



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0919328-6 B1



(22) Data do Depósito: 22/09/2009

(45) Data de Concessão: 24/11/2020

(54) Título: DERIVADOS DE PYRAZOLO PIRIDINA COMO INIBIDORES DE NADPH OXIDASE

(51) Int.Cl.: A61K 31/437; C07D 471/04; A61P 3/00.

(30) Prioridade Unionista: 23/09/2008 EP 08164853.7.

(73) Titular(es): GENKYOTEX SUISSE SA.

(72) Inventor(es): PATRICK PAGE; MIKE ORCHARD; BENOIT LALEU; FRANCESCA GAGGINI.

(86) Pedido PCT: PCT IB2009054150 de 22/09/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/035219 de 01/04/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 23/03/2011

(57) Resumo: DERIVADOS DE PIRAZOLO PIRIDINA COMO INIBIDORES DE NADPH OXIDASE. A presente invenção se refere a derivados de pirazolo piridina da Fórmula (I), às suas composições farmacêuticas e aos seus usos para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças e condições relacionadas à Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidase (NADPH Oxidase)

RELATÓRIO DESCRITIVO

Pedido de Patente de Invenção para “DERIVADOS DE PYRAZOLO PIRIDINA COMO INIBIDORES DE NADPH OXIDASE”

Campo de invenção

[001] A presente invenção refere-se a derivados de pirazolo piridina de Fórmula (I), composição farmacêutica dos mesmos e ao seu uso para a preparação de um medicamento para o tratamento e / ou profilaxia de doenças cardiovasculares, distúrbios respiratórios, distúrbios que afetam o metabolismo, pele e / ou doenças ósseas, doenças neurodegenerativas, doenças renais, distúrbios da reprodução, distúrbios inflamatórios e cânceres. Especificamente, a presente invenção está relacionada com derivados de pirazolo-piridina úteis para a preparação de uma formulação farmacêutica para a modulação, nomeadamente a inibição da atividade ou função da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH Oxidase).

Antecedentes da Invenção

[002] As NADPH oxidases (NOX) são proteínas que transferem elétrons através de membranas biológicas. Em geral, o receptor de elétrons é o oxigênio e o produto da reação de transferência de elétrons é um superóxido. A função biológica das enzimas NOX é portanto a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS – *Reactive Oxygen Species*) a partir de oxigênio. As espécies reativas de oxigênio são pequenas moléculas derivadas de oxigênio, incluindo radicais de oxigênio (ânion superóxido [$\bullet\text{O}_2^-$], hidroxila [$\text{HO}\bullet$], peroxila [$\text{ROO}\bullet$], alcóxila [$\text{RO}\bullet$], e hidroperoxila [$\text{HOO}\bullet$]) e certos elementos que não são radicais e que são agentes oxidantes e/ou facilmente convertidos em radicais. Os agentes oxidantes que contêm nitrogênio, tais como o óxido nítrico, são também chamados espécies

reativas de nitrogênio (RNS). A geração de ROS é geralmente uma série de reações que começa com a produção de um superóxido. O superóxido rapidamente se dismuta em peróxido de hidrogênio, seja espontaneamente, particularmente em baixos pHs, seja catalisado por superóxido dismutase. Outros elementos na série de geração de ROS incluem a reação de um superóxido com óxido nítrico para formar peroxinitrito, a formação catalisada por peroxidase de ácido hipocloroso a partir de peróxido de hidrogênio, e a reação de Fenton catalisada com ferro que leva à geração do radical hidroxila.

[003] As ROS interagem avidamente com um grande número de moléculas, inclusive pequenas moléculas inorgânicas, assim como DNA, proteínas, lipídios, carboidratos e ácidos nucleicos. Esta reação inicial pode gerar um segundo radical, desse modo multiplicando os danos potenciais. As ROS estão envolvidas não apenas no dano celular e na morte de patógenos, mas também em um grande número de processos de regulação reversíveis em praticamente todas as células e tecidos. Contudo, apesar da importância das ROS na regulação de processos fisiológicos fundamentais, a produção de ROS pode também destruir ou alterar irreversivelmente a função da molécula alvo. Consequentemente, as ROS têm sido cada vez mais identificadas como importantes contribuintes a danos em organismos biológicos, referidos como “estresse oxidativo”.

[004] Durante a inflamação, a NADPH oxidase é uma das fontes mais importantes de produção de ROS em células vasculares sob condições inflamatórias (Thabut et al., 2002, J. Biol. Chem., 277: 22814-22821).

[005] No pulmão, os tecidos são constantemente expostos a oxidantes que são gerados endogenamente por reações metabólicas (por exemplo, por respiração mitocondrial ou ativação de células inflamatórias recrutadas) ou exogenamente no ar (por exemplo, fumaça de cigarro ou poluentes do ar). Além disso, os pulmões são constantemente expostos a altas tensões de

oxigênio em comparação com outros tecidos, têm uma área de superfície considerável e suprimento de sangue e são particularmente suscetíveis a lesões mediadas por ROS (Brigham, 1986, *Chest*, 89 (6): 859-863). A geração de ROS dependente de NADPH oxidase foi descrita em células endoteliais pulmonares e células musculares lisas. Acredita-se que a ativação da NADPH oxidase em resposta a estímulos esteja envolvida no desenvolvimento de distúrbios respiratórios, como hipertensão pulmonar e aumento da vasoconstrição pulmonar (Djordjevic et al., 2005, *Arterioscler. Thromb. Vaso. Biol*, 25, 519-525; Liua et al., 2004, *Am. J. Physiol. Lung, Cell. Mol. Physiol.*, 287: L111-118). Além disso, a fibrose pulmonar foi caracterizada por inflamação pulmonar e geração excessiva de ROS.

[006] Os osteoclastos, que são células semelhantes a macrófagos que desempenham um papel crucial na renovação óssea (por exemplo, reabsorção óssea), geram ROS através de mecanismos dependentes de NADPH oxidase (Yang et al, 2002, *J. Cell. Chem.* 84, 645-654).

[007] O diabetes é conhecido por aumentar o estresse oxidativo (por exemplo, aumento da geração de ROS por auto-oxidação da glicose) tanto em humanos quanto em animais, e o aumento do estresse oxidativo desempenha um papel importante no desenvolvimento de complicações diabéticas. Foi demonstrado que a localização aumentada do peróxido e a disfunção das células endoteliais na retina central de ratos diabéticos coincidem com as áreas de atividade da NADPH oxidase nas células endoteliais da retina (Ellis et al, 2000, *Free Rad. Biol. Med.*, 28:91 - 101). Além disso, foi sugerido que controlar o estresse oxidativo (ROS) em mitocôndrias e / ou inflamação pode ser uma abordagem benéfica para o tratamento de diabetes (Pillarisetti et al., 2004, *Expert Opin. Ther. Targets*, 8 (5): 401 -408).

[008] As ROS também estão fortemente implicadas na patogênese da aterosclerose, proliferação celular, hipertensão e doenças cardiovasculares de lesão por reperfusão em geral (Cai et al., 2003, Trends Pharmacol. Sci., 24: 471-478). Não apenas a produção de superóxido, por exemplo na parede arterial, é aumentada por todos os fatores de risco para aterosclerose, mas as ROS também induzem muitas respostas celulares "pró-aterogênicas" in vitro. Uma consequência importante da formação de ROS nas células vasculares é o consumo de óxido nítrico (NO). O NO inibe o desenvolvimento de doenças vasculares e a perda de NO é importante na patogênese das doenças cardiovasculares. O aumento na atividade da NADPH oxidase na parede vascular após lesão por balão foi relatado (Shi et al, 2001, Throm. Vase. Biol, 2001, 21, 739-745)

[009] Acredita-se que o estresse oxidativo ou os danos dos radicais livres também sejam os principais fatores causadores das doenças neurodegenerativas. Tais danos podem incluir anormalidades mitocondriais, desmielinização neuronal, apoptose, morte neuronal e desempenho cognitivo reduzido, potencialmente levando ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas progressivas (Nunomura et al, 2001, J. Neuropathol Exp. Neurol, 60: 759-767; Girouard, 2006, J. Appl Physiol. 100: 328-335).

[010] Além disso, a geração de ROS por espermatozóides foi demonstrada em um grande número de espécies e foi sugerida como sendo atribuída a uma NADPH oxidase dentro dos espermatozóides (Vernet et al, Biol. Reprod., 2001, 65: 1102-1113). Foi sugerido que a geração excessiva de ROS está implicada na patologia do esperma, incluindo infertilidade masculina e também em alguns distúrbios penianos e câncer de próstata.

[011] NADPH oxidases são enzimas de subunidades múltiplas compostas por um domínio b558 do citocromo ligado à membrana e três subunidades de proteínas citosólicas, p47phox, p67phox e uma pequena GTPase. Rac Sete isoformas de enzimas NOX foram identificadas

incluindo NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 e DUOX2 (Leto et al, 2006, Antioxid Redox Signal, 8 (9-10): 1549-61; Cheng et al, 2001, Gene, 16; 269 (1-2): 131-40).

[012] Assim, as ROS derivadas de NADPH contribuem para a patogênese de inúmeras doenças, especialmente doenças ou distúrbios cardiovasculares, distúrbio ou doença respiratória, doença ou distúrbio que afeta o metabolismo, distúrbios ósseos, doenças neurodegenerativas, doenças inflamatórias, distúrbio ou doença reprodutiva, dor, câncer e doença ou distúrbios do sistema gastrointestinal. Portanto, seria altamente desejável desenvolver novos agentes ativos com foco na cascata de sinalização de ROS, especialmente em NADPH oxidases (NOX).

Sumario da invenção

[013] A presente invenção é direcionada a novas moléculas úteis no tratamento e / ou profilaxia de Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato Oxidase (NADPH Oxidase) distúrbios relacionados, tais como doenças cardiovasculares, distúrbios respiratórios, distúrbios que afetam o metabolismo, doenças da pele e / ou ossos, doenças neurodegenerativas, doenças renais, distúrbios da reprodução, distúrbios inflamatórios, cânceres, distúrbios alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico e anafilático, doenças ou distúrbios do sistema gastrointestinal, angiogênese e condições dependentes da angiogênese. Notavelmente, a invenção está relacionada a novas moléculas úteis na inibição ou redução da produção de ROS em células.

[014] Um primeiro aspecto da invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a Fórmula (I), em que G₁, G₂, G₃, G₄ e G₅ são conforme definidos abaixo, bem como sais farmaceuticamente aceitáveis e seus derivados farmaceuticamente ativos.

[015] Um segundo aspecto da invenção se refere a um derivado de pirazolo piridina de acordo com a Fórmula (I), em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 e G_5 são conforme definidos abaixo, bem como seus sais farmaceuticamente aceitáveis e seu derivado farmaceuticamente ativo para uso como um medicamento.

[016] Um terceiro aspecto da invenção refere-se a uma composição farmacêutica contendo pelo menos um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção, bem como sais farmaceuticamente aceitáveis e seus derivados farmaceuticamente ativos e um carreador, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[017] Um quarto aspecto da invenção reside na utilização de um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção, bem como seus sais farmaceuticamente aceitáveis e seus derivados farmaceuticamente ativos para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento ou profilaxia de uma doença ou condição selecionada de cardiovascular distúrbios, distúrbios respiratórios, distúrbios do metabolismo, distúrbios da pele, distúrbios ósseos, neuroinflamatórios e / ou neurodegenerativos, doenças renais, distúrbios da reprodução, doenças que afetam o olho e / ou o cristalino e / ou condições que afetam o ouvido interno, distúrbios inflamatórios, fígado doenças, dor, câncer, distúrbios alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico e anafilático, doenças ou distúrbios do sistema gastrointestinal, angiogênese e dependente da angiogênese e / ou outras doenças e distúrbios associados com Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH Oxidase).

[018] Um quinto aspecto da invenção refere-se a um método para tratar um paciente que sofre de uma doença ou condição selecionada a partir de distúrbios cardiovasculares, distúrbios respiratórios, distúrbios do metabolismo, distúrbios da pele, distúrbios ósseos, distúrbios neuroinflamatórios e / ou neurodegenerativos, doenças renais, distúrbios da

reprodução, doenças que afetam o olho e / ou o cristalino e / ou condições que afetam o ouvido interno, distúrbios inflamatórios, doenças hepáticas, dor, câncer, distúrbios alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico e anafilático, doenças ou distúrbios do sistema gastrointestinal, angiogênese e dependente da angiogênese e outras doenças e / ou distúrbios associados com Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH Oxidase). O método compreende a administração de um derivado de pirazolo piridina de acordo com a Fórmula (I), em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 e G_5 são conforme definidos abaixo, bem como sais farmaceuticamente aceitáveis e seus derivados farmaceuticamente ativos em um paciente em necessidade dos mesmos.

[019] Um sexto aspecto da invenção refere-se a um derivado de pirazolo piridina de acordo com a Fórmula (I), em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 e G_5 são conforme definidos abaixo, bem como sais farmaceuticamente aceitáveis e seus derivados farmaceuticamente ativos, para o tratamento de uma doença ou condição selecionada a partir de distúrbios cardiovasculares, distúrbios respiratórios, distúrbios do metabolismo, distúrbios da pele, distúrbios ósseos, neuroinflamatórios e / ou neurodegenerativos distúrbios, doenças renais, distúrbios de reprodução, doenças que afetam o olho e / ou o cristalino e / ou condições que afetam o ouvido interno, distúrbios inflamatórios, doenças hepáticas, dor, câncer, distúrbios alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico e anafilático, doenças ou distúrbios do sistema gastrointestinal, angiogênese e dependente da angiogênese e outras doenças e / ou distúrbios associados com Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH Oxidase).

[020] Um sétimo aspecto da invenção se refere a um intermediário de Fórmula (VIII) em que G_2 , G_3 , G_4 , G_5 e R^8 são conforme definidos abaixo.

[021] Um oitavo aspecto da invenção se refere a um intermediário de Fórmula (XII) em que G_2 , G_5 e R são conforme definidos abaixo.

[022] Um nono aspecto de acordo com a invenção refere-se a um intermediário de Fórmula (XIII) em que G_2 , G_4 , G_5 e R^8 são como definidos abaixo.

[023] Um décimo aspecto de acordo com a invenção refere-se a processos para a preparação de compostos intermediários de Fórmulas (VIII), (X), (XII) ou (XIII) de acordo com a invenção.

[024] Um décimo primeiro aspecto de acordo com a invenção refere-se a processos para a preparação de um composto de Fórmula (I) de acordo com a invenção.

[025] Outras características e vantagens da invenção serão evidentes a partir da seguinte descrição detalhada.

Descrição detalhada da invenção

[026] Os parágrafos a seguir fornecem definições das várias frações químicas que constituem os compostos de acordo com a invenção e se destinam a se aplicar uniformemente ao longo da especificação e reivindicações, a menos que uma definição expressa de outra forma forneça uma definição mais ampla.

[027] O termo "alquil" quando usado sozinho ou em combinação com outros termos, compreende um alquil C_1 - C_{20} de cadeia reta ou ramificada referente a grupos alcano monovalentes contendo 1 a 20 átomos de carbono. Esse termo é exemplificado por grupos como metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, s-butil, i-butil, t-butil, n-pentil, 1-etilpropil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 2,2-dimetilpropil, n-hexil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, n-heptil, 2-metilexil, 3-metilexil, 4-metilexil, 5-metilexil, n-heptil, n-octil, n-nonil, n-decil, tetraidrogeranil, n-dodecil, n-tridecil, n-tetradecil, n-pentadecil, n-hexadecil, n-octadecil, n-nonadecil, n-eicosanil, e outros. Preferivelmente, são incluídos alquil C_1 - C_9 , mais preferivelmente alquil C_1 - C_6 , especialmente alquil C_1 - C_4 , que, analogamente, se referem

respectivamente a grupos alquil monovalentes contendo 1 a 9 átomos de carbono, grupos alquil monovalentes contendo 1 a 6 átomos de carbono, e grupos alquil monovalentes contendo 1 a 4 átomos de carbono. Em particular, estão incluídos alquil C₁-C₆.

[028] O termo "alcenilo" quando utilizado sozinho ou em combinação com outros termos, compreende um alcenilo C₂-C₂₀ de cadeia reta ou ramificada. Este pode possuir qualquer número disponível de ligações duplas em quaisquer posições disponíveis, e a configuração da ligação dupla pode ser a configuração (E) ou a (Z). Esse termo é exemplificado por grupos como vinil, alil, isopropenil, 1-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 2-etil-1-butenil, 3-metil-2-butenil, 1-pentenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil, 4-metil-3-pentenil, 1-hexenil, 2-hexenil, 3-hexenil, 4-hexenil, 5-hexenil, 1-heptenil, 1-octenil, geranil, 1-decenil, 1-tetradecenil, 1-octadecenil, 9-octadecenil, 1-eicosenil, 3, 7, 11, 15-tetrametil-1-hexadecenil, e outros. Preferivelmente, são incluídos alcenilos C₂-C₈, mais preferivelmente alcenilos C₂-C₆. Dentre outros, são especialmente preferidos o vinil ou etenil (-CH=CH₂), n-2-propenil (alil, -CH₂CH=CH₂), isopropenil, 1-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-butenil, 2-butenil, 3-metil-2-butenil, e outros.

[029] O termo "alcino", quando utilizado isoladamente ou em combinação com outros termos, compreende um alcino C₂-C₂₀ de cadeia reta ou ramificada. Este pode possuir qualquer número disponível de ligações triplas em quaisquer posições disponíveis. Esse termo é exemplificado por grupos como grupos alcino que possam ter um número de carbonos de 2 a 20, e opcionalmente uma ligação dupla, tais como etinil (-C≡CH), 1-propinil, 2-propinil (propargil: -CH₂C≡CH), 2-butinil, 2-penteno-4-inil, e outros. Particularmente, são incluídos alcinos C₂-C₈, mais preferivelmente alcinos C₂-C₆ e outros. Preferivelmente, estão incluídos alcinos C₂-C₆ referentes a

grupos que tenham 2 a 6 átomos de carbono e pelo menos 1 ou 2 locais de insaturação de alcino.

[030] O termo "heteroalquilo" refere-se a C_1 - C_{12} -alquilo, de preferência C_1 - C_6 -alquilo, em que pelo menos um carbono foi substituído por um heteroátomo selecionado a partir de O, N ou S, incluindo 2-metoxietilo e semelhantes.

[031] O termo "aril" refere-se a um grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono tendo um único anel (por exemplo, fenil) ou múltiplos anéis condensados (por exemplo, indenil, naftil). Arilo inclui fenilo, naftilo, antrilo, fenantrenilo e semelhantes.

[032] O termo " C_1 - C_6 alquil-arilo" refere-se a grupos arilo possuindo um C_1 - C_6 substituinte alquilo, incluindo fenilo, metilo, fenilo de etilo e similares.

[033] O termo "arilo C_1 - C_6 alquilo" refere-se a C_1 - C_6 alquilo os grupos que possuem um substituinte arilo, incluindo 3-phenylpropanyl, benzilo e semelhantes.

[034] O termo "heteroarilo" refere-se a um heteroaromático monocíclico ou um grupo heteroaromático de anel fundido bicíclico ou tricíclico. Exemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluem piridil, pirrolil, pirimidinil, furil, tienil, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, pirazolil, pirazolil, 1, 2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, 1, 2, 3-oxadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1, 2,5-oxadiazolil, 1, 3,4-oxadiazolil, 1, 3,4-triazinil, 1,2,3-triazinil, benzofuril, [2, 3-dihidro] benzofuril, isobenzofuril, benzotienil, benzotriazolil, isobenzotienil, indolil, isoindolil, 3H-indolil, benzimidazolil, imidazo [1, 2-a] piridil, benzotiazolil, benzoxazolil, quinolazolinil, quinolazinil, quinolazinil, quinolazolinil, quinolazolinil, quinolazinil, quinolazolinil, quinolazolinil, quinolazinil, quinolazinil,

quinolazolinil, quinolazolinil. , naftiridinil, pirido [3,4-b] piridil, pirido [3,2-b] piridil, pirido [4,3-b] piridil, quinolil, isoquinolil, tetrazolil,

[035] O termo "C₁-C₆ alquil-heteroarilo" refere-se a grupos heteroarilo possuindo um C₁-C₆ substituinte alquilo, incluindo furil metilo e semelhantes.

[036] O termo "heteroarilo C₁-C₆ alquilo" refere-se a C₁-C₆ grupos alquilo possuindo um substituinte heteroarilo, incluindo furil metilo e semelhantes.

[037] O termo "C₂-C₆ alcenilo arilo" refere-se a um grupo arilo tendo um C₂-C₆ substituinte alcenilo, incluindo fenilo vinilo e semelhantes.

[038] O termo "aril C₂-C₆ alcenilo" refere-se a um C₂-C₆ grupos alcenilo possuindo um substituinte arilo, incluindo vinil fenilo e semelhantes.

[039] O termo "C₂-C₆ alcenilo heteroarilo" refere-se a grupos heteroarilo possuindo um grupo C₂-C₆ substituinte alcenilo, incluindo piridinil vinilo e semelhantes.

[040] O termo "heteroaril C₂-C₆ alcenilo" refere-se a C₁-C₆ grupos alcenilo possuindo um substituinte heteroarilo, incluindo vinil piridinilo e semelhantes.

[041] O termo "C₃-C₈-cicloalquil" refere-se a um grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono tendo um único anel (por exemplo, ciclohexil) ou múltiplos anéis condensados (por exemplo, norbornil).

[042] C₃-C₈-cicloalquilo inclui ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo e semelhantes.

[043] O termo "heterocicloalquil" refere-se a um grupo C₃-C₈-cicloalquil de acordo com a definição acima, em que até 3 átomos de carbono são substituídos por heteroátomos escolhidos a partir do grupo que consiste

em O, S, NR, R sendo definido como hidrogênio ou metil. Heterocicloalquil inclui pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tetra-hidrofuranil e semelhantes.

[044] O termo "C₁-C₆ alquilo C₃-C₈-cicloalquilo" refere-se a grupos C₃-C₈-cicloalquilo tendo de um C₁-C₆ substituinte alquilo, incluindo metilciclopentilo e semelhantes.

[045] O termo "C₃-C₈-cicloalquilo C₁-C₆ alquilo" refere-se a C₁-C₆ grupos alquilo que possuam um C₃-C₈-cicloalquilo substituinte, incluindo 3 -ciclopentil propilo e semelhantes.

[046] O termo "C₁-C₆ heterocicloalquilo alquilo" refere-se a grupos heterocicloalquilo possuindo um C₁-C₆ substituinte alquilo, incluindo 4-metilpiperidinilo e semelhantes.

[047] O termo "heterocicloalquilo C₁-C₆ alquilo" refere-se a C₁-C₆ grupos alquilo possuindo um substituinte heterocicloalquilo, incluindo metilo (1-metilpiperidin-4-il) e similares.

[048] O termo "carboxi" refere-se ao grupo -C (O) OH.

[049] O termo "carboxi C₁-C₆ alquilo" refere-se a C₁-C₆ grupos alquilo possuindo um substituinte carboxi, incluindo 2-carboxietilo e semelhantes.

[050] O termo "acil" refere-se ao grupo -C(O)R onde R inclui H, "alquil", de preferência "C₁-C₆ alquil", "aril", "heteroaril", "C₃-C₈-cicloalquil", "heterocicloalquil", "aril C₁-C₆ alquil", "heteroarilo C₁-C₆ alquilo", "C₃-C₈ cicloalquilo C₁-C₆ alquilo" ou "heterocicloalquilo C₁-C₆ alquilo", incluindo acetilo e semelhantes.

[051] O termo "acilo C₁-C₆ alquilo" para C₁-C₆ grupos alquilo possuindo um substituinte acilo, incluindo 2-acetiletilo e semelhantes.

[052] O termo "acilarilo" refere-se a grupos arilo possuindo um substituinte acilo, incluindo 2-acetilfenilo e semelhantes.

[053] O termo "aciloxi" refere-se ao grupo -OC (O) R onde R inclui H, "C₁-C₆ alquilo", "C₂ - C₆ alcenilo", "C₂ -C₆ alcinilo", "C₃ -C₈ -cicloalquil", "heterocicloalquil" " aril", "heteroaril" "arilo C₁-C₆ alquilo", "heteroarilo C₁-C₆ alquilo", "aril C₂ -C₆ alcenilo", "heteroaril C₂ -C₆ alcenilo", "aril C₂ -C₆ alcinilo", "heteroarilo C₂ -C₆ alcinilo" "C₃ -C₈ cicloalquilo C₁-C₆ alquilo," ou "heterocicloalquilo C₁-C₆ alquilo", incluindo acetiloxi e semelhantes.

[054] O termo "aciloxi C₁-C₆ alquilo" refere-se a C₁-C₆ grupos alquilo possuindo um substituinte aciloxi, incluindo 2- (etilcarboniloxi) etilo e semelhantes.

[055] O termo "alcoxi" refere-se ao grupo -OR em que R inclui " alquil C₁-C₆ ", "aril", "heteroarilo", "aril C₁-C₆ alquilo" ou "heteroarilo C₁-C₆ alquilo". Os grupos alcoxilo preferidos incluem, por exemplo, metoxilo, etoxilo, fenoxilo e semelhantes.

[056] O termo "alcoxi C₁-C₆ alquilo" refere-se a C₁-C₆ alquilo grupos possuindo um substituinte alcoxi, incluindo metoxietilo e semelhantes.

[057] O termo "alcoxycarbonilo" refere-se ao grupo -C (O) OR em que R inclui "C₁-C₆ alquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C₁-C₆ alquilo", "heteroarilo C₁-C₆ alquilo" ou "heteroalquilo".

[058] O termo "alcoxycarbonilo C₁-C₆ alquilo" refere-se a C₁-C₆ grupos alquilo possuindo um substituinte alcoxycarbonilo, incluindo 2-(benziloxycarbonil) etilo e semelhantes.

[059] O termo "aminocarbonilo" refere-se ao grupo -C (O) NRR 'onde R e R' são independentemente H, C₁-C₆ alquilo, arilo, heteroarilo, "arilo C₁-C₆ alquilo" ou "heteroarilo C₁-C₆ alquil ", incluindo N-fenil carbonil e semelhantes

[060] O termo "aminocarbonilo C₁-C₆ alquilo" refere-se a grupos alquilo possuindo um substituinte aminocarbonilo, incluindo 2-(dimetilaminocarbonil) etilo, N-etil acetamidilo, N, N-dietil-acetamidilo e semelhantes.

[061] O termo "acilamino" refere-se ao grupo -NRC (O) R' onde R e R' são independentemente H, "C₁-C₆ alquilo", "C₂-C₆ alcenilo", "C₂-C₆ alcinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo", "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", "aril alquil C₁-C₆", "heteroaril alquil C₁-C₆", "aril C₂-C₆ alcenilo", "heteroaril C₂-C₆ alcenilo", "aril C₂-C₆ alcinilo", "heteroaril C₂-C₆ alcinilo", "cicloalquilo C₁-C₆ alquilo," ou "heterocicloalquilo C₁-C₆ alquilo", incluindo acetilamino e semelhantes.

[062] O termo "acilamino C₁-C₆ alquilo" refere-se a C₁-C₆ grupos alquilo possuindo um substituinte acilamino, incluindo 2-(propionilamino) etilo e semelhantes.

[063] O termo "ureido" refere-se ao grupo - NRC (O) NR'R" em que R, R' e R são independentemente H, "C₁-C₆ alquilo", "alcenilo", "alcinilo", "C₃-C₈-cicloalquil", "heterocicloalquil", "C₁-C₆ aril," "heteroaril", "aril C₁-C₆ alquil", "heteroaril C₁-C₆ alquil," "aril C₂-C₆ alcenilo", "heteroaril C₂-C₆ alcenilo", "aril C₂-C₆ alcinilo", "heteroaril C₂-C₆ alcinilo", "cicloalquilo C₁-C₆ alquilo," ou "heterocicloalquilo C₁-C₆ alquilo", e onde R' e R, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, pode opcionalmente formar um anel heterocicloalquil de 3-8 membros.

[064] O termo "ureido C₁-C₆ alquilo" refere-se a C₁-C₆ grupos alquilo possuindo um substituinte ureido, incluindo 2-(N'-metilureido) etilo e semelhantes.

[065] O termo "carbamato" refere-se ao grupo -NRC (O) OR' onde R e R' são independentemente "C₁-C₆ alquilo", "C₂-C₆ alcenilo", "C₂-C₆ alcinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo",

"heteroarilo", "C₁-C₆ alquil-arilo", "heteroarilo C₁-C₆ alquilo", "aril C₂-C₆ alcenilo", "heteroaril C₂-C₆ alcenilo", "aril C₂-C₆ alcinilo", "heteroaril C₂-C₆ alcinilo", "cicloalquilo C₁-C₆ alquilo" ou "heterocicloalquilo C₁-C₆ alquilo" e, opcionalmente, R pode também ser hidrogênio.

[066] O termo "amino" refere-se ao grupo -NRR 'onde R e R' são, independentemente, H, "C₁-C₆ alquilo", "arilo", "heteroarilo", "C₁-C₆ alquil-arilo", "C₁-C₆ alquil heteroaril", "cicloalquil" ou "heterocicloalquil" e em que R e R', juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, podem opcionalmente formar um anel heterocicloalquil de 3-8 membros.

[067] O termo "aminoalquilo" refere-se a grupos alquilo possuindo um substituinte amino, incluindo 2-(1-pirrolidinil) etilo e semelhantes.

[068] O termo "amônio" refere-se a um grupo carregado positivamente -N RR'R" em que R, R' e R "são, independentemente, "C₁-C₆ alquilo", "C₁-C₆ alquil-arilo", "C₁-C₆ alquil heteroaril", "cicloalquil" ou "heterocicloalquil" e em que R e R', juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, podem opcionalmente formar um anel heterocicloalquil de 3-8 membros.

[069] O termo "alquil amônio" refere-se a grupos alquil tendo um substituinte amônio, incluindo 1-etilpirrolidínio e semelhantes.

[070] O termo "halogéneo" refere-se a átomos de flúor, cloro, bromo e iodo.

[071] O termo "sulfoniloxilo" refere-se a um grupo -OSO₂-R em que R é seleccionado a partir de "C₁-C₆ alquilo", "C₁-C₆ alquilo" substituído com halogénios, por exemplo, um -OSO₂-CF₃ grupo, "C₂-C₆ alquenil", "alquinil", "C₃-C₈-cicloalquil", "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", "aril C₂-C₆ alquil", "heteroaril C₁-C₆ alquil", "aril C₂-C₆ alcenilo", "heteroaril C₂-C₆ alcenilo", "arilo C₂-C₆ alcinilo", "heteroaril C₂-C₆ alcinilo", "cicloalquilo C₁-C₆ alquilo", ou "heterocicloalquilo alquilo".

[072] O termo "sulfoniloxilo C₁-C₆ alquilo" refere-se a grupos alquilo com um substituinte sulfoniloxi, incluindo 2- (metilsulfoniloxi) etilo e semelhantes.

[073] O termo "sulfonil" refere-se ao grupo "-SO₂ -R", em que R é selecionado a partir de "aril", "heteroarilo", "C₁-C₆ alquilo", "C₁-C₆ alquilo" substituído com halógenos, por exemplo, um -SO₂ -CF₃ grupo, "C₂ -C₆ alcenilo", "C₂ -C₆ alcinilo", "C₃ -C₈ -cicloalquil", "heterocicloalquil", "aril", "heteroarilo", "aril C₁-C₆ alquilo", "heteroarilo C₁-C₆ alquilo", "aril C₂ -C₆ alcenilo", "heteroarilo C₂ -C₆ alcenilo", "aril C₂ -C₆ alcinilo", "heteroaril C₂ -C₆ alcinilo", "cicloalquilo C₁-C₆ alquilo," ou "heterocicloalquilo C₁-C₆ alquilo".

[074] O termo "sulfonilo C₁-C₆ alquilo" refere-se a grupos alquilo possuindo um substituinte sulfonilo, incluindo 2- (metilsulfonil) etilo e semelhantes.

[075] O termo "sulfinil" refere-se a um grupo "-S (O) -R" em que R é selecionado de "alquil", "alquil" substituído com halogênios, por exemplo, um grupo -SO-CF₃, "C₂ -C₆ alcenilo", "C₂ -C₆ alcinilo", "C₃ -C₈ -cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C₁-C₆ alquilo", "heteroarilo C₁-C₆ alquilo", "aril C₂ -C₆ alcenilo", "heteroaril C₂ -C₆ alcenilo", "aril C₂ -C₆ alcinilo", "heteroaril C₂ -C₆ alcinilo", "C₃ -C₈ cicloalquilo C₁-C₆ alquilo," ou "heterocicloalquilo C₁-C₆ alquilo".

[076] O termo "sulfinilalquil" refere-se a grupos alquil tendo um substituinte sulfinil, incluindo 2- (metilsulfinil) etil e semelhantes.

[077] O termo "sulfanilo" refere-se a grupos -SR em que R inclui H, "C₁-C₆ alquilo", "C₁-C₆ alquilo" substituído com halógenos, por exemplo, um grupo -S-CF₃ grupo, "C₂ -C₆ alcenilo", "C₂ -C₆ alcinilo", "C₃ -C₈ -cicloalquil", "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", "aril C₁-C₆ alquil", "heteroarilo C₁-C₆ alquilo", "aril C₂ -C₆ alcenilo", "heteroaril C₂ -

C₆ alcenilo", "aril C₂-C₆ alcinilo", "alkynylheteroaryl", "cicloalquilo C₁-C₆ alquil", ou "heterocicloalquilo C₁-C₆ alquilo".

[078] Os grupos sulfanil preferidos incluem metilsulfanil, etilsulfanil e semelhantes.

[079] O termo "sulfanilo C₁-C₆ alquilo" refere-se a grupos C₁-C₅-alquilo possuindo um substituinte sulfanilo, incluindo 2- (etilsulfanil) etilo e semelhantes.

[080] O termo "sulfonilamino" refere-se a um grupo -NRSO₂-R' em que R e R' são, independentemente, "C₁-C₆ alquilo", "C₂-C₆ alcenilo", "C₂-C₆ alcinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C₁-C₆ alquilo", "heteroarilo C₁-C₆ alquilo", "aril C₂-C₆ alcenilo", "heteroaril Alcenil C₂-C₆", "aril alcinil C₂-C₆", "heteroaril C₂-C₆ alcinilo", "C₃-C₈ cicloalquilo C₁-C₆ alquilo", ou "heterocicloalquilo C₁-C₆ alquilo".

[081] O termo "sulfonilamino C₁-C₆ alquilo" refere-se a grupos alquilo com um substituinte sulfonilamino, incluindo 2- (etilsulfonilamino) etilo e semelhantes.

[082] O termo "aminossulfonilo" refere-se a um grupo -SO₂-NRR' onde R e R' são, independentemente, H, "C₁-C₆ alquilo", "C₂-C₆ alcenilo", "C₂-C₆ alcinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril C₁-C₆ alquilo", "heteroarilo C₁-C₆ alquilo", "aril alcenilo", "heteroaril C₂-C₆ Alquenil", "aril alquinil C₂-C₆", "heteroaril C₂-C₆ alquinil", "C₃-C₈-cicloalquil C₁-C₆ alquilo", ou "heterocicloalquilo C₁-C₆ alquilo", e onde R e R', em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, podem opcionalmente formar um anel heterocicloalquilo com 3-8 membros. grupos aminossulfonilo incluem ciclo-hexilaminossulfonil, e piperidinilsulfonil o gosto.

[083] O termo "aminossulfonilo C₁-C₆ alquilo" refere-se a C₁-C₆ grupos alquilo possuindo um substituinte aminossulfonilo, incluindo 2-(ciclo-hexilaminossulfonil) etilo e semelhantes. A menos que de outra forma restringido pela definição do substituinte individual, todos os substituintes acima devem ser entendidos como sendo todos opcionalmente substituídos.

[084] A não ser que doutra forma limitado pela definição do substituinte individual, o termo "substituído" refere-se a grupos substituídos com 1 a 5 substituintes seleccionados a partir do grupo que consiste em "C₁-C₆ alquilo", "C₂-C₆ alcenilo", "C₂-C₆ alcinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "C₁-C₆ alquil-arilo", "C₁-C₆ alquil-heteroarilo", "C₁-C₆ alquilo cicloalquilo", "C₁-C₆ alquil heterocicloalquil", "amino", "aminossulfonil", "amônio", "acilamino", "amino carbonil", "aril", "heteroaril", "sulfinil", "sulfonil", "alcoxi", "alcoxycarbonil", "carbamato", "sulfanil", "halogênio", trihalometil, ciano, hidróxi, mercapto, nitro e semelhantes.

[085] O termo "sais ou complexos farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a sais ou complexos dos compostos de Fórmula (I) especificados abaixo. Exemplos de tais sais incluem, mas não estão restritos, a sais de adição de base formados pela reação de compostos de Fórmula (I) com bases orgânicas ou inorgânicas, tais como hidróxido, carbonato ou bicarbonato de um cátion de metal, tais como aqueles seleccionados no grupo que consiste em metais alcalinos (sódio, potássio ou lítio), metais alcalino-terrosos (por exemplo, cálcio ou magnésio) ou com uma alquilamina orgânica primária, secundária ou terciária. Sais de amina derivados de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, morfolina, N-Me-D-glucamina, N, N'-bis (fenilmetil) -1, 2-etanodiamina, trometamina, etanolamina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metilmorfolina, procaína,

[086] Também compreendidos estão os sais que são formados a partir de sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos (por exemplo

ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico e semelhantes), bem como sais formados com ácidos orgânicos, como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzóico, ácido tânico, ácido palmóico, ácido algínico, ácido poliglutâmico, ácido naftalenossulfônico, ácido naftaleno dissulfônico e ácido poligalacturônico.

[087] "Derivado farmacologicamente ativo" refere-se a qualquer composto que, após administração ao receptor, é capaz de fornecer, direta ou indiretamente, a atividade aqui divulgada. O termo "indiretamente" também inclui pró-fármacos que podem ser convertidos na forma ativa do fármaco por meio de enzimas endógenas ou metabolismo. O pró-fármaco é um derivado do composto de acordo com a invenção e que apresenta atividade inibidora da NADPH oxidase que possui um grupo decomposto química ou metabolicamente e um composto que pode ser convertido em um composto farmacologicamente ativo in vivo por solvólise sob condições fisiológicas. A invenção abrange ainda quaisquer tautômeros dos compostos de acordo com a invenção.

[088] O termo "distúrbio ou doença cardiovascular" compreende aterosclerose, especialmente doenças ou distúrbios associados à disfunção endotelial incluindo, mas não se limitando a, hipertensão, complicações cardiovasculares de diabetes Tipo I ou Tipo II, hiperplasia íntima, doença cardíaca coronária, vasoespasm cerebral, coronário ou arterial, disfunção endotelial, insuficiência cardíaca incluindo insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial periférica, reestenose, trauma causado por um stent, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico, complicações vasculares, como após transplante de órgão, infarto do miocárdio, hipertensão, formação de placas ateroscleróticas, agregação plaquetária, angina pectoris, aneurisma, dissecação aórtica, doença cardíaca isquêmica, hipertrofia cardíaca, embolia pulmonar, eventos trombóticos, incluindo

trombose venosa profunda, lesão causada após isquemia por restauração do fluxo sanguíneo ou fornecimento de oxigênio como no transplante de órgãos, cirurgia cardíaca aberta, angioplastia, choque hemorrágico, angioplastia de órgãos isquêmicos incluindo coração, cérebro, fígado, rim, retina e intestino.

[089] O termo "doença ou distúrbio respiratório" compreende asma brônquica, bronquite, rinite alérgica, síndrome respiratória do adulto, fibrose cística, infecção viral pulmonar (gripe), hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar idiopática e doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC).

[090] O termo "distúrbio alérgico" inclui febre do feno e asma.

[091] O termo "traumatismo" inclui politraumatismo.

[092] O termo "doença ou distúrbio que afeta o metabolismo" inclui obesidade, síndrome metabólica e diabetes Tipo II.

[093] O termo "doença de pele" ou distúrbio "inclui psoríase, eczema, dermatite, cicatrização de feridas e formação de cicatrizes.

[094] O termo "distúrbio ósseo" inclui osteoporose, osteoporose, osteosclerose, periodontite e hiperparatireoidismo.

[095] O termo "doença ou distúrbio neurodegenerativo" compreende uma doença ou um estado caracterizado por uma degeneração ou alteração do sistema nervoso central (SNC), especialmente ao nível dos neurônios, como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, epilepsia e distrofia muscular. Inclui ainda n estados ou doenças euro-inflamatórias e desmielinizantes, como leucoencefalopatias e leucodistrofias.

[096] O termo "desmielinizante" refere-se a um estado ou doença do SNC que compreende a degradação da mielina em torno dos axônios. No contexto da invenção, o termo doença desmielinizante se destina a compreender condições que compreendem um processo que desmieliniza

células, como esclerose múltipla, leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML), mielopatias, qualquer condição neuroinflamatória envolvendo leucócitos autorreativos no SNC, distúrbio metabólico congênito , uma neuropatia com mielinização anormal, desmielinização induzida por drogas, desmielinização induzida por radiação, uma condição desmielinizante hereditária, uma condição desmielinizante induzida por príon, desmielinização induzida por encefalite ou uma lesão da medula espinhal. De preferência, a condição é esclerose múltipla.

[097] O termo "doença ou distúrbio renal" inclui nefropatia diabética, insuficiência renal, glomerulonefrite, nefrotoxicidade de aminoglicosídeos e compostos de platina e bexiga hiperativa. Em uma modalidade particular, o termo de acordo com a invenção inclui doenças ou distúrbios renais crônicos.

[098] O termo "distúrbio ou doença de reprodução" inclui disfunção erétil, distúrbios da fertilidade, hipertrofia prostática e hipertrofia prostática benigna.

[099] O termo "doença ou distúrbio que afeta o olho e / ou o cristalino" inclui catarata, incluindo catarata diabética, reopacificação da lente após cirurgia de catarata, diabetes e outras formas de retinopatia.

[0100] O termo "condições que afetam o ouvido interno" inclui presbiacusia, zumbido, doença de Meniere e outros problemas de equilíbrio, utriculolitíase, enxaqueca vestibular e perda auditiva induzida por ruído e perda auditiva induzida por drogas (ototoxicidade).

[0101] O termo "distúrbio ou doença inflamatória" significa doença inflamatória intestinal, sepse, choque séptico, síndrome da dificuldade respiratória do adulto, pancreatite, choque induzido por trauma, asma brônquica, rinite alérgica, artrite reumatóide, artrite reumatóide crônica, arteriosclerose, hemorragia intracerebral, enfarte cerebral , insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, psoríase, fibrose cística, acidente vascular

cerebral, bronquite aguda, bronquite crônica, bronquiolite aguda, bronquiolite crônica, osteoartrite, gota, mielite, espondilite anquilosante, síndrome de Reuter, artrite psoriática, espondilartrite, artrite juvenil ou espondilite juvenil artrite reativa, artrite infecciosa ou artrite após infecção, artrite gonocócica, artrite sífilítica, doença de Lyme, artrite induzida por "síndrome de angiite", poliarterite nodosa, angiite anafilática, granulomatose Luegenec, polimialgia reumatóide, reumatismo de células articulares, artrite de deposição de cristal de cálcio, pseudogota, reumatismo não artrítico, bursite, tendo sinovite, inflamação do epicôndilo (síndrome do cotovelo de tênis), distúrbios do túnel do carpo), forma mista de artrite, artropatia neuropática, artrite hemorrágica, peliose vascular, osteoartropatia hipertrófica, retículo-histiocitose multicêntrica, artrite induzida por doenças específicas, pigmentação do sangue, doença falciforme e outras anormalidades da hemoglobina, hiperlipoproteinemia, disgamagilomipulina, Doença de Bechet, doença eritematosa autoimune sistêmica, esclerose múltipla e doença de Crohn ou doenças como policondrite recorrente, doenças inflamatórias crônicas do intestino (IBD) ou as doenças relacionadas que requerem a administração a um mamífero em uma dose terapêutica eficaz de um composto expresso pela Fórmula (I) em uma dose suficiente para inibir a NADPH oxidase.

[0102] O termo doenças ou distúrbios hepáticos incluem fibrose hepática, fibrose induzida por álcool, esteatose e esteatohepatite não alcoólica.

[0103] O termo "artrite" significa artrite reumática aguda, artrite reumatóide crônica, artrite por clamídia, artrite absortiva crônica, artrite quilosa, artrite com base em doença intestinal, artrite filarial, artrite gonorréica, artrite gotosa, artrite liofílica hemofílica, artrite Lytrófica hemofílica, artrite Lytrófica juvenil artrite, artrite neonatal de potro, artrite nodular, artrite ocronótica, artrite psoriática ou artrite supurativa, ou as

doenças relacionadas que requerem a administração a um mamífero em uma dose terapêutica eficaz de um composto expresso pela Fórmula (I) em uma dose suficiente para inibir NADPH oxidase.

[0104] O termo "dor" inclui hiperalgesia associada à dor inflamatória. O termo "câncer" significa carcinoma (por exemplo, fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiossarcoma, sarcoma de endotélio, linfangiossarcoma, linfangioendotelioma, periossarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiossarcoma, sarcoma de endotélio, linfangiossarcoma, linfangioendotelioma, periossarcoma, tumor de colônoma, mesotelioma de mama, rabomiossarcoma, câncer de colono-doma, rabdomiossarcoma, cancro da mama câncer, câncer de ovário, câncer renal, carcinoma de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basais, adenocarcinoma, carcinoma de glândula sudorípara, carcinoma de glândula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma de células medulares, carcinoma de células renais, carcinoma de células renais, carcinoma de células renais colangiocarcinoma, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilms, câncer cervical,

[0105] O termo "doença ou distúrbios do sistema gastrointestinal" inclui distúrbios da mucosa gástrica, gerenciamento de doença intestinal isquêmica, enterite / colite, quimioterapia do câncer ou neutropenia.

[0106] O termo "angiogênese" inclui angiogênese em crescimento, angiogênese intussusceptiva, vasculogênese, arteriogênese e linfangiogênese. A angiogênese é a formação de novos vasos sanguíneos a partir de capilares pré-existentes ou vênulas pós-capilares e ocorre em condições patológicas como câncer, artrite e inflamação. Uma grande variedade de tecidos, ou órgãos compostos de tecidos organizados, podem suportar a angiogênese em condições de doença incluindo pele, músculo,

intestino, tecido conjuntivo, articulações, ossos e tecidos semelhantes nos quais os vasos sanguíneos podem invadir mediante estímulos angiogênicos. Tal como aqui utilizado, o termo "condição dependente de angiogênese" pretende significar uma condição em que o processo de angiogênese ou vasculogênese sustenta ou aumenta uma condição patológica. A vasculogênese resulta da formação de novos vasos sanguíneos decorrentes de angioblastos que são precursores das células endoteliais. Ambos os processos resultam na formação de novos vasos sanguíneos e estão incluídos no significado do termo condições dependentes da angiogênese. Da mesma forma, o termo "angiogênese", conforme usado neste documento, pretende incluir a formação de novo de vasos, tais como aqueles que surgem da vasculogênese, bem como aqueles que surgem da ramificação e brotação de vasos, capilares e vênulas existentes.

[0107] O termo "inibidor da angiogênese" significa que é eficaz na diminuição da extensão, quantidade ou taxa de neovascularização. Efetuar uma diminuição na extensão, quantidade ou taxa de proliferação ou migração de células endoteliais no tecido é um exemplo específico de inibição da angiogênese. A atividade inibitória da angiogênese é particularmente útil no tratamento de quaisquer cânceres, uma vez que tem como alvo o processo de crescimento do tumor e na ausência de neovascularização do tecido tumoral, o tecido tumoral não obtém os nutrientes necessários, retarda o crescimento, cessa o crescimento adicional, regride e, finalmente, torna-se necrótico resultando na morte do tumor. Mais distante,

[0108] Tal como aqui utilizado, "tratamento" e "tratar" e semelhantes geralmente significam a obtenção de um efeito farmacológico e fisiológico desejado. O efeito pode ser profilático em termos de prevenção ou prevenção parcial de uma doença, sintoma ou condição do mesmo e / ou pode ser terapêutico em termos de cura parcial ou completa de uma doença, condição, sintoma ou efeito adverso atribuído à doença. O termo "tratamento", tal

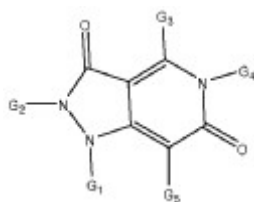
como aqui utilizado, cobre qualquer tratamento de uma doença em um mamífero, particularmente um humano, e inclui: (a) prevenir a ocorrência da doença em um sujeito que pode estar predisposto à doença, mas ainda não foi diagnosticado como tendo; (b) inibir a doença, ou seja, interromper seu desenvolvimento; ou aliviar a doença, ou seja, causar a regressão da doença e / ou seus sintomas ou condições.

[0109] O termo "sujeito" conforme aqui utilizado refere-se a mamíferos. Por exemplo, os mamíferos contemplados pela presente invenção incluem humanos, primatas, animais domesticados, tais como gado, ovelhas, porcos, cavalos e semelhantes.

[0110] O termo "inibidor" utilizado no contexto da invenção é definido como uma molécula que inibe completa ou parcialmente a atividade da NADPH oxidase e / ou inibe ou reduz a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS).

Compostos de acordo com a invenção

[0111] Em uma modalidade, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a Fórmula (I):



(I)

em que G_1 é selecionado de H; acilo opcionalmente substituído; opcionalmente substituído acil C1-C6 alquil; alquil opcionalmente substituído tal como aminocarbonil alquil (por exemplo, fenilacetamida); C3-C8-cicloalquil alquil opcionalmente substituído; heterocicloalquilalquil opcionalmente substituído; arilalquil opcionalmente substituído, tal como fenilalquil opcionalmente substituído, como fenilmetil opcionalmente

substituído (por exemplo, fenilmetil ou 3-metil fenilmetil ou 4-fluorobenzil ou 2-clorobenzil ou 4-clorobenzil ou 4-metilbenzil ou 4-bromobenzil); e heteroarilalquilo opcionalmente substituído, tal como piridinalquilo opcionalmente substituído, como piridina-2-ilmetilo; G_2 é selecionado de H; alquil C1-C6 opcionalmente substituído, tal como metil opcionalmente substituído (por exemplo, metil); alquenil C2-C6 opcionalmente substituído; alquinil C2-C6 opcionalmente substituído; aril opcionalmente substituído, tal como fenil opcionalmente substituído (por exemplo, fenil ou 4-fluorofenil ou 3-cloro-fenil ou 4-metoxifenil ou 4-nitrofenil ou 2-clorofenil ou 2-metil fenil ou 4- (trifluorometil) fenil ou 4- (trifluorometoxi) fenilo ou 2,5-difluorofenilo ou 2,5-diclorofenilo ou 2-metoxifenilo ou 4- (benziloxi) fenilo ou 3-benzonitrilo ou 3-fenilacetamida ou 2-cloro-4-fluoro fenilo); alquilaril C1-C6 opcionalmente substituído; arilalquil C1-C6 opcionalmente substituído, tal como benzil opcionalmente substituído (por exemplo, benzil); heteroaril opcionalmente substituído, tal como benzotiazolil opcionalmente substituído (por exemplo, 1,3-benzotiazol-2-il) ou piridinil opcionalmente substituído (por exemplo, piridin-2-il ou (4-metil piperazin-1-il) -sulfonilpiridina-2-il) ou tiazolil opcionalmente substituído (por exemplo, 4-fenil-1,3-tiazol-2-il); heteroarilo alquil opcionalmente substituído; heteroaril alquil C1-C6 opcionalmente substituído; alquenilaril C2-C6 opcionalmente substituído; aril alquenil C2-C6 opcionalmente substituído; alquenil heteroaril C2-C6 opcionalmente substituído; heteroaril alquenil C2-C6 opcionalmente substituído; C3-C8-cicloalquil opcionalmente substituído, tal como ciclohexil opcionalmente substituído (por exemplo, ciclohexil); heterocicloalquil opcionalmente substituído; alquil opcionalmente substituído C3-C8-cicloalquil; C3-C8-cicloalquil opcionalmente substituído C1-C6 alquil; heterocicloalquil C1-C6 alquil opcionalmente substituído e heterocicloalquil C1-C6 alquil opcionalmente substituído; G_3 é selecionado a partir de - (CH₂) n-R₁ e - (CH₂) p-R₅; R₁ é

selecionado a partir de -NR₂R₃; -OR₄; heterocicloalquil opcionalmente substituído, tal como morfolinil opcionalmente substituído (por exemplo, 4-morfolin-4-il ou 4-benzil morfolinil-2-il), pirrolidinil opcionalmente substituído (por exemplo, 4-pirrolidin-1-il), piperidinil opcionalmente substituído (por exemplo, 4-fenil piperidin-1-il), dihidroindolil opcionalmente substituído (por exemplo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-il), piperazinil opcionalmente substituído (por exemplo, 3-metoxifenil piperazin-1-il ou 2-clorofenil piperazin-1-il ou 3-clorofenil piperazin-1-il ou 4-piridin-2-il piperazin-1-il); heteroarilo opcionalmente substituído; -CHR₆R₇; acil opcionalmente substituído e -C(O) NR₂R₃; R₂ e R₃ são independentemente selecionados de H; alquil C₁-C₆ opcionalmente substituído, tal como metil; alquenil C₂-C₆ opcionalmente substituído; alquinil C₂-C₆ opcionalmente substituído; arilo opcionalmente substituído, tal como fenilo opcionalmente substituído (por exemplo, fenilo ou 2-metoxifenilo); alquilaril C₁-C₆ opcionalmente substituído; aril alquil C₁-C₆ opcionalmente substituído, tal como fenil alquil C₁-C₆ opcionalmente substituído, como benzil opcionalmente substituído (por exemplo, benzil ou 3-fluorobenzil ou 2-clorobenzil ou 3-metoxibenzil); heteroarilo opcionalmente substituído; heteroarilo alquil opcionalmente substituído; heteroaril C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído, tal como piridin C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído, como piridin metil opcionalmente substituído (por exemplo, 4-metilpiridin-2-il ou piridin-3-il metil); alquenilaril C₂-C₆ opcionalmente substituído; aril alquenil C₂-C₆ opcionalmente substituído; alquenil heteroaril C₂-C₆ opcionalmente substituído; heteroaril alquenil C₂-C₆ opcionalmente substituído; C₃-C₈-cicloalquil opcionalmente substituído; heterocicloalquil opcionalmente substituído; alquil opcionalmente substituído C₃-C₈-cicloalquil; C₃-C₈-cicloalquil opcionalmente substituído C₁-C₆ alquil; opcionalmente substituído C₁-C₆ alquil heterocicloalquil e opcionalmente substituído heterocicloalquil C₁-C₆

alquil ou NR₂R₃ formam um anel selecionado de heteroaril opcionalmente substituído e heterocicloalquil opcionalmente substituído, tal como morfonil opcionalmente substituído (por exemplo, morfolin-4-il ou 4-morfolin-1-il), piperidina opcionalmente substituída (por exemplo, 4-fenil piperidin-1-il), di-hidroindolil opcionalmente substituído (por exemplo, 2,3-di-hidro-1H-indol-1-il), piperazinil opcionalmente substituído (por exemplo, 3-metoxifenil piperazin-1-ilo 2-clorofenil piperazin-1-il ou 3-clorofenil piperazin-1-il); R₄ é selecionado de H; alcoxi C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído; alquil C₁-C₆ opcionalmente substituído, tal como metil opcionalmente substituído (por exemplo, metil); alquenil C₂-C₆ opcionalmente substituído; alquinil C₂-C₆ opcionalmente substituído; aril opcionalmente substituído, tal como fenil opcionalmente substituído (por exemplo, fenil ou 4-fluorofenil ou 4-clorofenil ou 3-clorofenil ou 3-metoxifenil ou 3-dimetilamino fenil), naftalenil opcionalmente substituído (por exemplo, 4-naftalen-1-il); alquilaril C₁-C₆ opcionalmente substituído; aril alquil C₁-C₆ opcionalmente substituído, tal como alquil C₁-C₆ opcionalmente substituído opcionalmente substituído, tal como benzil opcionalmente substituído (por exemplo, benzil ou 2,2,2, trifluoro-1-fenil metil ou 3-metoxibenzil ou 4-metoxibenzil ou 2-clorobenzil ou 4-clorobenzil ou 3-dimetilaminobenzil ou difenilmetil), tal como fenil etil opcionalmente substituído (por exemplo, 4-clorofeniletil); heteroarilo opcionalmente substituído; heteroarilo alquil opcionalmente substituído; heteroaril C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído, como piridina C₁-C₆ alquil opcionalmente substituída, como piridin metil opcionalmente substituída (por exemplo, piridina-3-ilmetil); alquenilaril C₂-C₆ opcionalmente substituído; aril alquenil C₂-C₆ opcionalmente substituído; alquenil heteroaril C₂-C₆ opcionalmente substituído; heteroaril alquenil C₂-C₆ opcionalmente substituído; C₃-C₈-cicloalquil opcionalmente substituído; heterocicloalquil opcionalmente substituído; alquil opcionalmente substituído C₃-C₈-

cicloalquil; C3-C8-cicloalquil opcionalmente substituído C1-C6 alquil; heterocicloalquil C1-C6 alquil opcionalmente substituído e heterocicloalquil C1-C6 alquil opcionalmente substituído; R5 é selecionado de H; alcóxido opcionalmente substituído; alcóxi C1-C6 alquil opcionalmente substituído; alquil C1-C6 opcionalmente substituído, tal como metil opcionalmente substituído; alquênil C2-C6 opcionalmente substituído; alquinil C2-C6 opcionalmente substituído; arilo opcionalmente substituído; alquilaril C1-C6 opcionalmente substituído; aril C1-C6 alquil opcionalmente substituído; heteroarilo opcionalmente substituído; heteroarilo alquil opcionalmente substituído; heteroaril alquil C1-C6 opcionalmente substituído; alquênilaril C2-C6 opcionalmente substituído; aril alquênil C2-C6 opcionalmente substituído; alquênil heteroaril C2-C6 opcionalmente substituído; heteroaril alquênil C2-C6 opcionalmente substituído; C3-C8-cicloalquil opcionalmente substituído; heterocicloalquil opcionalmente substituído; alquil opcionalmente substituído C3-C8-cicloalquil; C3-C8-cicloalquil opcionalmente substituído C1-C6 alquil; heterocicloalquil C1-C6 alquil opcionalmente substituído e heterocicloalquil C1-C6 alquil opcionalmente substituído; R6 e R7 são independentemente selecionados a partir de alquênil C2-C6 opcionalmente substituído; alquinil C2-C6 opcionalmente substituído; arilo opcionalmente substituído, tal como fenilo opcionalmente substituído (por exemplo, 3-metoxifenilo); alquilaril C1-C6 opcionalmente substituído; aril C1-C6 alquil opcionalmente substituído; heteroarilo opcionalmente substituído; heteroarilo alquil opcionalmente substituído; heteroaril alquil C1-C6 opcionalmente substituído; alquênilaril C2-C6 opcionalmente substituído; aril alquênil C2-C6 opcionalmente substituído; alquênil heteroaril C2-C6 opcionalmente substituído; heteroaril alquênil C2-C6 opcionalmente substituído; C3-C8-cicloalquil opcionalmente substituído; heterocicloalquil opcionalmente substituído; alquil opcionalmente substituído C3-C8-cicloalquil; C3-C8-cicloalquil

opcionalmente substituído C1-C6 alquil; heterocicloalquil C1-C6
 opcionalmente substituído e heterocicloalquil C1-C6 alquil opcionalmente
 substituído ou -CHR⁶R⁷ forma um anel opcionalmente substituído
 selecionado de heteroaril opcionalmente substituído, cicloalquil
 opcionalmente substituído e heterocicloalquil opcionalmente substituído; n
 é um número inteiro selecionado de 0 a 5; p é um número inteiro selecionado
 de 3 a 5; G₄ é selecionado de H;
 acilo opcionalmente substituído; acilamino opcionalmente substituído (por
 exemplo, 4-fluorofenoxiacetamida); opcionalmente substituído acil C1-C6
 alquil (por exemplo, N- (piridin-2-il metil) acetamida ou (4-metilpiperazin-
 1-il) -4-oxobutil) ou (4-metilpiperazin-1-il) -4-oxobutil ou 2-morfolin-4-il-
 2-oxoetil ou (4-benzil piperazin-1-il) -2-oxoetil ou N, N-dimetil acetamida;
 aminoalquil opcionalmente substituído (por exemplo, 3- (dietilamino) propil
 ou etilacetamida ou benzilmetilaminometil); alquil C1-C6 opcionalmente
 substituído, como pentil opcionalmente substituído (por exemplo, isopentil)
 ou metil opcionalmente substituído (por exemplo, metil) ou heteroalquil
 opcionalmente substituído, como alquil C1-C6 opcionalmente substituído,
 como metoxi opcionalmente substituído (por exemplo, 2-metoxietil ou 3-
 metoxi propil), etoxi opcionalmente substituído (por exemplo, 3-
 etoxipropil); alquenil C2-C6 opcionalmente substituído; alquinil C2-C6
 opcionalmente substituído; arilo opcionalmente substituído; alquilaril C1-C6
 opcionalmente substituído; aril C1-C6 alquil opcionalmente substituído, tal
 como fenil metil opcionalmente substituído (por exemplo, ácido benzóico
 metil ou benzil ou 2-morfolinil-4il-benzil ou 2-morfolinil-4ilmetil-benzil ou
 (4-metilpiperazin-1-il) metil benzil ou 3, 5-dimetiloxibenzil ou 3-
 fenoxibenzil ou 4-metoxibenzil ou 2-metoxibenzil ou 3-metoxibenzil ou 4-
 clorobenzil ou metil fenil acetamida metil) ou fenil etil opcionalmente
 substituído (por exemplo, 2-fenil etil, 4-metoxifeniletil ou 3 -metoxifenil-
 etilo ou 4-hidroxifenil-etilo); heteroarilo opcionalmente substituído;

heteroaril alquil C1-C6 opcionalmente substituído; heteroaril C1-C6 alquil opcionalmente substituído, tal como tiofenil C1-C6 alquil opcionalmente substituído como tiofenil metil opcionalmente substituído (por exemplo, tiofen-2-il metil ou 2-metil-1,3-tiazol-4-il) ou imidazolil opcionalmente substituído C1- C6 alquil como imidazoliletil opcionalmente substituído (por exemplo, imidazol-4-iletil) ou indolil C1-C6 alquil opcionalmente substituído como indoliletil opcionalmente substituído (por exemplo, indol-3-iletil) ou furanil C1-C6 alquil opcionalmente substituído como furanil opcionalmente substituído metil (por exemplo, furan-2-il metil) ou benzodioxolil C1-C6 alquil opcionalmente substituído como benzodioxolil metil opcionalmente substituído (por exemplo, 1,3-benzodioxol-5-il metil) ou piridinil C1-C6 alquil opcionalmente substituído como piridinil metil opcionalmente substituído (por exemplo, piridina-3-il metil ou piridin-2-il metil ou 6-morfolin-4-ilpiridin-2il) metil), piridiniletil opcionalmente substituído (por exemplo, 2-piridin-2-iletil) ou oxadiazolil C1-C6 alquil opcionalmente substituído, tal como opcional oxadiazolil metilo substituido (por exemplo 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5il metil), ou pirazinil alquil C1-C6 opcionalmente substituído, tal como pirazinil metil opcionalmente substituído (por exemplo, pirazin-2-il metil) ou pirazolil alquil C1-C6 opcionalmente substituído, tal como pirazolil metil opcionalmente substituído (por exemplo, 1-metil pirazol-3-il metil); alquenilaril C2-C6 opcionalmente substituído; aril alquenil C2-C6 opcionalmente substituído; aril C2-C6 alquinil opcionalmente substituído, tal como fenil C2-C6 alquinil opcionalmente substituído (por exemplo, 3-fenilprop-2-in-1il); alquenil heteroaril C2-C6 opcionalmente substituído; heteroaril alquenil C2-C6 opcionalmente substituído; C3-C8-cicloalquil opcionalmente substituído; heterocicloalquil opcionalmente substituído, tal como morfolinil opcionalmente substituído (por exemplo, 5-morfolin-4-il) ou piperazinil opcionalmente substituído (por exemplo, 4-metil piperazinil) ou piperidinil

opcionalmente substituído (por exemplo, 4-metilbenzil) piperidin-4-il);
 alquil C1-C6 opcionalmente substituído C3-C8-cicloalquil; C3-C8-cicloalquil
 opcionalmente substituído C1-C6 alquil, tal como ciclohexil C1-C6 alquil
 opcionalmente substituído (por exemplo, ciclohexil metil); opcionalmente
 substituído C1-C6 alquil heterocicloalquil e opcionalmente substituído
 heterocicloalquil C1-C6 alquil, tal como morfolinil C1-C6 alquil
 opcionalmente substituído como morfolinil propil opcionalmente substituído
 (por exemplo, 3- (morfolin-4-il) propil ou 3-morfolin-4-il- 3-fenilpropil),
 morfoliniletil opcionalmente substituído (por exemplo, 2-morfolin-4-iletil
 ou 2-morfolin-4-il-2-feniletil), morfolinilmetil opcionalmente substituído
 (por exemplo, 4-metilmorfolin-2-il); ou piperazinil C1-C6 alquil
 opcionalmente substituído como piperazinil etil opcionalmente substituído
 (por exemplo, 2- (4-acetilpiperazin-1-il) etil ou 2- (4-hexanoil piperazin-1-
 il) etil) ou pirrolidinil alquil C1-C6 opcionalmente substituído como
 pirrolidinil propil opcionalmente substituído (por exemplo, 3- (2-
 oxopirrolidin-1-il) propil) ou tetrahidrofuranil alquil C1-C6 opcionalmente
 substituído como tetrahidrofuranil metil opcionalmente substituído (por
 exemplo, tetrahidrofuran-2-il metil) ou tetra-hidropiranil alquil C1-C6
 opcionalmente substituído como tetra-hidropiranil etil opcionalmente
 substituído (por exemplo, 2-tetra-hidro-2H-piran-2-etil) ou piridinil alquil
 C1-C6 opcionalmente substituído como piperidin metil opcionalmente
 substituído (por exemplo, piperidin-4-il metil, piperidin-3-il metil, 1-
 metilpiperidina -4-il metil, 1-terc-butil-1-carboxilato piperidin-4-il metil; G5
 é selecionado a partir de H; alquil C1-C6 opcionalmente substituído; alquenil
 C2-C6 opcionalmente substituído;
 alquinil C2-C6 opcionalmente substituído; arilo opcionalmente substituído;
 alquilaril C1-C6 opcionalmente substituído; aril C1-C6 alquil opcionalmente
 substituído; heteroarilo opcionalmente substituído; heteroaril alquil C1-C6
 opcionalmente substituído; heteroaril alquil C1-C6 opcionalmente

substituído; alquênilaril C2-C6 opcionalmente substituído; aril alquênil C2-C6 opcionalmente substituído; alquênil heteroaril C2-C6 opcionalmente substituído; heteroaril alquênil C2-C6 opcionalmente substituído; C3-C8-cicloalquil opcionalmente substituído; heterocicloalquil opcionalmente substituído; alquil C1-C6 opcionalmente substituído C3-C8-cicloalquil; C3-C8-cicloalquil opcionalmente substituído C1-C6 alquil; heterocicloalquil C1-C6 alquil opcionalmente substituído e heterocicloalquil C1-C6 alquil opcionalmente substituído; bem como sais farmacêuticamente aceitáveis e seus derivados farmacêuticamente ativos

Composições

[0112] A invenção fornece agentes farmacêuticos ou terapêuticos como composições e métodos para o tratamento de um paciente, de preferência um paciente mamífero, e mais preferencialmente um paciente humano que sofre de um distúrbio médico e, em particular, um distúrbio mediado por NADPH oxidase, como um distúrbio cardiovascular ou doença, um distúrbio respiratório ou doença, uma doença ou distúrbio que afeta o metabolismo, um distúrbio de pele, um distúrbio ósseo, um distúrbio neuroinflamatório, um distúrbio neurodegenerativo, uma doença renal, um distúrbio de reprodução, uma doença ou distúrbio que afeta o olho e / ou o cristalino, uma condição que afeta o ouvido interno, um distúrbio ou doença inflamatória, uma doença hepática, dor, um câncer, angiogênese, condições dependentes de angiogênese e / ou uma doença ou distúrbios do sistema gastrointestinal.

[0113] As composições farmacêuticas da invenção podem conter um ou mais derivados de pirazolo piridina em qualquer forma aqui descrita. As composições desta invenção podem compreender ainda um ou mais ingredientes adicionais farmacêuticamente aceitáveis, tais como alúmen, estabilizantes, agentes antimicrobianos, tampões, agentes corantes, agentes aromatizantes, adjuvantes e semelhantes.

[0114] Os compostos da invenção, juntamente com um adjuvante, carreador, diluente ou excipiente convencionalmente empregados podem ser colocados na forma de composições farmacêuticas e dosagens unitárias das mesmas, e em tal forma podem ser empregados como sólidos, tais como comprimidos ou cápsulas cheias, ou líquidos, tais como soluções, suspensões, emulsões, elixires ou cápsulas contendo os mesmos, todos para uso oral, ou na forma de soluções injetáveis estéreis para uso parenteral (incluindo subcutâneo). Tais composições farmacêuticas e formas de dosagem unitária das mesmas podem compreender ingredientes em proporções convencionais, com ou sem compostos ou princípios ativos adicionais, e tais formas de dosagem unitária podem conter qualquer quantidade eficaz adequada do ingrediente ativo proporcional à faixa de dosagem diária pretendida a ser empregada.

[0115] As composições desta invenção também podem ser formulações líquidas, incluindo, mas não se limitando a, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes e elixires. As formas líquidas adequadas para administração oral podem incluir um veículo aquoso ou não aquoso adequado com tampões, agentes de suspensão e distribuição, corantes, aromatizantes e semelhantes. As composições também podem ser formuladas como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Essas preparações líquidas podem conter aditivos, incluindo, mas não se limitando a, agentes de suspensão, agentes emulsionantes, veículos não aquosos e conservantes. Os agentes de suspensão incluem, mas não estão limitados a, xarope de sorbitol, metilcelulose, xarope de glicose / açúcar, gelatina, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, gel de estearato de alumínio e gorduras comestíveis hidrogenadas. Os agentes emulsionantes incluem, mas não estão limitados a, lecitina, monooleato de sorbitano e acácia. Os veículos não aquosos incluem, mas não estão limitados a, óleos comestíveis, óleo de amêndoa, óleo de coco

fracionado, ésteres oleosos, propilenoglicol e álcool etílico. Os conservantes incluem, mas não estão limitados a, metil ou propil p-hidroxibenzoato e ácido sórbico. Outros materiais, bem como técnicas de processamento e semelhantes são apresentados na Parte 5 do Remington's Pharmaceutical Sciences, 21ª Edição, 2005, University of the Sciences in Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, que é aqui incorporado por referência.

[0116] As composições sólidas desta invenção podem estar na forma de comprimidos ou pastilhas formuladas de uma maneira convencional. Por exemplo, comprimidos e cápsulas para administração oral podem conter excipientes convencionais, incluindo, mas não se limitando a, agentes de ligação, enchimentos, lubrificantes, desintegrantes e agentes umectantes. Os agentes de ligação incluem, mas não estão limitados a, xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucilagem de amido e polivinilpirrolidona. Os enchimentos incluem, mas não estão limitados a, lactose, açúcar, celulose microcristalina, amido de milho, fosfato de cálcio e sorbitol. Lubrificantes incluem, mas não estão limitados a, estearato de magnésio, ácido esteárico, talco, polietilenoglicol e sílica. Os desintegrantes incluem, mas não estão limitados a, amido de batata e amido glicolato de sódio. Os agentes umectantes incluem, mas não estão limitados a, laurilsulfato de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na técnica.

[0117] As composições injetáveis são tipicamente baseadas em solução salina estéril injetável ou solução salina tamponada com fosfato ou outros veículos injetáveis conhecidos na técnica.

[0118] As composições desta invenção também podem ser formuladas como supositórios, que podem conter bases de supositório incluindo, mas não se limitando a, manteiga de cacau ou glicerídeos. As composições desta invenção também podem ser formuladas para inalação, que podem estar em uma forma incluindo, mas não se limitando a, uma solução suspensão ou

emulsão que pode ser administrada como um pó seco ou na forma de um aerossol usando um propelente, tais como diclorodifluorometano ou triclorofluorometano. As composições desta invenção também podem ser formuladas em formulações transdérmicas compreendendo veículos aquosos ou não aquosos incluindo, mas não se limitando a, cremes, pomadas, loções, pastas, emplastro medicamentoso, adesivo ou membrana. As composições desta invenção também podem ser formuladas para administração parenteral, incluindo, mas não se limitando a, por injeção ou infusão contínua. As formulações para injeção podem estar na forma de suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos e podem conter agentes de formulação incluindo, mas não se limitando a, agentes de suspensão, estabilização e dispersão. A composição também pode ser fornecida na forma de pó para reconstituição com um veículo adequado incluindo, mas não se limitando a, água estéril livre de pirogênios.

[0119] As composições desta invenção também podem ser formuladas como uma preparação de depósito, que pode ser administrada por implantação ou por injeção intramuscular. As composições podem ser formuladas com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (como uma emulsão em um óleo aceitável, por exemplo), resinas de troca iônica ou como derivados moderadamente solúveis (como um sal moderadamente solúvel, por exemplo).

[0120] As composições desta invenção também podem ser formuladas como uma preparação de lipossoma. A preparação de lipossomas pode compreender lipossomas que penetram nas células de interesse ou no estrato córneo e se fundem com a membrana celular, resultando na distribuição do conteúdo do lipossoma para a célula. Outras formulações adequadas podem empregar niossomas. Os niossomas são vesículas lipídicas semelhantes aos lipossomas, com membranas consistindo em grande parte de lipídeos não iônicos, algumas formas dos quais são eficazes para transportar compostos

através do estrato córneo. Os compostos desta invenção também podem ser administrados em formas de liberação sustentada ou a partir de sistemas de administração de drogas de liberação sustentada. Uma descrição de materiais representativos de liberação sustentada também pode ser encontrada nos materiais incorporados em Remington's Pharmaceutical Sciences.

Modo de administração

[0121] As composições desta invenção podem ser administradas de qualquer maneira, incluindo, mas não se limitando a, oral, parenteral, sublingual, transdérmica, retal, transmucosa, tópica, via inalação, via oral ou administração intranasal, ou combinações dos mesmos. A administração parenteral inclui, mas não está limitada a, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, subcutânea, intramuscular, intra-tecal e intra-articular. As composições desta invenção também podem ser administradas na forma de um implante, o que permite a liberação lenta das composições, bem como uma infusão intravenosa lenta controlada. Numa forma de realização preferida, os derivados de pirazolo-piridina de acordo com a invenção são administrados por via intravenosa ou subcutânea.

[0122] Esta invenção é ainda ilustrada pelos seguintes exemplos que não se destinam a limitar o âmbito da invenção de qualquer forma.

[0123] A dosagem administrada, como doses únicas ou múltiplas, a um indivíduo irá variar dependendo de uma variedade de fatores, incluindo propriedades farmacocinéticas, condições e características do paciente (sexo, idade, peso corporal, saúde, tamanho), extensão dos sintomas, tratamentos simultâneos, frequência do tratamento e o efeito desejado.

Combinação

[0124] De acordo com uma modalidade da invenção, os compostos de acordo com a invenção e suas formulações farmacêuticas podem ser administrados sozinhos ou em combinação com um co-agente útil no

tratamento de câncer, tais como substâncias utilizadas em quimioterapia convencional dirigida contra tumores sólidos e para o controle do estabelecimento de metástases ou substâncias usadas em hormonoterapia ou qualquer outra molécula que atua desencadeando a morte celular programada de, por exemplo, um co-agente selecionado da categoria de drogas que interrompem a síntese de blocos de construção de moléculas de DNA pré, como metotrexato (Abitrexate®), fluorouracil (Adrucil®), hidroxiureia (Hydrea®) e mercaptopurina (Purinethol®). por exemplo por exemplo, um co-agente selecionado da categoria de drogas que danificam diretamente o DNA no núcleo da célula, como cisplatina (Platinol®) e antibióticos - daunorrubicina (Cerubidine®), doxorubicina (Adriamycin®) e etoposídeo (VePesid®) por exemplo, por exemplo, um co-agente selecionado da categoria de drogas que afetam a síntese ou degradação dos fusos mitóticos, como Vinblastina (Velban®), Vincristina (Oncovin®) e Pacitaxel (Taxol®).

[0125] De acordo com outra modalidade da invenção, os compostos de acordo com a invenção e suas formulações farmacêuticas podem ser administrados em combinação com agentes direcionados a proteínas de superfície celular, tais como transferência de genes da cadeia de receptor de citocina e administração de citotoxina direcionada ao receptor.

[0126] De acordo com outra modalidade da invenção, os compostos de acordo com a invenção e suas formulações farmacêuticas podem ser administrados em combinação com terapia de radiação.

[0127] A invenção abrange a administração de um composto de acordo com a invenção ou de uma formulação farmacêutica do mesmo, em que o composto de acordo com a invenção ou a formulação farmacêutica do mesmo é administrado a um indivíduo antes, simultaneamente ou sequencialmente com outros regimes terapêuticos ou co-agentes útil no tratamento de cânceres (por exemplo, múltiplos regimes de drogas), em uma quantidade terapeuticamente eficaz Os compostos de acordo com a

invenção ou as suas formulações farmacêuticas que são administradas simultaneamente com os referidos co-agentes podem ser administrados na (s) mesma (s) composição (ões) e pela (s) mesma (s) via (s) de administração.

[0128] Em outra modalidade particular, os compostos e métodos da invenção são contemplados para uso no tratamento de cânceres, em que a administração de um composto de acordo com a invenção é tipicamente conduzida durante ou após a quimioterapia, hormonoterapia ou radioterapia.

[0129] Em outra modalidade particular, os compostos e métodos da invenção são contemplados para uso no tratamento de cânceres em que a administração de um composto de acordo com a invenção é tipicamente conduzida após um regime de quimioterapia, hormonoterapia ou radioterapia em momentos em que o tecido tumoral irá estar respondendo ao ataque tóxico induzindo a angiogênese a se recuperar pelo fornecimento de um suprimento de sangue e nutrientes ao tecido tumoral.

[0130] Em outra modalidade, a administração de um composto de acordo com a invenção é realizada após a cirurgia onde tumores sólidos foram removidos como uma profilaxia contra metástases.

Pacientes

[0131] Em uma modalidade, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de um distúrbio ou doença cardiovascular.

[0132] Em outra modalidade, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de um distúrbio ou doença respiratória.

[0133] Em outra modalidade, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de uma doença ou distúrbio que afeta o metabolismo.

[0134] Em outra modalidade, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de um distúrbio de pele.

[0135] Em outra modalidade, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de um distúrbio ósseo.

[0136] Em outra modalidade, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de um distúrbio neurológico inflamatório e / ou um distúrbio neurodegenerativo.

[0137] Em outra modalidade, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de uma doença renal.

[0138] Em outra modalidade, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de um distúrbio reprodutivo.

[0139] Em outra modalidade, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de uma doença ou distúrbio que afeta o olho e / ou a lente e / ou uma condição que afeta o ouvido interno.

[0140] Em outra modalidade, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de um distúrbio ou doença inflamatória.

[0141] Em outra modalidade, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de uma doença hepática.

[0142] Em outra modalidade, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de dor, como dor inflamatória.

[0143] Em outra modalidade, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de um câncer.

[0144] Em outra modalidade, os pacientes de acordo com a invenção estão sofrendo de angiogênese ou uma condição dependente da angiogênese.

[0145] Em outra modalidade, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de distúrbios alérgicos.

[0146] Em outra modalidade, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de traumatismos.

[0147] Em outra modalidade, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de choque séptico, hemorrágico e anafilático.

[0148] Em outra modalidade, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de uma doença ou distúrbios do sistema gastrointestinal.

Uso de acordo com a invenção

[0149] Em outra modalidade, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a Fórmula (I); bem como sais farmacologicamente aceitáveis e seus derivados farmacologicamente ativos para uso como medicamento.

[0150] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção, em que G1 é H.

[0151] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G1 é acil opcionalmente substituído.

[0152] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção, em que G2 é selecionado a partir de aril opcionalmente substituído e heteroaril opcionalmente substituído.

[0153] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção, em que G2 é alquil C1-C6 opcionalmente substituído.

[0154] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G2 é selecionado a partir de aril C1-C6 alquil opcionalmente substituído e heteroaril C1-C6 alquil opcionalmente substituído.

[0155] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo-piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) n-R1 em que R1 e n são conforme descritos na descrição detalhada.

[0156] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) p-R5; R5 e p são conforme descritos na descrição detalhada.

[0157] Numa outra forma de realização, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) n-R1; R1 é -NR2R3; R2, R3 e n são conforme descritos na descrição detalhada.

[0158] Numa outra forma de realização, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) n-R1; R1 é heterocicloalquil opcionalmente substituído; n é conforme descrito na descrição detalhada.

[0159] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) n-R1; R1 é heteroarilo opcionalmente substituído; n é conforme descrito na descrição detalhada.

[0160] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) n-R1; R1 é -OR4; R4 e n são conforme descritos na descrição detalhada.

[0161] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) n-R1; R1 é -OR4; R4 é selecionado a partir de aril opcionalmente substituído e heteroaril opcionalmente substituído; n é conforme descrito na descrição detalhada.

[0162] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2)

n-R1; R1 é -OR4; R4 é alquil C1-C6 opcionalmente substituído; n é conforme descrito na descrição detalhada.

[0163] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) n-R1; R1 é -OR4; R4 é selecionado a partir de aril C1-C6 alquil opcionalmente substituído e heteroaril C1-C6 alquil opcionalmente substituído; n é conforme descrito na descrição detalhada. Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) n-R1; R1 é -NR2R3; R2 é alquil C1-C6 opcionalmente substituído.

[0164] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) n-R1; R1 é -NR2R3; R3 é aril C1-C6 alquil opcionalmente substituído; R2 e n são conforme descritos na descrição detalhada.

[0165] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) n-R1; R1 é -CHR6R7; R6 é H; R7 e n são conforme descritos na descrição detalhada.

[0166] Numa outra forma de realização, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) n-R1; R1 é -CHR6R7; R7 é arilo opcionalmente substituído; R6 e n são conforme descritos na descrição detalhada.

[0167] Numa outra forma de realização, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) n-R1; R1 é -CHR6R7; CHR6R7 forma um anel opcionalmente substituído selecionado de heteroaril opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído e heterocicloalquil opcionalmente substituído; n é conforme descrito na descrição detalhada.

[0168] Numa outra forma de realização, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) n-R1; n é 1; R1 é conforme descrito na descrição detalhada.

[0169] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) n-R1; n é 3; R1 é conforme descrito na descrição detalhada.

[0170] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) n-R1; n é 1; R1 é -NR2R3; R2 e R3 são conforme descritos na descrição detalhada.

[0171] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) n-R1; n é 3; R1 é -NR2R3; R2 e R3 são conforme descritos na descrição detalhada.

[0172] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) n-R1; n é 1; R1 é -OR4; R4 é conforme descrito na descrição detalhada.

[0173] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) n-R1; n é 3; R1 é -OR4; R4 é conforme descrito na descrição detalhada.

[0174] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um derivado de pirazolo-piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) p-R5; p é 4; R5 é conforme descrito na descrição detalhada.

[0175] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH2) p-R5; p é 3; R5 é conforme descrito na descrição detalhada.

[0176] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH₂) p-R₅; p é 3; R₅ é alcoxi opcionalmente substituído.

[0177] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G3 é - (CH₂) p-R₅; R₅ é H; p é conforme descrito na descrição detalhada.

[0178] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G4 é selecionado a partir de alquil C1-C6 opcionalmente substituído; alquenil C1-C6 opcionalmente substituído e alquinil C1-C6 opcionalmente substituído.

[0179] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G4 é selecionado a partir de aril alquil C1-C6 opcionalmente substituído e heteroaril alquil C1-C6 substituído.

[0180] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção, em que G4 é opcionalmente substituído C₃-C₈-cicloalquil C1-C6 alquil e heterocicloalquil C1-C6 alquil opcionalmente substituído.

[0181] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G4 é acil opcionalmente substituído.

[0182] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G4 é acilamino opcionalmente substituído.

[0183] Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção, em que G4 é acil alquil C1-C6 opcionalmente substituído. Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção

em que G4 é aminoalquil opcionalmente substituído. Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção, em que G4 é alcoxi C1-C6 alquil opcionalmente substituído. Em outra modalidade adicional, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a invenção em que G5 é H. Em outra modalidade, a invenção fornece um uso de um derivado de pirazolo piridina de acordo com a Fórmula (I), em que G1, G2, G3, G4 e G5 são conforme definidos na descrição detalhada, bem como sais farmaceuticamente aceitáveis e seus derivados farmaceuticamente ativos para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento ou profilaxia de uma doença ou condição selecionada a partir de distúrbios cardiovasculares, distúrbios respiratórios, distúrbios do metabolismo, distúrbios da pele, distúrbios ósseos, distúrbios neuroinflamatórios e / ou neurodegenerativos, doenças renais, distúrbios da reprodução, doenças que afetam o olho e / ou as lentes e / ou condições que afetam o ouvido interno, distúrbios inflamatórios, doenças hepáticas, dor, câncer, distúrbios alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico e anafilático, distúrbios do sistema gastrointestinal, angiogênese, condições dependentes de angiogênese e outros doenças e distúrbios associados ao fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida adenina oxidase (NADPH Oxidase). Em outra modalidade, a invenção fornece um derivado de pirazolo piridina de acordo com a Fórmula (I), em que G1, G2, G3, G4 e G5 são conforme definidos na descrição detalhada, bem como sais farmaceuticamente aceitáveis e seu derivado farmaceuticamente ativo para o tratamento ou profilaxia de uma doença ou condição selecionada a partir de distúrbios cardiovasculares, distúrbios respiratórios, distúrbios do metabolismo, distúrbios da pele, distúrbios ósseos, distúrbios neuroinflamatórios e / ou neurodegenerativos, doenças renais, distúrbios da reprodução, doenças que afetam o olho e / ou o cristalino e / ou condições que afetam o ouvido interno, distúrbios inflamatórios, doenças hepáticas,

dor, câncer, distúrbios alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico e anafilático, distúrbios do sistema gastrointestinal, angiogênese, condições dependentes de angiogênese e outras doenças e distúrbios associados com Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH Oxidase).

[0184] Os compostos da presente invenção incluem, em particular, aqueles selecionados do seguinte grupo:

5-benzil-2- (2-clorofenil) -4- (morfolin-4-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 5-benzil-2- (2-clorofenil) -4- (3-metoxibenzil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4-butil-2-metil-5- (piridin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- [4- (benziloxi) fenil] -4-butil-5- (4-clorobenzil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- [4- (benziloxi) fenil] -4-butil-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- [4- (benziloxi) fenil] -4-butil-5- (piridin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4-butil-2- (2-cloro-4-fluorofenil) -5- (furan-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4-butil-2- (2-cloro-4-fluorofenil) -5- (piridin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4-butil-2- (2-cloro-4-fluorofenil) -5- (2-metoxietil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4-butil-2- (2-cloro-4-fluorofenil) -5- (2-piridin-2-iletil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona ; 4-butil-2- (2-cloro-4-fluorofenil) -5- (3,5-dimetoxibenzil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - {[benzil (metil) amino] metil} -2- (2-cloro-4-fluorofenil) -5- (3-metoxipropil) -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H , 5H) -diona; 2- [4- (benziloxi) fenil] -4-butil-5- (2-metoxietil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4-butil-2- (2-cloro-4-fluorofenil) -5- [2- (morfolin-4-ilmetil) benzil] -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- [4- (benziloxi) fenil] -4-butil-5- (2-piridin-2-iletil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 5- (4-clorobenzil) -2- (3-clorofenil) -4- (3-metoxibenzil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (3-

clorofenil) -4- (3-metoxibenzil) -5- (2-piridin-2-iletil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-cloro-4-fluorofenil) -4- (3-metoxibenzil) -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4- (3-metoxibenzil) -2-metil-5- (piridin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-cloro-4-fluorofenil) -5- (3,5-dimetoxibenzil) -4- (3-metoxibenzil) -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2-benzil-5- (3,5-dimetoxibenzil) -4- (3-metoxibenzil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2-benzil-5- (3-etoxipropil) -4- (3-metoxibenzil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; e 2- (3-clorofenil) -4- (metoximetil) -5- (piridin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona.

[0185] Os compostos da presente invenção incluem ainda, em particular, aqueles selecionados do seguinte grupo:

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

fluorofenil) -5- (3,5-dimetoxibenzil) -4- (metoximetil) -1H-pirazolo [4,3-c]
 piridina-3,6 (2H, 5H) -diona ; 2- (2-cloro-4-fluorofenil) -5- (2-piridin-2-
 iletil) -4- (pirrolidin-1-ilmetil) -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -
 diona; 2- (3-clorofenil) -5- (2-piridin-2-iletil) -4- (pirrolidin-1-ilmetil) -1H-
 pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-cloro-4-fluorofenil) -5-
 (furan-2-ilmetil) -4- (metoximetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,
 5H) -diona ; 2- (2-cloro-4-fluorofenil) -4- (metoximetil) -5- (piridin-2-
 ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona ; 2-benzil-5- (3,5-
 dimetoxibenzil) -4- (pirrolidin-1-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6
 (2H, 5H) -diona; 2- (3-clorofenil) -4 - {[(3-fluorobenzil) (metil) amino]
 metil} -5- (2-metoxietil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H , 5H) -diona;
 2- [4- (benziloxi) fenil] -5- (piridin-3-ilmetil) -4- (pirrolidin-1-ilmetil) -1H-
 pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4- (metoximetil) -2-metil-5-
 (2-piridin-2-iletil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (3-
 clorofenil) -5- (2-metoxietil) -4- (pirrolidin-1-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c]
 piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-cloro-4-fluorofenil) -5- (2-metoxietil) -4-
 (pirrolidin-1-ilmetil) -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-
 cloro-4-fluorofenil) -5- (3-etoxipropil) -4- (pirrolidin-1-ilmetil) -1H-pirazol
 [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (3-clorofenil) -5- (3-etoxipropil) -4 -
 {[(3-fluorobenzil) (metil) amino] metil} -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H
 , 5H) -diona; 2-benzil-5- (3-etoxipropil) -4- (pirrolidin-1-ilmetil) -1H-
 pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- [4- (benziloxi) fenil] -5- (4-
 clorobenzil) -4- (pirrolidin-1-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,
 5H) -dione; 2- [4- (benziloxi) fenil] -4 - {[(3-fluorobenzil) (metil) amino]
 metil} -5- (piridin-3-il metil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina -3,6 (2H, 5H) -
 diona; 2- [4- (benziloxi) fenil] -5- (4-clorobenzil) -4 - {[(3-fluorobenzil)
 (metil) amino] metil} -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3, 6 (2H, 5H) -diona; 2-
 [4- (benziloxi) fenil] -5-metil-4- (pirrolidin-1-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c]
 piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 5- (4-clorobenzil) -2-metil-4- (pirrolidin-1-

ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; N- [3 - ((2- [4-(benziloxi) fenil] -3,6-dioxo-4- (pirrolidin-1-ilmetil) -1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazol [4, 3-c] piridin-5-il} metil) fenil] acetamida; N- {3 - [(2- [4-(benziloxi) fenil] -4 - {[3-fluorobenzil) (metil) amino] metil} -3,6-dioxo-1,2,3,6-tetra-hidro -5H-pirazolo [4,3-c] piridin-5-il) metil] fenil} acetamida; 2- (3-clorofenil) -5- (3-etoxipropil) -4- (pirrolidin-1-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2-metil-4- (fenoximetil) -5- (piridin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(4-fluorofenoxi) metil] -2-metil-5- (piridin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - [(4-fluorofenoxi) metil] -5- (2-metoxietil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - [(4-fluorofenoxi) metil] -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2,5-diclorofenil) -4 - [(4-fluorofenoxi) metil] -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2,5-diclorofenil) -4 - [(4-fluorofenoxi) metil] -5- (2-metoxietil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -dione; 5- (4-clorobenzil) -4 - [(4-fluorofenoxi) metil] -2-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(benziloxi) metil] -2-metil-5- (piridin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 5- (2-metoxibenzil) -2-metil-4- (3-fenoxipropil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(4-fluorofenoxi) metil] -2-metil-5 - [(6-morfolin-4-ilpiridin-2-il) metil] -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(4-fluorofenoxi) metil] -2-metil-5- [2- (tetrahidro-2H-piran-2-il) etil] -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(4-fluorofenoxi) metil] -2-metil-5- (2-piridin-2-iletil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 5- (3-metoxibenzil) -2-metil-4- (3-fenoxipropil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2-metil-4- (3-fenoxipropil) -5- (2-piridin-2-iletil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(4-clorofenoxi) metil] -5- (3-metoxibenzil) -2-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(benziloxi)

metil] -5- (3-etoxipropil) -2-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(benziloxi) metil] -5- (3-metoxibenzil) -2-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(4-clorofenoxi) metil] -5- (3-etoxipropil) -2-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(4-clorofenoxi) metil] -2-metil-5- (piridin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(benziloxi) metil] -2-metil-5- (2-piridin-2-iletil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; N- [3 - ({4 - [(benziloxi) metil] -2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo [4,3-c] piridin-5-il} metil) fenil] acetamida; N- [3 - ({4 - [(4-clorofenoxi) metil] -2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetra-hidro-5H-pirazol [4,3-c] piridin- 5-il} metil) fenil] acetamida;

4 - [(4-fluorofenoxi) metil] -2-metil-5- (piridin-3-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - [(4-fluorofenoxi) metil] -5- (piridin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -dione; 2- (2-clorofenil) -4 - [(4-fluorofenoxi) metil] -5- (piridin-3-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -dione; 4 - [(benziloxi) metil] -2-metil-5- (piridin-3-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - [(4-fluorofenoxi) metil] -5 - [(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) metil] -1H-pirazol [4,3- c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(benziloxi) metil] -2- (2-clorofenil) -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4- (4-benzilmorfolin-2-il) -2- (2-clorofenil) -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -5- (3-etoxipropil) -4 - [(4-fluorofenoxi) metil] -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - [(4-fluorofenoxi) metil] -5- (2-piridin-2-iletil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(4-clorofenoxi) metil] -2- (2-clorofenil) -5- (piridin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -dione; 2- (2-clorofenil) -4 - [(4-fluorofenoxi) metil] -5 - [(2-metil-1,3-tiazol-4-il) metil] -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(benziloxi) metil] -2- (2-clorofenil) -5- (2-piridin-2-

iletil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) - dione; 4 - [(benziloxi metil] -2- (2-clorofenil) -5- (3-etoxipropil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; N- [3 - ({2- (2-clorofenil) -4 - [(4-fluorofenoxi) metil] -3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazol [4,3- c] piridin-5-il} metil) fenil] acetamida 4 - [(4-clorofenoxi) metil] -2- (2-clorofenil) -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - {[metil (fenil) amino] metil} -5- (2-piridin-2-iletil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona 2- (2-clorofenil) -5- (3-etoxipropil) -4 - {[metil (fenil) amino] metil} -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) - dione; 2- (2-clorofenil) -4 - {[metil (fenil) amino] metil} -5- (piridin-4-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(4-clorofenoxi) metil] -2- (2-clorofenil) -5- (piridin-3-ilmetil) -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) - dione; 4 - [(benziloxi) metil] -2- (2-clorofenil) -5 - [(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il) metil] -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(benziloxi) metil] -2- (2-clorofenil) -5- (piridin-4-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(benziloxi) metil] -2- (2-clorofenil) -5- (1,3-tiazol-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; terc-butil 4 - ({4 - [(benziloxi) metil] -2- (2-clorofenil) -3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazol [4,3-c] piridin-5-il} metil) piperidina-1-carboxilato; 4 - [(benziloxi) metil] -2- (2-clorofenil) -5- (piperidin-4-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(benziloxi) metil] -2- (2-clorofenil) -5- [3- (dietilamino) propil] -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) - diona ; 4 - [(benziloxi) metil] -2- (2-clorofenil) -5- (piridin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(benziloxi) metil] -2- (2-clorofenil) -5- (2-metoxietil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) - diona; 4 - [(4-clorofenoxi) metil] -2- (2-clorofenil) -5- (piridin-4-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) - dione; 4 - [(benziloxi) metil] -2- (2-clorofenil) -5 - [(1-metilpiperidin-4-il) metil] -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(3-clorofenoxi) metil] -2- (2-clorofenil) -

5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -5-metil-4 - [(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi) metil] -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -5-metil-4- (3-fenoxipropil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(benziloksi) metil] -2- (2-clorofenil) -5- (piridin-3-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(benziloksi) metil] -2- (2-clorofenil) -5 - [(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) metil] -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(benziloksi) metil] -2- (2-clorofenil) -5 - [(2-metil-1,3-tiazol-4-il) metil] -1H-pirazol [4,3-c] piridina- 3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(benziloksi) metil] -2- (2-clorofenil) -5- (pirazin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - {[(3-fluorobenzil) (metil) amino] metil} -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -dione; 2- (2-clorofenil) -5-metil-4 - [(4-fenilpiperidin-1-il) metil] -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- {4 - [(benziloksi) metil] -2- (2-clorofenil) -3,6-dioxi-1,2,3,6-tetrahidro-5H-pirazolo [4,3-c] piridin-5- il} -N, N-dimetilacetamida; 2- (2-clorofenil) -4 - [(3-metoxifenoksi) metil] -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - [(4-fluorofenoksi) metil] -5- (piridin-4-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -dione; 2- (2-clorofenil) -4 - {[(3-metoxibenzil) oxi] metil} -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -5-metil-4- {3- [metil (fenil) amino] propil} -1H- pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - {[(4-metoxibenzil) oxi] metil} -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - {[(2-clorobenzil) oxi] metil} -2- (2-clorofenil) -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4- [3- (2,3-di-hidro-1H-indol-1-il) propil] -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(benziloksi) metil] -2- (2-clorofenil) -5 - [(1-metil-1H-pirazol-3-il) metil] -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3, 6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -5-metil-4 - [(naftalen-1-iloksi) metil] -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - {[(4-clorobenzil) oxi]

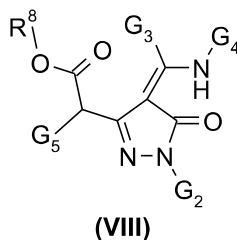
metil} -2- (2-clorofenil) -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -
diona; 2- (2-clorofenil) -4 - {[2- (4-clorofenil) etoxi] metil} -5-metil-1H-
pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona 4 - {[benzil (metil) amino]
metil} -2- (2-clorofenil) -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -
diona; 4 - [(benziloxi) metil] -2- (2-clorofenil) -5 - [(4-metilmorfolin-2-il)
metil] -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(benziloxi)
metil] -2- (2-clorofenil) -5- (piperidin-3-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c]
piridina-3,6 (2H, 5H) -diona;
2- (2-clorofenil) -4 - {[3- (dimetilamino) fenoxi] metil} -5-metil-1H-pirazolo
[4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -5-metil-4 - {[metil
(piridin-2-ilmetil) amino] metil} -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -
dione; 4 - {[2-clorobenzil) oxi] metil} -2- (2-clorofenil) -5- (piridin-4-
ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - {[2-
clorobenzil) oxi] metil} -2- (2-clorofenil) -5- (piridin-3-ilmetil) -1H-pirazolo
[4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - {[2-clorobenzil) oxi] metil} -2- (2-
clorofenil) -5- (2-metoxietil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -
dione 2- (2-clorofenil) -5- (2-metoxietil) -4 - [(3-metoxifenoxi) metil] -1H-
pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - {[3-
fluorobenzil) (metil) amino] metil} -5- (2-metoxietil) -1H-pirazolo [4,3-c]
piridina-3,6 (2H, 5H) -dione; 2- (2-clorofenil) -4 - [(3-metoxifenoxi) metil]
-5- (piridin-4-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) - dione; 4 -
{[(3-clorobenzil) oxi] metil} -2- (2-clorofenil) -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]
piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - ({[3- (dimetilamino)
benzil] oxi} metil) -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -
dione; 2- (2-clorofenil) -4 - [(difenilmetoxi) metil] -5-metil-1H-pirazolo
[4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - [(3-metoxifenoxi)
metil] -5- (piridin-3-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -
dione; 2- (2-clorofenil) -4 - {[3-metoxibenzil) (metil) amino] metil} -5-
metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) - dione; 2- (2-clorofenil) -4

- {[(3-fluorobenzil) (metil) amino] metil} -5 - [(1-metil-1H-pirazol-3-il) metil] -1H-pirazol [4, 3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - {[(2-clorobenzil) (metil) amino] metil} -2- (2-clorofenil) -5- (2-metoxietil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H , 5H) -diona; 4 - {[(2-clorobenzil) oxi] metil} -2- (2-clorofenil) -5 - [(1-metil-1H-pirazol-3-il) metil] -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -5-metil-4 - {[metil (piridin-3-ilmetil) amino] metil} -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) - dione; 4 - {[(2-clorobenzil) (metil) amino] metil} -2- (2-clorofenil) -5 - [(1-metil-1H-pirazol-3-il) metil] -1H-pirazol [4, 3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - {[(3-metoxibenzil) (metil) amino] metil} -5 - [(1-metil-1H-pirazol-3-il) metil] -1H-pirazol [4, 3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - {[(3-metoxibenzil) oxi] metil} -5 - [(1-metil-1H-pirazol-3-il) metil] -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - [(3-metoxifenoxi) metil] -5 - [(1-metil-1H-pirazol-3-il) metil] -1H-pirazol [4,3-c] piridina- 3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - [(3-metoxifenoxi) metil] -5- (pirazin-2-ilmetil) -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) - dione; 2- (2-clorofenil) -5- (2-metoxietil) -4 - {[(3-metoxifenil) (metil) amino] metil} -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H , 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - {[(3-metoxifenil) (metil) amino] metil} -5 - [(1-metil-1H-pirazol-3-il) metil] -1H-pirazol [4, 3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - {[(2-clorobenzil) (metil) amino] metil} -2- (2-clorofenil) -5- (piridin-3-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - {[(3-metoxibenzil) oxi] metil} -5- (pirazin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - {[(3-metoxibenzil) oxi] metil} -5- (piridin-3-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) - diona; 2- (2-clorofenil) -4 - {[(3-metoxibenzil) oxi] metil} -5- (2-metoxietil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - {[(3-fluorobenzil) (metil) amino] metil} -5- (piridin-3-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - {[(2-clorobenzil) (metil) amino] metil} -

2- (2-clorofenil) -5- (pirazin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - {[(3-metoxibenzil) (metil) amino] metil} -5- (piridin-3-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - [(3-metoxifenoxi) metil] -5 - [(4-metilmorfolin-2-il) metil] -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - {[4- (3-metoxifenil) piperazin-1-il] metil} -5-metil-1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - {[(3-metoxifenil) (metil) amino] metil} -5- (piridin-3-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - {[4- (2-clorofenil) piperazin-1-il] metil} -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - {[4- (3-clorofenil) piperazin-1-il] metil} -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - {[(2-clorobenzil) oxi] metil} -2- (2-metoxifenil) -5- (piridin-3-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - {[(2-clorobenzil) oxi] metil} -2- (2-clorofenil) -5- (pirazin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - {[metil (piridin-2-ilmetil) amino] metil} -5- (piridin-3-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -5 - [(1-metil-1H-pirazol-3-il) metil] -4 - {[metil (piridin-2-ilmetil) amino] metil} -1H-pirazol [4, 3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - {[(3-metoxibenzil) oxi] metil} -2- (2-metoxifenil) -5- (pirazin-2-ilmetil) -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - {[(3-metoxibenzil) oxi] metil} -2- (2-metoxifenil) -5 - [(1-metil-1H-pirazol-3-il) metil] -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - {[(3-metoxibenzil) (metil) amino] metil} -5- (pirazin-2-ilmetil) -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(benziloxi) metil] -2- (2-metoxifenil) -5 - [(1-metil-1H-pirazol-3-il) metil] -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3, 6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(3-metoxifenoxi) metil] -2- (2-metoxifenil) -5 - [(1-metil-1H-pirazol-3-il) metil] -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -5 - [(1-metil-1H-pirazol-3-il) metil] -4 - {[metil (piridin-3-

ilmetil) amino] metil} -1H-pirazol [4, 3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -4 - {[metil (piridin-2-ilmetil) amino] metil} -5- (pirazin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-metoxifenil) -4 - {[4- (3-metoxifenil) piperazin-1-il] metil} -5-metil-1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-metoxifenil) -5-metil-4 - [(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il) metil] -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -5-metil-4 - [(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il) metil] -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - {[(2-clorobenzil) oxi] metil} -2- (2-metoxifenil) -5- (pirazin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 4 - [(benziloxi) metil] -2- (2-metoxifenil) -5- (pirazin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; 2- (2-clorofenil) -5 - [(1-metil-1H-pirazol-3-il) metil] -4 - [(piridin-3-ilmetoxi) metil] -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona; e 2- (2-clorofenil) -5- (pirazin-2-ilmetil) -4 - [(piridin-3-ilmetoxi) metil] -1H-pirazol [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona.

[0186] Em outra modalidade, a invenção fornece um intermediário de Fórmula (VIII):

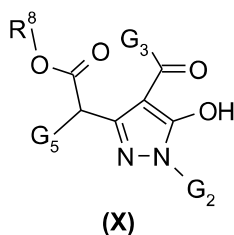


em que G2, G3, G4 e G5 são conforme definidos na descrição detalhada; R8 é um C1-C6 alquil, como metil, etil, propil, isopropil ou butil.

[0187] Em outra modalidade, a invenção fornece um intermediário de Fórmula (VIII), em que o intermediário é selecionado a partir do grupo que consiste em: metil [(4E) -4- [1- (benzilamino) -2- (4-metoxifenil) etilideno] -1- (2-cloro fenil) -5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3- il] acetato; e metil [(4Z)

-1-metil-5-oxo-4- {1 - [(piridin-2-ilmetil) amino] pentilideno} -4,5-di-hidro-1H-pirazol-3-il] acetato.

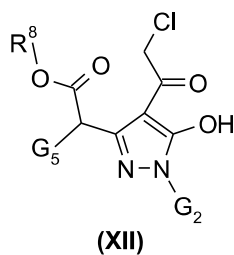
[0188] Em outra modalidade, a invenção fornece um intermediário de Fórmula (X):



em que G2, G3 e G5 são conforme definidos na descrição detalhada; R8 é um C1-C6 alquil, como metil, etil, propil, isopropil ou butil.

[0189] Em outra modalidade, a invenção fornece um intermediário de Fórmula (X), em que o intermediário é {1- (2-clorofenil) -5-hidroxi-4 - [(4-metoxifenil) acetil] -1H-pirazol-3- il} acetato.

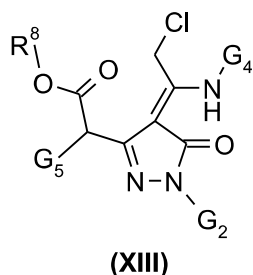
[0190] Em outra modalidade, a invenção fornece um intermediário de Fórmula (XII):



em que G2 e G5 são conforme definidos na descrição detalhada. R8 é um C1-C6 alquil, como metil, etil, propil, isopropil ou butil.

[0191] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um intermediário de Fórmula (XII), em que o intermediário é [4- (cloroacetil) -1- (2-clorofenil) -5-hidroxi-1H-pirazol-3-il] acetato.

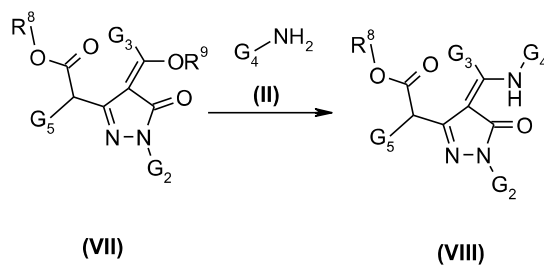
[0192] Em outra modalidade, a invenção fornece um intermediário de Fórmula (XIII):



em que G2, G4 e G5 são conforme definidos na descrição detalhada e R8 é um alquil C1-C6, como metil, etil, propil, isopropil ou butil.

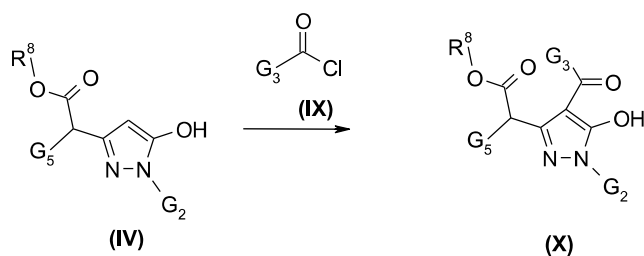
[0193] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um intermediário de Fórmula (XIII), em que o intermediário é metil [(4Z) -4- [1- (benzilamino) -2-cloroetilideno] -1- (2-cloro fenil) -5 -oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazol-3-il] acetato.

[0194] Em outra modalidade, a invenção fornece um processo para a preparação de um intermediário de acordo com a Fórmula (VII) com uma amina de Fórmula (II):



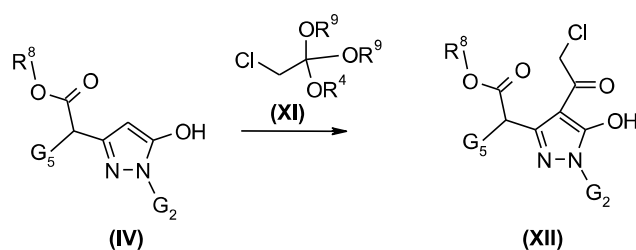
em que G2, G3, G4, G5 conforme definido na descrição detalhada. R8 e R9 são C1-C6 alquil, tais como metil, etil, propil, isopropil ou butil.

[0195] Em outra modalidade, a invenção fornece um processo para a preparação de um intermediário de acordo com a Fórmula (X), compreendendo a etapa de reação de um composto de Fórmula (IV) com um cloreto de acil de Fórmula (IX):



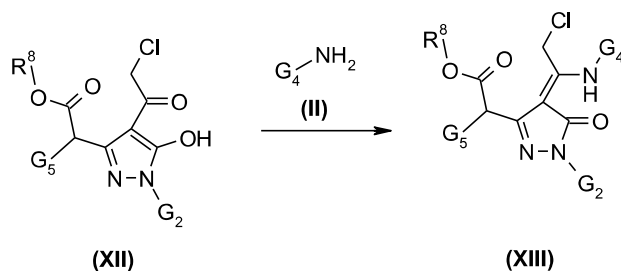
em que G2, G3, G5 conforme definido na descrição detalhada. R8 é um C1-C6 alquil, como metil, etil, propil, isopropil ou butil.

[0196] Em outra modalidade, a invenção fornece um processo para a preparação de um intermediário de acordo com a Fórmula (XII), compreendendo a etapa de reação de um composto de Fórmula (IV) com um ortoéster de trialquil de Fórmula (IX):



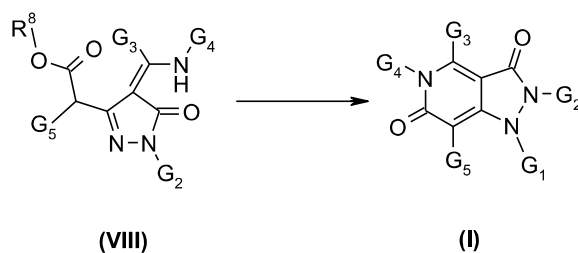
em que G2 e G5, conforme definido na descrição detalhada. R8 e R9 são um alquil C1-C6, como metil, etil, propil, isopropil ou butil.

[0197] Em outra modalidade, a invenção fornece um processo para a preparação de um intermediário de acordo com a Fórmula (XIII), compreendendo a etapa de reação de um composto de Fórmula (XII) com uma amina de Fórmula (II):



em que G2, G4 e G5, conforme definido na descrição detalhada. R8 é um C1-C6 alquil, como metil, etil, propil, isopropil ou butil.

[0198] Em outra modalidade, a invenção fornece um processo para a preparação de um composto de acordo com a Fórmula (I), compreendendo a etapa de ciclização de um composto de Fórmula (VIII) na presença de uma base:



em que G1 é H; G2, G3, G4 e G5 conforme definido na descrição detalhada; R8 é um C1-C6 alquil, como metil, etil, propil, isopropil ou butil.

[0199] Em outra modalidade, a invenção fornece um método para tratar um paciente que sofre de uma doença ou condição selecionada de distúrbios cardiovasculares, distúrbios respiratórios, distúrbios do metabolismo, distúrbios da pele, distúrbios ósseos, distúrbios neuroinflamatórios e / ou neurodegenerativos, doenças renais, distúrbios da reprodução, doenças afetando o olho e / ou o cristalino e / ou condições que afetam o ouvido interno, distúrbios inflamatórios, doenças hepáticas, dor, câncer, distúrbios alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico e anafilático, distúrbios do sistema gastrointestinal, angiogênese, condições dependentes de angiogênese e outras doenças e distúrbios associados com Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH Oxidase).

[0200] O método compreende a administração de um composto de acordo com a Fórmula (I) em um paciente com necessidade do mesmo. Em outra modalidade, a invenção fornece um método para inibir a angiogênese em um paciente em necessidade do mesmo, em que o método compreende a administração de uma dose de inibição da angiogênese de um composto de Fórmula (I) em um paciente em necessidade.

[0201] Em outra modalidade, a invenção fornece um método para inibir a neovascularização tumoral por meio da inibição da angiogênese tumoral de acordo com os presentes métodos. Da mesma forma, a invenção fornece um método para inibir o crescimento do tumor, praticando os métodos de inibição da angiogênese.

[0202] Em uma modalidade particular, os compostos e métodos da invenção são contemplados para uso no tratamento de um tecido tumoral de um paciente com um tumor, tumor sólido, uma metástase, um câncer, um melanoma, um câncer de pele, um câncer de mama, um hemangioma ou angiofibroma e câncer semelhantes, e a angiogênese a ser inibida é a angiogênese do tecido tumoral onde há neovascularização de um tecido tumoral. Os tecidos tumorais sólidos típicos tratáveis pelos presentes compostos e métodos incluem, mas não estão limitados a, tumores da pele, melanoma, pulmão, pâncreas, mama, cólon, laringe, ovário, próstata, colorretal, cabeça, pescoço, testicular, linfóide, medula, osso, sarcoma, renal, glândula sudorípara e tecidos semelhantes. Outros exemplos de cânceres tratados são glioblastomas.

[0203] Em outra modalidade particular, os compostos e métodos da invenção são contemplados para uso no tratamento de um tecido inflamado e a angiogênese a ser inibida é a angiogênese do tecido inflamado onde há neovascularização do tecido inflamado. Neste caso, o composto e método de acordo com a invenção contemplam a inibição da angiogênese em tecidos artríticos, como em um paciente com reumatismo articular crônico, em tecidos inflamados imunes ou não imunes, em tecido psoriático e semelhantes.

[0204] Em modalidades, a invenção contempla a inibição da angiogênese em um tecido. A extensão da angiogênese em um tecido e, portanto, a extensão da inibição alcançada pelos presentes métodos, pode ser avaliada por uma variedade de métodos como são aqui descritos. Em outra

modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica contendo pelo menos um derivado de pirazolo piridina de acordo com a Fórmula (I) e um transportador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0205] Os compostos da invenção foram nomeados de acordo com os padrões IUPAC usados no programa ACD / Nome (versão do produto 10.01).

[0206] Os compostos de acordo com a presente invenção compreendem um composto de acordo com a Fórmula (I), seus tautômeros, seus isômeros geométricos, suas formas opticamente ativas como enantiômeros, diastereômeros e suas formas racemato, bem como seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

[0207] Os derivados exemplificados nesta invenção podem ser preparados a partir de materiais de partida prontamente disponíveis usando os seguintes métodos e procedimentos gerais. Será apreciado que onde condições experimentais típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempo, moles de reagentes, solventes, etc.) são dadas, outras condições experimentais também podem ser usadas a menos que indicado de outra forma. As condições de reação ideais podem variar com os reagentes ou solventes específicos usados, mas tais condições podem ser determinadas pelo especialista na técnica, usando procedimentos de otimização de rotina.

[0208] As referências citadas neste documento são incorporadas neste documento por referência em sua totalidade. A presente invenção não deve ser limitada em escopo pelas modalidades específicas descritas neste documento, que se destinam como ilustrações únicas de aspectos individuais da invenção, e métodos e componentes funcionalmente equivalentes estão dentro do escopo da invenção. Na verdade, várias modificações da invenção, além daquelas mostradas e descritas neste documento, se tornarão aparentes

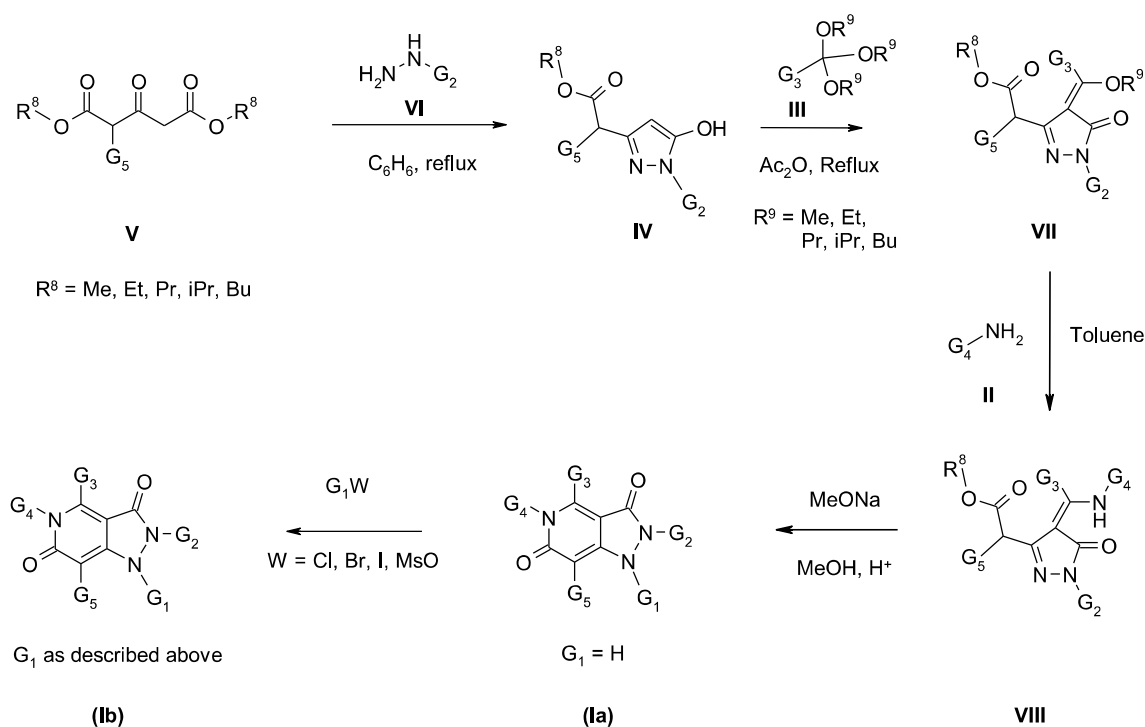
para os versados na técnica a partir da descrição anterior e dos desenhos anexos. Tais modificações destinam-se a cair dentro do escopo das reivindicações anexas.

[0209] Tendo sido descrita a invenção, os seguintes exemplos são apresentados a título de ilustração e não de limitação.

Síntese de compostos da invenção

[0210] Os novos derivados de acordo com a Fórmula (I) podem ser preparados a partir de materiais de partida prontamente disponíveis usando os seguintes métodos e procedimentos gerais. Será apreciado que onde condições experimentais típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempo, moles de reagentes, solventes, etc.) são dadas, outras condições experimentais também podem ser usadas a menos que indicado de outra forma. As condições de reação ideais podem variar com os reagentes ou solventes específicos usados, mas tais condições podem ser determinadas pelo especialista na técnica, usando procedimentos de otimização de rotina. A abordagem sintética geral para a obtenção de compostos de Fórmula (I) é descrita no Esquema 1 abaixo:

Esquema 1

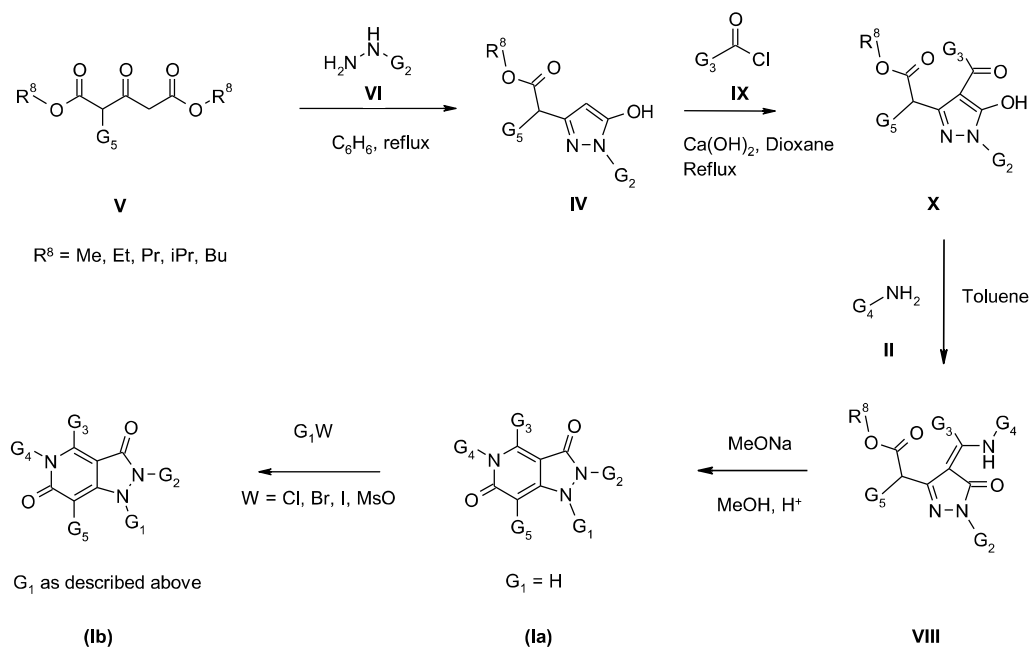


[0211] Derivados de pirazolo piridina de acordo com a Fórmula (I), em que os substituintes G_1 , G_2 , G_3 , G_4 e G_5 são como definidos acima, podem ser preparados em quatro a cinco etapas químicas, a partir de derivados de hidrazina substituídos feitos sob encomenda ou comercialmente disponíveis de acordo com a Fórmula (VI), derivados de dicarboxilato de acetona de acordo com a Fórmula (V), derivados de amina primária de acordo com a Fórmula (II) e derivados ortoéster de trialquila de acordo com a Fórmula (III), seguindo o protocolo sintético delineado no Esquema 1 acima. Em um método mais específico, um derivado de hidrazina de acordo com a Fórmula (VI) em que G_2 é definido como acima é feito reagir com um derivado de dicarboxilato de acetona de acordo com a Fórmula (V) em que G_5 e R^8 são definidos como acima, em condições neutras e sob refluxo em um solvente adequado como benzeno, tolueno ou outros solventes não reativos ao longo do tempo dependendo da reatividade intrínseca dos compostos de acordo com a Fórmula (VI) para dar os derivados 4-substituídos correspondentes de 2-hidroxilpirazol de acordo com a Fórmula (IV). Os compostos intermediários de acordo com a Fórmula (IV) são ainda feitos reagir com

derivados de trialquil ortoéster de acordo com a Fórmula (III) em que G3 e R9 são definidos como acima, para permitir a formação de um intermediário de Fórmula (VII) na presença de ácido acético e sob condições de refluxo. Os compostos intermediários de Fórmula (VII) são ainda tratados com derivados de amina primária de acordo com a Fórmula (II) em que G4 é como definido acima, em solventes tais como tolueno ou benzeno sob condições de refluxo, para obter os compostos intermediários de Fórmula (VIII). Os derivados de pirazolo de acordo com a Fórmula (Ia), isto é, de Fórmula (I) em que G1 é H, são isolados após ciclização de compostos intermediários de Fórmula (VIII), de preferência em solventes próticos na presença de uma base, como metanolato de sódio, isopropanolato de sódio ou semelhantes, usando condições de refluxo padrão bem conhecidas do especialista na técnica como mostrado no Esquema 1.

[0212] Num passo subsequente, os derivados de pirazolo piridina de Fórmula (Ia) foram tratados com um agente alquilante, tal como cloretos, brometos, iodetos ou mesilatos de alquilo, em que G1 é definido como acima, na presença de uma base adequada, e. Trietilamina, hidreto de sódio ou carbonato de potássio como uma base num solvente adequado, e. N, N-dimetilformamida ou tetra-hidrofurano, por método térmico tradicional ou usando tecnologia de microondas. Alternativamente, os derivados de pirazolo-piridina de Fórmula (Ia) foram tratados com anidridos, cloretos de acila ou ácidos carboxílicos na presença de reagentes de acoplamento, em que G1 é definido como acima, na presença de uma base adequada, e. Trietilamina, acetato de sódio num solvente adequado, e. N, N-dimetilformamida ou tetrahidrofurano, diclorometano por método térmico tradicional ou usando tecnologia de microondas. Seguindo este processo, os derivados de pirazolo piridina de acordo com a Fórmula (Ib) são isolados, usando condições padrão bem conhecidas pelos versados na técnica como mostrado no Esquema 1.

Esquema 2



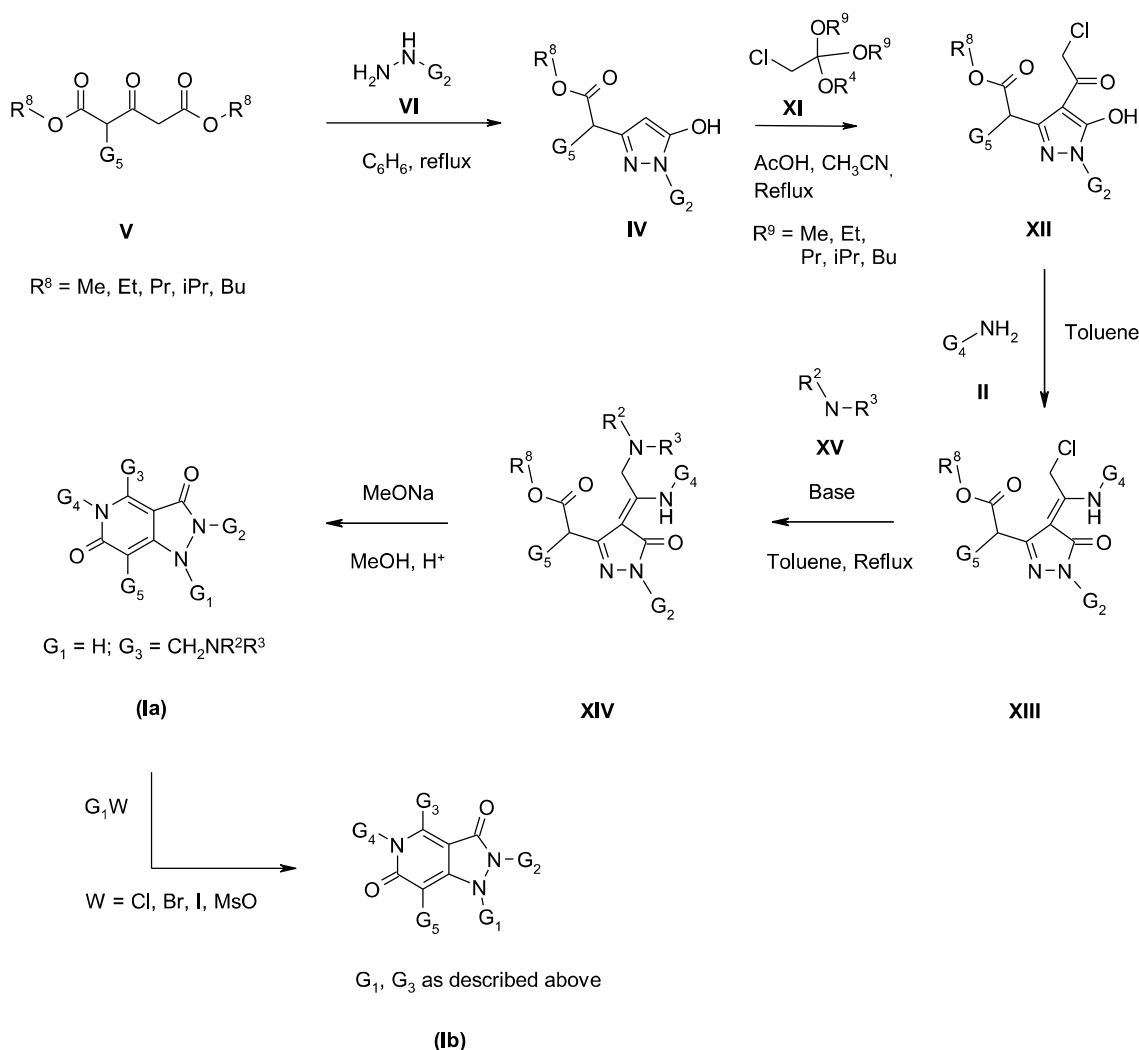
[0213] Derivados de pirazolo piridina de acordo com a Fórmula (I), em que os substituintes G_1 , G_2 , G_3 , G_4 e G_5 são conforme definidos acima, podem ser preparados em quatro a cinco etapas químicas, a partir de derivados de hidrazina substituídos feitos sob encomenda ou comercialmente disponíveis de acordo com a Fórmula (VI), derivados de dicarboxilato de acetona de acordo com a Fórmula (V), derivados de amina primária de acordo com a Fórmula (II) e derivados de cloreto de acila de acordo com a Fórmula (IX), seguindo o protocolo sintético delineado no Esquema 2 acima. Em um método mais específico, um derivado de hidrazina de acordo com a Fórmula (VI) em que G_2 é definido como acima é feito reagir com um derivado de dicarboxilato de acetona de acordo com a Fórmula (V) em que G_5 e R^8 são definidos como acima, em condições neutras e sob refluxo em solventes adequados como benzeno, tolueno ou outros solventes não reativos ao longo do tempo dependendo da reatividade intrínseca dos compostos de acordo com a Fórmula (VI) para dar os derivados 4-substituídos correspondentes de 2-hidroxilpirazol de acordo com a Fórmula (IV). Os compostos intermediários de acordo com a Fórmula (IV) são ainda feitos reagir com derivados de cloreto de acila de acordo com

a Fórmula (IX) em que G3 é definido como acima, para permitir a formação de um intermediário de Fórmula (X) na presença de hidróxido de cálcio e sob condições de refluxo. Os compostos intermediários de Fórmula (X) são ainda tratados com derivados de amina primária de acordo com a Fórmula (II) em que G4 é definido como acima, em solventes tais como tolueno ou benzeno sob condições de refluxo, para obter os compostos intermediários de Fórmula (VIII). Os derivados de pirazolo de acordo com a Fórmula (Ia), isto é, de Fórmula (I) em que G1 é H, são isolados após ciclização de compostos intermediários de Fórmula (VIII), de preferência em solventes práticos na presença de base, como metanolato de sódio, isopropanolato de sódio ou semelhantes, usando condições de refluxo padrão bem conhecidas do especialista na técnica, como mostrado no Esquema 2.

[0214] Num passo subsequente, os derivados de pirazolo piridina de Fórmula (Ia) foram tratados com um agente alquilante, tal como cloretos, brometos, iodetos ou mesilatos de alquilo, em que G1 é definido como acima, na presença de uma base adequada, e. Trietilamina, hidreto de sódio ou carbonato de potássio como uma base num solvente adequado, e. N, N-dimetilformamida ou tetra-hidrofurano, por método térmico tradicional ou usando tecnologia de microondas. Alternativamente, os derivados de pirazolo piridina de Fórmula (Ia) foram tratados com anidridos, cloretos de acila ou ácidos carboxílicos na presença de reagentes de acoplamento, em que G1 é definido como acima, na presença de uma base adequada, e. Trietilamina, acetato de sódio num solvente adequado, e. N, N-dimetilformamida ou tetrahidrofurano, diclorometano por método térmico tradicional ou usando tecnologia de microondas. Seguindo este processo, os derivados de pirazolo piridina de acordo com a Fórmula (Ib) são isolados, usando condições padrão bem conhecidas pelos versados na técnica como mostrado no Esquema 2. Estas reações podem ser realizadas em solventes como metanol, etanol, isopropanol ou outros solventes não reativos à

temperatura ambiente ao longo do tempo, dependendo da reatividade intrínseca dos compostos de acordo com a Fórmula (VIII), mas geralmente requer aquecimento térmico tradicional ou métodos de micro-ondas, usando bem as condições padrão conhecido do especialista na técnica, como mostrado nos Esquemas 1 ou 2, acima.

Scheme 3



[0215] Derivados de pirazolo piridina de acordo com a Fórmula (I), em que os substituintes G1, G2, G3, G4 e G5 são como definidos acima, podem ser preparados em cinco a seis etapas químicas, a partir de derivados de hidrazina substituídos feitos sob encomenda ou comercialmente disponíveis de acordo com a Fórmula (VI), derivados de dicarboxilato de acetona de acordo com a Fórmula (V), derivados de amina primária de acordo com a

Fórmula (II), derivado de trialquil ortoéster de acordo com a Fórmula (XI) e derivados de amina secundária de acordo com a Fórmula (XV), seguindo o protocolo sintético destacado como delineado no Esquema 3 acima. Em um método mais específico, um derivado de hidrazina de acordo com a Fórmula (VI) em que G2 é definido como acima é feito reagir com um derivado de dicarboxilato de acetona de acordo com a Fórmula (V) em que G5 e R8 são definidos como acima, em condições neutras e sob refluxo em solventes adequados como benzeno, tolueno ou outros solventes não reativos ao longo do tempo dependendo da reatividade intrínseca dos compostos de acordo com a Fórmula (VI) para dar os derivados 4-substituídos correspondentes de 2-hidroxi pirazol de acordo com a Fórmula (IV). Os compostos intermediários de acordo com a Fórmula (IV) são ainda reagidos com derivado de trialquil ortoéster de acordo com a Fórmula (XI) em que R9 é definido como acima, para permitir a formação de um intermediário de Fórmula (XII) na presença de ácido acético e sob condições de refluxo. Os compostos intermediários de Fórmula (XII) são ainda tratados com derivados de amina primária de acordo com a Fórmula (II) em que G4 é definido como acima, em solventes tais como tolueno ou benzeno à temperatura ambiente, para obter os compostos intermediários de Fórmula (XIII). Os compostos intermediários de Fórmula (XIII) são ainda tratados com derivados de amina secundária (R2 e R3 são como definidos acima) de acordo com a Fórmula (XV) em que G3 é definido como acima, em solventes como tolueno ou benzeno à temperatura ambiente, para obter os compostos intermediários de Fórmula (XIV). Os derivados de pirazolo de acordo com a Fórmula (Ia), isto é, de Fórmula (I) em que G1 é H, são isolados após a ciclização de compostos intermediários de Fórmula (XIV), de preferência em solventes próticos na presença de base, como metanolato de sódio, isopropanolato de sódio ou semelhantes, usando condições de refluxo padrão bem conhecidas do especialista na técnica, como mostrado no Esquema 1.

[0216] Esta reação pode ser realizada em solventes como metanol, etanol, isopropanol ou outros solventes não reativos à temperatura ambiente ao longo do tempo, dependendo da reatividade intrínseca dos compostos de acordo com a Fórmula (XIV), mas geralmente requer a necessidade de aquecimento térmico tradicional ou métodos de micro-ondas, usando condições padrão bem conhecidas do especialista na técnica como mostrado no Esquema 3, acima. Num passo subsequente, os derivados de pirazolo piridina de Fórmula (Ia) foram tratados com um agente alquilante, tal como cloretos, brometos, iodetos ou mesilatos de alquilo, em que G1 é definido como acima, na presença de uma base adequada, e. Trietilamina, hidreto de sódio ou carbonato de potássio como uma base num solvente adequado, e. N, N-dimetilformamida ou tetra-hidrofurano, por método térmico tradicional ou usando tecnologia de microondas. Alternativamente, os derivados de pirazolo piridina de Fórmula (Ia) foram tratados com anidridos, cloretos de acila ou ácidos carboxílicos na presença de reagentes de acoplamento, em que G1 é definido como acima, na presença de uma base adequada, e. Trietilamina, acetato de sódio num solvente adequado, e. N, N-dimetilformamida ou tetra-hidrofurano, diclorometano por método térmico tradicional ou usando tecnologia de microondas. Seguindo este processo, os derivados de pirazolo piridina de acordo com a Fórmula (Ib) são isolados, usando condições padrão bem conhecidas pelos versados na técnica como mostrado no Esquema 3.

[0217] As seguintes abreviaturas referem-se respectivamente às definições abaixo:

[0218] Å (Angström), Ac₂O (anidrido acético), eq. (equivalente), min (minuto), h (hora), g (grama), MHz (Megahertz), mL (mililitro), mm (milímetro), mmol (milimole), mM (milimolar), ng (nanograma), nm (nanômetro), rt (temperatura ambiente), BLM (Bleomicina), BSA (albumina de soro bovino), DCF (2,7-diclorodi-hidrofluoresceína), DCM

(diclorometano), DIPEA (diisopropiletilamina), DMSO (Dimetilsulfóxido), DMF (N, N-Dimetilformamida), DAPI (4,6 Diamidino-2-fenilindol), DPI (Difenil-iodônio), cHex (Ciclohexano), EDTA (ácido etilenodiaminotetraacético), EGF (Fator de crescimento epidérmico), EtOAc (acetato de etila), FC (cromatografia flash em sílica gel), HBSS (solução salina tamponada de Hank), HPLC (cromatografia líquida de alto desempenho), H₂DCF-DA (2', 7'-diclorodihidrofluoresceína diacetato), MEM (2-metoxietoximetil), MS (Espectrometria de massa), NBT (Nitroblue tetrazolium), NADPH (Nicotinamida adenina dinucleotídeo difosfato forma reduzida), NMR (ressonância magnética nuclear), PBS (solução salina tamponada com fosfato), PetEther (éter de petróleo), TEA (triethyl amina), TFA (ácido trifluoroacético), TGF- β (fator de crescimento tumoral beta), THF (tetrahydrofurano), tBuOK (terc-butóxido de potássio), ROS (espécies reativas de oxigênio), SOD (superóxido dismutase), SPA (ensaio de proximidade de cintilação), TLC (cromatografia em camada fina), UV (ultravioleta).

[0219] Se o conjunto acima de métodos sintéticos gerais não for aplicável para obter compostos de acordo com a Fórmula (I) e / ou intermediários necessários para a síntese de compostos de Fórmula (I), métodos adequados de preparação conhecidos por um versado na técnica devem ser usava. Em geral, as vias de síntese para qualquer composto individual de Fórmula (I) dependerão dos substituintes específicos de cada molécula e da pronta disponibilidade dos intermediários necessários; novamente tais fatores sendo apreciados por aqueles versados na técnica. Para todos os métodos de proteção e desproteção, consulte *Philip J. Kocienski, em "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005 e Theodora W. Greene e Peter GM Wuts em "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 4ª Edição 2006.*

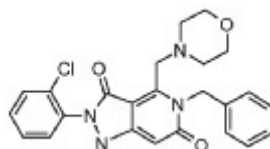
[0220] Os compostos desta invenção podem ser isolados em associação com moléculas de solvente por cristalização por evaporação de um solvente apropriado. Os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (I), que contêm um centro básico, podem ser preparados de uma maneira convencional. Por exemplo, uma solução da base livre pode ser tratada com um ácido adequado, puro ou em uma solução adequada, e o sal resultante isolado por filtração ou por evaporação sob vácuo do solvente da reação. Os sais de adição de base farmacêuticamente aceitáveis podem ser obtidos de um modo análogo tratando uma solução do composto de Fórmula (I) com uma base adequada. Ambos os tipos de sais podem ser formados ou interconvertidos usando técnicas de resina de troca iônica.

[0221] A seguir, a presente invenção será ilustrada por meio de alguns exemplos, que não devem ser vistos como limitantes do âmbito da invenção.

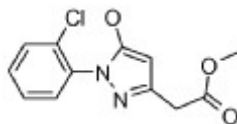
[0222] Os dados de HPLC, NMR e MS fornecidos nos exemplos descritos abaixo são obtidos como se segue: HPLC: coluna Waters Symmetry C8 50 x 4,6 mm, Condições: MeCN / H₂O, 5 a 100% (8 min), plot máximo 230-400 nm ; Espectro de massa: PE-SCIEX API 150 EX (APCI e ESI), espectro LC / MS: Waters ZMD (ES); ¹H-NMR: Bruker DPX-300MHz.

[0223] As purificações de HPLC preparativas são realizadas com sistema HPLC Waters Prep LC 4000 equipado com colunas Prep Nova-Pak®HR C18 6 µm 60Å, 40x30 mm (até 100 mg) ou com XTerra® Prep MS C8, 10 µm , 50x300 mm (até 1g). Todas as purificações são realizadas com um gradiente de MeCN / H₂O 0,09% TFA; Detecção de UV a 254 nm e 220 nm; fluxo de 20 mL / min (até 50 mg). A análise de TLC é realizada em placas Merck Pré-revestidas 60 F254. As purificações por cromatografia flash são realizadas em suporte de SiO₂, usando misturas de ciclohexano / EtOAc ou DCM / MeOH como eluentes.

[0224] Exemplo 1: Formação de 5-benzil-2- (2-clorofenil) -4- (morfolin-4-ilmetil) -1H-pirazolor4,3-clpiridina-3,6 (2H, 5H) -dioiie (I) (Composto Ia, Esquema 3)

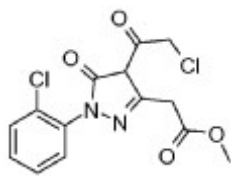


a) metil [1- (2-clorofenil) -5-hidroxi-1H-pirazol-3-il] acetato (Composto de Fórmula (IV), Esquema 3).



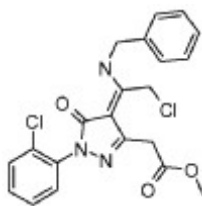
A uma suspensão de 2-clorofenilhidrazina (1,82 g, 10,16 mmol, 1 equiv.) Em tolueno anidro (50 ml) foram adicionados sucessivamente diisopropiletilamina (2,1 ml, 12,19 mmol, 1,2 equiv.) E 3-oxopentanodioato de dimetil (1,77 g, 10,16 mmol, 1 equiv.). A mistura resultante foi aquecida a 130-140 ° C utilizando um aparelho de Dean-Stark (algum tolueno húmido foi permitido para destilar). Após 2 h, o intermediário de hidrazona foi formado de forma limpa. Diisopropiletilamina adicional (2,1 ml, 12,19 mmol, 1,2 equiv.) Foi então adicionado e a mistura resultante foi aquecida a 140 ° C durante 46 h, através do sistema de Dean-Stark. A maior parte da hidrazona remanescente pode ser removida por meio de lavagens da mistura bruta com tolueno. O óleo marrom resultante foi purificado por cromatografia flash sobre SiO₂. 1,65 g de metil [1- (2-clorofenil) -5-hidroxi-1H-pirazol-3-il] acetato puro foi obtido como um sólido amarelado. Rendimento 61%. MS (ESI⁺): 267,8; MS (ESI): 265,6.

[0225] b) metil [4- (cloroacetil) -1- (2-clorofenil) -5-hidroxi-1H-pirazol-3-il] acetato de metila (Composto de Fórmula (XII), Esquema 3).



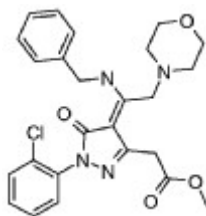
A mistura do metil [1- (2-clorofenil) -5-hidroxi-1H-pirazol-3-il] acetato obtido acima (Composto de Fórmula (IV), 0,60 g), foi suspensa em acetonitrila (5 mL) e ácido acético glacial (14 mg, 0,1 equiv.) e MeC (OEt)₃ (1,33 g) sob azoto, foi aquecida a 70 ° C durante 45-60minutos. A solução vermelha resultante foi concentrada in vacuo para proporcionar um xarope seco que foi lavado com ciclohexano e depois seco in vacuo. Devido à sua relativa instabilidade, nenhuma purificação adicional de metil [4-(cloroacetil) -1- (2-clorofenil) -5-hidroxi-1H-pirazol-3-il] acetato foi conduzida (0,77 g, rendimento quantitativo). MS (ESI⁺): 344,3; MS (ESI): 342,2.

[0226] c) metil [(4Z) -4- [1- (benzilamino) -2-cloroetilideno] -1- (2-clorofenil) -5-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazol-3-il] acetato (Composto de Fórmula (XIII), Esquema 3).



A mistura do metil [4- (cloroacetil) -1- (2-clorofenil) -5-hidroxi-1H-pirazol-3-il] acetato obtido acima (Composto de Fórmula (XII), 0,77 g) e benzilamina (0,218 mg, 0,9 eq.) foi agitado à temperatura ambiente sob nitrogênio em tolueno (3 mL) durante 0,5 h. O solvente foi removido in vacuo. O resíduo resultante provou ser o metil puro [(4Z) -4- [1- (benzilamino) -2-cloroetilideno] -1- (2-clorofenil) -5-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazol -3-il] acetato (0,97 g). Rendimento 98%. MS (ESI⁺): 433,4; MS (ESI): 431,3.

[0227] d) metil [(4Z) -4- [1- (benzilamino) -2-morfolin-4-iletilideno] -1- (2-clorofenil) -5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3- il] acetato (Composto de Fórmula (XIV), Esquema 3).



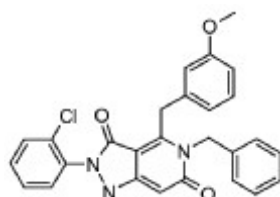
A mistura do metil [(4Z) -4- [1- (benzilamino) -2-cloroetilideno] -1- (2-clorofenil) -5-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazol-3- il] acetato (Composto de Fórmula (XIII), 0,32 g), morfolina (1 eq.) e DIPEA (1 eq.) foi agitado à temperatura ambiente em tolueno (3 mL) sob nitrogênio durante 0,5 h a 90 ° C. Adicional 0,5 eq. de chumaço de morfolina adicionado para levar a reação à conclusão. O solvente foi removido in vacuo. O resíduo marrom resultante provou ser o metil puro [(4Z) -4- [1- (benzilamino) -2-morfolin-4-iletilideno] -1- (2-clorofenil) -5-oxo-4,5- dihidro-1H-pirazol-3-il] acetato (0,37 g). Rendimento 98%. MS (ESI⁺): 483,9; MS (ESI): 481,8.

[0228] e) 5-benzil-2- (2-clorofenil) -4- (morfolin-4-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-clpiridina-3,6 (2H, 5H) -diona (Composto de Fórmula (Ia), Esquema 3)

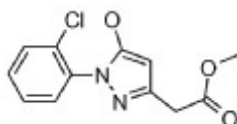
[0229] Uma solução isopropanólica de / -PrONa, obtida pela dissolução de sódio (0,017 g, 0,75 mmol, 2 equiv) em / -PrOH (2 ml), foi tratada com metil [(4Z) -4- [1- (benzilamino) - 2-morfolin-4-iletilideno] -1- (2-clorofenil) -5-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazol-3-il] acetato tato (Composto de Fórmula (XIV) (170 mg, 0,75 mmol , 1 equiv.). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 0,5 h, em seguida, resfriada e neutralizada a pH 6 por adição de solução de HCl IM. / -PrOH foram removidos in vacuo e o produto em bruto foi purificado por cromatografia flash para render 9 mg de produto puro 5-benzil-2- (2-clorofenil) -4-

(morfolin-4-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona. Rendimento 12% . ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2,37-2,41 (m, 4H); 3,94-4,00 (m, 2H); 5,52-5,55 (m, 2H), 5,84 (s, 1H); 7,07-7,09 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H); 7,30-7,33 (m, 2H); 7,48-7,51 (m, 2H); 7,59-7,61 (m, 1H); 7,63-7,67 (m, 1H). MS (ESI $^+$): 451,9; MS (ESI): 449,7.

[0230] Exemplo 2: 5-benzil-2- (2-clorofenil) -4- (3-metoxibenzil) -1H-pirazolo [4., 3-cl piridina-3,6 (2H, 5H) -diona (2) (Composto Ia, Esquema 2)



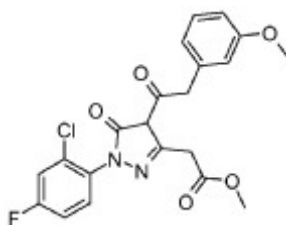
a) metil [1- (2-clorofenil) -5-hidroxi-1H-pirazol-3-il] acetato (Composto de Fórmula (IV), Esquema 2).



A uma suspensão de 2-clorofenilhidrazina (1,82 g, 10,16 mmol, 1 equiv.) Em tolueno anidro (50 ml) foram adicionados sucessivamente diisopropiletilamina (2,1 ml, 12,19 mmol, 1,2 equiv.) E 3-oxopentanodioato de dimetil (1,77 g, 10,16 mmol, 1 equiv.). A mistura resultante foi aquecida a 130-140 °C utilizando um aparelho de Dean-Stark (algum tolueno húmido foi permitido para destilar). Após 2 h, o intermediário de hidrazona foi formado de forma limpa. Diisopropiletilamina adicional (2,1 ml, 12,19 mmol, 1,2 equiv.) Foi então adicionado e a mistura resultante foi aquecida a 140 °C durante 46 h, através do sistema de Dean-Stark. A maior parte da hidrazona remanescente pode ser removida por meio de lavagens da mistura bruta com tolueno. O óleo marrom resultante foi purificado por cromatografia flash sobre SiO₂. 1,65 g de metil [1- (2-clorofenil) -5-hidroxi-

1H-pirazol-3-il] acetato puro foi obtido como um sólido amarelado. Rendimento 61%. MS (ESI⁺): 267,8; MS (ESI): 265,6.

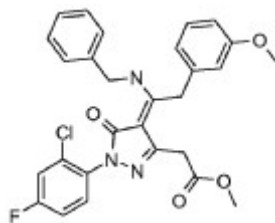
[0231] b) metil {1- (2-clorofenil) -5-hidroxi-4 - [(4-metoxifenil) acetil] -1H-pirazol-3-il} acetato (Composto de Fórmula (X), Esquema 2).



[0232] A mistura do metil [1- (2-clorofenil) -5-hidroxi-1H-pirazol-3-il] acetato obtido acima (Composto de Fórmula (IV), 1 g, 3,76 mmol, 1 eq.), Foi suspensa em dioxano (10 mL) e Ca (OH)₂ (0,557 g, 2 equiv.) e (4-metoxifenil) cloreto de acetilo (0,694 g) sob azoto, foi aquecida a 120 °C durante 45-60 minutos. A solução vermelha resultante foi concentrada in vacuo para produzir um xarope vermelho que foi dividido entre acetato de etila e 0,1 M HCl frio. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura e secas sobre Na₂SO₄.

[0233] Evaporação de solvente metil {1- (2-clorofenil) -5-hidroxi-4 - [(4-metoxifenil) acetil] -1H-pirazol-3-il} acetato como um sólido rosa (1,09 g, Rendimento de 70%, pureza de HPLC de 89%). MS (ESI⁺): 415,9; MS (ESI): 413,8.

[0234] c) metil [(4E) -4- [1- (benzilamino) -2- (4-metoxifenil) etilideno] -1- (2-cloro fenil) -5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol- 3-il] acetato (Composto de Fórmula (VIII), Esquema 2).

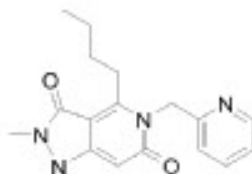


[0235] A mistura do metil {1- (2-clorofenil) -5-hidroxi-4 - [(4-metoxifenil) acetil] -1H-pirazol-3-il} acetato (Composto de Fórmula (X), 0,1 g, leq.) e benzilamina (40 mg, 1,5 eq.) e AcOH (15 mg, 1 eq.) foram agitados à temperatura ambiente sob nitrogênio em tolueno / NMP (10 / 1) ou acetonitrila (3 mL). A mistura de reação foi aquecida até 70 ° C durante 2 horas. O solvente foi removido in vacuo. O resíduo resultante foi dividido entre acetato de etila e solução saturada de Na₂ CO₃. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura e depois seca sobre Na₂ SO₄. A evaporação do solvente deu o metil puro [(4E) -4- [1- (benzilamino) -2- (4-metoxifenil) etilideno] -1- (2-clorofenil) -5-oxo-4,5-di-hidro-1H -pirazol-3-il] acetato (149 mg, rendimento quantitativo) que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[0236] d) 5-benzil-2- (2-clorofenil) -4- (3-metoxibenzil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona_ (Composto de Fórmula (Ia), Esquema 2)

[0237] Uma solução isopropanólica de / -PrONa, obtida pela dissolução de sódio (0,017 g, 0,75 mmol, 2 equiv.) Em / -PrOH (2 ml), foi tratada com metil [(4E) -4- [1- (benzilamino) -2- (4-metoxifenil) etilideno] -1- (2-clorofenil) -5-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazol-3-il] acetato (Composto de Fórmula (VIII) (170 mg, 0,36 mmol, 1 equiv.). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 0,5 h, em seguida, resfriada e neutralizada a pH 6 por adição de solução de HCl IM. / -PrOH foram removidos in vacuo e o produto em bruto foi purificado por cromatografia flash para render 24 mg de produto puro 5-benzil-2- (2-clorofenil) -4- (3-metoxibenzil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona. Rendimento 14% . ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆): 3,69 (s, 3H); 4,40-4,60 (m, 2H); 5,08-5,24 (m, 2H), 5,72 (s, 1H); 6,71-6,73 (m, 2H), 6,80-6,82 (m, 1H); 7,02-7,03 (m, 2H); 7,21-7,25 (m, 3H); 7,28-7,31 (m, 3H); 7,47-7,49 (m, 2H); 7,62-7,66 (m, 2H). MS (ESI⁺): 472,9; MS (ESI): 470,7.

[0238] Exemplo 3: Formação de 4-butil-2-metil-5- (piridin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4., 3-cl Piridina-3,6 (2H, 5H) -diona (3) (Composto Ia, Esquema 1)



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

[0239] A uma suspensão de metil-hidrazina (10,16 mmol, 1 equiv.) Em tolueno anidro (50 ml) foram adicionados sucessivamente diisopropiletilamina (2,1 ml, 12,19 mmol, 1,2 equiv.) E 3-oxopentanodioato de dimetila (1,77 g, 10,16 mmol, 1 equiv.) A mistura resultante foi aquecida a 130-140 ° C utilizando um aparelho de Dean-Stark (algum tolueno húmido foi permitido para destilar). Após 2 h, o intermediário de hidrazona foi formado de forma limpa. Diisopropiletilamina adicional (2,1 ml, 12,19 mmol, 1,2 equiv.) Foi então adicionado e a mistura resultante foi aquecida a 140 ° C durante 46 h, através do sistema de Dean-Stark. A maior parte da hidrazona remanescente pode ser removida por meio de lavagens da mistura bruta com tolueno. O óleo marrom resultante foi purificado por cromatografia flash sobre SiO₂. 1,0 g de (5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-il) acetato de metila puro foi obtido como um sólido amarelado. Rendimento de 57%. MS (ESI⁺): 171,4; MS (ESI): 169,4.

[0240] b) metil [(4Z) -4- (1-etoxipentilideno) -1-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazol-3-il] acetato (Composto de Fórmula (VII), Esquema 1).

[0241] A mistura do metil (5-hidroxi-1 -metil-1H-pirazol-3-il) acetato obtido acima (Composto de Fórmula (IV), 0,80 g) em acetonitrila (5 mL), ácido acético glacial (21 µl, 0,1 equiv.) E BuC (OEt)₃ (3 eq.) Foi aquecido

a 70 °C durante 1h15. A solução vermelha resultante foi concentrada in vacuo para proporcionar um xarope vermelho que foi lavado com ciclohexano e depois seco in vacuo. Devido à sua relativa instabilidade, nenhuma purificação adicional de metil [(4Z) -4- (1-etoxipentilideno) -1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il] acetato foi conduzida (1,0 g, rendimento quantitativo). MS (ESI⁺): 283,4; MS (ESI): 281,3.

[0242] c) metil [(4Z) -1-metil-5-oxo - {1 - [(piridin-2-ilmetil) amino] pentilideno} -4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il] acetato (Composto de Fórmula (VIII), Esquema 1)

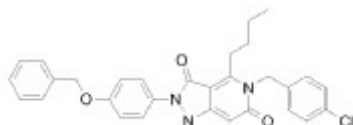
[0243] A mistura do metil [(4Z) -4- (1-etoxipentilideno) -1-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazol-3-il] acetato obtido acima (Composto de Fórmula (VII), 1,05 g) e 1-piridin-2-ilmetanamina (0,262 mL) foi agitada à temperatura ambiente em tolueno (25 mL) durante 0,5 h. O solvente foi removido in vacuo. O resíduo resultante foi dissolvido em um mínimo de CH₂Cl₂ e adicionado gota a gota a uma solução agitada de 200 mL de ciclohexano resultando na formação de um precipitado marrom que foi removido por filtração. Este precipitado provou ser o metil puro [(4Z) -1-metil-5-oxo-4- {1 - [(piridin-2-ilmetil) amino] pentilideno} -4,5-dihidro-1H-pirazol- 3-il] acetato (1,20 g). Rendimento de 92%. MS (ESI⁺): 345,4; MS (ESI): 342,5.

[0244] d) 4-butil-2-metil-5- (piridin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona (Composto de Fórmula (Ia), Esquema 1)

[0245] Uma solução isopropanólica de / -PrONa, obtida por dissolução de sódio (0,082 g, 3,57 mmol, 1 equiv.) Em / -PrOH (75 ml), foi tratada com metil [(4Z) -1-metil-5- oxo-4- {1 - [(piridin-2-ilmetil) amino] pentilideno} -4,5-di-hidro-1H-pirazol-3-il] acetato (Composto de Fórmula (VIII) (0,61 g, 3,57 mmol , 1 equiv.). A mistura de reação foi refluxada por 1 h, em seguida, resfriada e neutralizada a pH 7 por adição de 0,59 mL de uma solução aquosa

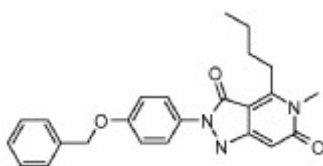
de HCl a 20%. 50 mL de / -PrOH foram removidos in vacuo e 25 mL de H₂O foram adicionados antes de colocar o frasco na geladeira durante a noite. O precipitado branco formado foi filtrado, lavado com água (2x5 ml), depois com ciclohexano e seco sob vácuo. Obtiveram-se 0,88 g de produto puro 4-butil-2-metil-5- (piridin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona. Rendimento 80%. HNMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 0,80 (3H, t, J = 7,2 Hz); 1,29-1,35 (2H, m); 1,38-1,43 (2H, m); 3,19 (3H, s); 3,22-3,24 (2H, m); 5,49 (2H, s); 5,72 (1H, s); 7,42 (1H, d, J = 8 Hz); 7,62 (1H, t, J = 6,6 Hz); 8,12 (1H, t, J = 8 Hz); 8,65 (1H, d, J = 5,2 Hz). MS (ESI⁺): 313,4; MS (ESI): 311,3.

[0246] Exemplo 4: Formação de 2- [4- (benziloxi) fenil-4-butil-5- (4-clorobenzil) -1H-pirazolo [4,3-cl]piridina-3,6 (2H, 5H) -diona (4) (Composto Ia, Esquema 1)



[0247] Seguindo os métodos gerais descritos no Exemplo 3, partindo de [4- (benziloxi) fenil] hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetil, 1,1,1-trietoxipentano e para-cloro benzilamina, o composto do título (4) foi isolado como um sólido amarelado com 33% de rendimento (97% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 515,5; MS (ESI): 513,2.

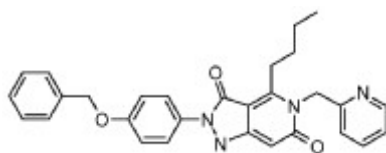
[0248] Exemplo 5: Formação de 2- [4- (benziloxi) fenil-4-butil-5-metil-1H-pirazolo [4,3-cl] piridina-3,6 (2H, 5H) -diona (5) (Composto Ia , Esquema 1)



[0249] Seguindo os métodos gerais conforme descrito no Exemplo 3, partindo de [4- (benziloxi) fenil] hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetil,

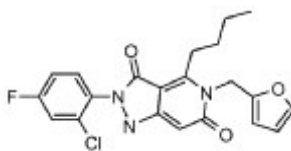
1,1-trietoxipentano e metilamina, o composto do título (5) foi isolado como um sólido amarelado com rendimento de 27% (pureza de 97% por HPLC). MS (ESI⁺): 404,5; MS (ESI): 402,4.

[0250] Exemplo 6: Formação de 2- [4- (benziloxi) fenil-4-butil-5- (piridin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-clpiridina-3,6 (2H, 5H) -diona (6) (Composto Ia, Esquema 1)



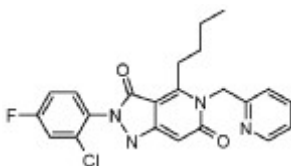
[0251] Seguindo os métodos gerais conforme descrito no Exemplo 3, a partir de [4- (benziloxi) fenil] hidrazina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano e 1- piridin-2-ilmetanamina, o composto do título (6) foi isolado como um sólido amarelado com 39% de rendimento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 481,6; MS (ESI): 479,4.

[0252] Exemplo 7: Formação de 4-butil-2- (2-cloro-4-fluorofenil) - 5- (furan-2-ilmetil) -1H-pirazol [4,3-clpiridina-3,6 (2H, 5H) - diona (7) (Composto Ia, Esquema 1)



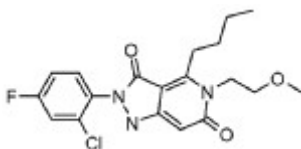
Seguindo os métodos gerais conforme descrito no Exemplo 3, a partir de (2-cloro-4-fluorofenil) hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetil, 1,1,1-trietoxipentano e 1-furan-2-ilmetanamina, o composto do título (7) foi isolado como um sólido amarelado com rendimento de 35% (pureza de 95% por HPLC). MS (ESI⁺): 416,9; MS (ESI): 414,4.

[0253] Exemplo 8: Formação de 4-butil-2- (2-cloro-4-fluorofenil) - 5- (piridin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-clpiridina-3,6 (2H, 5H) - diona (8) (Composto Ia, Esquema 1)



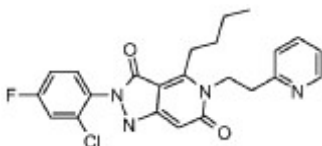
[0254] Seguindo os métodos gerais conforme descrito no Exemplo 3, partindo de (2-cloro-4-fluorofenil) hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetil, 1,1,1-trietoxipentano e 1-piridin-2-ilmetanamina, o composto do título (8) foi isolado como um sólido amarelado com 37% de rendimento (99% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 427,7; MS (ESI): 425,7.

[0255] Exemplo 9: Formação de 4-butil-2- (2-cloro-4-fluorofenil) - 5- (2-metoxietil) -1H-pirazolo [4,3-clpiridina-3,6 (2H, 5H) -diona (9) (Composto Ia, Esquema 1)



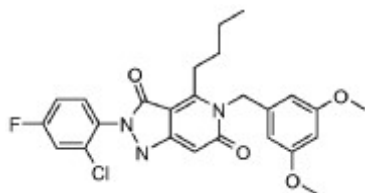
Seguindo os métodos gerais conforme descrito no Exemplo 3, partindo de (2-cloro-4-fluorofenil) hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetil, 1,1,1-trietoxipentano e 2-metoxietanamina, o composto do título (9) foi isolado como um sólido amarelado com 32% de rendimento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 394,8; MS (ESI): 392,4.

[0256] Exemplo 10: Formação de 4-butil-2- (2-cloro-4-fluorofenil) - 5- (2-piridin-2-iletir) -1H-pirazolo[4,3-clpiridina-3,6 (2H, 5H) -diona (10) (Composto Ia, Esquema 1)



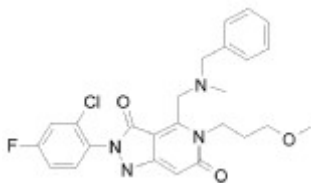
[0257] Seguindo os métodos gerais conforme descrito no Exemplo 3, partindo de (2-cloro-4-fluorofenil) hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetil, 1, 1, 1-trietoxipentano e 2-piridin-2-iletanamina, o composto do título (10) foi isolado como um sólido amarelado com 33% de rendimento (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 441,8; MS (ESI): 439,7.

[0258] Exemplo 11: Formação de 4-butil-2- (2-cloro-4-fluorofenil) -5- (3,5-dimetoxibenzil) -1H-pirazolo [4,3-clpiridina-3,6 (2H, 5H) -diona (II) (Composto Ia, Esquema 1)



[0259] Seguindo os métodos gerais conforme descrito no Exemplo 3, partindo de (2-cloro-4-fluorofenil) hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetil, 1,1,1-trietoxipentano e 1- (3,5-dimetoxifenil) metanamina, o composto do título (11) foi isolado como um sólido amarelado com 40% de rendimento (99% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 486,9; MS (ESI): 484,4.

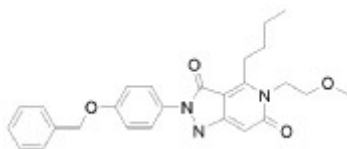
[0260] Exemplo 12: Formação de 4-Ubenzil (metil) aminolmetil) -2- (2-cloro-4-fluoro fenil) -5- (3-metoxipropil) -1H-pirazol4,3-clpiridina-3,6 (2H, 5H) -diona (12) (Composto Ia, Esquema 3)



[0261] Seguindo os métodos gerais conforme descrito no Exemplo 1, a partir de (2-cloro-4-fluorofenil) hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetil, 2-cloro-1, 1, 1-trietoxi etano, 3-metoxipropan-1-amina e N -metil-1-fenilmetanamina, o composto do título (12) foi isolado como um sólido

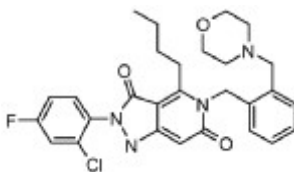
amarelado com 29% de rendimento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 486,5; MS (ESI): 484,4.

[0262] Exemplo 13: Formação de 2- [4- (benziloxi) fenil-4-butil-5-(2-metoxietil) -1H-pirazolo [4,3-clpiridina-3,6 (2H, 5H) -diona (13) (Composto Ia, Esquema 1)



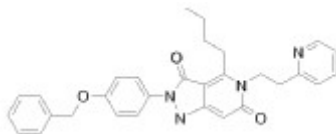
[0263] Seguindo os métodos gerais conforme descrito no Exemplo 3, a partir de [4- (benziloxi) fenil] hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetil, 1,1,1-trietoxipentano e 2-metoxietanamina, o composto do título (13) foi isolado como um sólido amarelado com 47% de rendimento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 448,5; MS (ESI): 446,4.

[0264] Exemplo 14: Formação de 4-butil-2- (2-cloro-4-fluorofenil) -5- [2- (morfolin-4-il metil) benzil-1H-pirazolo [4,3-clpiridina-3,6 (2H, 5H) -diona (14) (Composto Ia, Esquema 1)



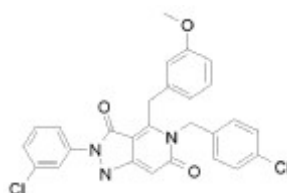
[0265] Seguindo os métodos gerais conforme descrito no Exemplo 3, a partir de (2-cloro-4-fluorofenil) hidrazina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxipentano e 1- [2- (morfolin-4-ilmetil) fenil] metanamina, o composto do título (14) foi isolado como um sólido amarelado com 31% de rendimento (99% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 526,5; MS (ESI): 524,4.

[0266] Exemplo 15: Formação de 2- [4- (benziloxi) fenil-4-butil-5-(2-piridin-2-iletil) -1H-pirazolor4,3-clpiridina-3,6 (2H, 5H) -diona (15) (Composto Ia, Esquema 1)



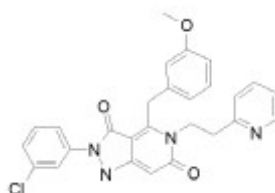
[0267] Seguindo os métodos gerais conforme descrito no Exemplo 3, partindo de [4- (benziloxi) fenil] hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetil, 1,1,1-trietoxipentano e 2-piridin-2-iletanamina, o composto do título (15) foi isolado como um sólido amarelado com 37% de rendimento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 495,6; MS (ESI): 493,4.

[0268] Exemplo 16: Formação de 5- (4-clorobenzil) -2- (3-clorofenil) -4- (3-metoxibenzil) -1H-pirazolo [4,3-clpiridina-3,6 (2H, 5H) -diona (16) (Composto Ia, Esquema 2)



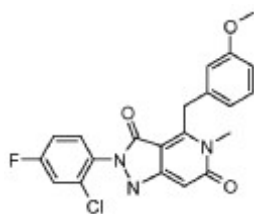
[0269] Seguindo os métodos gerais descritos no Exemplo 2, partindo de (3-clorofenil) hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetil, cloreto de (4-metoxifenil) acetil e para-cloro benzilamina, o composto do título (16) foi isolado como um sólido amarelado com 33% de rendimento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 507,5; MS (ESI): 505,4.

[0270] Exemplo 17: Formação de 2- (3-clorofenil) -4- (3-metoxibenzil) -5- (2-piridin-2-iletir) -1H-pirazolor4,3-clpiridina-3,6 (2H, 5H) - diona (17) (Composto Ia, Esquema 2)



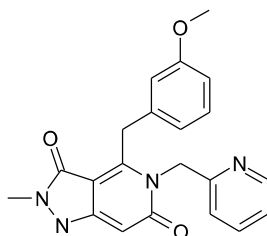
[0271] Seguindo os métodos gerais conforme descrito no Exemplo 2, partindo de (3-cloro fenil) hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetil, cloreto de (4-metoxifenil) acetil, 2-piridin-2-iletanamina, o composto do título (17) foi isolado como um sólido amarelado com 41% de rendimento (99% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 488,8; MS (ESI): 486,4.

[0272] Exemplo 18: Formação de 2- (2-cloro-4-fluorofenil)-4- (3-metoxibenzil)-5-metil-1H-pirazolo [4,3-cl-piridina-3,6 (2H, 5H) -diona (18) (Composto Ia, Esquema 2)



[0273] Seguindo os métodos gerais conforme descrito no Exemplo 2, partindo de (2-cloro-4-fluorofenil) hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetil, cloreto de (4-metoxifenil) acetil e metilamina, o composto do título (18) foi isolado como um amarelado sólido com rendimento de 32% (pureza de 97% por HPLC). MS (ESI⁺): 414,7; MS (ESI): 412,4.

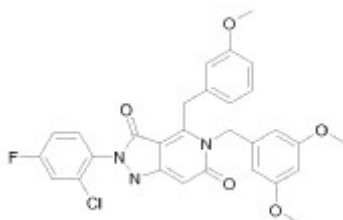
[0274] Exemplo 19: Formação de 4- (3-metoxibenzil) -2-metil-5- (piridin-2-ilmetil) -1H-pirazolo [4,3-cl-piridina-3,6 (2H, 5H) -diona (19) (Composto Ia, Esquema 2)



[0275] Seguindo os métodos gerais conforme descrito no Exemplo 2, partindo de metil-hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetil, cloreto de (4-metoxifenil) acetil e 1-piridin-2-ilmetanamina, o composto do título (18) foi

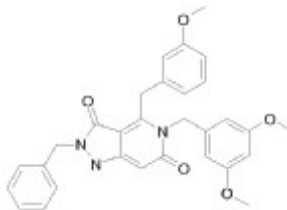
isolado como um amarelado sólido com rendimento de 27% (pureza de 99% por HPLC). MS (ESI⁺): 377,6; MS (ESI): 375,7.

[0276] Exemplo 20: Formação de 2- (2-cloro-4-fluorofenil) -5- (3,5-dimetoxibenzil) -4- (3-metoxibenzil) -1H-pirazol[4,3-cl]piridina-3,6 (2H, 5H) -diona (20) (Composto Ia, Esquema 2)



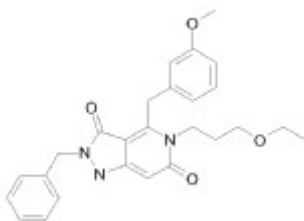
[0277] Seguindo os métodos gerais descritos no Exemplo 2, partindo de (2-cloro-4-fluorofenil) hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetil, cloreto de (4-metoxifenil) acetil e 1- (3,5-dimetoxifenil) metanamina, o título o composto (18) foi isolado como um sólido amarelado com 31% de rendimento (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 550,9; MS (ESI): 548,8.

[0278] Exemplo 21: Formação de 2-benzil-5- (3,5-dimetoxibenzil) -4- (3-metoxibenzil) -1H-pirazolo [4,3-cl]piridina-3,6 (2H, 5H) -diona (21) (Composto Ia, Esquema 2)



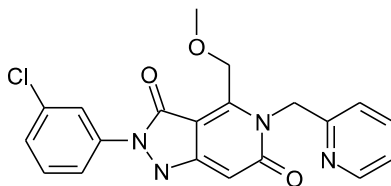
[0279] Seguindo os métodos gerais conforme descrito no Exemplo 2, partindo de benzilhidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetil, cloreto de (4-metoxifenil) acetil e 1- (3,5-dimetoxifenil) metanamina, o composto do título (18) foi isolado como um amarelado sólido com rendimento de 35% (pureza de 99% por HPLC). MS (ESI⁺): 512,7; MS (ESI): 510,8.

[0280] Exemplo 22: Formação de 2-benzil-5- (3-etoxipropriedadeD-4- (3-metoxibenzvD-IH-pirazolor4,3-clpiridina-3,6 (2H, 5H) -diona (22) (Composto Ia, Esquema 2)



[0281] Seguindo os métodos gerais conforme descrito no Exemplo 2, partindo de benzilhidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetil, cloreto de (4-metoxifenil) acetil e 3-metoxipropan-1-amina, o composto do título (18) foi isolado como um sólido branco em 45 % de rendimento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 448,8; MS (ESI): 446,6.

[0282] Exemplo 23: Formação de 2- (3-clorofenil) -4- (metoximetil) -5- (piridin-2-il metil) -1H-pirazolor4,3-clpiridina-3,6 (2H, 5H) -diona (23) (Composto Ia, Esquema 2)



[0283] Seguindo os métodos gerais conforme delineado no Exemplo 2, partindo de (3-clorofenil) hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetil, cloreto de metoxi acetil e 1-piridin-2-ilmetanamina, o composto do título (23) foi isolado como um sólido amarelado em 39% de rendimento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 397,9; MS (ESI): 395,7.

[0284] As estruturas de outros compostos aqui sintetizados estão listadas na seguinte Tabela 1:

Tabela 1

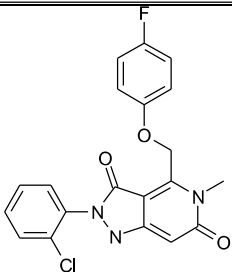
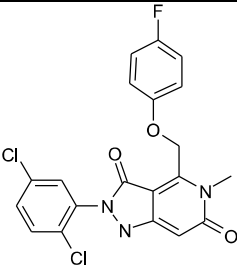
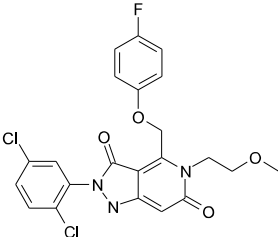
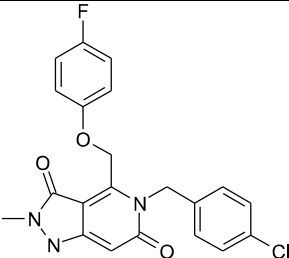
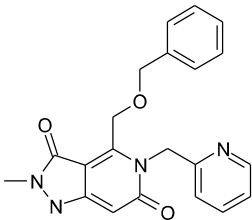
Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
24		2-(3-clorofenil)-4-(metoximetil)-5-[2-(morpholin-4-ilmetil)benzil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 496.3	Ex.2, Esquema 2
25		2-benzil-5-(3-etoxipropil)-4-[[3-(3-fluorobenzil) (metil) amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 479.7	Ex. 1, Esquema 3
26		2-(3-clorofenil)-5-metil-4-(pyrrolidin-1-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 359.9	Ex. 1, Esquema 3
27		5-(4-clorobenzil)-2-(3-clorofenil)-4-[[3-(3-fluorobenzil)(metil)amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 538.5	Ex. 1, Esquema 3
28		2-(3-clorofenil)-4-(metoximetil)-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 411.9	Ex.2, Esquema 2
29		5-(4-clorobenzil)-4-(metoximetil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 334.8	Ex.2, Esquema 2
30		2-metil-4-(3-fenoxi propil)-5-(piridin-2-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 391.3	Ex.2, Esquema 2

Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
31		2-benzil-5-(2-metoxi etil)-4-(pirrolidin-1-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 383.6	Ex. 1, Esquema 3
32		2-benzil-4-[[(3-fluorobenzil) (metil) amino] metil]-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 451.6	Ex. 1, Esquema 3
33		2-(3-clorofenil)-4-[[(3-fluorobenzil) (metil) amino] m etil]-5-(2-pyridin-2-il etil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 519.1	Ex. 1, Esquema 3
34		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxibenzil)-4-(metoximetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 474.8	Ex.2, Esquema 2
35		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-pyridin-2-iletil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 468.9	Ex. 1, Esquema 3
36		2-(3-clorofenil)-5-(2-pyridin-2-iletil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 450.8	Ex. 1, Esquema 3
37		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(furan-2-ilmetil)-4-(metoximetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 404.9	Ex.2, Esquema 2

Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
38		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(metoximetil)-5-(pyridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 415.9	Ex.2, Esquema 2
39		2-benzil-5-(3,5-dimetoxi benzil)-4-(pyrrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 475.8	Ex. 1, Esquema 3
40		2-(3-clorofenil)-4-[[3-(3-fluorobenzil)(metil)amino]metil]-5-(2-metoxi etil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 471.9	Ex. 1, Esquema 3
41		2-[4-(benziloxi)fenil]-5-(pyridin-3-ilmetil)-4-(pyrrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 508.8	Ex. 1, Esquema 3
42		4-(metoximetil)-2-metil-5-(2-pyridin-2-il etil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 315.7	Ex.2, Esquema 2
43		2-(3-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-(pyrrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 403.8	Ex. 1, Esquema 3
44		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-(pyrrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 421.9	Ex. 1, Esquema 3

Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
45		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 449.9	Ex. 1, Esquema 3
46		2-(3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-[[3-fluorobenzil](metil)amino]metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 500.1	Ex. 1, Esquema 3
47		2-benzil-5-(3-etoxipropil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 411.6	Ex. 1, Esquema 3
48		2-[4-(benziloxi)fenil]-5-(4-clorobenzil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 522.3	Ex. 1, Esquema 3
49		2-[4-(benziloxi)fenil]-4-[[3-fluorobenzil](metil)amino]metil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 576.7	Ex. 1, Esquema 3
50		2-[4-(benziloxi)fenil]-5-(4-clorobenzil)-4-[[3-fluorobenzil](metil)amino]metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 610.2	Ex. 1, Esquema 3
51		2-[4-(benziloxi)fenil]-5-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 431.6	Ex. 1, Esquema 3

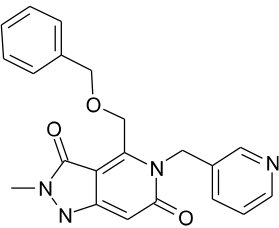
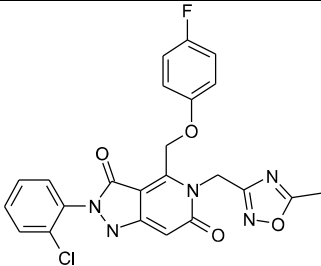
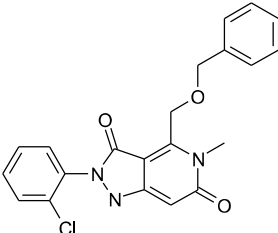
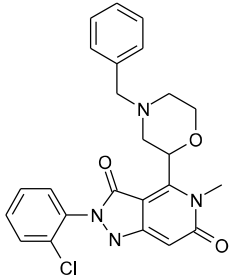
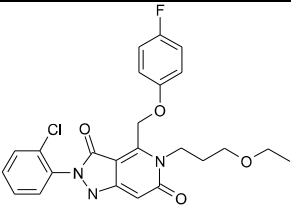
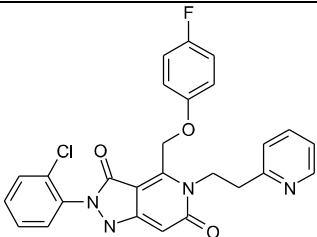
Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
52		5-(4-clorobenzil)-2-metil-4-(pyrrolidin-1-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 373.9	Ex. 1, Esquema 3
53		N-[3-((2-(4-(benziloxi)fenil)-3,6-dioxo-4-(pyrrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo[4,3-c]pyridin-5-il)metil)fenil]acetamida	MS(ESI ⁺): 564.8	Ex. 1, Esquema 3
54		N-{3-[(2-(4-(benziloxi)fenil)-4-[(3-fluorobenzil)(metil)amino]metil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo[4,3-c]pyridin-5-il)metil]fenil} acetamida	MS(ESI ⁺): 632.8	Ex. 1, Esquema 3
55		2-(3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-(pyrrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 431.9	Ex. 1, Esquema 3
56		2-metil-4-(fenoxi metil)-5-(pyridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 363.6	Ex.2, Esquema 2
57		4-[(4-fluorofenoxi) metil]-2-metil-5-(pyridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 381.8	Ex.2, Esquema 2
58		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 444.9	Ex.2, Esquema 2

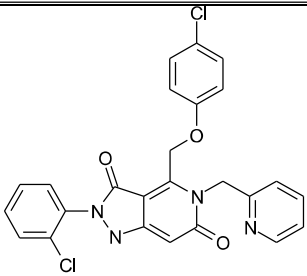
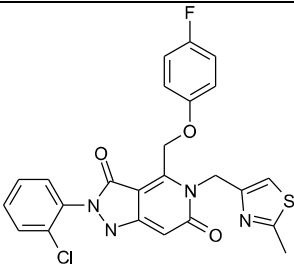
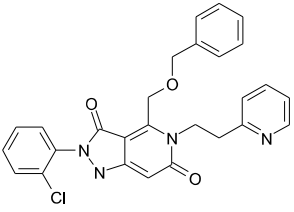
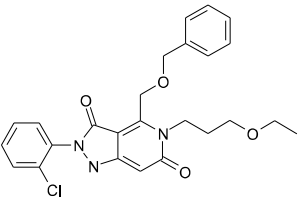
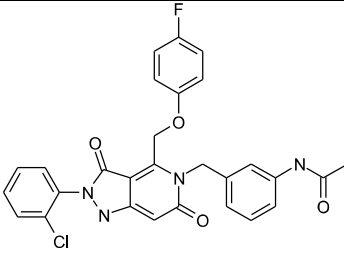
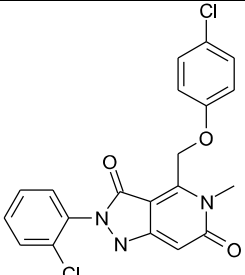
Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
59		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 400.8	Ex.2, Esquema 2
60		2-(2,5-diclorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi) metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 435.4	Ex.2, Esquema 2
61		2-(2,5-diclorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi) metil]-5-(2-metoxi etil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 479.5	Ex.2, Esquema 2
62		5-(4-clorobenzil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 414.9	Ex.2, Esquema 2
63		4-[(benziloxi)metil]-2-metil-5-(pyridin-2-il metil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 377.6	Ex.2, Esquema 2

Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
64		5-(2-metoxibenzil)-2-metil-4-(3-fenoxi propil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 420.6	Ex.2, Esquema 2
65		4-[(4-fluorofenoxi) metil]-2-metil-5-[(6-morpholin-4-il)piridin-2-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 466.7	Ex.2, Esquema 2
66		4-[(4-fluorofenoxi) metil]-2-metil-5-[2-(tetraidro-2H-pyran-2-il)etil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 402.3	Ex.2, Esquema 2
67		4-[(4-fluorofenoxi) metil]-2-metil-5-(2-pyridin-2-ilet)il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 395.6	Ex.2, Esquema 2
68		5-(3-metoxibenzil)-2-metil-4-(3-fenoxi propil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 420.4	Ex.2, Esquema 2

Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
69		2-metil-4-(3-fenoxi propil)-5-(2-pyridin-2-il etil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 405.7	Ex.2, Esquema 2
70		4-[(4-clorofenoxi) metil]-5-(3-metoxi benzil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 426.9	Ex.2, Esquema 2
71		4-[(benziloxi)metil]-5-(3-etoxipropil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 372.6	Ex.2, Esquema 2
72		4-[(benziloxi)metil]-5-(3-metoxibenzil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 406.7	Ex.2, Esquema 2
73		4-[(4-clorofenoxi) metil]-5-(3-etoxi propil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 392.9	Ex.2, Esquema 2
74		4-[(4-clorofenoxi) metil]-2-metil-5-(pyridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 397.9	Ex.2, Esquema 2

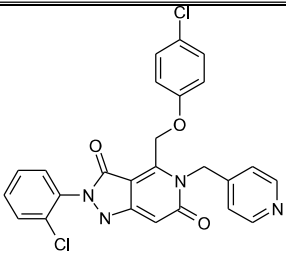
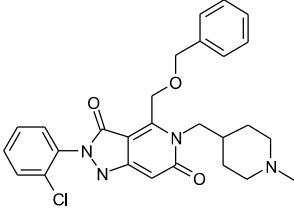
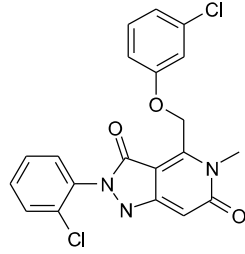
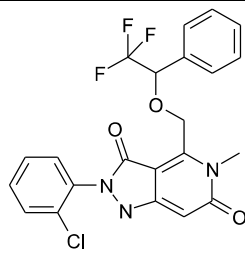
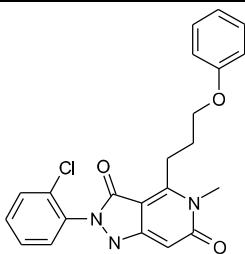
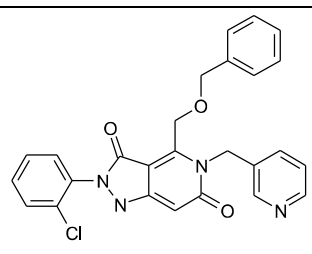
Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
75		4-[(benziloxy)metil]-2-metil-5-(2-pyridin-2-il etil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 391.6	Ex.2, Esquema 2
76		N-[3-({4-[(benziloxy)metil]-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo[4,3-c]pyridin-5-il}metil) fenil] acetamida	MS(ESI ⁺): 433.5	Ex.2, Esquema 2
77		N-[3-({4-[(4-cloro fenoxi)metil]-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo [4,3-c]pyridin-5-il}metil) fenil] acetamida	MS(ESI ⁺): 453.9	Ex.2, Esquema 2
78		4-[(4-fluorofenoxi) metil]-2-metil-5-(pyridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 381.6	Ex.2, Esquema 2
79		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(pyridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 478.0	Ex.2, Esquema 2
80		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(pyridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 478.1	Ex.2, Esquema 2

Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
81		4-[(benziloxi)metil]-2-metil-5-(pyridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 377.5	Ex.2, Esquema 2
82		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol -3-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 482.9	Ex.2, Esquema 2
83		4-[(benziloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 396.7	Ex.2, Esquema 2
84		4-(4-benzilmorpholin-2-il) -2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 451.9	Ex.2, Esquema 2
85		2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 472.8	Ex.2, Esquema 2
86		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(2-pyridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 491.8	Ex.2, Esquema 2

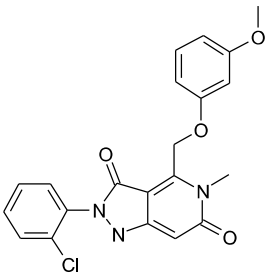
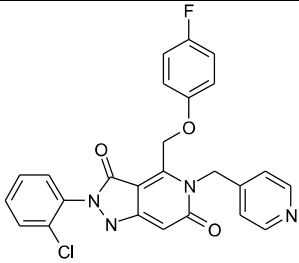
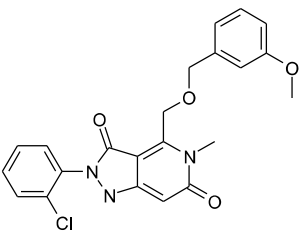
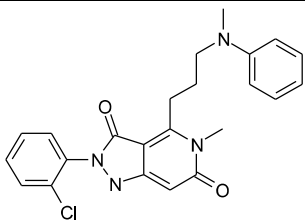
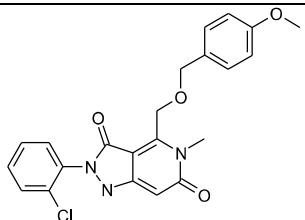
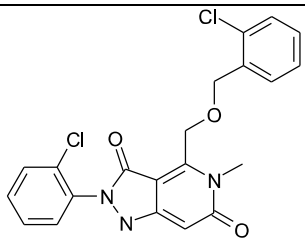
Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
87		4-[(4-clorofenoxi) metil]-2-(2-cloro fenil) -5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 494.4	Ex.2, Esquema 2
88		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-[(2-metil-1,3-thiazol-4-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 497.8	Ex.2, Esquema 2
89		4-[(benziloxy)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-pyridin-2-iletal)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 488.2	Ex.2, Esquema 2
90		4-[(benziloxy)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 469.1	Ex.2, Esquema 2
91		N-[3-((2-(2-cloro fenil)-4-[(4-fluorofenoxi) metil]-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo [4,3-c]pyridin-5-il)metil)fenil] acetamida	MS(ESI ⁺): 534.2	Ex.2, Esquema 2
92		4-[(4-clorofenoxi) metil]-2-(2-cloro fenil) -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 417.4	Ex.2, Esquema 2

Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
93		2-(2-clorofenil)-4- {[metil(fenil)amino]metil} -5-(2-pyridin-2-il etil)-1H- pirazolo[4,3-c] piridina- 3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 487.1	Ex.2, Esquema 2
94		2-(2-clorofenil)-5-(3- etoxipropil)-4-([metil (fenil)amino]metil)-1H- pirazolo[4,3-c] piridina- 3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 468.0	Ex.2, Esquema 2
95		2-(2-clorofenil)-4- {[metil(fenil)amino]metil} -5-(pyridin-4-ilmetil) -1H- pirazolo [4,3-c] piridina- 3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 472.9	Ex.2, Esquema 2
96		4-[(4-clorofenoxi) metil]- 2-(2-cloro fenil) -5- (pyridin-3-ilmetil)-1H- pirazolo [4,3-c]piridina- 3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 494.5	Ex.2, Esquema 2
97		4-[(benziloxi)metil]-2-(2- clorofenil)-5-[(3-etil- 1,2,4-oxadiazol-5- il)metil]-1H-pirazolo [4,3- c]piridina-3,6 (2H,5H)- diona	MS(ESI ⁺): 492.8	Ex.2, Esquema 2
98		4-[(benziloxi)metil]-2-(2- clorofenil)-5-(pyridin-4- ilmetil)-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)- diona	MS(ESI ⁺): 473.9	Ex.2, Esquema 2

Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
99		4-[(benziloxy)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(1,3-thiazol-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 480.2	Ex.2, Esquema 2
100		tert-butil 4-({4-[(benziloxy)metil]-2-(2-clorofenil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo[4,3-c] piridin-5-il}metil) piperidina-1-carboxilato	MS(ESI ⁺): 580.4	Ex.2, Esquema 2
101		4-[(benziloxy)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 480.2	Ex.2, Esquema 2
102		4-[(benziloxy)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[3-(dietilamino)propil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 496.1	Ex.2, Esquema 2
103		4-[(benziloxy)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 473.9	Ex.2, Esquema 2
104		4-[(benziloxy)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 440.8	Ex.2, Esquema 2

Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
105		4-[(4-clorofenoxi) metil]-2-(2-cloro fenil) -5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 494.4	Ex.2, Esquema 2
106		4-[(benziloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metilpiperidin-4-il) metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 494.1	Ex.2, Esquema 2
107		4-[(3-clorofenoxi) metil]-2-(2-cloro fenil) -5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H) -diona	MS(ESI ⁺): 417.6	Ex.2, Esquema 2
108		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1-fenil etoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 464.9	Ex.2, Esquema 2
109		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-(3-fenoxi propil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 411.0	Ex.2, Esquema 2
110		4-[(benziloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridina -3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 473.9	Ex.2, Esquema 2

Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
111		4-[(benziloxy)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 478.9	Ex.2, Esquema 2
112		4-[(benziloxy)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(2-metil-1,3-thiazol-4-il) metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H) -diona	MS(ESI ⁺): 494.1	Ex.2, Esquema 2
113		4-[(benziloxy)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 474.9	Ex.2, Esquema 2
114		2-(2-clorofenil)-4-[[(3-fluorobenzil) (metil)amino]metil]-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 427.9	Ex. 1, Esquema 3
115		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(4-fenil piperidin-1-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 450.0	Ex. 1, Esquema 3
116		2-{4-[(benziloxy) metil]-2-(2-cloro fenil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo[4,3-c]pyridin-5-il}-N,N dimetil acetamida	MS(ESI ⁺): 467.9	Ex.2, Esquema 2

Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
117		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)methyl]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 412.8	Ex.2, Esquema 2
118		2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)methyl]-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 477.9	Ex.2, Esquema 2
119		2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxibenzil) oxi]metil]-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 426.9	Ex.2, Esquema 2
120		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-{3-[metil(fenil)amino]propil}-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 423.9	Ex.2, Esquema 2
121		2-(2-clorofenil)-4-[[4-metoxibenzil) oxi]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 426.8	Ex.2, Esquema 2
122		4-[[2-clorobenzil)oxi]metil]-2-(2-cloro fenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 431.4	Ex.2, Esquema 2

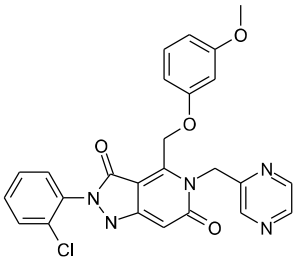
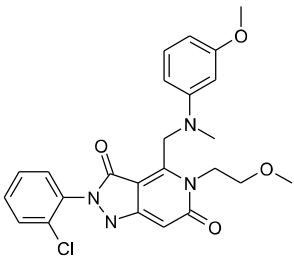
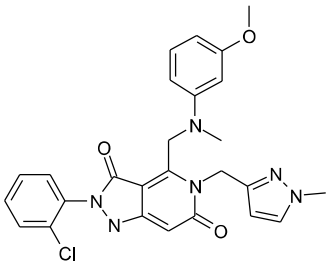
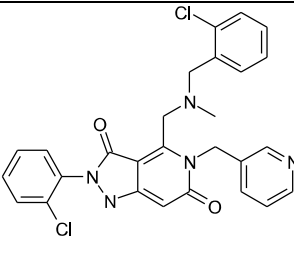
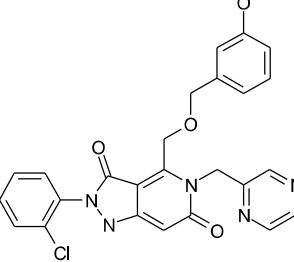
Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
123		2-(2-clorofenil)-4-[3-(2,3-diidro-1H-indol-1-il)propil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 435.9	Ex.2, Esquema 2
124		4-[(benziloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il) metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 476.9	Ex.2, Esquema 2
125		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(naphthalen-1-iloxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 432.9	Ex.2, Esquema 2
126		4-[(4-clorobenzil)oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 431.4	Ex.2, Esquema 2
127		2-(2-clorofenil)-4-[[2-(4-clorofenil)etoxi] metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 445.9	Ex.2, Esquema 2
128		4-[[benzil(metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 409.9	Ex. 1, Esquema 3

Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
129		4-[(benziloxy)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(4-metilmorpholin-2-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 496.1	Ex.2, Esquema 2
130		4-[(benziloxy)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 480.1	Ex.2, Esquema 2
131		2-(2-clorofenil)-4-[[3-(dimetilamino)fenoxi]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 425.9	Ex.2, Esquema 2
132		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[[metil (pyridin-2-ilmetil) amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 411.0	Ex. 1, Esquema 3
133		4-[[2-(2-clorobenzil)oxi]metil]-2-(2-cloro fenil)-5-(pyridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 508.6	Ex.2, Esquema 2
134		4-[[2-(2-clorobenzil)oxi]metil]-2-(2-cloro fenil)-5-(pyridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 508.5	Ex.2, Esquema 2

Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
135		4-[(2-clorobenzil)oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 475.5	Ex.2, Esquema 2
136		2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 456.9	Ex.2, Esquema 2
137		2-(2-clorofenil)-4-[(3-fluorobenzil)(metil)amino]metil]-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 471.8	Ex. 1, Esquema 3
138		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-(pyridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 489.7	Ex.2, Esquema 2
139		4-[(3-clorobenzil)oxi]metil]-2-(2-cloro fenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 431.3	Ex.2, Esquema 2
140		2-(2-clorofenil)-4-([3-(dimetilamino)benzil]oxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 440.1	Ex.2, Esquema 2

Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
141		2-(2-clorofenil)-4-[(difenilmetoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 472.9	Ex.2, Esquema 2
142		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-(pyridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 489.8	Ex.2, Esquema 2
143		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxibenzil) (metil)amino]metil]-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 439.7	Ex. 1, Esquema 3
144		2-(2-clorofenil)-4-[(3-fluorobenzil) (metil)amino]metil]-5-[(1-metil-1H-pyrazol-3-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 508.6	Ex. 1, Esquema 3
145		4-[(2-clorobenzil) (metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 488.4	Ex. 1, Esquema 3
146		4-[(2-clorobenzil) oxi]metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pyrazol-3-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 511.6	Ex.2, Esquema 2

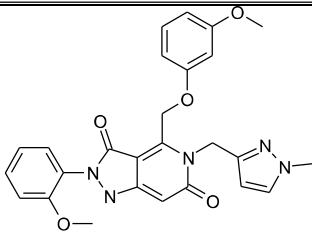
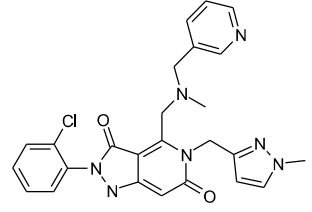
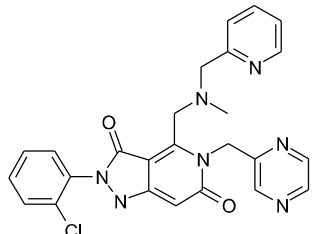
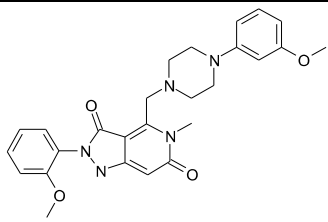
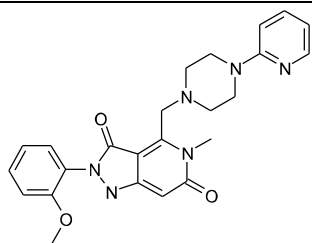
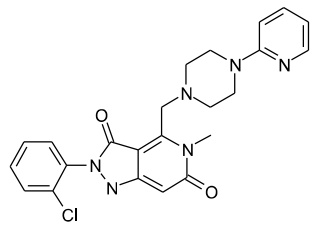
Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
147		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[[metil (pyridin-3-ilmetil) amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 410.9	Ex. 1, Esquema 3
148		4-[(2-clorobenzil) (metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 524.5	Ex. 1, Esquema 3
149		2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxibenzil) (metil)amino]metil]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 520.1	Ex. 1, Esquema 3
150		2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxibenzil) oxi]metil]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il) metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 507.0	Ex.2, Esquema 2
151		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 492.8	Ex.2, Esquema 2

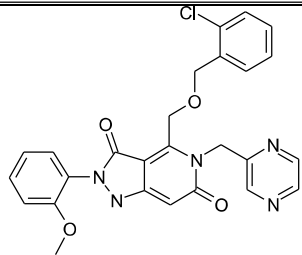
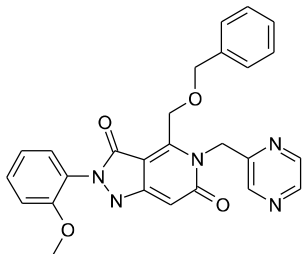
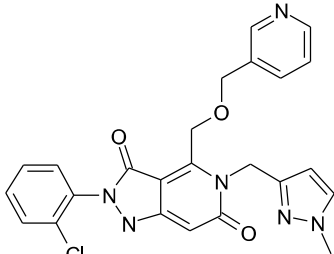
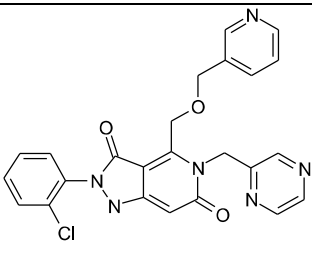
Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
152		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 490.9	Ex.2, Esquema 2
153		2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-[(3-metoxifenil)(metil)amino]metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 469.8	Ex.2, Esquema 2
154		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenil)(metil)amino]metil]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 506.1	Ex.2, Esquema 2
155		4-[(2-clorobenzil)(metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 521.6	Ex. 1, Esquema 3
156		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxibenzil) oxi]metil]-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 504.8	Ex.2, Esquema 2

Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
157		2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxibenzil) oxi]metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 504.2	Ex.2, Esquema 2
158		2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxibenzil) oxi]metil]-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 470.7	Ex.2, Esquema 2
159		2-(2-clorofenil)-4-[[3-fluorobenzil) (metil)amino]metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 505.1	Ex. 1, Esquema 3
160		4-[[2-clorobenzil) (metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 522.5	Ex. 1, Esquema 3
161		2-(2-clorofenil)-4-[[3-metoxibenzil) (metil)amino]metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 517.0	Ex. 1, Esquema 3
162		2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 512.1	Ex.2, Esquema 2

Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
163		2-(2-clorofenil)-4-[[4-(3-metoxifenil) piperazin-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 481.1	Ex. 1, Esquema 3
164		2-(2-clorofenil)-4-[[(3-metoxifenil) (metil)amino]metil]-5-(pyridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 503.2	Ex.2, Esquema 2
165		2-(2-clorofenil)-4-[[4-(2-clorofenil) piperazin-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 485.6	Ex. 1, Esquema 3
166		2-(2-clorofenil)-4-[[4-(3-clorofenil) piperazin-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 485.6	Ex. 1, Esquema 3
167		4-[[(2-clorobenzil)oxi] metil]-2-(2-metoxi fenil)-5-(pyridin-3-il metil)-1H-pirazolo [4,3-c] piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 504.1	Ex.2, Esquema 2
168		4-[[(2-clorobenzil)oxi] metil]-2-(2-cloro fenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6 (2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 509.5	Ex.2, Esquema 2

Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
169		2-(2-clorofenil)-4- {[metil(pyridin-2-il metil)amino]metil}-5- (pyridin-3-ilmetil)-1H- pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 488.3	Ex. 1, Esquema 3
170		2-(2-clorofenil)-5-[(1- metil-1H-pirazol-3-il) metil]-4-[[metil (pyridin- 2-ilmetil) amino]metil]- 1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)- diona	MS(ESI ⁺): 491.2	Ex. 1, Esquema 3
171		4-[(3- metoxibenzil)oxi]metil}- 2-(2-metoxifenil)-5- (pirazin-2-ilmetil)-1H- pirazolo[4,3-c]piridina- 3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 500.6	Ex.2, Esquema 2
172		4-[(3- metoxibenzil)oxi]metil}- 2-(2-metoxifenil)-5-[(1- metil-1H-pirazol-3- il)metil]-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)- diona	MS(ESI ⁺): 502.6	Ex.2, Esquema 2
173		2-(2-clorofenil)-4-[(3- metoxibenzil)(metil)amin o]metil}-5-(pirazin-2- ilmetil)-1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)- diona	MS(ESI ⁺): 518.2	Ex. 1, Esquema 3
174		4-[(benziloxi)metil]-2-(2- metoxifenil)-5-[(1-metil- 1H-pirazol-3-il)metil]- 1H-pirazolo[4,3- c]piridina-3,6(2H,5H)- diona	MS(ESI ⁺): 472.7	Ex.2, Esquema 2

Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
175		4-[(3-metoxifenoxi)metil]-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 488.7	Ex.2, Esquema 2
176		2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-4-[[metil(pyridin-3-ilmetil)amino]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 491.1	Ex. 1, Esquema 3
177		2-(2-clorofenil)-4-[[metil(pyridin-2-ilmetil)amino]metil]-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 489.0	Ex. 1, Esquema 3
178		2-(2-metoxifenil)-4-[[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 476.6	Ex. 1, Esquema 3
179		2-(2-metoxifenil)-5-metil-4-[(4-pyridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 447.8	Ex. 1, Esquema 3
180		2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(4-pyridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 451.9	Ex. 1, Esquema 3

Composto	Estrutura	Nome	Dados	Método
181		4-[(2-clorobenzil)oxi]metil]-2-(2-metoxifenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 504.9	Ex.2, Esquema 2
182		4-[(benziloxi)metil]-2-(2-metoxifenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 470.6	Ex.2, Esquema 2
183		2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pyrazol-3-il)metil]-4-[(pyridin-3-ilmetoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 478.0	Ex.2, Esquema 2
184		2-(2-clorofenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-4-[(pyridin-3-ilmetoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona	MS(ESI ⁺): 476.0	Ex.2, Esquema 2

[0285] Exemplo 22: Medição dos níveis de espécies reativas de oxigênio em diferentes culturas de células

[0286] A atividade dos compostos de acordo com a invenção pode ser testada quanto à sua atividade na inibição ou redução da formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) a partir do oxigênio nas células. A atividade dos compostos é testada nas seguintes culturas de células por diferentes técnicas, tais como nitroblue tetrazolium, Amplex Red,

Chemiluminescence (Luminol) e 2', 7'-diclorodihidro fluoresceína diacetato (H_2 DCF-DA) de acordo com os protocolos detalhados abaixo .

Linha celular de microglia humana

[0287] A linha celular da microglia humana (HMC3, clone 3 da microglia humana) (Janabi et al., 1995, Neurosci. Lett. 195: 105) foram cultivadas em MEM (meio essencial mínimo de Eagle) contendo 10% de FBS com 50 U / ml de penicilina G de sódio 50 μ g / ml de sulfato de estreptomicina e incubado a 37 ° C por 24 horas. IFN- γ (IFN- γ humano, Roche. 11 040 596 001) foi adicionado ao meio de cultura para uma concentração final de 10 ng / ml 24 h, antes da detecção da formação de O_2 .

Células endoteliais da veia umbilical humana (HUVEC)

[0288] HUVEC são cultivadas em meio basal endotelial suplementado com hidrocortisona (1 μ g / mL, CalbioChem), extrato de cérebro bovino (12 μ g / mL), gentamicina (50 μ g / mL, CalbioChem), anfotericina B (50 ng / mL, CalBioChem EGF (10 ng / mL e 10% de FCS até a quarta passagem. Quando a quinta passagem foi iniciada, as células foram cultivadas com uma concentração inferior de FCS (2%) na ausência de EGF, se não indicado de outra forma. Todos os experimentos foram feitos com células da quinta passagem. As células foram incubadas com OxLDL (lipoproteína de baixa densidade oxidada) ou seu tampão como controle por 24 h, antes da detecção da formação de O_2 .

Células HL-60

[0289] A linha celular de leucemia mieloide aguda humana HL-60 foi cultivada em RPMI 1640 (Invitrogen) suplementado com soro de bezerro inativado por calor a 10%, glutamina 2 mM, penicilina 100 U / mL (Sigma) e estreptomicina 100 μ g (Sigma) a 37 ° C sob uma atmosfera umidificada de 5% de CO_2 . A diferenciação de HL60 para o fenótipo de neutrófilos foi

desencadeada pela adição de Me_2SO (concentração final de 1,25% v / v por 6 dias) ao meio de cultura.

1. Nitroblue tetrazolium (NBT)

[0290] O superóxido intracelular e extracelular foi medido por uma técnica colorimétrica usando um teste quantitativo de nitroblue tetrazolium (NBT). A conversão de NBT inibível por SOD em formazan, um precipitado azul fino, na presença de ânion superóxido foi medida usando o espectrômetro Fluostar Optima (BMG labtech). Após a incubação com estímulos apropriados, as células foram tripsinizadas (IX Tripsina-EDTA), coletadas por centrifugação e lavadas com PBS para remover o meio. 5×10^5 as células foram semeadas em placas de 48 poços e incubadas em solução salina balanceada de Hank contendo 0,5 mg / mL de NBT com ou sem 800 U / mL de SOD na presença ou ausência de compostos de acordo com a invenção. Como controle, o DPI foi incluído em uma concentração final de 10 μM . Após 2,5 h, as células foram fixadas e lavadas com metanol para remover o NBT não reduzido. O formazan reduzido foi então dissolvido em 230 μl de hidróxido de potássio 2M e em 280 μl de dimetilsulfóxido. A absorção foi medida a 630 nm. Para cálculo, a absorbância em 630 nm foi normalizada para cada poço individual. A média dos quatro valores em branco foi subtraída de cada valor corrigido para cada ponto de tempo. As atividades de NOX foram expressas como % da atividade nas células de controle. A atividade residual das células tratadas com DPI foi geralmente <10%.

2. Amplex Red

[0291] O peróxido de hidrogênio extracelular foi medido usando Amplex UltraRed (Molecular Probes). As células foram tripsinizadas (IX Tripsina-EDTA), coletadas por centrifugação e ressuspensas em HBSS suplementado com glicose a 1%. As células foram semeadas em placas

pretas de 96 poços a uma densidade de 50000 células em 200 µl de tampão de teste (HBSS 1% de glicose contendo 0,005 U / mL de peroxidase de rábano (Roche) e 50 µM de Amplex Red na presença ou ausência de compostos de acordo com a invenção. Como controle, o DPI foi incluído em uma concentração final de 10 µM. As placas foram colocadas no leitor de placas fluorescentes Optima Fluorescent e mantidas a 37 ° C durante 20 min. A fluorescência foi medida por 15 min horas com excitação e emissão de comprimentos de onda de 544 nm e 590 nm respectivamente. As atividades de NOX foram expressas como% da atividade nas células controle.

3. Quimioluminescência (Luminol)

[0292] ROS foi medido usando a sonda quimioluminescente luminol. As células foram cultivadas e plaqueadas como para Amplex Red, exceto que o agente Amplex Red foi substituído por 10 µg / mL de luminol (Sigma 09235). A emissão de luz foi registrada continuamente a 37 ° C por 60 minutos usando a função de luminescência do leitor de placa fluorescente FluoStar Optima. A média dos quatro valores em branco foi subtraída de cada valor corrigido para cada ponto de tempo. As atividades de NOX foram expressas como% da atividade nas células de controle. A atividade residual das células tratadas com DPI foi geralmente <10%.

4. 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (H₂DCF-DA)

[0293] As HUVEC foram semeadas em lamelas e tornadas quiescentes durante a noite em 0,5% de BSA antes da estimulação com TGF-β. As células foram carregadas por 10 minutos com 5 µM de CM-H₂DCFDA em meio sem vermelho de fenol no escuro e, em seguida, tratadas com TGF-β (R&D Systems) na presença ou ausência de compostos de acordo com a invenção. As células foram então visualizadas por microscopia de imunofluorescência após a fixação e coloração dos núcleos com DAPI ou examinadas ao vivo usando microscopia confocal. A fluorescência de DCF

foi visualizada em um comprimento de onda de excitação de 488 nm e emissão de 515 a 540 nm. Para evitar a foto-oxidação do corante indicador, as imagens foram coletadas com uma única varredura rápida usando parâmetros idênticos para todas as amostras. Para cálculo, a absorbância a 540 nm foi normalizada para absorbância a 540 nm para cada poço individual. A média dos quatro valores em branco foi subtraída de cada valor corrigido para cada ponto de tempo. As atividades de NOX foram expressas como % da atividade nas células de controle. A atividade residual das células tratadas com DPI foi geralmente <10%.

[0294] A Tabela 2 abaixo resume a porcentagem de inibição da atividade de NOX medida por Amplex red usando células HL60 diferenciadas por DMSO conforme descrito acima:

Tabela 2

Composto n°	Inibição (%)
(1)	80
(3)	84
(4)	69
(5)	94
(7)	91
(9)	76
(10)	78
(12)	79
(14)	86
(23)	89
(30)	92
(31)	82
(45)	86
(47)	89
(52)	90

(53)	86
(58)	80
(63)	89
(65)	80
(84)	78
(92)	76
(93)	80
(100)	78
(102)	80
(106)	81
Composto n°	Inibição (%)
(108)	75
(113)	87
(116)	81
(120)	77
(123)	90
(130)	80
(139)	76
(143)	82
(147)	80
(163)	80

[0295] Exemplo 23: Medição da pressão arterial em Ratos Hipertensos Espontâneos (SHR)

[0296] De modo a testar a capacidade dos compostos de acordo com a invenção para tratar hipertensão, é realizado o seguinte ensaio.

[0297] São usados SHR com 11 semanas de idade com pressão arterial sistólica acima de 170 mmHg. Os compostos de acordo com a invenção são administrados por via oral a ratos numa dose de cerca de 3, 10, 30 e 100 mg / kg entre as 10:00 e as 12: 00h. A pressão sanguínea média, sistólica e

diastólica e a frequência cardíaca são monitorizadas 2, 4, 6, 8 e 24 horas após a primeira administração de um composto de acordo com a invenção, a fim de realizar uma análise cinética durante um dia. Depois disso, a pressão arterial é monitorada a cada dois dias durante duas semanas, pela manhã no horário de 24h e na meia-vida do composto.

[0298] Após a última injeção, um ponto de tempo de 24 horas é monitorado. Os animais são controlados por mais uma semana sem tratamento para monitorar a retirada do composto. Os animais são tratados uma vez por dia durante um período de duas semanas por gavagem com uma agulha especial adaptada para gavagem a 5 ml / kg. Antes de utilizar os animais, eles são aclimatados por dois dias e posteriormente treinados durante uma semana. A pressão arterial é medida em ratos despertos por pletismografia do punho da cauda (Codas 6, Kent). Os animais são incluídos em grupos após o treinamento por vários dias e se a variabilidade da PAS for <40 mm Hg, ou seja, +/- 20 mm Hg. As medições de linha de base foram realizadas pelo menos dois dias antes do experimento. Antes do início do experimento, os animais são randomizados para constituir grupos homogêneos.

[0299] Exemplo 24: Lesão pulmonar induzida por Bleomicina em camundongos

[0300] A fim de testar a capacidade dos compostos de acordo com a invenção para prevenir ou tratar distúrbios ou doenças respiratórias, é realizado o seguinte ensaio.

[0301] A fim de produzir lesões pulmonares comparáveis àquelas em distúrbios respiratórios ou doenças, como fibrose pulmonar idiopática, os animais recebem endotraxia uma única dose subletal de bleomicina (BLM) (2,5 U / kg de peso corporal dissolvido em 0,25 ml de 0,9% NaCl). Os animais controle foram submetidos ao mesmo protocolo, mas receberam o

mesmo volume de solução salina intratraqueal em vez de BLM. A instilação traqueal é realizada sob anestesia com cetamina (80 mg / kg de peso corporal, ip) e xilazina (20 mg / kg de peso corporal, ip). 2 semanas dias após BLM endotraqueal ou solução salina, os animais são mortos por uma injeção letal de pentobarbital sódico seguida de sangria da aorta abdominal. A lavagem broncoalveolar é realizada e os pulmões são pesados e processados separadamente para bioquímicos (homogenato de pulmão direito, n = 10) e histológico (pulmão esquerdo, n = 10) estudos conforme indicado abaixo. Os animais são divididos aleatoriamente em quatro grupos: controle-salina (n = 8) e controle + BLM (n = 10); Dose do Composto 1 + BLM (n = 10) e Dose do Composto 2 + BLM (N = 10). Os veículos ou compostos de tratamento são administrados durante 2 semanas.

[0302] Os ratinhos são tratados por administração oral diária do composto de acordo com a invenção ou solução salina / controle começando no dia 0 durante duas semanas. O acúmulo de colágeno solúvel em ácido em todo o pulmão é analisado pelo ensaio de Sircol.

[0303] Exemplo 25: Modelos animais de câncer

[0304] De modo a testar a capacidade dos compostos de acordo com a invenção para tratar cânceros, em particular para reduzir o crescimento tumoral e / ou angiogênese, são realizados os seguintes ensaios.

Ensaio de angiogênese in vivo

[0305] Mulheres C57BL6 / J de 7 a 10 semanas de idade são injetadas por via subcutânea com 400 µl de fator de crescimento Matrigel reduzido complementado com 500 ng / ml de fator angiogênico (b-FGF ou VEGF). Uma semana após o enxerto, os camundongos são examinados usando MicroCT (Skyscan). Os camundongos são injetados retro-orbitalmente com um traçador (400 µl de lipossomas iodados) para visualizar a densidade de vasos. A imagem digitalizada é então reconstituída com o

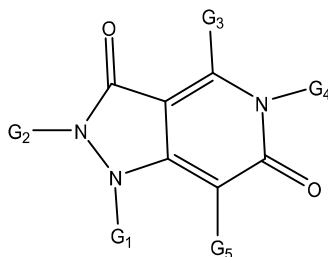
programa Recon e a densidade de cinza no plug é contada em todos os slides do plug. Os compostos de acordo com a invenção são administrados por via oral nas doses apropriadas 1 ou 2, uma vez por dia durante 10 dias. Os resultados são expressos em densidade de cinza, que está correlacionada à densidade de vasos. O tampão Matrigel também é congelado e tingido para CD31 para visualização dos vasos.

Ensaio de crescimento de tumor

[0306] $5 \cdot 10^5$ células de Carcinoma Pulmonar de Lewis (LLCl) são injectadas por via subcutânea Iy nas costas de ratinhos. Os ratinhos são tratados com um composto de acordo com a invenção a 40 mg / kg diariamente por via oral. Quando o tumor de controle atinge cerca de 1 cm de comprimento, os camundongos são sacrificados e o tumor é recuperado, pesado e congelado. Para o ensaio terapêutico, os camundongos são injectados com células LLCl uma vez que os tumores cresceram cerca de 0,5 cm, os camundongos são tratados e o tamanho do tumor é avaliado todos os dias. Após o sacrifício, o tumor é congelado e as seções do tumor são coradas com anticorpo anti-CD31 e o nível de ROS é analisado.

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de pirazolo piridina **caracterizado por** ser da Fórmula (I):



(I)

em que G_1 é selecionado de H; acil opcionalmente substituído; acil alquil C_1 - C_6 opcionalmente substituído; alquil opcionalmente substituído; arilalquil opcionalmente substituído; G_2 é selecionado de H; alquil C_1 - C_6 opcionalmente substituído; fenil opcionalmente substituído; alquil fenil C_1 - C_6 opcionalmente substituído; fenil alquil C_1 - C_6 opcionalmente substituído e heteroaril opcionalmente substituído; G_3 é selecionado a partir de $-(CH_2)_n-R^1$ e $-(CH_2)_p-R^5$; R^1 é selecionado a partir de $-NR^2R^3$; $-OR^4$; heterocicloalquil opcionalmente substituído selecionado de morfolinil opcionalmente substituído, pirrolidinil opcionalmente substituído, piperidinil opcionalmente substituído, di-hidroindolil opcionalmente substituído e piperazinil opcionalmente substituído; $-CHR^6R^7$; acil opcionalmente substituído e $-C(O)NR^2R^3$; R^2 e R^3 são independentemente selecionados de H; alquil C_1 - C_6 opcionalmente substituído; alquenil C_2 - C_6 opcionalmente substituído; alquinil C_2 - C_6 opcionalmente substituído; arilo opcionalmente substituído; alquilaril C_1 - C_6 opcionalmente substituído; aril C_1 - C_6 alquil opcionalmente substituído; heteroarilo opcionalmente substituído; heteroarilo alquil opcionalmente substituído; heteroaril alquil C_1 - C_6 opcionalmente substituído; alquenilaril C_2 - C_6 opcionalmente

substituído; aril alquenil C₂-C₆ opcionalmente substituído; alquenil heteroaril C₂-C₆ opcionalmente substituído; heteroaril alquenil C₂-C₆ opcionalmente substituído; C₃-C₈-cicloalquil opcionalmente substituído; heterocicloalquil opcionalmente substituído; alquil opcionalmente substituído C₃-C₈-cicloalquil; C₃-C₈-cicloalquil opcionalmente substituído C₁-C₆ alquil; heterocicloalquil C₁-C₆ opcionalmente substituído e heterocicloalquil C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído ou NR²R³ formam um anel selecionado de heteroaril opcionalmente substituído e heterocicloalquil opcionalmente substituído; R⁴ é selecionado de H; alcoxi C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído; alquil C₁-C₆ opcionalmente substituído; alquenil C₂-C₆ opcionalmente substituído; alquinil C₂-C₆ opcionalmente substituído; arilo opcionalmente substituído; alquilaril C₁-C₆ opcionalmente substituído; aril C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído; heteroarilo opcionalmente substituído; heteroarilo alquil opcionalmente substituído; heteroaril C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído; alquenilaril C₂-C₆ opcionalmente substituído; aril alquenil C₂-C₆ opcionalmente substituído; alquenil heteroaril C₂-C₆ opcionalmente substituído; heteroaril alquenil C₂-C₆ opcionalmente substituído; C₃-C₈-cicloalquil opcionalmente substituído; heterocicloalquil opcionalmente substituído; alquil opcionalmente substituído C₃-C₈-cicloalquil; C₃-C₈-cicloalquil opcionalmente substituído C₁-C₆ alquil; heterocicloalquil C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído e heterocicloalquil C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído; R⁵ é selecionado a partir de alcoxi opcionalmente substituído; alcoxi C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído; metilo opcionalmente substituído; alquilaril C₁-C₆ opcionalmente substituído; heteroarilo alquil opcionalmente substituído; alquenilaril C₂-C₆ opcionalmente substituído; alquenil heteroaril C₂-C₆ opcionalmente substituído; alquil opcionalmente substituído C₃-C₈-cicloalquil; C₃-C₈-cicloalquil opcionalmente substituído C₁-C₆ alquil; heterocicloalquil C₁-C₆

alquil opcionalmente substituído e heterocicloalquil C₁-C₆ alquil
 opcionalmente substituído; R₆ e R₇ são independentemente selecionados a
 partir de alquenil C₂-C₆ opcionalmente substituído; alquinil C₂-C₆
 opcionalmente substituído; arilo opcionalmente substituído; alquilaril C₁-C₆
 opcionalmente substituído; aril C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído;
 heteroarilo opcionalmente substituído; heteroarilo alquil opcionalmente
 substituído; heteroaril alquil C₁-C₆ opcionalmente substituído; alquenilaril
 C₂-C₆ opcionalmente substituído; aril alquenil C₂-C₆ opcionalmente
 substituído; alquenil heteroaril C₂-C₆ opcionalmente substituído; heteroaril
 alquenil C₂-C₆ opcionalmente substituído; C₃-C₈-cicloalquil opcionalmente
 substituído; heterocicloalquil opcionalmente substituído; alquil
 opcionalmente substituído C₃-C₈-cicloalquil; C₃-C₈-cicloalquil
 opcionalmente substituído C₁-C₆ alquil; heterocicloalquil C₁-C₆
 opcionalmente substituído e heterocicloalquil C₁-C₆ alquil opcionalmente
 substituído ou -CHR⁶R⁷ forma um anel opcionalmente substituído
 selecionado de heteroaril opcionalmente substituído, cicloalquil
 opcionalmente substituído e heterocicloalquil opcionalmente substituído; n
 é um número inteiro selecionado de 0 a 5; p é um número inteiro selecionado
 de 3 a 5; G₄ é selecionado de H; acilo opcionalmente substituído; acilamino
 opcionalmente substituído; acil alquil C₁-C₆ opcionalmente substituído;
 alquil C₁-C₆ opcionalmente substituído;
 arilo opcionalmente substituído; alquilaril C₁-C₆ opcionalmente substituído;
 aril C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído; heteroarilo opcionalmente
 substituído; heteroaril alquil C₁-C₆ opcionalmente substituído; heteroaril
 alquil C₁-C₆ opcionalmente substituído; C₃-C₈-cicloalquil opcionalmente
 substituído; heterocicloalquil opcionalmente substituído; alquil C₁-C₆
 opcionalmente substituído C₃-C₈-cicloalquil; C₃-C₈-cicloalquil opcionalmente
 substituído C₁-C₆ alquil; heterocicloalquil C₁-C₆ alquil opcionalmente
 substituído e heterocicloalquil C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído; G₅ é

H; bem como sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que o termo "substituído" se refere a grupos substituídos com de 1 a 5 substituintes selecionados do grupo que consiste em alquil C₁-C₆, alquenil C₂-C₆, alquinil C₂-C₆, cicloalquil C₃-C₈, heterocicloalquil, C₁-C₆ alquil aril, C₁-C₆ alquil heteroaril, C₁-C₆ alquil cicloalquil, C₁-C₆ alquil heterocicloalquil, amino, aminossulfonil, amônio, acilamino, amino carbonil, aril, heteroaril, sulfinil, sulfonil, alcoxi, alcoxi carbonil, carbamato, sulfanil, halogênio, trihalometil, ciano, hidroxil, mercapto e nitro.

2. Derivado de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** G₂ ser C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído.

3. Derivado de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** G₂ ser fenil opcionalmente substituído.

4. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado por** G₃ ser $-(CH_2)_n-R^1$; R¹ e *n* sendo como definidos nas reivindicações anteriores.

5. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado por** G₃ ser $-(CH_2)_n-R^1$; R¹ sendo -NR²R³; R² R³ e *n* sendo como definidos nas reivindicações anteriores.

6. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado por** G₃ ser $-(CH_2)_n-R^1$; R¹ sendo NR²R³, R₃ sendo aril C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído; R₂ e *n* sendo como definido nas reivindicações anteriores.

7. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado por** G₃ ser $-(CH_2)_n-R^1$; R¹ sendo heterocicloalquil opcionalmente substituído; *n* sendo como descrito nas reivindicações anteriores.

8. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado por** G₃ ser $-(CH_2)_n-R^1$:

R1 é -NR₂R₃; R₂ é C₁-C₆ alquil; R₃ e n são como descritos nas reivindicações anteriores.

9. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado por** G₃ ser -(CH₂)_n-R¹; n é 1; R₁ é como descrito nas reivindicações anteriores.

10. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado por** G₃ ser -(CH₂)_p-R⁵; em que R⁵ e p são como descrito nas reivindicações anteriores.

11. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado por** G₃ ser -(CH₂)_p-R⁵; em que p é 3 e R⁵ é como descrito na reivindicação anterior.

12. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado por** ser selecionado a partir do seguinte grupo:

5-benzil-2-(2-clorofenil)-4-(morpholin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-butil-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-[4-(benziloxi)fenil]-4-butil-5-(4-clorobenzil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-[4-(benziloxi)fenil]-4-butil-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-[4-(benziloxi)fenil]-4-butil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(furan-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxibenzil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-{[benzil(metil)amino]metil}-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3-metoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-[4-(benzilossi)fenil]-4-butil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-butil-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[2-(morpholin-4-ilmetil)benzil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(3-clorofenil)-4-(metoximetil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(3-clorofenil)-4-(metoximetil)-5-[2-(morpholin-4-ilmetil)benzil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-benzil-5-(3-etoxipropil)-4-{[(3-fluorobenzil)(metil)amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(3-clorofenil)-5-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

5-(4-clorobenzil)-2-(3-clorofenil)-4-{[(3-fluorobenzil)(metil)amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(3-clorofenil)-4-(metoximetil)-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

5-(4-clorobenzil)-4-(metoximetil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-metil-4-(3-fenoxipropil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-benzil-5-(2-metoxietil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-benzil-4-{[(3-fluorobenzil)(metil)amino]metil}-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(3-clorofenil)-4- {[(3-fluorobenzil)(metil)amino]metil} -5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxibenzil)-4-(metoximetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-piridin-2-iletil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(3-clorofenil)-5-(2-piridin-2-iletil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(furan-2-ilmetil)-4-(metoximetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(metoximetil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-benzil-5-(3,5-dimetoxibenzil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(3-clorofenil)-4- {[(3-fluorobenzil)(metil)amino]metil} -5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-[4-(benziloxi)fenil]-5-(piridin-3-ilmetil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-(metoximetil)-2-metil-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(3-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4- {[(3-fluorobenzil)(metil)amino]metil} -1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-benzil-5-(3-etoxipropil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-[4-(benziloxi)fenil]-5-(4-clorobenzil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-[4-(benziloxi)fenil]-4-{[(3-fluorobenzil)(metil)amino]metil}-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-[4-(benziloxi)fenil]-5-(4-clorobenzil)-4-{[(3-fluorobenzil)(metil)amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-[4-(benziloxi)fenil]-5-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

5-(4-clorobenzil)-2-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

N-[3-({2-[4-(benziloxi)fenil]-3,6-dioxo-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il} metil)fenil]acetamide;

N-{3-[(2-[4-(benziloxi)fenil]-4-{[(3-fluorobenzil)(metil)amino]metil}-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)metil]fenil} acetamide;

2-(3-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-metil-4-(fenoximetil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2,5-diclorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2,5-diclorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

5-(4-clorobenzil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(benziloxi)metil]-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

5-(2-metoxibenzil)-2-metil-4-(3-fenoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-[(6-morpholin-4-ilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-[2-(tetraidro-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

5-(3-metoxibenzil)-2-metil-4-(3-fenoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-metil-4-(3-fenoxipropil)-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona

4-[(4-clorofenoxi)metil]-5-(3-metoxibenzil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(benziloxi)metil]-5-(3-etoxipropil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(benziloxi)metil]-5-(3-metoxibenzil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(4-clorofenoxi)metil]-5-(3-etoxipropil)-2-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(benziloxi)metil]-2-metil-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

N-[3-({4-[(benziloxi)metil]-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il} metil)fenil]acetamide;

N-[3-({4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il} metil)fenil]acetamide;

4-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-metil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(benziloxi)metil]-2-metil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(benziloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-(4-benzilmorpholin-2-il)-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-[(2-metil-1,3-thiazol-4-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(benziloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(benziloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

N-[3-({2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il } metil)fenil]acetamide;

4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-{[metil(fenil)amino]metil}-5-(2-piridin-2-iletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-5-(3-etoxipropil)-4-{[metil(fenil)amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-{[metil(fenil)amino]metil}-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(benziloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(benziloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(benziloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(1,3-thiazol-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

tert-butil 4-({4-[(benziloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il} metil)piperidine-1-carboxilate;

4-[(benziloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(benziloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[3-(dietilamino)propil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(benziloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(benziloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(benziloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(3-clorofenoxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

- 2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1-feniletossi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-5-metil-4-(3-fenossipropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(benzilossi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(benzilossi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(benzilossi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-[(benzilossi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4- {[(3-fluorobenzil)(metil)amino]metil }-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(4-fenilpiperidin-1-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-{4-[(benzilossi)metil]-2-(2-clorofenil)-3,6-diosso-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-N,N-dimetilacetamide;
- 2-(2-clorofenil)-4-[(3-metossifenossi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[(4-fluorofenossi)metil]-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4- {[(3-metossibenzil)ossi]metil }-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-5-metil-4- {3-[metil(fenil)amino]propil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4- {[(4-metossibenzil)ossi]metil }-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4- {[(2-clorobenzil)ossi]metil }-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-[3-(2,3-diidro-1H-indol-1-il)propil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(benziloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(naftalen-1-iloxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-{[(4-clorobenzil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-{[2-(4-clorofenil)etoxi]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-{[benzil(metil)amino]metil}-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(benziloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-[(4-metilmorpholin-2-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(benziloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-{[3-(dimetilamino)fenoxi]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-5-metil-4-{[metil(piridin-2-ilmetil)amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-{[(2-clorobenzil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-{[(2-clorobenzil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-{[(2-clorobenzil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-{[(3-fluorobenzil)(metil)amino]metil}-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

- 2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-{[(3-clorobenzil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-({[3-(dimetilamino)benzil]oxi}metil)-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[(difenilmetoxi)metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibenzil)(metil)amino]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-{[(3-fluorobenzil)(metil)amino]metil}-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-{[(2-clorobenzil)(metil)amino]metil}-2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-{[(2-clorobenzil)oxi]metil}-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-5-metil-4-{[metil(piridin-3-ilmetil)amino]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 4-{[(2-clorobenzil)(metil)amino]metil}-2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibenzil)(metil)amino]metil}-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-{[(3-metoxibenzil)oxi]metil}-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;
- 2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-5-(2-metoxietil)-4-[[3-(metoxifenil)(metil)amino] metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-[[3-(metoxifenil)(metil)amino]metil]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[[2-(clorobenzil)(metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-[[3-(metoxibenzil)oxi]metil]-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-[[3-(metoxibenzil)oxi]metil]-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-[[3-(metoxibenzil)oxi]metil]-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-[[3-(fluorobenzil)(metil)amino]metil]-5-(piridin-3-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[[2-(clorobenzil)(metil)amino]metil]-2-(2-clorofenil)-5-(pirazin-2-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-[[3-(metoxibenzil)(metil)amino]metil]-5-(piridin-3-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxifenoxi)metil]-5-[(4-metilmorpholin-2-il) metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-[[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-[[3-(metoxifenil)(metil)amino]metil]-5-(piridin-3-il metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-[[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[[2-(clorobenzil)oxi]metil]-2-(2-metoxifenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-{{(2-clorobenzil)oxi}metil}-2-(2-clorofenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-{{metil(piridin-2-ilmetil)amino}metil}-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-4-{{metil(piridin-2-ilmetil)amino}metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-{{(3-metoxibenzil)oxi}metil}-2-(2-metoxifenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-{{(3-metoxibenzil)oxi}metil}-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-{{(3-metoxibenzil)(metil)amino}metil}-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(benziloxi)metil]-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(3-metoxifenoxi)metil]-2-(2-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-4-{{metil(piridin-3-ilmetil)amino}metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-{{metil(piridin-2-ilmetil)amino}metil}-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-metoxifenil)-4-{{[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-metoxifenil)-5-metil-4-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-5-metil-4-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-{{(2-clorobenzil)oxi}metil}-2-(2-metoxifenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-[(benziloxi)metil]-2-(2-metoxifenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-4-[(piridin-3-ilmetoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona; e

2-(2-clorofenil)-5-(pirazin-2-ilmetil)-4-[(piridin-3-ilmetoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona.

13. Composição farmacêutica **caracterizada por** conter ao menos um derivado como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12 e um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

14. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizado por** ser utilizado como um medicamento.

15. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizado por** ser utilizado para o tratamento ou profilaxia de uma doença ou condição selecionada dentre doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, doenças do metabolismo, doenças da pele, doenças dos ossos, doenças neuroinflamatórias e/ou neurodegenerativas, doenças dos rins, doenças da reprodução, doenças que afetem os olhos e/ou as lentes e/ou condições que afetem o ouvido interno, doenças inflamatórias, doenças do fígado, dores, cânceres, doenças alérgicas, traumatismos, choques sépticos, hemorrágicos ou anafiláticos, doenças ou males do sistema gastrointestinal, angiogênese, condições dependentes da angiogênese e outras doenças e/ou males associados à Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidase (NADPH Oxidase).

16. Derivado de pirazolo piridina para uso de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado por** a doença ou distúrbio renal ser selecionado a partir de nefropatia diabética, insuficiência renal, glomerulonefrite, nefrotoxicidade de aminoglicosídeos e compostos de platina e bexiga hiperativa.

17. Derivado de pirazolo piridina para uso de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado por** a doença ou distúrbio hepático ser

selecionado a partir de fibrose hepática, fibrose induzida por álcool, esteatose e esteato-hepatite não alcoólica.

18. Derivado de pirazolo piridina para uso de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado por** o distúrbio respiratório ser selecionado a partir de asma brônquica, bronquite, rinite alérgica, síndrome respiratória do adulto, infecção pulmonar viral (influenza), hipertensão pulmonar e doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC).

19. Derivado de pirazolo piridina para uso de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado por** o distúrbio associado à nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH Oxidase) ser fibrose pulmonar.

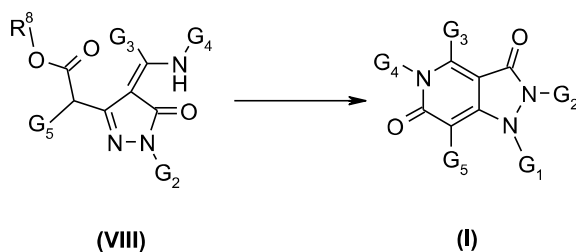
20. Derivado de pirazolo piridina para uso de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado por** o distúrbio ou doença de reprodução ser selecionado dentre distúrbios de fertilidade por disfunção erétil, hipertrofia prostática e hipertrofia prostática benigna.

21. Derivado de pirazolo piridina para uso de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado por** o distúrbio ou doença da reprodução ser disfunção erétil.

22. Derivado de pirazolo piridina para uso, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado por** o câncer ser selecionado a partir de fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiossarcoma, sarcoma de endotélio, linfangiossarcoma, linfangioendoteliomatoma, periostoma, mesossomoma, esclerodermia, carcinoma do cólon, câncer de pâncreas, câncer de mama, câncer de ovário, câncer renal, carcinoma prostático, carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular, adenocarcinoma, carcinoma da glândula sudorípara, carcinoma da glândula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, carcinoma cistadenocarcinoma,

carcinoma medular carcinoma de células renais, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilms, câncer cervical, orioncus, câncer de pulmão, câncer de pequenas células, adenocarcinoma de pulmão, câncer de bexiga e câncer epitelial.

23. Processo de preparação de um composto de acordo com a Fórmula (I), **caracterizado por** compreender a etapa de ciclização de um composto da Fórmula (VIII) na presença de uma base:



onde R⁸ é uma alquila C₁-C₆, tal como metil, etil, propil, isopropil ou butil; G₁ é H; G₂, G₃, G₄ e G₅ são como definidos em qualquer das reivindicações anteriores.