 5 **Vía de administración**

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

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

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

## **Combinación**

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

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

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

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

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

En otra realización particular, se contemplan los compuestos de la invención para la utilización en el tratamiento de los cánceres en donde la administración de un compuesto de acuerdo con la invención se lleva a cabo típicamente después de un régimen de quimioterapia, de hormonoterapia o de radioterapia en los momentos en los que el tejido del tumor estará respondiendo a los asaltos tóxicos mediante la inducción de angiogénesis para recuperarse mediante la provisión de un suministro de sangre y de nutrientes al tejido del tumor.

En otra realización, la administración del compuesto de acuerdo con la invención se realiza después de la cirugía donde han eliminado tumores sólidos como una profilaxis contra las metástasis.

**Pacientes**

- 5 En una realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen una enfermedad o trastorno cardiovascular.
- En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen una enfermedad o trastorno respiratorio.
- 10 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que afecta el metabolismo.
- En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen un trastorno de la piel.
- 15 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen un trastorno del hueso.
- En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen un trastorno neuroinflamatorio y/o de un trastorno neurodegenerativo.
- 20 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen una enfermedad renal.
- En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen un trastorno de la reproducción.
- 25 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que afecta al ojo y/o al cristalino y/o una afección que afecta el oído interno.
- 30 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen una enfermedad o trastorno inflamatorio.
- En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen una enfermedad del hígado.
- 35 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen dolor, tal y como el dolor inflamatorio.
- En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen un cáncer.
- 40 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen angiogénesis o una afección dependiente de la angiogénesis.
- En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen enfermedades alérgicas.
- 45 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen traumatismos.
- En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen choque séptico, hemorrágico y anafiláctico.
- 50 En otro En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son los pacientes que padecen una enfermedad o trastornos del sistema gastrointestinal.

**Uso de acuerdo con la invención**

- 55 En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la fórmula (I); así como sales farmacéuticamente aceptables y un derivado farmacéuticamente activo de las mismas para su uso como un medicamento.
- 60 En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la invención en donde  $R^1$  se selecciona entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ , X y n son tal como se definen en la descripción detallada.
- 65 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la invención en donde  $R^9$  es H;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ , X y n son tal como se definen en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la invención en donde  $R^{10}$  es H;  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18}$ , X y n son tal como se definen en la descripción detallada.

5 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la invención en donde  $R^{11}$  es H;  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18}$ , X y n son tal como se definen en la descripción detallada.

10 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la invención en donde  $R^{12}$  es H;  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18}$ , X y n son tal como se definen en la descripción detallada.

15 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la invención en donde  $R^{12}$  se selecciona entre arilo C1-C6 opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo C1-C6 opcionalmente sustituido;  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18}$ , X y n son tal como se definen en la descripción detallada.

20 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la invención en donde  $R^{12}$  es alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido;  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18}$ , X y n son tal como se definen en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la invención en donde X es O;  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  y n son tal como se definen en la descripción detallada.

25 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la invención en donde X es  $NR^{12}$ ;  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18}$ , y n son tal como se definen en la descripción detallada.

30 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la invención en donde n es 0;  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18}$ , y X son tal como se definen en la descripción detallada.

35 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la invención en donde n es 1;  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18}$ , y X son tal como se definen en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la invención en donde  $R^9, R^{10}$  y  $R^{11}$  son H;  $R^1, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18}$ , X y n son tal como se definen en la descripción detallada.

40 En otra realización adicional, la invención proporciona un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la invención en donde  $R^9, R^{10}, R^{11}$  y  $R^{17}$  son H;  $R^{12}$  es  $-CHR^{17}R^{18}$ ; X es  $NR^{12}, R^1, R^{18}$  y n son tal como se definen en la descripción detallada.

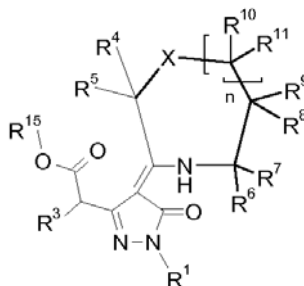
45 En otra realización, la invención proporciona un uso de un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la fórmula (I) en donde  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18}$ , X y n son tal como se definen en la descripción detallada, así como sales farmacéuticamente aceptables y un derivado farmacéuticamente activo de las mismas para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección seleccionada entre trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades del riñón, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan al ojo y/o al cristalino y/o afecciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cánceres, trastornos alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico y anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal, angiogénesis, afecciones dependientes de la angiogénesis y otras enfermedades y/o trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

55 En otra realización, la invención proporciona un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la fórmula (I) en donde  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18}$ , X y n son tal como se definen en la descripción detallada, así como sales farmacéuticamente aceptables y un derivado farmacéuticamente activo de las mismas para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección seleccionada entre trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades del riñón, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan al ojo y/o al cristalino y/o afecciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cánceres, trastornos alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico y anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal, angiogénesis, afecciones dependientes de la angiogénesis y otras enfermedades y/o trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

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

- 5 2-(2-clorofenil)-10-(piridin-2-ilmetil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;  
 10-bencil-2-(2-metoxifenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;  
 10-bencil-2-(2-clorofenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;  
 10-(2-clorobencil)-2-(2-clorofenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;  
 10 2-(2-clorofenil)-10-(3-metoxibencil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;  
 10-(3-clorobencil)-2-(2-clorofenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;  
 15 2-(2-clorofenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-1,5-dioxo-2,3,5,8,9,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-10(7H)-carboxilato de terc-butilo;  
 10-(4-clorobencil)-2-(2-clorofenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;  
 20 2-(2-clorofenil)-10-(2-metoxibencil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-10-(4-metoxibencil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-10-(furan-3-ilmetil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;  
 25 9-bencil-2-(2-clorofenil)-2,3,7,8,9,10-hexahidropirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a]pirazin-1,5-diona;  
 2-(2-clorofenil)-2,3,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[2,1-c][1,4]oxazin-1,5(10H)-diona;  
 2-(2-metoxifenil)-10-(piridin-2-ilmetil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;  
 10-(3-metoxibencil)-2-(2-metoxifenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;  
 30 2-(2-clorofenil)-10-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona; y  
 2-(2-clorofenil)-10-(piridin-3-ilmetil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona.

En otra realización, la invención proporciona un intermedio de fórmula (II):



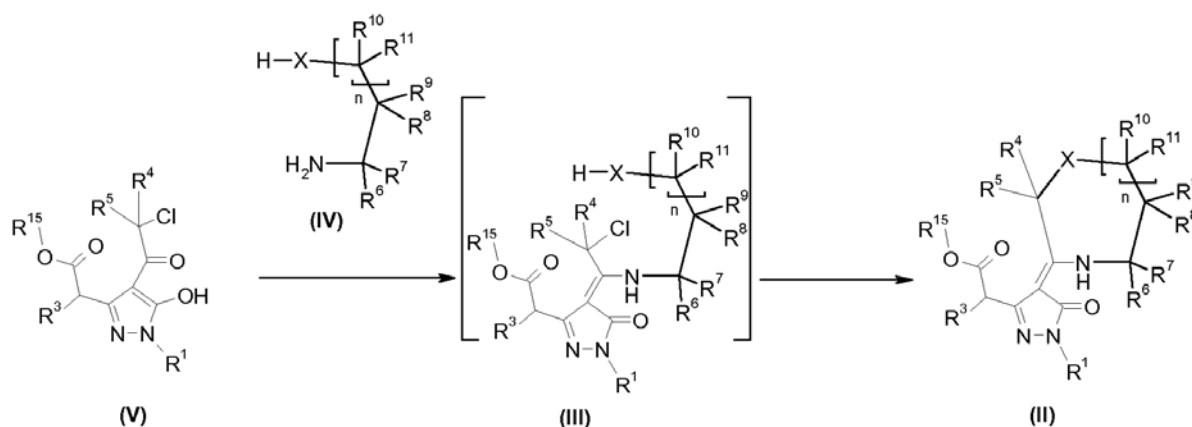
(II)

40 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, X y n son tal como se definen en la descripción detallada; R<sup>15</sup> es un alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo.

En una realización adicional, la invención proporciona un intermedio de fórmula (II) de acuerdo con la invención, en donde el intermedio se selecciona entre el grupo que consiste en: [(4Z)-4-(4-bencil-1,4-diazepan-2-iliden)-1-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato de metilo; y [(4Z)-4-(4-bencil-1,4-diazepan-2-iliden)-1-(2-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato de metilo.

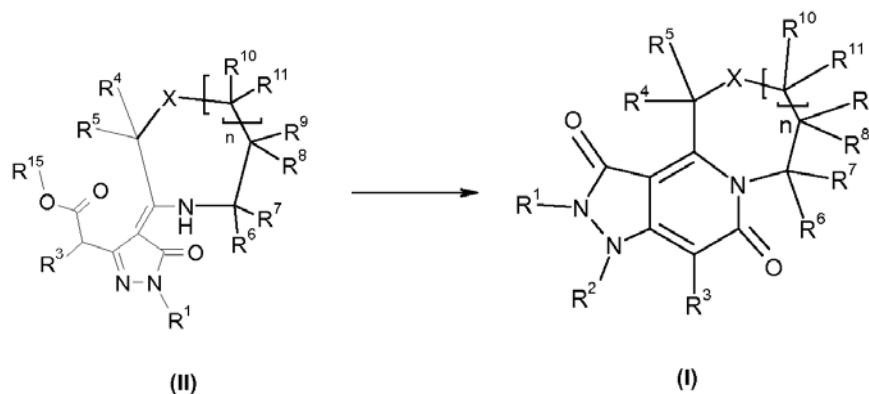
En otra realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de un intermedio de acuerdo con la fórmula (II), que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con una amina de fórmula (IV):





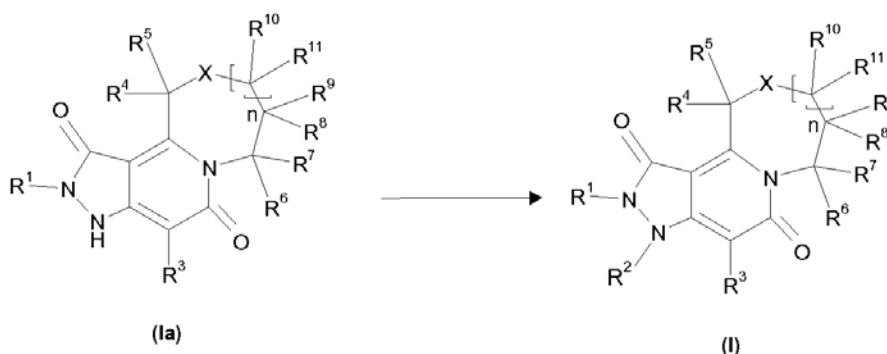
en donde  $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{17}, R^{18}, X$  y  $n$  son tal como se definen en la descripción detallada.

5 En otra realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), que comprende la etapa de ciclar un compuesto de fórmula (II) en presencia de una base:



10 en donde  $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{17}, R^{18}, X$  y  $n$  son tal como se definen en la descripción detallada;  $R^2$  es H.

15 En otra realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ia) con un agente alquilante o un agente de acoplamiento en presencia de una base:



20 en donde  $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18}, X$  y  $n$  son tal como se definen en la descripción detallada;  $R^2$  es tal como se describe en la descripción, pero es diferente de H.

25 En una realización particular, se contemplan los compuestos de la invención para el uso en el tratamiento de un tejido de tumor de un paciente con un tumor, un tumor sólido, una metástasis, un cáncer, un melanoma, un cáncer de piel, un cáncer de mama, un hemangioma o un angiofibroma y el cáncer similar y la angiogénesis para ser inhibida es angiogénesis del tejido del tumor en donde existe neovascularización de un tejido de tumor. Los tejidos del tumor sólido típico tratables mediante los presentes compuestos y métodos incluyen, pero no se limitan a, los

tumores de la piel, el melanoma, pulmón, páncreas, mama, colon, laríngeal, ovárico, próstata, colorrectal, cabeza, cuello, testicular, linfóide, médula, hueso, sarcoma renal, glándulas sudoríparas y los tejidos similares. Otros ejemplos de cánceres tratados son los glioblastomas.

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

10 En realizaciones, la invención contempla la inhibición de la angiogénesis en un tejido. El grado de la angiogénesis en un tejido y, por lo tanto, el grado de inhibición obtenido mediante los métodos presentes, puede ser evaluado por una variedad de métodos, tales como los que se describen en este documento.

15 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que contenga al menos un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la fórmula (I) y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

35 Las referencias citadas en el presente documento se incorporan por el presente como referencia en su totalidad. La presente invención no está limitada en alcance por las realizaciones específicas descritas en el presente documento, que pretenden ser ilustraciones individuales de aspectos individuales de la invención, y métodos y componentes funcionalmente equivalentes están dentro del alcance de la invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en el presente documento se volverán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción anterior y los dibujos adjuntos. Dichas modificaciones pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

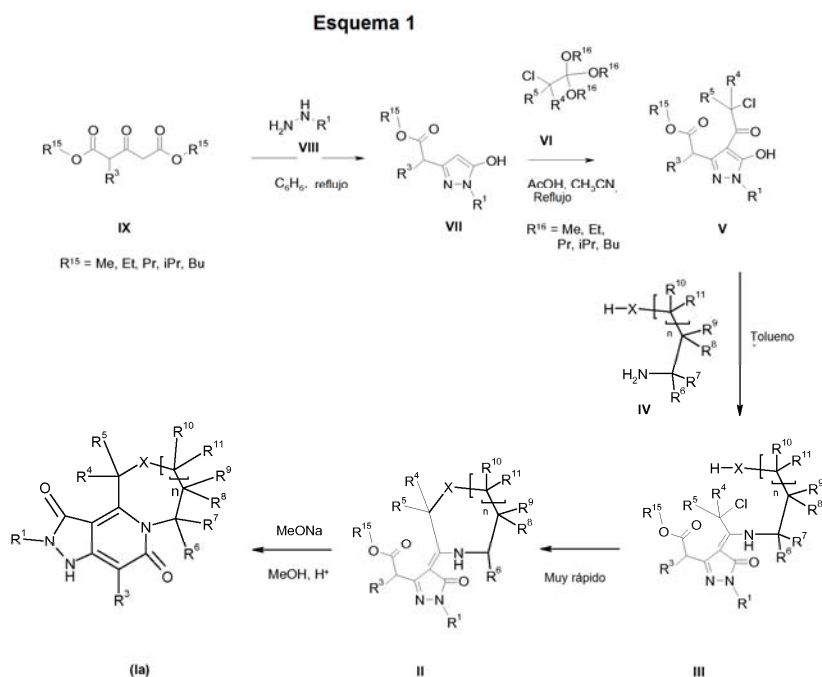
40 Habiendo sido descrita la invención, los siguientes ejemplos se presentan a modo de ilustración y no de limitación

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

45 Los derivados novedosos de acuerdo con la fórmula (I) se pueden preparar desde materiales de partida disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Será apreciado que donde sean dadas condiciones experimentales típicas o preferentes (es decir, temperatura de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes etc.) otras condiciones experimentales también pueden ser utilizadas a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de la reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por el experto en la materia, usando procedimientos rutinarios de optimización.

55 Un enfoque sintético general para obtener compuestos de fórmula (I) se representa en el esquema 1 a continuación. Los derivados de pirazolpiridina de acuerdo con la fórmula (I), con lo que los sustituyentes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, X y n son tal como se han definido anteriormente, puede prepararse en cuatro o cinco etapas químicas, a partir de derivados de hidrazina sustituidos preparados a medida o disponibles en el mercado de acuerdo con la fórmula (VIII), derivados de acetona dicarboxilato de acuerdo con la fórmula (IX), derivados de amina primaria de acuerdo con la fórmula (IV), y un derivado de trialkil orto éster de acuerdo con la fórmula (VI), siguiendo la ruta sintética tal como se perfila en el esquema 1 a continuación. En un método más específico, un derivado de hidrazina de acuerdo con la fórmula (VIII) en donde R<sup>1</sup> está definido como anteriormente se hace reaccionar con un derivado de acetona dicarboxilato de acuerdo con la fórmula (IX) en donde R<sup>3</sup> y R<sup>15</sup> son tal como se definen a continuación, en condiciones neutras y en reflujo en un disolvente adecuado como benceno, tolueno u otros disolventes no reactivos a lo largo del tiempo dependiendo de la reactividad intrínseca de compuestos de acuerdo con la fórmula (VIII) para dar los correspondientes derivados de 2-hidroxi pirazol 4-sustituidos de acuerdo con la fórmula (VII).

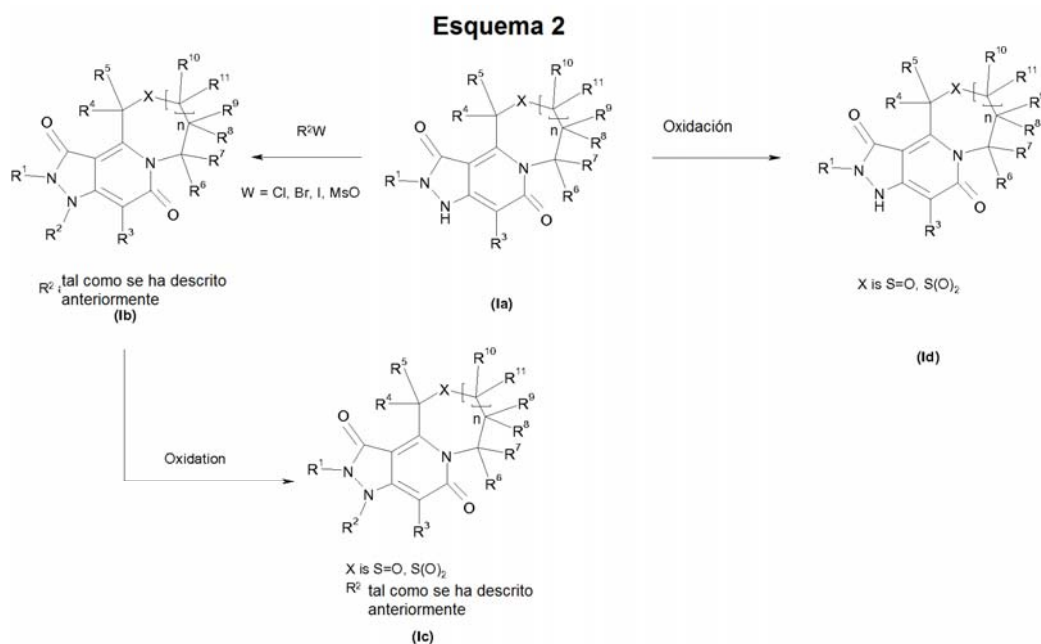
65



Los compuestos intermedios de acuerdo con la fórmula (VII) se hacen reaccionar además con un derivado de trialquil orto éster de acuerdo con la fórmula (VI) en donde R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>16</sup> se definen como anteriormente, para permitir la formación de un intermedio de fórmula (V) en presencia de ácido acético y en condiciones de reflujo. Los compuestos intermedios de fórmula (V) se tratan adicionalmente con derivados de amina primaria de acuerdo con la fórmula (IV) en donde R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, X, y n se definen como anteriormente, en disolventes tales como acetonitrilo a una temperatura por debajo de cero grados a temperatura ambiente, para obtener los compuestos intermedios de fórmula (III). Los compuestos intermedios de fórmula (III) habitualmente no se aísla y dan espontáneamente el intermedio de acuerdo con la fórmula (II) *in situ* en las mismas condiciones de reacción o algunas veces requerían calentamiento, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>15</sup>, X y n se definen como anteriormente.

Los derivados de pirazolo de acuerdo con la fórmula (Ia), es decir de fórmula (I) en donde R<sup>2</sup> es H, se aíslan después de la ciclación de compuestos intermedios de fórmula (II), preferentemente en disolventes próticos en presencia de una base tal como metanolato sódico, isopropanolato sódico o similares, usando condiciones de reflujo estándar bien conocidos por el experto en la materia tal como se muestra en el esquema 1. Esta reacción puede realizarse en disolventes como metanol, etanol, isopropanol u otros disolventes no reactivos a temperatura ambiente a lo largo del tiempo dependiendo de la reactividad intrínseca de compuestos de acuerdo con la fórmula (II), pero habitualmente requiere métodos de calentamiento térmico tradicional o con microondas, usando condiciones estándar bien conocidas por el experto en la materia tal como se muestra en el esquema 1 anteriormente.

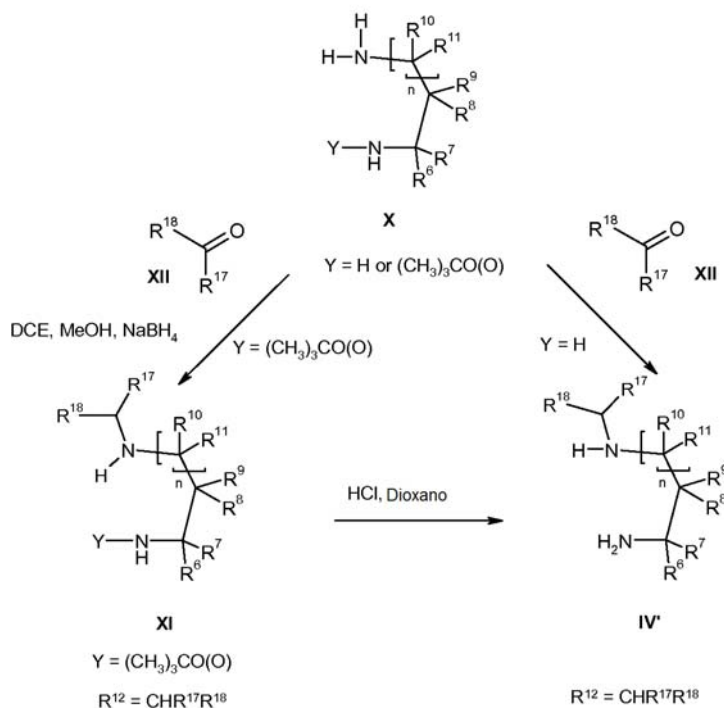
En una etapa posterior, los derivados de pirazolo piridina de fórmula (Ia) se trataron con un agente alquilante de Fórmula R<sup>2</sup>W tal como cloruros, bromuros, yoduros o mesilatos de alquilo, en donde R<sup>2</sup> y W son tal como se han definido anteriormente, en presencia de una base adecuada, por ejemplo trietilamina, hidruro sódico o carbonato potásico como una base en un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, mediante un método térmico tradicional o usando tecnología de microondas. Como alternativa, los derivados de pirazolo piridina de fórmula (Ia) se trataron con anhídridos, cloruros de acilo, o ácidos carboxílicos, en donde R<sup>2</sup> se ha definido anteriormente, en presencia de un agente de acoplamiento tal como N,N'-Diciclohexilcarbodiimida en presencia de una base adecuada, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, diclorometano mediante método térmico tradicional o usando tecnología de microondas. Siguiendo estos procesos los derivados de pirazolo piridina de acuerdo con la fórmula (Ib) se aíslan, usando condiciones estándar bien conocidas por el experto en la materia tal como se muestra en el esquema 2.



En otra etapa posterior, los derivados de pirazolo piridina de fórmula (Ia o Ib) se trataron con un agente oxidante tal como *por ejemplo* ácido m-cloroperbenzoico u oxígeno en presencia de meso-tetrafenilporfina mediante un método térmico tradicional o usando tecnología de fotoquímica. Esta reacción puede realizarse en disolventes como tetrahidrofurano o diclorometano u otros disolventes no reactivos a temperatura ambiente a lo largo del tiempo dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos de acuerdo con la fórmula (Ia o Ib). Siguiendo este proceso los derivados de pirazolo piridina de acuerdo con la fórmula (Ic o Id) se aíslan usando condiciones estándar bien conocidas por el experto en la materia tal como se muestra en el esquema 2 anteriormente.

Los derivados de amina primaria de acuerdo con la fórmula (IV<sup>1</sup>) en donde X son NCHR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> y los sustituyentes R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> y n son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de intermedios de fórmulas (XI) o (X) en una o dos etapas químicas, a partir de derivados de amina preparados a medida o disponibles en el mercado de acuerdo con la fórmula (X), y derivados de aldehído o cetona de acuerdo con la fórmula (XII), siguiendo la ruta sintética tal como se perfila en el esquema 3 a continuación.

## Esquema 3



En un método más específico, un derivado de amina sustituida de acuerdo con la fórmula (X) en donde  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$  y  $n$  se definen como anteriormente se hace reaccionar, en presencia de un agente reductor tal como borohidruro sódico, con un derivado de aldehído o cetona de acuerdo con la fórmula (XII) en donde  $\text{R}^{17}$ ,  $\text{R}^{18}$  se define como anteriormente, en un disolvente adecuado como dicloroetano, diclorometano y metanol, u otros disolventes no reactivos a lo largo del tiempo dependiendo de la reactividad intrínseca de compuestos de acuerdo con la fórmula (XII) para dar los derivados de amina correspondientes de acuerdo con la fórmula (XI) o la fórmula (IV'), es decir de fórmula (IV) en donde X es  $\text{NCHR}^{17}\text{R}^{18}$ . Los compuestos intermedios de acuerdo con la fórmula (XI) se tratan adicionalmente con ácido clorhídrico en un disolvente adecuado tal como dioxano, para obtener los derivados de amina primaria de acuerdo con la fórmula (IV'), en donde  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{17}$ ,  $\text{R}^{18}$  y  $n$  se definen como anteriormente, usando condiciones estándar bien conocidas por el experto en la materia tal como se muestra en el esquema 3.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones a continuación:

Å (Angstrom), **Ac<sub>2</sub>O** (anhídrido acético), **eq.** (equivalente), **min** (minuto), **h** (hora), **g** (gramo), **MHz** (megahercio), **ml** (mililitro), **mm** (milímetro), **mmol** (milimol), **mM** (milimolar), **ng** (nanogramo), **nm** (nanómetro), **ta** (temperatura ambiente), **α-SMA** (alfa actina del músculo liso) **BLM** (Bleomicina), **BSA** (albúmina de suero bovino), **DCE** (dicloroetano), **DCF** (2,7-diclorodihidrofluoresceína), **DCM** (diclorometano), **DEPC** (pirocarbonato de dietilo), **DIPEA** (di-isopropil etilamina), **DMSO** (dimetilsulfóxido), **DMF** (N, N-Dimetilformamida), **DAPI** (4,6 Diamidino-2-fenilindol), **DPI** (Difenil-iodonio), **chHex** (ciclohexano), **EDTA** (ácido etilendiaminotetraacético), **EGF** (Factor de crecimiento epidérmico), **EtOAc** (acetato de etilo), **FC** (cromatografía ultrarrápida en gel de sílice), **GAPDH** (Gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa) **HBSS** (solución salina tamponada de Hank), **HPLC** (cromatografía líquida de alta resolución), **H<sub>2</sub>DCF-DA** (diacetato de 2'7'-diclorodihidrofluoresceína), **MEM** (2-metoxietoximetil), **MS** (espectrometría de masas), **MOPS** (ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico), **NaBH<sub>4</sub>** (borohidruro sódico), **NADPH** (Nicotinamida adenina dinucleótido difosfato, forma reducida), **NBT** (nitroazul de tetrazolio), **RMN** (resonancia magnética nuclear), **PBS** (solución salina tamponada con fosfato), **PetEter** (éter de petróleo), **ROS** (especies reactivas de oxígeno), **RIPA** (tampón de radioinmunoprecipitación), **SDS** (dodecil sulfato sódico), **SOD** (Superóxido dismutasa), **SPA** (ensayo de proximidad por centelleo), **tBuOK** (terc-butóxido de potasio), **TEA** (trietilamina), **TFA** (ácido trifluoroacético), **TGF-β** (Factor de crecimiento tumoral beta), **THF** (tetrahidrofurano), **TLC** (cromatografía en capa fina), **TRIS** (trishidroximetilaminometano), **UV** (ultravioleta).

Si el anterior conjunto de métodos generales de síntesis no es aplicable a la obtención de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o los intermedios necesarios para la síntesis de los compuestos de fórmula (I), deben usarse métodos adecuados de preparación conocidos por un experto en la materia. En general, las vías de síntesis

para cualquier compuesto individual de la fórmula (I) dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la disponibilidad inmediata de los intermedios necesarios; de nuevo este tipo de factores serán apreciados por los expertos en la materia. Para todos los métodos de protección y desprotección, véase Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 4ª Edición 2006.

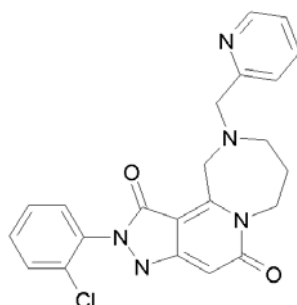
Los compuestos de esta invención pueden ser aislados en asociación con moléculas disolventes por cristalización desde la evaporación de un disolvente apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I), que contienen un centro básico, se pueden preparar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

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

Los datos proporcionados HPLC, RMN y MS en los ejemplos descritos a continuación se obtienen como sigue: HPLC: columna Water Symmetry C8 50 x 4.6 mm, Condiciones: MeCN/H<sub>2</sub>O, de 5 a 100% (8 min), máximo grupo 230-400 nm; Espectrometría de masas: PE-SCIEX API 150 EX (APCI y ESI), espectros de LC/MS: Waters ZMD (ES); <sup>1</sup>H-RMN: Bruker DPX-300 MHz.

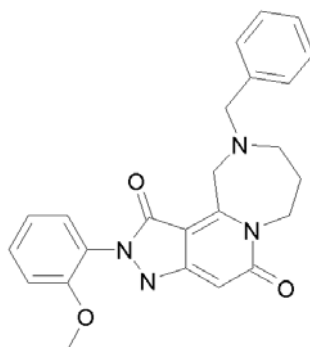
Las purificaciones HPLC preparativas se realizan con sistema HPLC Waters Prep LC 4000 equipado con columnas Prep Nova-Pak<sup>®</sup>HR C186 μm 60Å, 40 x 30 mm (hasta 100 mg) o con XTerra<sup>®</sup> Prep MS C8, 10 mm, 50x300 mm (hasta 1 g). Todas las purificaciones son realizadas con un gradiente de MeCN/H<sub>2</sub>O 0,09% TFA; Detección UV a 254 nm y 220 nm; caudal 20 ml/min (hasta 50 mg). El análisis por TLC se realiza en placas de Merck Pre-Coated 60 F<sub>254</sub>. Las purificaciones mediante la cromatografía ultrarrápida son realizadas con apoyo de SiO<sub>2</sub>, usando ciclohexano/EtOAc o mezclas de DCM/MeOH como eluyentes.

**Ejemplo 1: Formación de 2-(2-clorofenil)-10-(piridin-2-ilmetil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona (1) (compuesto la, esquema 1)**



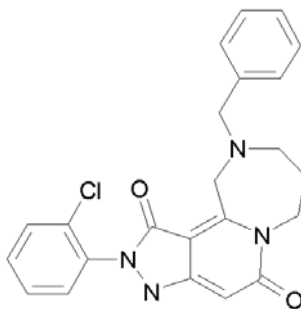
Siguiendo los métodos generales tal como se perfiló en el ejemplo 3, partiendo de 2-clorofenilhidrazina, 3-oxopentanoato de dimetilo, 2-cloro-1,1,1-trietoxietano, 3-propano-1,3-diamina y piridin-2-carbaldehído, el compuesto del título (1) se aisló como un sólido amarillento en un 32% de rendimiento (97% de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 422,9.

**Ejemplo 2: Formación de 10-bencil-2-(2-metoxifenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona (2)(compuesto la, esquema 1)**

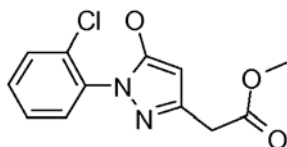


5 Siguiendo los métodos generales tal como se perfiló en el ejemplo 3, partiendo de 2-metoxifenilhidrazina, 3-oxopentanoato de dimetilo, 2-cloro-1,1,1-trietoxietano, 3-propano-1,3-diamina y benzaldehído, el compuesto del título (2) se aisló como un sólido amarillento en un 32% de rendimiento (94% de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 417,7.

**Ejemplo 3: Formación de 10-bencil-2-(2-clorofenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-al][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona (3)(compuesto la, esquema 1)**



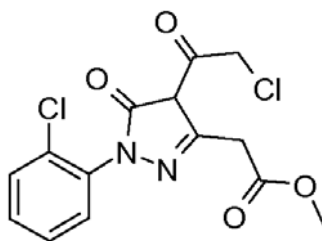
10 a) [1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il]acetato de metilo (compuesto de fórmula (VII), esquema 1)



15 A una suspensión de 2-clorofenilhidrazina (1,82 g, 10,16 mmol, 1 eq.) en tolueno anhidro (50 ml) se le añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (2,1 ml, 12,19 mmol, 1,2 equiv.) y 3-oxopentanoato de dimetilo (1,77 g, 10,16 mmol, 1eq.). La mezcla resultante se calentó a 130-140 °C usando un aparato de Dean-Stark (se dejó eliminar por destilación parte del tolueno húmedo). Después de 2 h, el intermedio de hidrazona se formó limpiamente.

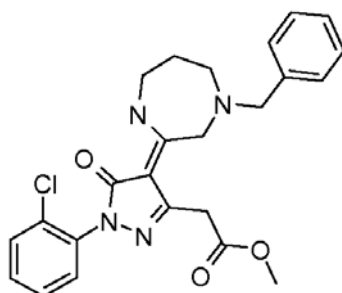
20 Diisopropiletilamina adicional (2,1 ml, 12,19 mmol, 1,2 eq.) se añadió a continuación and la mezcla resultante se calentó a 140 °C durante 46 h usando el sistema de Dean-Stark. La mayoría de la hidrazona restante puede eliminarse mediante lavados de la mezcla impura con tolueno. El aceite marrón resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub>. Se obtuvieron 1,65 g de [1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il]acetato de metilo puro como un sólido amarillento. Rendimiento 61%. MS(ESI<sup>+</sup>): 267,8; MS(ESI<sup>-</sup>): 265,6.

25 b) [4-(cloroacetil)-1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il]acetato de metilo (compuesto de fórmula (V), esquema 1)



30 La mezcla del [1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il]acetato de metilo obtenido anteriormente (compuesto de fórmula (IV), 0,60 g), se suspendió en acetonitrilo (5 ml) y ácido acético glacial (14 mg, 0,1 eq.) y 2-cloro-1,1,1-trietoxietano (1,5 g) en nitrógeno, se calentó a 70 °C durante 45-60 minutos. La solución roja resultante se concentró *in vacuo* para dar un jarabe rojo que se lavó con ciclohexano y a continuación se secó *in vacuo*. Debido a su inestabilidad relativa, no se llevó a cabo purificación adicional de [4-(cloroacetil)-1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il]acetato de metilo (0,77 g, rendimiento cuantitativo). MS(ESI<sup>+</sup>): 344,3; MS(ESI<sup>-</sup>): 342,2.

c) [(4Z)-4-(4-bencil-1,4-diazepan-2-iliden)-1-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato de metilo (compuesto de fórmula (II), esquema 1)

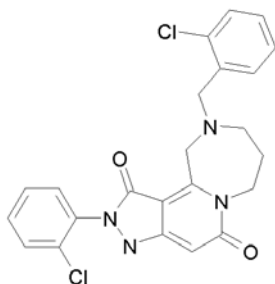


A una solución del [4-(cloroacetil)-1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-il]acetato de metilo obtenido anteriormente (compuesto de fórmula (V), 1,88 mmol, 1 eq.) en 3 ml de acetonitrilo se le añadió, lentamente a cero grados Celsius, N-bencilpropano-1,3-diamina (0,277 mg, 0,9 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h. La solución resultante se purificó mediante tapón de sílice usando acetato de etilo/trietilamina al 0,1%. El disolvente se evaporó *in vacuo* y se dejó aislar un sólido rojo que demostró ser el [(4Z)-4-(4-bencil-1,4-diazepan-2-ilideno)-1-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato de metilo puro (0,530 g). Rendimiento 71 %. MS(ESI<sup>+</sup>): 454,0.

10 **d) 10-bencil-2-(2-clorofenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepino-1,5(7H)-diona (compuesto de fórmula (Ia), esquema 1)**

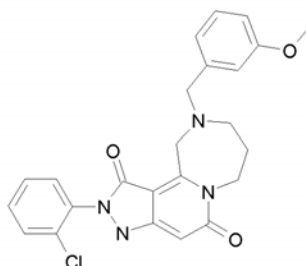
Una solución isopropanólica de MeONa, obtenida disolviendo sodio (0,055 g, 2,4 mmol, 2 eq.) en MeOH (3 ml) en nitrógeno, se trató con [(4Z)-4-(4-bencil-1,4-diazepan-2-ilideno)-1-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato de metilo (compuesto de fórmula (II) (530 mg, 1,2 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, a continuación, se enfrió, se diluyó con agua (8 ml) y se neutralizó a pH 6 mediante adición de una solución de HCl 1 M. El precipitado se eliminó por filtración y se secó al vacío. El producto impuro se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 129 mg de producto impuro 10-bencil-2-(2-clorofenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo-[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepino-1,5(7H)-diona. Rendimiento 26%. <sup>1</sup>HRMN (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,62-1,68 (m, 2H); 2,83 (t, 2H, J=7,5Hz); 3,62-3,66 (m, 2H); 4,40-4,76 (m, 2H); 5,73 (s, 1H); 7,21-7,32 (m, 5H); 7,44-7,50 (m, 2H); 7,55-7,60 (m, 1H); 7,61-7,67 (m, 1H); 10,75-10,68 (s ancho, 1H), MS(ESI<sup>+</sup>): 421,9.

25 **Ejemplo 4: Formación de 10-(2-clorobencil)-2-(2-clorofenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepino-1,5(7H)-diona (4) (compuesto Ia, esquema 1)**



30 Siguiendo los métodos generales tal como se perfiló en el ejemplo 3, partiendo de 2-clorofenilhidrazina, 3-oxopentanoato de dimetilo, 2-cloro-1,1,1-trietoxietano, 3-propano-1,3-diamina y 2-clorobenzaldehído, el compuesto del título (4) se aisló como un sólido amarillento en un 28% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 456,3;

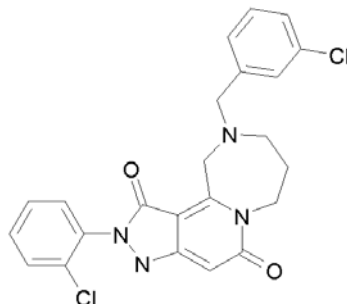
35 **Ejemplo 5: Formación de 2-(2-clorofenil)-10-(3-metoxibencil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepino-1,5(7H)-diona (5) (compuesto Ia, esquema 1)**





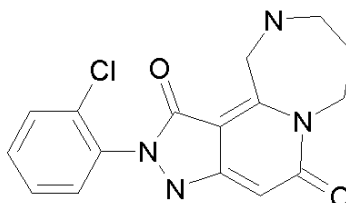
5 Siguiendo los métodos generales tal como se perfiló en el ejemplo 3, partiendo de 2-clorofenilhidrazina, 3-oxopentanoato de dimetilo, 2-cloro-1,1,1-trietoxietano, 3-propano-1,3-diamina y 3-metoxibenzaldehído, el compuesto del título (5) se aisló como un sólido amarillento en un 35% de rendimiento (95% de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 451,9.

**Ejemplo 6: Formación de 10-(3-clorobencil)-2-(2-clorofenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona (6) (compuesto la, esquema 1)**



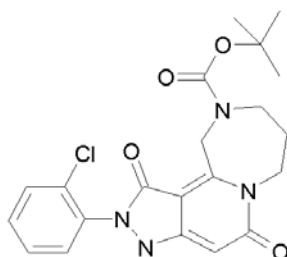
10 Siguiendo los métodos generales tal como se perfiló en el ejemplo 3, partiendo de 2-clorofenilhidrazina, 3-oxopentanoato de dimetilo, 2-cloro-1,1,1-trietoxietano, 3-propano-1,3-diamina y 3-clorobenzaldehído, el compuesto del título (6) se aisló como un sólido amarillento en un 32% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 456,4;

**Ejemplo 7: Formación de 2-(2-clorofenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona (7) (compuesto la, esquema 1)**



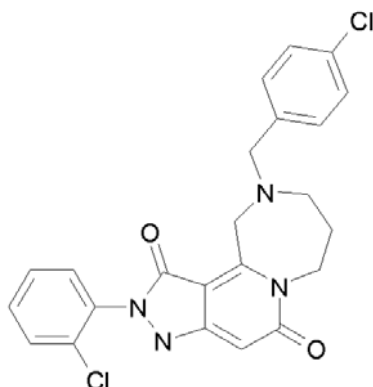
20 Siguiendo los métodos generales tal como se perfiló en el ejemplo 3, partiendo de 2-clorofenilhidrazina, 3-oxopentanoato de dimetilo, 2-cloro-1,1,1-trietoxietano y 3-propano-1,3-diamina, el compuesto del título (7) se aisló como un sólido amarillento en un 24% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 331,9.

**Ejemplo 8: Formación de 2-(2-clorofenil)-1,5-dioxo-2,3,5,8,9,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-10(7H)-carboxilato de terc-butilo (8) (compuesto la, esquema 1)**



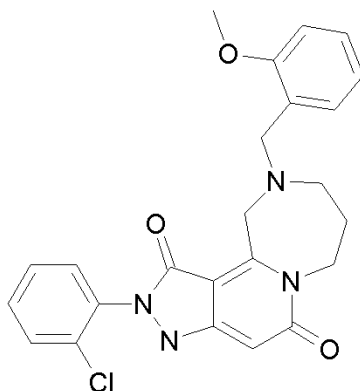
30 Siguiendo los métodos generales tal como se perfiló en el ejemplo 3, partiendo de 2-clorofenilhidrazina, 3-oxopentanoato de dimetilo, 2-cloro-1,1,1-trietoxietano, 3-propano-1,3-diamina y carbonato de di-terc-butilo, el compuesto del título (8) se aisló como un sólido amarillento en un 36% de rendimiento (97% de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 431,9.

**Ejemplo 9: Formación de 10-(4-clorobencil)-2-(2-clorofenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona (9) (compuesto la, esquema 1)**



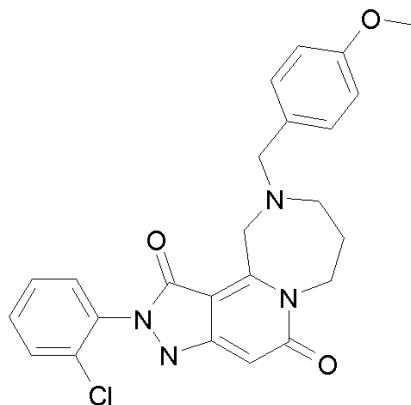
5 Siguiendo los métodos generales tal como se perfiló en el ejemplo 3, partiendo de 2-clorofenilhidrazina, 3-oxopentanoato de dimetilo, 2-cloro-1,1,1-trietoxietano, 3-propano-1,3-diamina y 4-clorobenzaldehído, el compuesto del título (9) se aisló como un sólido amarillento en un 30% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 456,4.

10 **Ejemplo 10: Formación de 2-(2-clorofenil)-10-(2-metoxibencil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolof[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona (10) (compuesto la, esquema 1)**

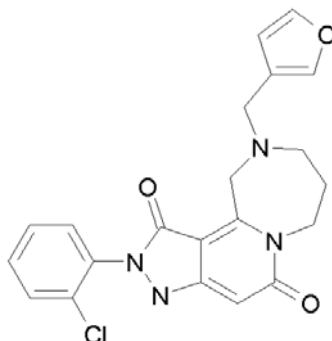


15 Siguiendo los métodos generales tal como se perfiló en el ejemplo 3, partiendo de 2-clorofenilhidrazina, 3-oxopentanoato de dimetilo, 2-cloro-1,1,1-trietoxietano, 3-propano-1,3-diamina y 2-metoxibenzaldehído, el compuesto del título (10) se aisló como un sólido amarillento in 33% de rendimiento (94% de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 451,9.

20 **Ejemplo 11: Formación de 2-(2-clorofenil)-10-(4-metoxibencil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolof[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona (11) (compuesto la, esquema 1)**



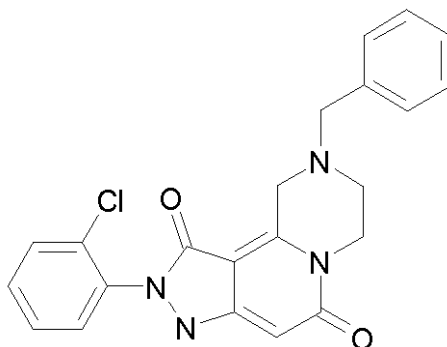
25 Siguiendo los métodos generales tal como se perfiló en el ejemplo 3, partiendo de 2-clorofenilhidrazina, 3-oxopentanoato de dimetilo, 2-cloro-1,1,1-trietoxietano, 3-propano-1,3-diamina y 4-metoxibenzaldehído, el compuesto del título (11) se aisló como un sólido amarillento en un 32% de rendimiento (96% de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 451,9.

**Ejemplo 12: Formación de 2-(2-clorofenil)-10-(furan-3-ilmetil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona (12) (compuesto la, esquema 1)**

5

Siguiendo los métodos generales tal como se perfiló en el ejemplo 3, partiendo de 2-clorofenilhidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetilo, 2-cloro-1,1,1-trietoxietano, 3-propano-1,3-diamina y furan-3-carbaldehído, el compuesto del título (12) se aisló como un sólido amarillento en un 32% de rendimiento (95% de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 411,9.

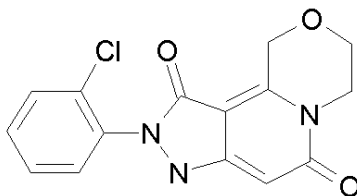
10

**Ejemplo 13: Formación de 9-bencil-2-(2-clorofenil)-2,3,7,8,9,10-hexahidropirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a]pirazin-1,5-diona (13)(compuesto la, esquema 1)**

15

Siguiendo los métodos generales tal como se perfiló en el ejemplo 3, partiendo de 2-clorofenilhidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetilo, 2-cloro-1,1,1-trietoxietano y N-benciletano-1,2-diamina, el compuesto del título (13) se aisló como un sólido amarillento en un 18% de rendimiento (90% de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 408,0.

20

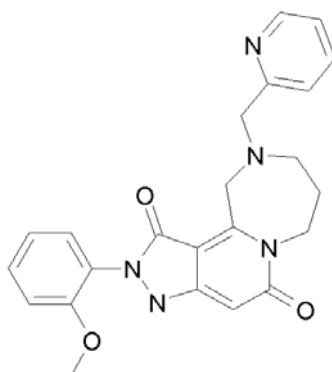
**Ejemplo 14: Formación de 2-(2-clorofenil)-2,3,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[2,1-c][1,4]oxazin-1,5(10H)-diona (14)(compuesto la, esquema 1)**

25

Siguiendo los métodos generales tal como se perfiló en el ejemplo 3, partiendo de 2-clorofenilhidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetilo, 2-cloro-1,1,1-trietoxietano y 2-aminoethanol, el compuesto del título (14) se aisló como un sólido amarillento en un 35% de rendimiento (91% de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 318,8.

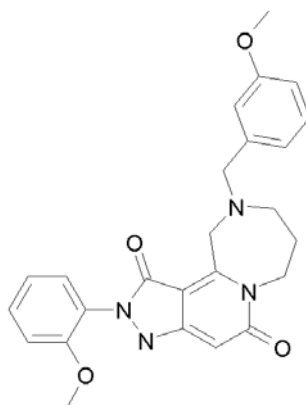
30

**Ejemplo 15: Formación de 2-(2-metoxifenil)-10-(piridin-2-ilmetil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona (15) (compuesto la, esquema 1)**



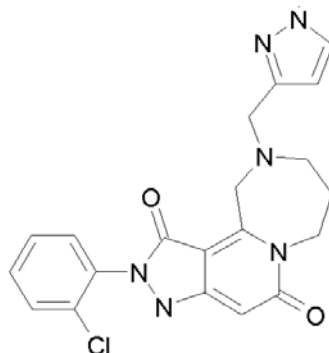
5 Siguiendo los métodos generales tal como se perfiló en el ejemplo 3, partiendo de 2-metoxifenilhidrazina, 3-oxopentanoato de dimetilo, 2-cloro-1,1,1-trietoxietano, 3-propano-1,3-diamina y piridin-2-carbaldehído, el compuesto del título (**15**) se aisló como un sólido amarillento en un 30% de rendimiento (94% de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 418,6.

10 **Ejemplo 16: Formación de 10-(3-metoxibencil)-2-(2-metoxifenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazol[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona (16) (compuesto la, esquema 1)**



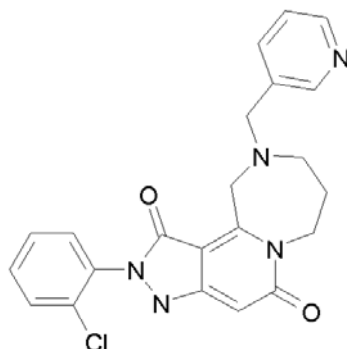
15 Siguiendo los métodos generales tal como se perfiló en el ejemplo 3, partiendo de 2-metoxifenilhidrazina, 3-oxopentanoato de dimetilo, 2-cloro-1,1,1-trietoxietano, 3-propano-1,3-diamina y 3-metoxibenzaldehído, el compuesto del título (**16**) se aisló como un sólido amarillento en un 33% de rendimiento (97% de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 447,6;

20 **Ejemplo 17: Formación de 2-(2-clorofenil)-10-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazol[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona (17)(compuesto la, esquema 1)**



25 Siguiendo los métodos generales tal como se perfiló en el ejemplo 3, partiendo de 2-clorofenilhidrazina, 3-oxopentanoato de dimetilo, 2-cloro-1,1,1-trietoxietano, 3-propano-1,3-diamina y 1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído, el compuesto del título (**17**) se aisló como un sólido amarillento en un 29% de rendimiento (93% de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 425,9.

**Ejemplo 18: Formación de 2-(2-clorofenil)-10-(piridin-3-ilmetil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-**

**pirazolol[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona (18) (compuesto la, esquema 1)**

5 Siguiendo los métodos generales tal como se perfiló en el ejemplo 3, partiendo de 2-clorofenilhidrazina, 3-oxopentanoato de dimetilo, 2-cloro-1,1,1-trietoxietano, 3-propano-1,3-diamina y piridin-3-carbaldehído, el compuesto del título (18) se aisló como un sólido amarillento en un 30% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 422,9.

**10 Ejemplo 19: Medición de los niveles de especies reactivas del oxígeno en cultivos celulares diferentes**

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

**Línea celular de microglia humana**

20 La línea celular de microglia humana (HMC3, clon 3 de microglia humana) (Janabi y col., 1995, Neurosci. Lett. 195:105) fue cultivada en MEM (medio esencial mínimo de Eagle) que contenía un 10% de FBS con 50 U/ml penicilina G de sodio 50 µg/ml de sulfato de estreptomina y se incubó a 37°C durante 24 horas. Se añadió IFN-γ (IFN-γ humano, Roche. 11 040 001 596) al medio de cultivo para una concentración final de 10 ng/ml 24 h, antes de la detección de formación de O<sub>2</sub>.

**25 Las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC)**

Las HUVEC son cultivadas en medio basal endotelial suplementado con hidrocortisona (1 µg/ml, Calbiochem), extracto de cerebro bovino (12 µg/ml), gentamicina (50 µg/ml, CalbioChem), anfotericina B (50 ng/ml, CalBioChem EGF (10 ng/ml y 10% de FCS hasta la cuarta etapa. Cuando se inició la quinta etapa, las células fueron cultivadas con una más baja concentración de FCS (2%) en ausencia de EGF, si no se ha indicado lo contrario. Todos los experimentos se realizaron con las células de la quinta etapa. Las células se incubaron con OxLDL (lipoproteína de baja densidad oxidada) o su tampón como control durante 24h, antes de la detección de formación de O<sub>2</sub>.

**35 Células HL-60**

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

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

45 El superóxido intracelular y extracelular fue medido mediante una técnica colorimétrica usando una prueba cuantitativa de nitroazul de tetrazolio (NBT). La conversión SOD inhibitante de NBT a formazán, un fino precipitado azul, en presencia del anión superóxido se midió utilizando un espectrómetro Fluostar Optima (BMG labtech). Tras la incubación con estímulos apropiados, las células se tripsinizaron (1X tripsina-EDTA), se recogieron por centrifugación y se lavaron con PBS con el fin de retirar el medio. Fueron sembradas a 5 x 10<sup>5</sup> células en placas de 48 pocillos y se incubaron en una solución salina equilibrada de Hank que contenía 0,5 mg/ml de NBT con o sin 800 U/ml SOD en presencia o ausencia de los compuestos de acuerdo con la invención. Como control, fue incluido DPI a una concentración final de 10 µM. Después de 2,5 h, las células fueron fijadas y lavadas con metanol para eliminar el NBT no reducido. El formazán reducido fue entonces disuelto en 230 µl de hidróxido de potasio y en 2 M y 280 ml de dimetilsulfóxido. La absorción se midió a 630 nm. Para el cálculo, la absorbancia a 630 nm fue normalizada para

cada pocillo individual. La media de los cuatro valores en blanco fue sustraída de cada valor corregido para cada punto temporal. Las actividades NOX fueron expresadas como % de la actividad en las células del control. La actividad residual de células tratadas con DPI fue habitualmente <10%.

5 **2. Amplex rojo**

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

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

Compuesto n°	Inhibición (%)
(1)	86
(2)	81
(5)	80
(7)	86
(8)	85
(12)	77
(13)	81
(14)	83
(15)	87

La tabla 2 de más abajo resume la actividad CI<sub>50</sub> de NOX de acuerdo con lo medido por Amplex Rojo utilizando HL60 células diferenciadas por DMSO descritas más arriba:

Compuesto n°	CI <sub>50</sub> (µM)
(1)	< 5
(2)	< 5
(5)	< 5
(7)	< 5
(8)	< 5
(12)	< 5

25 **3. Quimioluminiscencia (Luminol)**

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

35

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

Las HUVEC se sembraron en cubreobjetos y se mantuvieron inactivos durante la noche en un 0,5% de BSA antes del estímulo con TGF- $\beta$ . Las células se cargaron durante 10 minutos con 5  $\mu$ M de CM-H<sub>2</sub>DCFDA en medio libre de fenol rojo en la oscuridad y luego tratados con TGF- $\beta$  (R&D Systems) en presencia o en ausencia de los compuestos de acuerdo con la invención. Las células fueron entonces visualizadas mediante microscopia de inmunofluorescencia después de la fijación y la coloración de los núcleos con DAPI o examinadas en vivo usando microscopia confocal. La fluorescencia DCF fue visualizada en una longitud de onda de excitación de 488 nm y emisión a 515 a 540 nm. Para evitar la foto-oxidación del tinte indicador, las imágenes fueron recogidas con un único escaneo rápido usando parámetros idénticos para todas las muestras. Para el cálculo, la absorbancia a 540 nm fue normalizada a absorbancia a 540 nm para cada pocillo individual. La media de los cuatro valores en blanco se restó de cada valor corregido para cada punto de tiempo. Las actividades NOX fueron expresadas como % de la actividad de las células de control. La actividad residual de células tratadas con DPI fue usualmente < 10%.

#### **Ejemplo 20: Medición de la tensión de la sangre en ratas espontáneamente hipertensas (SHR)**

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

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

Después de la última inyección, se controló un punto temporal a las 24 horas. Los animales estaban controlados para una semana adicional sin tratamiento con el fin de supervisar la retirada del compuesto. Los animales eran tratados una vez al día durante un período de dos semanas por sonda naso-gástrica con una aguja especial adaptada para sonda naso-gástrica a 5 ml/kg. Antes de utilizar los animales, fueron aclimatados durante dos días y además entrenados durante una semana. La presión arterial fue medida al despertar las ratas por pletismografía de manguito en el rabo (Codas6, Kent). Los animales estaban incluidos en grupos después del entrenamiento durante varios días y si la variabilidad SBP era  $\leq$  40 mm Hg, es decir mediciones  $\pm$ 20 mm Hg. Las mediciones iniciales fueron realizadas al menos dos días antes del experimento. Antes del comienzo del experimento, los animales fueron aleatoriamente seleccionados para constituir grupos homogéneos.

#### **Ejemplo 21: Lesión pulmonar inducida mediante Bleomicina en ratones**

Con el fin de producir una lesión pulmonar que es comparable con aquellas en trastorno o enfermedad respiratoria tal como fibrosis pulmonar idiopática, los animales reciben por vía endotraqueal una única dosis subletal de bleomicina (BLM) (0,0125 UI por ratón disueltos en 40  $\mu$ l de NaCl al 0,9%). Animales de control se someten al mismo protocolo, pero recibieron el mismo volumen de solución salina intratraqueal en lugar de BLM. La instilación traqueal se lleva a cabo en anestesia por ketamina (80 mg/kg de peso corporal, i.p.) y xilazina (20 mg/kg de peso corporal, i.p.).

5 semanas después de BLM o solución salina endotraqueal, los animales son sacrificados mediante una inyección letal de pentobarbital sódico seguida por exanguinación de la aorta abdominal. Los pulmones se pesan y se procesan por separado para estudios bioquímicos (n=10 pulmones por grupo) e histológicos (n=5 por grupo) tal como se indica a continuación. Los animales se dividen aleatoriamente en cuatro grupos: control-solución salina (n=8) y control+BLM (n=15); dosis del compuesto 1 + BLM (n=15) y dosis del compuesto 2 + BLM (N=15). Vehículos o compuestos de tratamiento se administran durante 5 semanas.

Los ratones se tratan mediante administración oral diaria del compuesto de acuerdo con la invención o solución salina/control comenzando el día 0 durante cinco semanas en el modelo preventivo y comenzando el día 10 hasta cinco semanas para el modelo curativo. La acumulación en todo el pulmón de colágeno soluble en ácido es analizada mediante ensayo de Sircol.

##### *Modelo preventivo*

Se siguió a grandes rasgos el protocolo anterior. A día 0, los animales recibieron una inyección intratraqueal de 0,0125 UI de bleomicina (20  $\mu$ l) para producir lesiones pulmonares. Al grupo de tratamiento preventivo se le administró por vía oral un compuesto de la invención una vez al día durante cinco semanas comenzando también el día 0. Los animales se dividen aleatoriamente en cuatro grupos: control-solución salina (n=11); control+BLM (n=12); El compuesto 3 de la invención por vía oral 40 mg/kg+ BLM (n=12) y Pirfenidona (AQCHEM, ref P1002) (agente antifibrótico conocido por su actividad en múltiples afecciones fibróticas, incluyendo las de pulmón, riñón e hígado) a 100 mg/kg por vía oral + BLM (n=12). 35 después de BLM o solución salina endotraqueal, los animales son

sacrificados y los pulmones se procesan tal como se ha indicado anteriormente para la cuantificación del depósito de colágeno e inflamación pulmonar mediante ensayo SIRCOL (TebuBio, ref S1000). El compuesto 3 a una dosis de 40 mg/kg fue capaz de inhibir el depósito de colágeno del 46% en comparación con control de bleomicina a un grado comparable a Pirfenidona a 100 mg/kg (45%).

5

#### *Modelo curativo*

Se siguió a grandes rasgos el protocolo anterior. A día 0, los animales recibieron una inyección intratraqueal de 0,0125 UI de bleomicina (40  $\mu$ l) para producir lesiones pulmonares. Al grupo de tratamiento curativo se le administró por vía oral un compuesto de la invención una vez al día durante 3,5 semanas comenzando el día 10 hasta el día 35. Los animales se dividen aleatoriamente en seis grupos: control-solución salina (n=8); 2 grupos de control+BLM (n=13); El compuesto 3 de la invención por vía oral 40 mg/kg+ BLM (n=13); compuesto 3 de la invención por vía oral 10 mg/kg+ BLM (n=13) y Pirfenidona (AQCHEM, ref P1002) a 100 mg/kg por vía oral + BLM (n=13). Un grupo de control de bleomicina se detuvo a día 10, los animales fueron sacrificados y se midieron los niveles de colágeno. Para los otros grupos, 35 después de BLM o solución salina endotraqueal, los animales son sacrificados y los pulmones se procesan tal como se ha indicado anteriormente para la cuantificación del depósito de colágeno e inflamación pulmonar. El compuesto 3 a dosis de 40 mg/kg and 10 mg/kg fue capaz de inhibir el depósito de colágeno del 52% y el 64%, respectivamente, en comparación con control de bleomicina a un grado mucho mayor que Pirfenidona a 100 mg/kg (12%).

20

Por lo tanto, esos resultados apoyan fuertemente el efecto preventivo y curativo de los compuestos de la invención en trastorno o enfermedad respiratoria tal como fibrosis pulmonar.

#### **Ejemplo 22: Modelos animales de cáncer**

25

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

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

30

Se inyectan hembras de C57BL6/J de 7 a 10 semanas de edad por vía subcutánea con 400  $\mu$ l de factor de crecimiento Matrigel reducido y complementado con 500 ng/ml de factor angiogénico (b-FGF o VFCE). Una semana después del injerto, los ratones son escaneados utilizando MicroCT (Skyscan). Los ratones son inyectados retro-orbitalmente con un trazador (400  $\mu$ l liposomas yodados) para visualizar la densidad del vaso. Las imágenes escaneadas son entonces reconstituidas con el programa Recon y la densidad de color gris en el tapón es contada en toda la vista del tapón. 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 se expresan en densidad gris, que se correlaciona a la densidad del vaso. Los tapones de Matrigel también están congelados y teñidos para CD31 con el fin de visualizar los vasos.

40

#### **Ensayo de crecimiento tumoral**

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

50

#### **Ejemplo 23: Efecto sobre fibroblastos de pulmón humano (IMR-90).**

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

55

#### *Expresión de la proteína $\alpha$ -SMA*

La actividad de los compuestos de la invención se investiga a través de su efecto sobre la diferenciación inducida por TGF $\beta$  de fibroblastos de pulmón humano a miofibroblastos mediante cuantificación de la expresión de la proteína  $\alpha$ -SMA en células IMR-90.

60

Se cultivaron células IMR-90 (ATCC (LGC), ref ATCC-CCL-186) en Medio mínimo esencial de Eagle (EMEM) suplementado con suero fetal de ternero al 10% (FCS) a 37°C en aire con CO<sub>2</sub> al 5 %. Las células que alcanzaron un 75-80% de confluencia se sometieron a un pase usando una mezcla de tripsina-EDTA. Las células se sembraron en placas de 6 pocillos a una densidad de 200.000 células por pocillo y se cultivaron durante 24 h en EMEM suplementado con FCS al 10%. Las células se sometieron a carencia de nutrientes a continuación sustituyendo el

65



medio con EMEM sin FCS. Después de 24 h, las células se trataron con un compuesto de acuerdo con la invención (0,1, 1 y 10  $\mu$ M). Después de 1 h, las células se expusieron a TGF $\beta$  (2,5 ng/ml) durante 48 h. Las soluciones madre del compuesto y de TGF $\beta$  se prepararon en EMEM. La concentración de DMSO en los medios de cultivo fue del 1% final. Los controles se trataron con vehículo (DMSO). El día de la recogida, las células se lavaron con PBS enfriada con hielo y se desprendieron con un raspador celular en 1,1 ml of PBS suplementado con inhibidores de proteasa (Complete, Roche). Las células se centrifugaron a 10.000 x g durante 10 min a 4°C. Los sedimentos celulares se homogeneizaron en 65  $\mu$ l de tampón de lisis RIPA (Sigma) (NaCl 150 mM, 1,0% de IGEPAL® CA-630, 0,5% de desoxicolato sódico, 0,1% de SDS, Tris 50 mM, pH 8,0) suplementado con inhibidores de proteasa (Complete, Mini Protease Inhibitor Cocktail Tablets, Roche ref 11836153001, lista de inhibidores de proteasa disponible a petición al proveedor) y se sonicaron brevemente. Los lisados se congelaron y se mantuvieron a -80°C hasta el análisis. Las proteínas en solución se midieron mediante ensayo Bradford (Sigma, ref B6919) y se diluyeron a una concentración final de 0,25  $\mu$ g/ $\mu$ l en una mezcla de tampón RIPA y tampón de carga (Tris-base 0,31 M, glicerol al 10%, SDS al 2%,  $\beta$ -mercaptoetanol al 5%, azul bromofenol al 0,002%). Las muestras se calentaron a 95°C durante 5 min y las proteínas se separaron usando geles de Bis-Tris al 12% NuPage y tampón de migración MOPS (MOPS 50 mM, Tris 50 mM, dodecil sulfato sódico 3,5 mM, EDTA 0,8 mM) a un voltaje constante (200 V, 60 min). Las proteínas se transfirieron durante 75 min a voltaje constante (35 V) sobre membranas de nitrocelulosa rehidratadas en condiciones húmedas usando tampón Transfer (Invitrogen). Las membranas se bloquearon con un 5% de leche deshidratada desnatada en PBS-Tween (0,05% de Tween). Después del bloqueo, las membranas se incubaron durante una noche con anticuerpo primario (anti- $\alpha$ -SMA) diluido en leche deshidratada al 3% y PBS-T. Anticuerpo anti- $\alpha$ -SMA (RnDsystem, MAB1420) se diluyó 1:3000. Las membranas se aclararon a continuación con PBS y se incubaron 1h con anticuerpo primario GAPDH (SantaCruz, sc47724) diluido a 1/3.000 en leche deshidratada al 3% y PBS-T, para demostrar igual carga de proteínas en cada carril. Las membranas se lavaron a continuación con PBS-T y se sondearon con IgG de cabra anti-ratón conjugado a peroxidasa de rábano picante (1:4.000). Se realizó un tercer lavado y se desarrollaron transferencias mediante quimioluminiscencia (ECL; Amersham Biosciences, Buckinghamshire, Reino Unidos). Los autorradiogramas se escanearon con un escáner de imágenes y se procesaron mediante análisis de imágenes usando el programa NIH de dominio público (<http://rsbweb.nih.gov/ij/>; Vittal, 2007, JPET; 321: 35-44). Se adquirieron datos en unidades densitométricas arbitrarias y se transformaron en porcentajes de los niveles densitométricos obtenidos a partir de escaneos de muestras de control visualizados en las mismas transferencias. La intensidad de  $\alpha$ -SMA se correlacionó contra la intensidad de GAPDH. Los datos se expresaron como la media  $\pm$  SEM y se realizó comparación estadística entre 2 grupos con la prueba de la t de Student.

#### *Expresión de la proteína HSP-47*

La actividad de los compuestos de la invención se investiga a partir de su efecto sobre la diferenciación inducida por TGF $\beta$  de fibroblastos de pulmón humano a miofibroblastos mediante cuantificación de la expresión de la proteína HSP-47 en células IMR-90.

Las células IMR-90 se cultivaron, se sembraron, se sometieron a carencia de nutrientes y se trataron con un compuesto de acuerdo con la invención tal como se ha indicado anteriormente.

El día de la recogida, las células se procesaron tal como se ha indicado anteriormente. Después del bloqueo, las membranas se incubaron durante una noche tal como se ha descrito anteriormente. Anticuerpo anti-Hsp47 (Abeam, abl3510) se diluyó 1:3000. Las membranas se aclararon a continuación tal como se ha descrito anteriormente. Los autorradiogramas se analizaron tal como se ha descrito anteriormente. La intensidad de Hsp47 se correlacionó contra la intensidad de GAPDH.

El compuesto 3 fue capaz de inhibir biomarcadores de diferenciación de miofibroblastos humanos ( $\alpha$ -SMA) y acumulación en la matriz extracelular (HSP47) en un intervalo de concentración de 0,1-20  $\mu$ M (del 21 al 51% y del 89 al 77%, respectivamente). Por lo tanto, esos resultados apoyan fuertemente el efecto del compuesto 3 de la invención en un trastorno o enfermedad que implica mecanismos de fibrosis tal como fibrosis pulmonar.

#### *Niveles de ARNm de Col3a*

La actividad de compuestos de la invención se investiga a partir de su efecto sobre la diferenciación inducida por TGF $\beta$  de fibroblastos de pulmón humano a miofibroblastos mediante cuantificación de los niveles de ARNm de Col3a en células IMR-90.

Las células IMR-90 se cultivaron tal como se ha indicado anteriormente. El medio se cambió cada tres días. Las células que alcanzaban un 75-80% de confluencia se sometieron a un pase usando una mezcla de tripsina-EDTA. Solamente se usaron células IMR-90 del pase número ocho o menos para prevenir diferenciación espontánea.

Para el aislamiento del ARN, las células IMR-90 se sembraron sobre placas de 6 pocillos a 200.000 células/pocillo y se cultivaron en medio EMEM completo durante 24h. El día siguiente se detuvo el crecimiento de las células retirando el FBS del medio. Las células se expusieron a un compuesto de acuerdo con la invención a una

concentración final de 0,1 y 20  $\mu$ M una hora antes del tratamiento con TGF $\beta$ . Hasta alcanzar la diferenciación a miofibroblasto, las células IMR-90 se incubaron durante 24 h con TGF $\beta$  a una concentración de 2,5 ng/ml. las soluciones madre de compuesto y TGF $\beta$  se prepararon como anteriormente. La concentración de DMSO y los controles fueron como anteriormente.

5 El ARN total se aisló usando el kit RNeasy Mini (Qiagen, ref 74104) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen, el lisado celular se homogeneizó usando una aguja de calibre 20 en presencia de tampón de lisis RLT proporcionado por el kit RNeasy Mini y se transfirió a una columna QIAshredder (Qiagen, ref 79654) para completar la homogeneización. A continuación, se añadió etanol al lisado, creando condiciones que promuevan la unión selectiva de ARN a la membrana RNeasy. La muestra se aplica a continuación a la columna de centrifugado RNeasy. El ARN total se une a la membrana. Al ADN genómico residual se retiró incubando la muestra de ARN con 30 unidades de DNase (Qiagen, ref 79254) durante 15 min a temperatura ambiente. Los contaminantes se retiraron lavando de forma eficiente mediante etapas de lavado con tampón de lavado proporcionado por el kit RNeasy Mini. Las muestras de ARN se diluyeron a 100 ng/ $\mu$ l en agua DEPC. La transcripción inversa a ADNc se realizó usando 5000 ng de ARN total usando transcriptasa inversa PrimerScript (Takara, ref DRR027sp) de acuerdo con el protocolo del fabricante. La expresión de COL3a se analizó mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Las amplificaciones se realizaron en un volumen de reacción final de 10  $\mu$ l que contenía 2X tampón SYBR Green I Master Mix (Applied Biosystems, ref 4309155), 0,3 mM de cada cebador específico, la plantilla de ADNc (500 ng ARN total) y H<sub>2</sub>O (calidad de PCR estéril).

20 Los cebadores se diseñaron usando el software Primer Express<sup>®</sup> 2.0 (Applied Biosystems) y fueron sintetizados por Invitrogen. Los cebadores de PCR para COL3a humano fueron:

25 - Cebador directo de Col3a: 5' TTA AAG GAA AGA CAC TCC GAT CAG AGA TGA - 3'- cebador inverso de Col3a: 5' AAT GTT TCC GGA GTA GGG GAG TCT TTT T 3' Las reacciones de PCR se ejecutaron en un sistema de detección ABI prism<sup>®</sup> 7900 Ht (Applied Biosystems). El programa de amplificación incluía la etapa de desnaturalización inicial a 95°C durante 10 min y 45 ciclos de desnaturalización a 95°C durante 15 s, hibridación a 60°C durante 1 min, y extensión a 72°C durante 1 min. La velocidad de transición de temperatura fue de 20°C/s. La fluorescencia se midió al final de cada ciclo. Después de la amplificación, se adquirieron curvas de fusión para determinar la especificidad de la PCR. Este análisis se realizó por triplicado en muestras de ARN de cada afección.

35 Los niveles de transcrito obtenidos para COL3a se normalizaron respecto a niveles de transcrito para la subunidad alfa del complejo de factor-1 de elongación (EEF1A), beta glucuronidasa (GUSB) y beta microtubulina usando el software the geNorm (Vandesompele y col., 2002, Genome Biol., Jun 18; 3(7)).

Los datos se transformaron en incremento de veces en comparación con los niveles de transcrito obtenidos a partir de muestras de control. Los datos se expresaron como la media  $\pm$  SEM y se realizó comparación estadística entre 2 grupos con la prueba de la t de Student.

40 *Niveles de ARNm de PLOD2*

45 La actividad de compuestos de la invención se investiga a partir de su efecto sobre la diferenciación inducida por TGF $\beta$  de fibroblastos de pulmón humano a miofibroblastos mediante cuantificación de los niveles de ARNm de PLOD2 en células IMR-90.

50 Las células IMR-90 se cultivaron tal como se ha indicado anteriormente. El medio se cambió cada tres días. Las células que alcanzaban un 75-80% de confluencia se sometieron a un pase usando una mezcla de tripsina-EDTA. Solamente se usaron células IMR-90 de un número de pase de ocho o menos para prevenir diferenciación espontánea.

Para el aislamiento del ARN y la transcripción inversa a ADNc, se siguieron los mismos protocolos que anteriormente. La expresión de PLOD2 se analizó como para COL3a.

55 Los cebadores de PCR para PLOD2 humana fueron:

- Cebador directo de PLOD2: 5' TGG CTA CTT CTC GCT CTG CT 3'
- Cebador inverso de PLOD2: 5' TTC CTG TTG TGC CAA AAT AAT AGT G 3'

60 Los datos se analizaron tal como se expuso anteriormente.

65 El compuesto 3 fue capaz de inhibir biomarcadores de acumulación de colágeno (Coll3a) y enzima de reticulación de fibras de colágeno (PLOD2) en un intervalo de concentración de 0,1-20  $\mu$ M (del 0 al 57% y del 1% al 36%, respectivamente). El compuesto 3 inhibía el incremento inducido por TGF $\beta$  de los niveles e ARNm de Col3a y PLOD2 en células de fibroblasto de pulmón (IMR-90). Estos datos indican que el compuesto 3 puede inhibir la

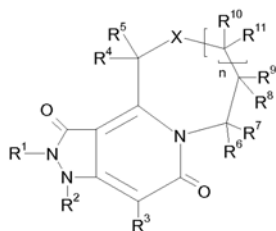
diferenciación inducida por TGF $\beta$  de fibroblastos a miofibroblastos y la posterior sobreproducción de colágeno.

Por lo tanto, esos resultados apoyan fuertemente el efecto terapéutico de compuestos de la invención en trastorno o enfermedad respiratoria, tal como fibrosis pulmonar.

5

**REIVINDICACIONES**

1. Un derivado de pirazolindiona de acuerdo con la fórmula (I):

**(I)**

- 5
- R<sup>1</sup>** se selecciona entre H; alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; alcoxilquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; aminoalquilo opcionalmente sustituido; acilo
- 10 opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo opcionalmente sustituido; arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo opcionalmente sustituido; arilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroarilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido; cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido y heterocicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **R<sup>5</sup>**, **R<sup>6</sup>**, **R<sup>7</sup>** y **R<sup>8</sup>** son H; **R<sup>10</sup>** se selecciona entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; **R<sup>9</sup>** y **R<sup>11</sup>** se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; **R<sup>12</sup>** se selecciona entre H; -Z-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -CHR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido; acilo opcionalmente sustituido; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; alcoxilquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; aminoalquilo opcionalmente sustituido; acilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo opcionalmente sustituido; arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo opcionalmente sustituido; arilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroarilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido; cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido y heterocicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; **R<sup>13</sup>**, **R<sup>14</sup>**, **R<sup>17</sup>** y **R<sup>18</sup>** se seleccionan independientemente entre H; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo opcionalmente sustituido; arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo opcionalmente sustituido; arilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido; cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido y heterocicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; **X** se selecciona entre O, NR<sup>12</sup>, S, S=O y S(O)<sub>2</sub>; **Z** se selecciona entre C(O); C(S) y SO<sub>2</sub>; n es un número entero seleccionado entre 0 y 1; así como sales farmacéuticamente aceptables, en donde el término "sustituido" se refiere a grupos sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionado entre el grupo que consiste en "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" "heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo," "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo," "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo," "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>," "amino," "aminosulfonilo," "amonio," "acilamino," "aminocarbonilo," "arilo," "heteroarilo," "sulfonilo," "sulfonilo," "alcoxi," "alcoxicarbonilo," "carbamato," "sulfanilo," "halógeno," trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto y nitro, en donde "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados y "heteroarilo" se refiere a un heteroaromático monocíclico, o un grupo heteroaromático con anillo fusionado bicíclico o tricíclico; "alcoxi" se refiere al grupo -O-R donde R se selecciona entre "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilo," "heteroarilo," "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>"; "heteroalquilo" se refiere a un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, preferentemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde al menos un carbono ha sido sustituido por un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, incluyendo 2-metoxietilo; "amino" se refiere al grupo -NRR' donde R y R' son independientemente H, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilo," "heteroarilo," "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo," "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo," "cicloalquilo," o "heterocicloalquilo," y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros; "amonio" se refiere a un grupo -N+RR'R" cargado positivamente donde R, R' y R" son independientemente "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo," "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo," "cicloalquilo," o "heterocicloalquilo," y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros;
- 55

"sulfino" se refiere a un grupo "-S(O)-R" en donde R se selecciona entre "alquilo," "alquilo" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF<sub>3</sub>, "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>," "heterocicloalquilo," "arilo," "heteroarilo," "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>," "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>," "arilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "heteroarilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "arilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "heteroarilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>," o "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>";

"sulfonio" se refiere a un grupo "-SO<sub>2</sub>-R" en donde R se selecciona entre "arilo," "heteroarilo," "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>," "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>," "heterocicloalquilo," "arilo," "heteroarilo," "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>," "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>," "arilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "heteroarilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "arilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "heteroarilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>," o "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" y "sulfano" se refiere a grupos -S-R donde R incluye H, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>," "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -S-CF<sub>3</sub>, "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>," "heterocicloalquilo," "arilo," "heteroarilo," "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>," "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>," "arilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "heteroarilalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "arilalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>," "alquino heteroarilo," "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>," o "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

2. Un derivado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> se selecciona entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, X y n son tal como se definen en la reivindicación anterior.

3. Un derivado de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde X es NR<sup>12</sup>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, y n son tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

4. Un derivado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X es NH; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, y n son tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

5. Un derivado de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde X es O; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, y n son tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

6. Un derivado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>12</sup> se selecciona entre arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, X y n son tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

7. Un derivado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>12</sup> es alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, X y n son tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

8. Un derivado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son H; R<sup>1</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, X y n son tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

9. Un derivado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado entre el siguiente grupo:

2-(2-clorofenil)-10-(piridin-2-ilmetil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;

10-bencil-2-(2-metoxifenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;

10-bencil-2-(2-clorofenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;

10-(2-clorobencil)-2-(2-clorofenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;

2-(2-clorofenil)-10-(3-metoxibencil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;

10-(3-clorobencil)-2-(2-clorofenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;

2-(2-clorofenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;

2-(2-clorofenil)-1,5-dioxo-2,3,5,8,9,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-10(7H)-carboxilato de terc-butilo;

10-(4-clorobencil)-2-(2-clorofenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;

2-(2-clorofenil)-10-(2-metoxibencil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;

2-(2-clorofenil)-10-(4-metoxibencil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;

2-(2-clorofenil)-10-(furan-3-ilmetil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;

9-bencil-2-(2-clorofenil)-2,3,7,8,9,10-hexahidropirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a]pirazin-1,5-diona;

2-(2-clorofenil)-2,3,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[2,1-c][1,4]oxazin-1,5 (10H)-diona;

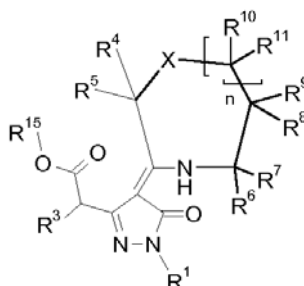
2-(2-metoxifenil)-10-(piridin-2-ilmetil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;  
 10-(3-metoxibencil)-2-(2-metoxifenil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona;  
 2-(2-clorofenil)-10-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona; y  
 2-(2-clorofenil)-10-(piridin-3-ilmetil)-2,3,8,9,10,11-hexahidro-1H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,5(7H)-diona.

10. Una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un derivado del acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso como un medicamento.

12. Un derivado de pirazolidiona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos óseos, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades del riñón, trastornos de la reproducción, enfermedades que afectan al ojo y/o al cristalino y/o afecciones que afectan el oído interno, trastornos inflamatorios, enfermedades del hígado, dolor, cánceres, trastornos alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico y anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal, angiogénesis, afecciones dependientes de la angiogénesis y otras enfermedades y/o trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

13. Un intermedio de fórmula (II):

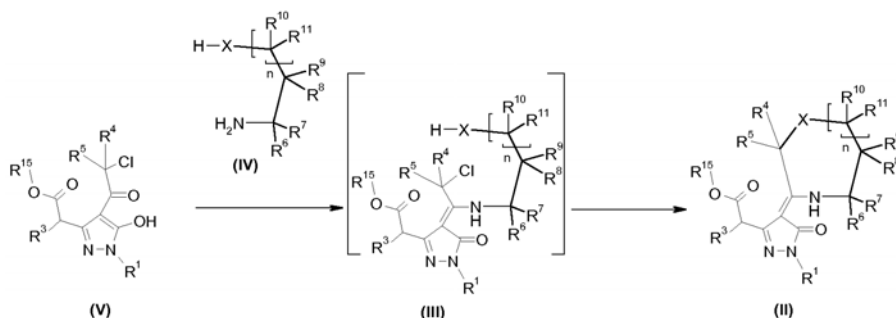


(II)

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, X y n son tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores; R<sup>15</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.

14. Un intermedio de acuerdo con la reivindicación 13, seleccionado entre el grupo que consiste en: [(4Z)-4-(4-bencil-1,4-diazepan-2-iliden)-1-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato de metilo; y [(4Z)-4-(4-bencil-1,4-diazepan-2-iliden)-1-(2-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]acetato de metilo.

15. Un proceso para la preparación de un intermedio de acuerdo con la fórmula (II), que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con una amina de fórmula (IV):



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, X y n son tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.