



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

**(11) PI 0808824-1 B1**



**(22) Data do Depósito: 20/03/2008**

**(45) Data de Concessão: 13/10/2020**

---

**(54) Título:** DERIVADO DE PIRAZOL PIRIDINA COMO INIBIDORES DE NADPH OXIDASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM DERIVADO DE PIRAZOL PIRIDINA

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/437; A61K 31/5377; A61P 35/00; C07D 471/04.

**(30) Prioridade Unionista:** 04/06/2007 EP 07109555.8; 22/03/2007 US 60/896,284.

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

**(72) Inventor(es):** PATRICK PAGE; MIKE ORCHARD; LAETICIA FIORASO-CARTIER; BIANCA MOTTIRONI.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2008053390 de 20/03/2008

**(87) Publicação PCT:** WO 2008/113856 de 25/09/2008

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 15/09/2009

**(57) Resumo:** DERIVADO DE PIRAZOL PIRIDINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM DERIVADO DE PIRAZOL PIRIDINA. A presente invenção diz respeito aos derivados de pirazol piridina da fórmula (I), a uma composição farmacêutica destes e ao seu uso para o tratamento e/ou profilaxia de distúrbios ou condições relacionadas com a Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH Oxidase).

DERIVADO DE PIRAZOL PIRIDINA COMO INIBIDORES DE NADPH  
OXIDASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM  
DERIVADO DE PIRAZOL PIRIDINA

Campo da Invenção

[1] A presente invenção diz respeito aos derivados de pirazol piridina da fórmula (I), a uma composição farmacêutica destes 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, doenças de pele e/ou ósseas, doenças neurodegenerativas, doenças renais, distúrbios de reprodução, distúrbios inflamatórios e cânceres. Especificamente, a presente invenção diz respeito aos derivados de pirazol piridina úteis para a preparação de uma formulação farmacêutica para a modulação, particularmente, a inibição da atividade ou função do Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH Oxidase).

Fundamentos da Invenção

[2] As NADPH oxidases (NOX) são proteínas que transferem elétrons através das membranas biológicas. Em geral, o aceitador de elétrons é oxigênio e o produto da reação de transferência de elétrons é superóxido. A função biológica das enzimas de NOX é portanto a geração das espécies de oxigênio reativo (ROS) a partir do oxigênio. As espécies de oxigênio reativo (ROS) são moléculas pequenas derivadas de hidrogênio, incluindo os radicais de oxigênio (ânion de superóxido [ $\text{O}_2^-$ ], hidroxila [ $\text{HO}^\bullet$ ], peroxila [ $\text{ROO}^\bullet$ ], alcoxila [ $\text{RO}^\bullet$ ] e hidroperoxila [ $\text{HOO}^\bullet$ ]) e alguns não radicais que são ou agentes de oxidação e/ou são facilmente convertidos em radicais. Os agentes de oxidação contendo nitrogênio, tais como óxido nítrico também são chamados de espécies de nitrogênio reativos (RNS). A geração de ROS é em geral uma cascata de reações que se inicia com a produção de superóxido. O superóxido rapidamente dismuta o peróxido de hidrogênio espontaneamente, particularmente em pH baixo ou catalisado através do superóxido dismutase.

Outros elementos na cascata de geração de ROS inclui a reação de superóxido com óxido nítrico para formar peroxinitrito, a formação catalisada com peroxidase do ácido hipocloroso a partir de peróxido de hidrogênio, e a reação de Fenton catalisada com ferro levando à geração de um radical hidroxila.

[3] ROS avidamente interage com um grande número de moléculas incluindo outras moléculas inorgânicas pequenas bem como DNA, proteínas, lipídeos, carboidratos e ácidos nucleicos. Esta reação inicial pode gerar um segundo radical, deste modo multiplicando o dano potencial. Os ROS são envolvidos não somente no dano celular destruição dos patógenos, mas também em um grande número de processos reguladores reversíveis virtualmente em todas as e tecidos. Não obstante, apesar da importância dos ROS no regulamento dos processos fisiológicos fundamentais, a produção de ROS também pode destruir ou alterar a função da molécula alvo de modo irreversível. Conseqüentemente, os ROS foram identificados de modo crescente como principais contribuidores ao dano nos organismos biológicos, então chamado de “tensão oxidativa”.

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

[5] No pulmão, os tecidos são constantemente expostos aos oxidantes que são gerados de modo endógeno através das reações metabólicas (por exemplo através da respiração mitocondrial ou ativação das células inflamatórias recrutadas) ou de modo exógeno no ar (por exemplo fumaça de cigarros ou poluentes do ar). Além disso, os pulmões, constantemente expostos a altas tensões de oxigênio se comparado aos outros tecidos, têm uma área de superfície e fornecimento de sangue consideráveis e são particularmente suscetíveis ao dano mediado por ROS (Brigham, 1986, Chest, 89(6): 859-863). A geração de ROS dependente de NADPH oxidase foi descrita nas células endoteliais pulmonares e célula musculares lisas. A

ativação de NADPH oxidase em resposta ao estímulo foi pensada estar envolvida no desenvolvimento de distúrbios respiratórios tais como hipertensão pulmonar e aumento da vasoconstrição pulmonar (Djordjevic *et al.*, 2005, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25, 519-525; Liua *et al.*, 2004, *Am. J. Physiol. Lung, Cell. Mol. Physiol.*, 287: L111-118). Além disso, a fibrose pulmonar foi caracterizada pela inflamação pulmonar e geração excessiva de ROS.

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

[7] A diabete é conhecida aumentar a tensão oxidativa (por exemplo geração aumentada de ROS através da auto-oxidação da glicose) tanto em seres humanos e quanto em animais e a tensão oxidativa aumentada foi dita desempenhar um papel importante no desenvolvimento das complicações diabéticas. Foi apresentado que a localização do peróxido aumentado e a disfunção endotelial celular na retina central dos ratos diabéticos coincide com as áreas de atividade de NADPH oxidase nas células endoteliais da retina (Ellis *et al.*, 2000, *Free Rad. Biol. Med.*, 28:91-101). Além disso, foi sugerido que controlar a tensão oxidativa (ROS) nas mitocôndrias e/ou inflamação pode ser um método benéfico para o tratamento da diabete (Pillariseti *et al.*, 2004, *Expert Opin. Ther. Targets*, 8(5):401-408).

[8] Os ROS também estão fortemente envolvidos na patogênese da aterosclerose, proliferação celular, hipertensão e doenças cardiovasculares de dano por reperfusão em geral (Cai *et al.*, 2003, *Trends Pharmacol. Sci.*, 24:471-478). Não apenas é a produção de superóxido, por exemplo, na parede arterial, aumentada por todos os fatores de risco para a aterosclerose, mas também a ROS induz muitas respostas celulares “proaterogências” *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 de doenças cardiovasculares. O aumento na atividade de NADPH oxidase na parede vascular após a lesão de balão foi relatado (Shi *et al.*, 2001, *Throm. Vasc. Biol.*, 2001, 21, 739-745)

[9] É acreditado que a tensão oxidativa ou dano de radical livre também um fator de causa principal nas doenças neurodegenerativas. Tais danos podem incluir anormalidades mitocondriais, desmielinização neuronal, apoptose, morte neuronal e desempenho cognitivo reduzido, potencialmente levando ao desenvolvimento de distúrbios neurodegenerativos progressivos (Nunomura *et al.*, 2001, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 60:759-767; Girouard, 2006, *J. Appl. Physiol.* 100:328-335).

[10] Além disso, a geração de ROS através de esperma foi demonstrada em um grande número de espécies e foi sugerida ser atribuída a um NADPH oxidase dentro dos espermatozóides (Vernet *et al.*, *Biol. Reprod.*, 2001, 65:1102-1113). A geração de ROS excessiva foi sugerida estar envolvida na patologia de esperma, incluindo infertilidade masculina e também em alguns distúrbios penianos e câncer de próstata.

[11] As NADPH oxidases são enzimas de múltiplas sub-unidades feitas de um domínio de citocromo b558 ligado à membrana e três sub-unidades de proteína citosólica, *p47phox*, *p67phox* e uma GTPase pequena, *Rac*. Sete isoformas de enzimas de 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).

[12] Deste modo a ROS derivada de NADPH contribui com a patogênese de várias doenças, especialmente doenças ou distúrbios cardiovasculares, distúrbio ou doença respiratórios, doença ou distúrbio que afeta o metabolismo, distúrbios ósseos, doenças neurodegenerativas, doenças

inflamatórias, distúrbio ou doença reprodutivos, dor, câncer e doenças ou distúrbios do sistema gastrointestinal. Portanto, deve ser altamente desejável desenvolver novos agentes ativos com foco na cascata sinalizadora de ROS, especialmente nos NADPH oxidases (NOX).

### Sumário da Invenção

[13] A presente invenção é direcionada às novas moléculas úteis no tratamento e/ou profilaxia de distúrbios relacionados com Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH Oxidase) tais como doenças cardiovasculares, distúrbios respiratórios, distúrbios que afetam o metabolismo, doenças de pele e/ou ósseas, doenças neurodegenerativas, doenças renais, distúrbios de reprodução, distúrbios inflamatórios, cânceres, distúrbios alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico e anafilático, doenças ou distúrbios do sistema gastrointestinal e/ou outras doenças e distúrbios associados com Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH Oxidase). Notavelmente, a invenção diz respeito às novas moléculas úteis na inibição ou redução da produção de ROS nas células.

[14] Um primeiro aspecto da invenção fornece um derivado de pirazol piridina de acordo com a Fórmula (I), em que  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  e  $G_5$  são como definidos abaixo, bem como sais farmacologicamente aceitáveis e derivados farmacologicamente ativos destes para o uso como um medicamento.

[15] Um segundo aspecto da invenção diz respeito a uma composição farmacêutica que contém pelo menos um derivado de pirazol piridina de acordo com a invenção, bem como sais farmacologicamente aceitáveis e derivados farmacologicamente ativos destes e um veículo, diluente ou excipiente farmacologicamente aceitáveis deste.

[16] Um terceiro aspecto da invenção consiste no uso de um derivado de pirazol piridina de acordo com a invenção bem como os sais farmacologicamente aceitáveis e um derivado farmacologicamente aceitável deste para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento

ou profilaxia de uma doença ou condição selecionadas de distúrbios cardiovasculares, distúrbios respiratórios, distúrbios metabólicos, distúrbios de pele, distúrbios ósseos, distúrbios neuroinflamatórios e/ou neurodegenerativos, doenças renais, distúrbios de reprodução, doenças que afetam o olho e/ou o cristalino e/ou condições que afetam o interior do ouvido, distúrbios inflamatórios, doenças hepáticas, dor, cânceres, distúrbios alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico e anafilático, doenças ou distúrbios do sistema gastrointestinal e/ou outras doenças e distúrbios associadas com Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH Oxidase).

[17] Um quarto aspecto da invenção diz respeito a um método para tratar um paciente que sofre de uma doença ou condição selecionada de cardiovascular distúrbios, distúrbios respiratórios, distúrbios metabólicos, distúrbios de pele, distúrbios ósseos, distúrbios neuroinflamatórios e/ou neurodegenerativos, doenças renais, distúrbios de reprodução, doenças que afetam o olho e/ou o cristalino e/ou condições que afetam o interior do ouvido, distúrbios inflamatórios, doenças hepáticas, dor, cânceres, distúrbios alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico e anafilático, doenças ou distúrbios do sistema gastrointestinal e outras doenças e/ou distúrbios associados com Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH Oxidase). O método compreende administrar um derivado de pirazol piridina de acordo com a Fórmula (I), em que  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  e  $G_5$  são como definidos abaixo, bem como os sais farmacologicamente aceitáveis e derivado farmacologicamente aceitável deste em um paciente em necessidade deste.

[18] Um quinto aspecto da invenção diz respeito a um derivado de pirazol piridina de acordo com a Fórmula (I), em que  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  e  $G_5$  são como definidos abaixo, bem como sais farmacologicamente aceitáveis e derivado farmacologicamente aceitável deste, para o uso no tratamento de uma doença ou condição selecionados de distúrbios cardiovasculares, distúrbios

respiratórios, distúrbios metabólicos, distúrbios de pele, distúrbios ósseos, distúrbios neuroinflamatórios e/ou neurodegenerativos, doenças renais, distúrbios de reprodução, doenças que afetam o olho e/ou o cristalino e/ou condições que afetam o interior do ouvido, distúrbios inflamatórios, doenças hepáticas, dor, cânceres, distúrbios alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico e anafilático, doenças ou distúrbios do sistema gastrointestinal e outras doenças e/ou distúrbios associados com Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH Oxidase).

[19] Outros aspectos e vantagens da invenção serão evidentes a partir da seguinte descrição detalhada.

#### Descrição Detalhada da Invenção

[20] Os seguintes parágrafos fornecem as definições das várias porções químicas que fazem os compostos de acordo com a invenção e são intencionados aplicar uniformemente por todo o relatório descritivo e reivindicações, a menos que uma definição de outro modo expressamente apresentada forneça uma definição mais ampla.

[21] O termo “alquila” quando usado sozinho ou em combinação com outros termos, compreende um alquila C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> de cadeia reta ou ramificada que se refere aos grupos alquila monovalente tendo de 1 a 20 átomos de carbono. Este termo é exemplificado pelos grupo tais como metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, s-butila, i-butila, t-butila, n-pentila, 1-etilpropila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, 2,2-dimetilpropila, n-hexila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, 4-metilpentila, n-heptila, 2-metilexila, 3-metilexila, 4-metilexila, 5-metilexila, n-heptila, n-octila, n-nonila, n-decila, tetraidrogeranila, n-dodecila, n-tridecila, n-tetradecila, n-pentadecila, n-hexadecila, n-octadecila, n-nonadecila, e n-eicosanila e outros. Preferivelmente, estes incluem alquila C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, mais preferivelmente alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, especialmente, de modo preferível alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que, por analogia, se refere respectivamente aos grupos alquila monovalentes tendo de 1 a 9

átomos de carbono, grupos alquila monovalentes tendo de 1 a 6 átomos de carbono e grupos alquila monovalentes tendo de 1 a 4 átomos de carbono.

[22] O termo “alquenila” quando usado sozinho ou em combinação com outros termos, compreende um alquenila  $C_2-C_{20}$  de cadeia reta ou ramificada. Este pode ter qualquer número variável de ligações duplas em quaisquer posições disponíveis, e a configuração da ligação dupla pode ser a configuração(E) ou (Z). Este termo é exemplificado pelos grupos tais como vinila, alila, isopropenila, 1-propenila, 2-metil-1-propenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 2-etil-1-butenila, 3-metil-2-butenila, 1-pentenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 4-pentenila, 4-metil-3-pentenila, 1-hexenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 4-hexenila, 5-hexenila, 1-heptenila, 1-octenila, geranila, 1-decenila, 1-tetradecenila, 1-octadecenila, 9-octadecenila, 1-eicosenila, e 3, 7, 11, 15-tetrametil-1-hexadecenila, e outros. Preferivelmente, estes incluem alquenila  $C_2-C_8$ , mais preferivelmente alquenila  $C_2-C_6$ . Entre outros, são especialmente preferidos vinila ou etenila ( $-CH=CH_2$ ), n-2-propenila (alila,  $-CH_2CH=CH_2$ ), isopropenila, 1-propenila, 2-metil-1-propenila, 1-butenila, 2-butenila, e 3-metil-2-butenila e outros.

[23] O termo “alquinila” quando usado sozinho ou e, combinação com outros termos, compreende um alquinila  $C_2-C_{20}$  de cadeia reta ou ramificada. Este pode ter qualquer número adequado de ligações triplas quaisquer posições disponíveis. Este termo é exemplificado pelos grupos tais como grupos alquenila que podem ter um número de carbono de 2 a 20, e opcionalmente uma ligação dupla, tal como etinila ( $-CCH$ ), 1-propinila, 2-propinila (propargila:  $-CH_2CCH$ ), 2-butinila, 2-penteno-4-inila, e outros. Preferivelmente, estes incluem alquinila  $C_2-C_8$ , mais preferivelmente alquinila  $C_2-C_6$  e outros.

[24] O termo “heteroalquila” se refere a alquila  $C_1-C_{12}$ , preferivelmente alquila  $C_1-C_6$ , em que pelo menos um carbono foi substituído por um heteroátomo selecionado de O, N ou S, incluindo 2-metóxi etila e

outros.

[25] O termo “arila” se refere a um grupo carboxílico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono tendo um anel único (por exemplo, fenila) ou anéis múltiplos condensados (por exemplo, indenila, naftila). Arila inclui fenila, naftila, antrila, fenantrenila e outros. O termo “alquila arila” se refere aos grupos arila tendo um substituinte alquila, incluindo metil fenila, etil fenila e outros.

[26] O termo “aril alquila” se refere aos grupos alquila tendo um substituinte arila, incluindo 3-fenilpropanila, benzila e outros.

[27] O termo “heteroarila” se refere a um heteroaromático monocíclico, ou um grupo heteroaromático bicíclico ou tricíclico de anel fundido. Os exemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluem piridila, pirrolila, pirimidinila, furila, tienila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, pirazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,3,4-triazinila, 1,2,3-triazinila, benzofurila, [2,3-diidro]benzofurila, isobenzofurila, benzotienila, benzotriazolila, isobenzotienila, indolila, isoindolila, 3H-indolila, benzimidazolila, imidazo-[1,2-a]piridila, benzotiazolila, benzoxazolila, quinolizinila, quinazolinila, ptaiazinila, quinoxalinila, cinolinila, naptiridinila, pirido[3,4-b]piridila, pirido[3,2-b]piridila, pirido [4,3-b]piridila, quinolila, isoquinolila, tetrazolila, 5,6,7,8-tetraidroquinolila, 5,6,7,8-tetraidroisoquinolila, purinila, pteridinila, carbazolila, xantenila ou benzoquinolila opcionalmente substituídos.

[28] O termo “heteroaril alquila” se refere aos grupos heteroarila tendo um substituinte alquila, incluindo metil furila e outros.

[29] O termo “heteroaril alquila” se refere aos grupos alquila tendo um substituinte heteroarila, incluindo furil metila e outros.

[30] O termo “alquenil arila” se refere a um grupo arila tendo um substituinte alquenila, incluindo vinil fenila e outros.

- [31] O termo “aril alquenila” se refere a um grupo alquenila tendo um substituinte arila, incluindo fenil vinila e outros.
- [32] O termo “alquenil heteroarila” se refere aos grupos heteroarila tendo um substituinte alquenila, incluindo vinil piridinila e outros.
- [33] O termo “heteroaril alquenila” se refere aos grupos alquenila tendo um substituinte heteroarila, incluindo piridinil vinila e outros.
- [34] O termo “cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>” se refere a um grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono tendo um anel único (por exemplo, cicloexila) ou anéis condensados múltiplos (por exemplo, norbornila). O cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> inclui ciclopentila, cicloexila, norbornila e outros.
- [35] O termo “heterocicloalquila” se refere a um grupo cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> de acordo com a definição acima, em que até 3 átomos de carbono são substituídos por heteroátomos escolhidos do grupo que consiste de O, S, NR, R sendo definido como hidrogênio ou metila. Heterocicloalquila inclui pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tetraidrofurânila e outros.
- [36] O termo “alquil cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>” se refere aos grupos cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> tendo um substituinte alquila, incluindo metil ciclopentila e outros.
- [37] O termo “cicloalquil alquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>” se refere aos grupos alquila tendo um substituinte cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, incluindo 3-ciclopentila propila e outros.
- [38] O termo “alquil heterocicloalquila” se refere a grupos heterocicloalquila tendo um substituinte alquila, incluindo 4-metilpiperidinila e outros.
- [39] O termo “heterocicloalquil alquila” se refere aos grupos alquila tendo um substituinte heterocicloalquila, incluindo (1-metilpiperidin-4-il) metil e outros.
- [40] O termo “carbóxi” se refere ao grupo -C(O)OH.
- [41] O termo “carbóxi alquila” se refere aos grupos alquila tendo

um substituinte carbóxi, incluindo 2-carboxietil e outros.

[42] O termo “acila” se refere ao grupo  $-C(O)R$  onde R inclui H, “alquila,” preferivelmente “alquila,” “arila,” “heteroarila,” “cicloalquila  $C_3-C_8$ ,” “heterocicloalquila,” “aril alquila,” “heteroaril alquila,” “cicloalquil alquila  $C_3-C_8$ ” ou “heterocicloalquil alquila”, incluindo acetila e outros.

[43] O termo “acil alquila” para os grupos alquila tendo um acila substituinte, incluindo 2-acetiletil e outros.

[44] O termo “acila arila” se refere aos grupos arila tendo um substituinte acila, incluindo 2-acetilfenil e outros.

[45] O termo “acilóxi” se refere ao grupo  $-OC(O)R$  onde R inclui H, “alquila”, “alquenila,” “alquinila,” “cicloalquila  $C_3-C_8$ ,” “heterocicloalquila,” “arila,” “heteroarila,” “aril alquila”, “heteroaril alquila,” “aril alquenila,” “heteroaril alquenila,” “aril alquinila,” “heteroaril alquinila,” “cicloalquil alquila  $C_3-C_8$ ,” ou “heterocicloalquil alquila”, incluindo acetilóxi e outros.

[46] O termo “acilóxi alquila” se refere aos grupos alquila tendo um substituinte acilóxi, incluindo 2-(etilcarbonilóxi)etila e outros.

[47] O termo “alcóxi” se refere ao grupo  $-O-R$  onde R inclui “alquila”, “arila”, “heteroarila”, “aril alquila” ou “heteroaril alquila”. Os grupos alcóxi preferidos incluem por exemplo, metóxi, etóxi, fenóxi e outros.

[48] O termo “alcóxi alquila” se refere aos grupos alquila tendo um substituinte alcóxi, incluindo metoxietil e outros.

[49] O termo “alcoxicarbonila” se refere ao grupo  $-C(O)OR$  onde R inclui “alquila”, “arila”, “heteroarila”, “aril alquila”, “heteroaril alquila” ou “heteroaquila”.

[50] O termo “alcoxicarbonil alquila” se refere aos grupos alquila tendo um substituinte alcoxicarbonila, incluindo 2-(benziloxicarbonil)etila e outros.

[51] O termo “aminocarbonila” se refere ao grupo  $-C(O)NRR'$

onde R e R' são independentemente H, alquila, arila, heteroarila, "aril alquila" ou "heteroaril alquila," incluindo N-fenila carbonila e outros.

[52] O termo "aminocarbonil alquila" se refere aos grupos alquila tendo um substituinte aminocarbonila, incluindo 2-(dimetilaminocarbonil)etila, N-etil acetamidila, N,N-dietilacetamidila e outros.

[53] O termo "acilamino" se refere ao grupo -NRC(O)R' onde R e R' são independentemente H, "alquila," "alquenila," "alquinila," "cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>," "heterocicloalquila," "arila," "heteroarila," "aril alquila", "heteroaril alquila," "aril alquenila," "heteroaril alquenila," "aril alquinila," "heteroaril alquinila," "cicloalquil alquila," ou "heterocicloalquil alquila", incluindo acetilamino e outros.

[54] O termo "acilamino alquila" se refere aos grupos alquila tendo um substituinte acilamino, incluindo 2-(propionilamino)etila e outros.

[55] O termo "ureído" se refere ao grupo -NRC(O)NR'R" onde R, R e R" são independentemente H, "alquila," "alquenila," "alquinila," "cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>," "heterocicloalquila," "arila," "heteroarila," "aril alquila", "heteroaril alquila," "aril alquenila," "heteroaril alquenila," "aril alquinila," "heteroaril alquinila," "cicloalquil alquila," ou "heterocicloalquil alquila," e onde R' e R," juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estes estão ligados, podem opcionalmente formar um anel heterocicloalquila de 3 a 8 membros.

[56] O termo "ureído alquila" se refere aos grupos alquila tendo um substituinte ureído, incluindo 2-(N'-metilureído)etila e outros.

[57] O termo "carbamato" se refere ao grupo -NRC(O)OR' onde R e R' são independentemente "alquila," "alquenila," "alquinila," "cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>," "heterocicloalquila," "arila," "heteroarila," "alquila arila", "heteroaril alquila," "aril alquenila," "heteroaril alquenila," "aril alquinila," "heteroaril alquinila," "cicloalquil alquila," ou "heterocicloalquil alquila" e

opcionalmente R também pode ser hidrogênio.

[58] O termo “amino” se refere ao grupo  $-NRR'$  onde R e R' são independentemente H, “alquila”, “arila”, “heteroarila”, “alquila arila”, “alquila heteroarila,” “cicloalquila,” ou “heterocicloalquila,” e onde R e R', juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estes estão ligados, podem opcionalmente formar um anel heterocicloalquila de 3 a 8 membros.

[59] O termo “amino alquila” se refere aos grupos alquila tendo um substituinte amino, incluindo 2-(1-pirrolidín)etila e outros.

[60] O termo “amônio” se refere a um grupo positivamente carregado  $N^+RR'R''$  onde R, R' e R'' são independentemente “alquila”, “alquila arila”, “alquila heteroarila,” “cicloalquila,” ou “heterociclo-alquila,” e onde R e R', juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estes estão ligados, podem opcionalmente formar um anel heterocicloalquila de 3 a 8 membros.

[61] O termo “amônio alquila” se refere aos grupos alquila tendo um substituinte amônio, incluindo 1-etilpirrolidínio e outros.

[62] O termo “halogênio” se refere aos átomos fluoro, cloro, bromo e iodo.

[63] O termo “sulfonilóxi” se refere a um grupo  $-OSO_2-R$  em que R é selecionado de “alquila,” “alquila” substituído com halogênios, por exemplo, um grupo  $-OSO_2-CF_3$ , “alquenila,” “alquinila,” “cicloalquila  $C_3-C_8$ ,” “heterocicloalquila,” “arila,” “heteroarila,” “aril alquila,” “heteroaril alquila,” “aril alquenila,” “heteroaril alquenila,” “aril alquinila,” “heteroaril alquinila,” “cicloalquil alquila,” ou “heterocicloalquil alquila”.

[64] O termo “sulfonilóxi alquila” se refere aos grupos alquila tendo um substituinte sulfonilóxi, incluindo 2-(metilsulfonilóxi)etila e outros.

[65] O termo “sulfonila” se refere ao grupo “ $-SO_2-R$ ” em que R é selecionado de “arila,” “heteroarila,” “alquila,” “alquila” substituído com halogênios, por exemplo, um grupo  $-SO_2-CF_3$ , “alquenila,” “alquinila,” “cicloalquila  $C_3-C_8$ ,” “heterocicloalquila,” “arila,” “heteroarila,” “aril

alquila”, “heteroaril alquila,” “aril alquenila,” “heteroaril alquenila,” “aril alquinila,” “heteroaril alquinila,” “cicloalquil alquila,” ou “heterocicloalquil alquila”.

[66] O termo “sulfonila alquila” se refere aos grupos alquila tendo um substituinte sulfonila, incluindo 2-(metilsulfonyl)etila e outros.

[67] O termo “sulfinila” se refere a um grupo “-S(O)-R” em que R é selecionado de “alquila,” “alquila” substituído com halogênios, por exemplo, um -SO-CF<sub>3</sub> grupo, “alquenila,” “alquinila,” “cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,” “heterocicloalquila,” “arila,” “heteroarila,” “aril alquila,” “heteroaril alquila,” “aril alquenila,” “heteroaril alquenila,” “aril alquinila,” “heteroaril alquinila,” “cicloalquil alquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,” ou “heterocicloalquil alquila”.

[68] O termo “sulfinil alquila” se refere aos grupos alquila tendo um substituinte sulfinila, incluindo 2-(metilsulfinil)etila e outros.

[69] O termo “sulfanila” se refere aos grupos -S-R onde R inclui H, “alquila,” “alquila” substituído com halogênios, por exemplo, um grupo -S-CF<sub>3</sub>, “alquenila,” “alquinila,” “cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,” “heterocicloalquila,” “arila,” “heteroarila,” “aril alquila,” “heteroaril alquila,” “aril alquenila,” “heteroaril alquenila,” “aril alquinila,” “alquinileteroarila,” “cicloalquil alquila,” ou “heterocicloalquil alquila”. Os grupos de sulfanila preferidos incluem metilsulfanila, etilsulfanila, e outros.

[70] O termo “sulfanila alquila” se refere aos grupos alquila C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> tendo um substituinte sulfanila, incluindo 2-(etilsulfanil)etila e outros.

[71] O termo “sulfonilamino” se refere a um grupo -NRSO<sub>2</sub>-R’ onde R e R’ são independentemente “alquila,” “alquenila,” “alquinila,” “cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,” “heterocicloalquila,” “arila,” “heteroarila,” “aril alquila,” “heteroaril alquila,” “aril alquenila,” “heteroaril alquenila,” “aril alquinila,” “heteroaril alquinila,” “cicloalquil alquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,” ou “heterocicloalquil alquila”.

[72] O termo “sulfonilamino alquila” se refere aos grupos alquila

tendo um substituinte sulfonilamino, incluindo 2-(etilsulfonilamino)etila e outros.

[73] O termo “aminossulfonila” se refere a um grupo  $-SO_2-NRR'$  onde R e R' são independentemente H, “alquila,” “alquenila,” “alquinila,” “cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,” “heterocicloalquila,” “arila,” “heteroarila,” “aril alquila”, “heteroaril alquila,” “aril alquenila,” “heteroaril alquenila,” “aril alquinila,” “heteroaril alquinila,” “cicloalquil alquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,” ou “heterocicloalquil alquila”, e onde R e R', juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estes estão ligados, podem opcionalmente formar um anel heterocicloalquila de 3 a 8 membros. Os grupos aminossulfonila incluem cicloexilaminossulfonila, piperidinilsulfonila e outros.

[74] O termo “aminossulfonil alquila” se refere aos grupos alquila tendo um substituinte aminossulfonila, incluindo 2-(cicloexilaminossulfonil)etila e outros.

[75] A menos que de outro modo retringido pela definição do substituinte individual, o termo “substituído” se refere aos grupos substituídos com de 1 a 5 substituintes selecionados do grupo que consiste de “alquila,” “alquenila,” “alquinila,” “C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquila,” “heterocicloalquila,” “alquil arila,” “alquil heteroarila,” “alquil cicloalquila,” “alquil heterocicloalquila,” “amino,” “aminossulfonila,” “amônio,” “acila amino,” “amino carbonila,” “arila,” “heteroarila,” “sulfinila,” “sulfonila,” “alcóxi,” “alcóxi carbonila,” “carbamato,” “sulfanila,” “halogênio,” trialometila, ciano, hidróxi, mercapto, nitro, e outros.

[76] O termo “sais ou complexos farmacêuticamente aceitáveis” se refere aos sais ou complexos dos compostos abaixo especificados da fórmula (I). Os exemplos de tais incluem, mas não são limitados aos sais de adição de ácido formados pela reação dos compostos da fórmula (I) com bases orgânicas ou inorgânicas tais como hidróxido, carbonato ou bicarbonato de um cátion metálico tal como aquele selecionado do grupo que consiste de

metais alcalinos (sódio, potássio ou lítio), metais alcalinos terrosos (por exemplo cálcio ou magnésio), ou com um alquil amina primário, secundário ou ternário orgânico. Os sais de amina derivados de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, morfolina, N-Me-D-glucamina, N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-ethanediamina, trometamina, etanolamina, dietanol-amina, etilenodiamina, N-metilmorfolina, procaína, piperidina, piperazina e outros são considerados estar dentro do escopo da presente invenção.

[77] Também estão compreendidos os são sais que são formados dos sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos (por exemplo ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, e outros), bem como sais formados com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido ascórbico, ácido benzóico, ácido tânico, ácido palmóico, ácido algínico, ácido poliglutâmico, ácido naftaleno sulfônico, ácido naftaleno dissulfônico, e ácido poli-galacturônico.

[78] “Derivado farmacologicamente aceitável” se refere a qualquer composto que na administração ao receptor, é capaz de fornecer direta ou indiretamente, a atividade aqui divulgada. O termo “indiretamente” também abrange os pró-medicamentos que podem ser convertidos à forma ativa do medicamento por intermédio das enzimas endógenas ou do metabolismo. O pró-medicamento é um derivado do composto de acordo com a invenção e que apresenta atividade inibidora de NADPH oxidase que tem um grupo quimicamente ou metabolicamente decomponível, e um composto que pode ser convertido em um composto farmacologicamente ativo *in vivo* através da solvólise sob condições fisiológicas. A invenção também abrange quaisquer tautômeros dos compostos de acordo com a invenção.

[79] O termo “distúrbio ou doença cardiovasculares” compreende aterosclerose, especialmente doenças ou distúrbios associados com disfunção

endotelial incluindo mas não limitando a hipertensão, complicações cardiovasculares de diabetes tipo I ou tipo II, hiperplasia íntima, doença coronária do coração, vasoespasm cerebral, coronário ou arterial, disfunção endotelial, falência cardíaca incluindo falência cardíaca congestiva, doença da artéria periférica, restenose, trauma causado por uma sonda, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico, complicações vasculares tais como após o transplante de órgãos, ou infecções virais ou bacterianas, infarte do miocárdio, hipertensão, formação de placas ateroscleróticas, agregação de plaquetas, angina do peito, aneurisma, dissecação aórtica, doença cardíaca isquêmica, hipertrofia cardíaca, êmbolo pulmonar, eventos trombóticos incluindo trombose de veia profunda, lesão causada após isquemia por reposição do fluxo sanguíneo ou liberação de oxigênio como no transplante de órgãos, cirurgia de coração aberto, angioplastia, choque hemorrágico, angioplastia de órgãos isquêmicos incluindo coração, cérebro, fígado, rim, retina e intestino.

[80] O termo “distúrbio ou doença respiratórios” compreende asma brônquica, bronquite, rinite alérgica, síndrome respiratória em adultos, fibrose cística, infecção pulmonar viral (influenza), hipertensão pulmonar e doenças pulmonares obstrutivas crônicas (COPD). O termo “distúrbio alérgico” inclui febre do feno e asma.

[81] O termo “traumatismo” inclui politraumatismo.

[82] O termo “doença ou distúrbio que afeta o metabolismo” inclui obesidade, síndrome metabólico e diabetes tipo II.

[83] O termo “doença ou distúrbio de pele” inclui psoríase, eczema, dermatite, cura de ferimentos e formação de cicatrizes.

[84] O termo “distúrbio ósseo” inclui osteoporose, osteoporase, osteosclerose, periodontite, e hiperparatireoidismo.

[85] O termo “doença ou distúrbio neurodegenerativos” compreende uma doença ou um estado caracterizado pela degeneração ou

alteração do sistema nervoso central (SNC), especialmente no nível dos neurônios tais como mal de Alzheimer, mal de Parkinson, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, epilepsia e distrofia muscular. Estes também compreendem os estados ou doenças neuro-inflamatórias e de desmielinização tal como leucoencefalopatias e leucodistrofias.

O termo “desmielinização” se refere a um estado ou uma doença do SNC que compreende a degradação da mielina em torno dos axônios. No contexto da invenção, o termo doença da desmielinização é intencionada compreender as condições que compreendem um processo que desmieliniza as células tais como esclerose múltipla, leucoencefalopatia progressiva multifocal (PML), mielopatias, qualquer condição neuroinflamatórias que envolve leucócito auto-reativo dentro do SNC, distúrbio metabólico congênito, uma neuropatia com mielinação anormal, desmielinização induzida por medicamentos, desmielinização induzida por radiação, uma condição de desmielinização hereditária, um condição de desmielinização induzida por priônios, desmielinização induzida por encefalite ou um lesão no cordão espinhal. Preferivelmente, a condição é esclerose múltipla.

[86] O termo “doença ou distúrbio renal” inclui nefropatia diabética, insuficiência renal, glomerulonefrite, nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos e compostos platino e bexiga hiperativa.

[87] O termo “distúrbio ou doença reprodutivos” inclui disfunção erétil, distúrbios de fertilidade, hipertrofia prostática e hipertrofia prostática benigna.

[88] O termo “doença ou distúrbio que afetam o olho e/ou o cristalino” inclui catarata incluindo catarata diabética, re-opacificação dos cristalinos após cirurgia de catarata, diabética e outras formas de retinopatia.

[89] O termo “condições que afetam o interior do ouvido” inclui presbiacusia, zumbido no ouvido, doença de Meniere e outros problemas de

equilíbrio, utriculolitiase, enxaqueca vestibular, e barulhos induzidos pela perda da audição e perda de audição induzida por medicamentos (ototoxicidade).

[90] O termo “distúrbio ou doença inflamatórios” significa doença do intestino inflamatório, sépse, choque séptico, síndrome da angústia respiratória em adultos, pancreatite, choque induzido por trauma, asma brônquica, rinite alérgica, artrite reumatóide, artrite reumatóide crônica, arteriosclerose, hemorragia intracerebral, enfarte cerebral, falência cardíaca, infarte do miocárdio, psoríase, fibrose cística, acidente vascular cerebral, bronquite aguda, bronquite crônica, bronquiolite aguda, bronquiolite crônica, osteoartrite, gota, mielite, espondilite ancilosante, síndrome de Reuter, artrite psoriática, espondilartrite, artrite juvenil ou espondilite ancilosante juvenil, artrite reativa, artrite infecciosa ou artrite após infecção, artrite de gonococos, artrite tuberculosa, artrite viral, artrite por bactérias, artrite sífilítica, doença de Lyme, artrite induzida por “síndrome de angiite,” poliarterite nodosa, angiite anafilática, granulomatose de Luegenec, polimialgia reumatóide, reumatismo articular celular, artrite de deposição de cristais de cálcio, pseudogota, reumatismo não artrítico, bursite, tendossinovite, inflamação do epicôndilo (cotovelo do tenista), síndrome do túnel carpal, distúrbios pelo uso repetitivo (tipagem), formas misturadas de artrite, artropatia neuropática, artrite hemorrágica, peliose vascular, osteoartropatia hipertrófica, reticuloistiocitose multicêntrica, artrite induzida por doenças específicas, pigmentação sanguínea, célula falciforme doença e outra anormalidade das hemoglobinas, hiperlipoproteinemia, disgamaglobulinemia, hiperparatireoidismo, acromegalia, febre familiar do mediterrâneo, doença de Bechet, doença autoimune sistêmica eritematosa, esclerose múltipla e doença de Crohn ou doenças como policondrite recorrente, doenças do intestino inflamatório crônica (IBD) ou as doenças relacionadas que necessitam da administração a um mamífero em uma dose terapêutica eficaz de um

composto expressado pela Fórmula (I) em uma dose suficiente para inibir a NADPH oxidase.

[91] O termo doenças hepáticas ou distúrbios inclui fibrose hepática, fibrose induzida por álcool, esteatose e esteatoepatite não alcoólica.

[92] O termo “artrite” significa artrite reumática aguda, artrite reumatóide crônica, artrite clamidial, artrite absortiva crônica, artrite quilosa, artrite com base em uma doença intestinal, artrite filarial, artrite de gonorréia, artrite gotosa, artrite hemofílica, artrite hipertrófica, artrite juvenil crônica, artrite de Lyme, artrite neonatal de poltro, 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 expressado pela Fórmula (I) em uma dose suficiente para inibir a NADPH oxidase.

[93] O termo “dor” inclui hiperalgesia associada com dores inflamatórias.

[94] O termo “câncer” significa carcinoma (por exemplo, fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiossarcoma, sarcoma do endotélio, linfangiossarcoma, linfangioendotelioma, periosteoma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, carcinoma do cólon, câncer pancreático, câncer de mama, câncer ovariano, carcinoma prostático, carcinoma da célula escamosa, carcinoma da célula basal, adenocarcinoma, carcinoma das glândulas sudoríparas, carcinoma das glândulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma da medula, carcinoma broncogênico, carcinoma das células renais, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma do embrião, tumor de Wilms, câncer cervical, orquioncose, câncer de pulmão, câncer de pulmão de célula pequena, câncer na bexiga ou câncer epitelial) ou doenças relacionadas que necessitam da administração a um mamífero em

uma dose terapêutica eficaz de um composto expressado pela Fórmula (I) em uma dose suficiente para inibir a NADPH oxidase.

[95] O termo “doença ou distúrbios do sistema gastrointestinal”, inclui controle da doença do intestino isquêmico em distúrbios da mucosa gástrica, enterite/colite, quimioterapia de câncer, ou neutropenia.

[96] Como aqui usado, “tratamento” e “tratar” e outros, em geral significam obter um efeito farmacológico e fisiológico desejado. O efeito pode ser profilático em, termos de prevenir ou prevenir parcialmente uma doença, sintoma ou condição desta e/ou pode ser terapêutico em termos de uma cura parcial ou completa de uma doença, condição, sintoma ou efeito adverso atribuído à doença. O termo “tratamento” como aqui usado abrange qualquer tratamento de uma doença em um mamífero, particularmente um ser humano, e inclui: (a) prevenir a ocorrência da doença em um paciente que pode ser predisposto à doença mas ainda não foi diagnosticado como a possuindo; (b) inibir a doença, isto é, impedindo seu desenvolvimento; ou aliviar a doença, isto é, causar a regressão da doença e/ou seus sintomas ou condições.

[97] O termo “paciente” como aqui usado se refere aos mamíferos. Por exemplo, os mamíferos compreendidos pela presente invenção incluem seres humanos, primatas, animais domesticados tais como gado, ovelha, porcos, cavalos e outros.

[98] O termo “inibidor” usado no contexto da invenção é definido como uma molécula a qual inibe completa ou parcialmente a atividade de NADPH oxidase e/ou inibe ou reduz a geração de espécies de oxigênio reativo (ROS).

### **Composições**

[99] A invenção fornece agentes farmacêuticos ou terapêuticos como composições e métodos para tratar um paciente, preferivelmente um paciente mamífero, e mais preferivelmente um paciente humano que sofre de

um distúrbio médico, e em particular um distúrbio mediado por NADPH oxidase, tal como um distúrbio ou doença cardiovasculares, um distúrbio ou doença respiratórios, uma doença ou distúrbio que afetam o metabolismo, um distúrbio de pele, um distúrbio ósseo, um distúrbio neuroinflamatório, um distúrbio neurodegenerativo, uma doença de rim, um distúrbio reprodutivo, uma doença ou distúrbio que afetam o olho e/ou os cristalinos, uma condição que afeta o interior do ouvido, um distúrbio ou doença inflamatórios, uma doença hepática, dor, um câncer e/ou uma doença ou distúrbios do sistema gastrointestinal.

[100] As composições farmacêuticas da invenção podem conter um ou mais derivados de pirazol piridina em qualquer forma aqui descrita. As composições desta invenção também podem compreender um ou mais ingrediente(s) adicional(is) farmacêuticamente aceitável(is), tais como alume, estabilizadores, agentes antimicrobianos, tampões, agentes de coloração, agentes de sabor, adjuvantes, e outros.

[101] Os compostos da invenção, juntos com um adjuvante, veículo, diluente ou excipiente convencionalmente utilizados podem ser colocados na forma de composições farmacêuticas e unidades de dosagem destes, e em tal forma podem ser utilizados como sólidos, tais como tabletes ou cápsulas preenchidas, ou líquidos tais como soluções, suspensões, emulsões, elixires, ou cápsulas preenchidas com os mesmos, todos para o uso oral, ou na forma de soluções injetáveis estéreis para o uso parenteral (incluindo subcutâneo). Tais composições farmacêuticas e formas de unidade de dosagem destas podem compreender ingredientes em proporções convencionais, com ou sem compostos ou princípios ativos adicionais, e tais formas de unidade de dosagem podem conter qualquer quantidade eficaz adequada do ingrediente ativo proporcional com a faixa de dosagem diária intencionada a ser utilizada. As composições de acordo com a invenção são preferivelmente injetáveis.

[102] As composições desta invenção também podem ser

formulações líquidas, incluindo, mas não limitando a, suspensões, soluções, emulsões, xaropes, e elixires aquosos ou oleosos. As formas líquidas adequadas para a administração oral podem incluir um veículo aquoso ou não aquoso adequado com tampões, agentes de suspensão e dispersão, corantes, agentes de sabor e outros. As composições também podem ser formuladas como um produto seco para a reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais preparações líquidas podem conter aditivos, incluindo, mas não limitando a, agentes de suspensão, agentes emulsificadores, veículos e conservadores não aquosos. Os agentes de suspensão incluem, mas não são limitados a, xarope de sorbitol, metil celulose, xarope de glicose/açúcar, gelatina, hidroxietilcelulose, carboximetil celulose, gel de estearato de alumínio, e gorduras hidrogenadas comestíveis. Os agentes emulsificadores incluem, mas não são limitados a, lecitina, monoleato de sorbitano, e acácia. Os veículos não aquosos incluem, mas não são limitados a, óleo comestíveis, óleo de amêndoas, óleo de coco fracionado, ésteres oleosos, propileno glicol, e álcool etílico. Os conservadores incluem, mas não são limitados a, p-hidroxibenzoato de metila ou propila e ácido sórbico. Outros materiais bem conhecidos nas técnicas de processamento e outros são ajustados na Parte 5 da Remington's Pharmaceutical Sciences, 20<sup>a</sup> Edição, 2000, Merck Publishing Company, Easton, Pensilvânia, a qual é aqui incorporada por referência.

[103] As composições sólidas desta invenção podem estar na forma de tabletes ou pastilhas formuladas em uma maneira convencional. Por exemplo, os tabletes e cápsulas para a administração oral podem conter excipientes convencionais incluindo, mas não limitando a, agentes de aglutinação, enchedores, lubrificantes, desintegrantes e agentes de umectação. Os agentes de aglutinação incluem, mas não são limitados a, xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucilagem de amido e polivinilpirrolidona. Os enchedores incluem, mas não são limitados a, lactose, açúcar, celulose

microcristalina, amido de milho, fosfato de cálcio, e sorbitol. Os lubrificantes incluem, mas não são limitados a, estearato de magnésio, ácido esteárico, talco, polietileno glicol, e sílica. Os desintegrantes incluem, mas não são limitados a, amido de batata e glicolato de amido sódico. Os agentes de umectação incluem, mas não são limitados a, lauril sulfato de sódio. Os tabletes podem ser revestidos de acordo com os métodos bem conhecidos na técnica.

[104] As composições injetáveis têm base tipicamente em uma solução salina estéril injetável ou uma solução salina de tampão de fosfato ou outros veículos injetáveis conhecidos na técnica.

[105] As composições desta invenção também podem ser formuladas como supositórios, que podem conter bases supositório incluindo, mas não limitando a, manteiga de cacau ou glicerídeos. As composições desta invenção também podem ser formuladas por inalação, as quais podem estar em uma forma incluindo, mas não limitando a, uma solução, suspensão, ou emulsão as quais podem ser administradas como um pó seco ou na forma de um aerossol usando um propulsor, tal como diclorodifluorometano ou triclorofluorometano. As composições desta invenção também podem ser formulações transdérmicas formuladas que compreendem veículos aquosos ou não aquosos incluindo, mas não limitando a, cremes, unguentos, loções, pastas, emplastro medicado, esparadrapo, ou membrana.

[106] As composições desta invenção também podem ser formuladas para a administração parenteral, incluindo, mas não limitando a, injeção ou infusão contínua. As formulações para a injeção podem estar na forma de suspensões, soluções, ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes de formulação incluindo, mas não limitando a, agentes de suspensão, estabilizadores, e de dispersão. A composição também pode ser fornecida em uma forma em pó para a reconstituição com um veículo adequado incluindo, mas não limitando a, água estéril isenta de pirógenos.

[107] As composições desta invenção também podem ser formuladas como uma preparação de depósito, a qual pode ser administrada pela implantação ou pela injeção intramuscular. As composições podem ser formuladas com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (como uma emulsão em um óleo aceitável, for exemplo), resinas de troca de íons, ou como derivados frugalmente solúveis (como um sal frugalmente solúvel, por exemplo).

[108] As composições desta invenção também podem ser formuladas como uma preparação de lipossomos. A preparação de lipossomos pode compreender lipossomos que penetram as células de interesse ou o estrato córneo, e fundem com a membrana celular, resultando na liberação dos conteúdos do lipossomo na célula. Outras formulações adequadas podem utilizar niossomes. Os niossomos são vesículas lipídicas similares aos lipossomos, com membranas que amplamente consistem de lipídeos não iônicos, alguma formas as quais são eficazes para transportar os compostos através do estrato córneo. Os compostos desta invenção também podem ser administrados em formas de liberação sustentadas ou a partir de sistemas de liberação de medicamentos sustentada. Uma descrição dos materiais de liberação sustentada representativos também pode ser encontrada nos materiais incorporados na Remington's Pharmaceutical Sciences.

### ***Modo de administração***

[109] As composições desta invenção podem ser administradas de qualquer maneira, incluindo, mas não limitando a, oral, parenteral, sublingual, transdérmica, retal, transmucosa, ou topicamente, por intermédio da inalação, por intermédio da administração bucal ou intranasal, ou combinações destes. A administração parenteral inclui, mas não é 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, que permite a liberação lenta das composições bem

como uma infusão i.v. lenta controlada. Em uma forma de realização preferida, os derivados de pirazol piridina de acordo com a invenção são administrados de modo intravenoso ou subcutâneo.

[110] Esta invenção também é ilustrada pelos seguintes exemplos os quais não são intencionados a limitar o escopo da invenção em qualquer maneira.

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

### ***Pacientes***

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

[113] Em outra forma de realização, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de um distúrbio ou doença respiratórios.

[114] Em outra forma de realização, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de uma doença ou distúrbio que afetam o metabolismo.

[115] Em outra forma de realização, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de um distúrbio de pele.

[116] Em outra forma de realização, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de um distúrbio ósseo.

[117] Em outra forma de realização, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de um neuroinflamatórias distúrbio e/ou um distúrbio neurodegenerativo.

[118] Em outra forma de realização, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de uma doença renal.

[119] Em outra forma de realização, os pacientes de acordo com a

invenção são pacientes que sofrem de um distúrbio reprodutivo.

[120] Em outra forma de realização, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de uma doença ou distúrbio que afetam o olho e/ou os cristalinos e/ou uma condição que afeta o interior do ouvido.

[121] Em outra forma de realização, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de um distúrbio ou doença inflamatórios.

[122] Em outra forma de realização, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de uma doença hepática.

[123] Em outra forma de realização, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de dor, tais como dor inflamatória.

[124] Em outra forma de realização, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de um câncer.

[125] Em outra forma de realização, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de distúrbios alérgicos.

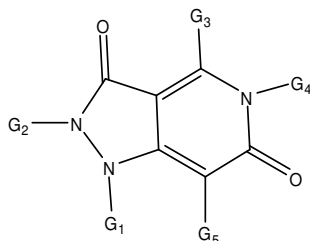
[126] Em outra forma de realização, os pacientes de acordo com a invenção são pacientes que sofrem de traumatismos.

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

[128] Em outra forma de realização, 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***

[129] Em uma forma de realização, a invenção fornece um derivado de pirazol piridina de acordo com Fórmula (I):



## (I)

em que  $G_1$  é selecionado de H, alquila opcionalmente substituído tal como aminocarbonil alquila (por exemplo fenila), alquil cicloalquila  $C_3-C_8$  opcionalmente substituído, heterocicloalquil alquila opcionalmente substituído, aril alquila opcionalmente substituído tal como fenil alquila opcionalmente substituído como fenil metila opcionalmente substituído (por exemplo fenil metil ou 3-metil fenil metila ou 4-fluorobenzila ou 2-clorobenzila ou 4-clorobenzila ou 4-metil benzila ou 4-bromobenzila); e heteroaril alquila opcionalmente substituído tal como piridino alquila opcionalmente substituído como piridino-2-il metila;

$G_2$  é selecionado de H; alquila opcionalmente substituído; alquenila opcionalmente substituído; alquinila opcionalmente substituído; arila opcionalmente substituído tal como fenila opcionalmente substituído (por exemplo fenila ou 4-fluorofenila ou 4-metoxifenila ou 4-nitrofenila ou 2-clorofenila ou 2-metil fenila ou 4-(trifluorometil) fenila ou 4-(trifluorometóxi) fenila ou 2,5-difluorofenila ou 2-metoxifenila); alquil arila opcionalmente substituído; aril alquila opcionalmente substituído; heteroarila opcionalmente substituído, tal como benzotiazolila opcionalmente substituído (por exemplo 1,3-benzotiazol-2-ila) ou opcionalmente piridinila substituído (por exemplo piridin-2-ila); alquil heteroarila opcionalmente substituído; heteroaril alquila opcionalmente substituído; alquenil arila opcionalmente substituído; aril alquenila opcionalmente substituído; alquenil heteroarila opcionalmente substituído; heteroaril alquenila opcionalmente substituído; cicloalquila  $C_3-C_8$  opcionalmente substituído; heterocicloalquila opcionalmente substituído; alquil cicloalquila  $C_3-C_8$  opcionalmente substituído; opcionalmente substituído cicloalquila  $C_3-C_8$  alquila; alquil heterocicloalquila opcionalmente substituído e heterocicloalquil alquila opcionalmente substituído;

$G_3$  é selecionado de H; alquila opcionalmente substituído tal como metila ou etila; alquenila opcionalmente substituído; alquinila

opcionalmente substituído; arila opcionalmente substituído tal como fenila opcionalmente substituído (por exemplo fenila); alquil arila opcionalmente substituído; aril alquila opcionalmente substituído; heteroarila opcionalmente substituído; alquil heteroarila opcionalmente substituído; heteroaril alquila opcionalmente substituído; alquenil arila opcionalmente substituído; aril alquenila opcionalmente substituído; alquenil heteroarila opcionalmente substituído; heteroaril alquenila opcionalmente substituído; cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente substituído; heterocicloalquila opcionalmente substituído; alquil cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente substituído; cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquila opcionalmente substituído; alquil heterocicloalquila opcionalmente substituído e heterocicloalquil alquila opcionalmente substituído;

G<sub>4</sub> é selecionado de H, alquila opcionalmente substituído tal como pentila opcionalmente substituído (por exemplo isopentila) ou heteroalquila opcionalmente substituído tal como metóxi opcionalmente substituído (por exemplo 2-metoxietila); alquenila opcionalmente substituído; alquinila opcionalmente substituído; arila opcionalmente substituído; alquil arila opcionalmente substituído; aril alquila opcionalmente substituído tal como fenil metila opcionalmente substituído (por exemplo ácido benzóico, metila ou benzila) ou fenil etila opcionalmente substituído (por exemplo 2-fenil etila, 4-metoxifenil etila); heteroarila opcionalmente substituído; alquil heteroarila opcionalmente substituído; heteroaril alquila opcionalmente substituído tal como tiofenil alquila opcionalmente substituído como tiofenil metila opcionalmente substituído (por exemplo tiofen-2-il metila) ou imidazolil alquila opcionalmente substituído como imidazolil etila opcionalmente substituído (por exemplo imidazol-4-il etila) ou indolil alquila opcionalmente substituído como indolil etila opcionalmente substituído (por exemplo indol-3-il etila) ou furanil alquila opcionalmente substituído como furanil metila opcionalmente substituído (por exemplo furan-2-il metila) ou benzodioxolil alquila opcionalmente substituído como benzodioxolil metila

opcionalmente substituído (por exemplo 1,3-benzodioxol-5-il metila) ou piridinil alquila opcionalmente substituído como piridinil metila opcionalmente substituído (por exemplo piridino-3-il metila ou piridin-2-il metila); alquenil arila opcionalmente substituído; aril alquenila opcionalmente substituído; alquenil heteroarila opcionalmente substituído; heteroaril alquenila opcionalmente substituído; cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente substituído; heterocicloalquila opcionalmente substituído tal como morfolinila opcionalmente substituído (por exemplo 5-morfolin-4-ila) ou piperazinila opcionalmente substituído (por exemplo 4-metil piperazinila) ou piperidinila opcionalmente substituído (por exemplo 4-metilbenzil)piperidin-4-ila); alquil cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente substituído; e cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquila opcionalmente substituído; alquil heterocicloalquila opcionalmente substituído e heterocicloalquil alquila opcionalmente substituído tal como morfolinil alquila opcionalmente substituído como morfolinil propila opcionalmente substituído (por exemplo 3-(morfolin-4-il) propila)) morfolinil etila opcionalmente substituído (por exemplo 2-morfolin-4-iletila); ou piperazinil alquila opcionalmente substituído como piperazinil etila opcionalmente substituído (por exemplo 2-(4-acetilpiperazin-1-il) etila ou 2-(4-hexanoila piperazin-1-il) etila) ou pirrolidinil alquila opcionalmente substituído como pirrolidinil propila opcionalmente substituído (por exemplo 3-(2-oxopirrolidin-1-il) propila) ou tetraidrofuranil alquila opcionalmente substituído como tetraidrofuranil metila opcionalmente substituído (por exemplo tetraidrofuran-2-il metila);

G<sub>5</sub> é selecionado de H, alquila opcionalmente substituído; alquenila opcionalmente substituído; alquinila opcionalmente substituído; arila opcionalmente substituído; alquil arila opcionalmente substituído; aril alquila opcionalmente substituído; heteroarila opcionalmente substituído; alquil heteroarila opcionalmente substituído; heteroaril alquila opcionalmente substituído; alquenil arila opcionalmente substituído; aril alquenila

opcionalmente substituído; alquênil heteroarila opcionalmente substituído; heteroaril alquênila opcionalmente substituído; cicloaquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente substituído; heterocicloaquila opcionalmente substituído; alquil cicloaquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente substituído; cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquila opcionalmente substituído; alquil heterocicloalquila opcionalmente substituído e heterocicloalquil alquila opcionalmente substituído; bem como os sais farmacologicamente aceitáveis e derivados farmacologicamente aceitáveis destes, para o uso como um medicamento.

[130] Em outra forma de realização, a invenção fornece um derivado de pirazol piridina de acordo com a invenção em que G<sub>1</sub> é H.

[131] Em outra forma de realização adicional, a invenção fornece um derivado de pirazol piridina de acordo com a invenção em que G<sub>1</sub> é selecionado de aril alquila opcionalmente substituído e heteroaril alquila opcionalmente substituído.

[132] Em outra forma de realização adicional, a invenção fornece um derivado de pirazol piridina de acordo com a invenção em que G<sub>1</sub> é alquila opcionalmente substituído.

[133] Em outra forma de realização adicional, a invenção fornece um derivado de pirazol piridina de acordo com a invenção em que G<sub>2</sub> é selecionado de arila opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituído.

Em outra forma de realização adicional, a invenção fornece um derivado de pirazol piridina de acordo com a invenção em que G<sub>3</sub> é H.

[134] Em outra forma de realização adicional, a invenção fornece um derivado de pirazol piridina de acordo com a invenção em que G<sub>3</sub> é alquila opcionalmente substituído, tal como metila opcionalmente substituído.

[135] Em outra forma de realização adicional, a invenção fornece um derivado de pirazol piridina de acordo com a invenção em que G<sub>3</sub> é arila opcionalmente substituído.

[136] Em outra forma de realização adicional, a invenção fornece um derivado de pirazol piridina de acordo com a invenção em que  $G_4$  é selecionado de alquila opcionalmente substituído; alquenila opcionalmente substituído e alquinila opcionalmente substituído.

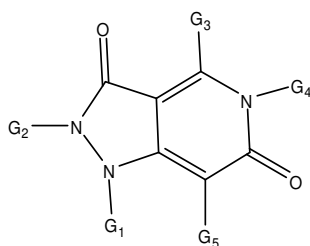
[137] Em outra forma de realização adicional, a invenção fornece um derivado de pirazol piridina de acordo com a invenção em que  $G_4$  é selecionado de opcionalmente substituído aril alquila opcionalmente substituído e heteroaril alquila substituído.

[138] Em outra forma de realização adicional, a invenção fornece um derivado de pirazol piridina de acordo com a invenção em que  $G_4$  é opcionalmente substituído cicloalquila  $C_3-C_8$  alquila opcionalmente substituído e heterocicloalquil alquila opcionalmente substituído.

[139] Em outra forma de realização adicional, a invenção fornece um derivado de pirazol piridina de acordo com a invenção em que  $G_4$  é heterocicloalquila opcionalmente substituído.

[140] Em outra forma de realização adicional, a invenção fornece um derivado de pirazol piridina de acordo com a invenção em que  $G_5$  é H.

[141] Em outra forma de realização, a invenção fornece o uso de um derivado de pirazol piridina de acordo com Fórmula (I):



(I)

em que  $G_1$  é selecionado de H, alquila opcionalmente substituído tal como aminocarbonil alquila (por exemplo fenilacetamida), cicloalquil alquila opcionalmente substituído, heterocicloalquil alquila opcionalmente substituído, aril alquila opcionalmente substituído tal como fenil alquila opcionalmente substituído como fenil metila opcionalmente

substituído (por exemplo fenil metila ou 3-metil fenil metila ou 4-fluorobenzila ou 2-clorobenzila ou 4-clorobenzila ou 4-metil benzila ou 4-bromobenzila); e heteroaril alquila opcionalmente substituído tal como piridino alquila opcionalmente substituído como piridino-2-il metila;

G<sub>2</sub> é selecionado de H; alquila opcionalmente substituído; alquenila opcionalmente substituído; alquinila opcionalmente substituído; arila opcionalmente substituído tal como fenila opcionalmente substituído (por exemplo fenila ou 4-fluorofenila ou 4-metoxifenila ou 4-nitrofenila ou 2-clorofenila ou 2-metil fenila ou 4-(trifluorometil) fenila ou 4-(trifluorometóxi) fenila ou 2,5-difluorofenila ou 2-metoxifenil); alquil arila opcionalmente substituído; aril alquila opcionalmente substituído; heteroarila opcionalmente substituído, tal como benzotiazolila opcionalmente substituído (por exemplo 1,3-benzotiazol-2-il) ou piridinila opcionalmente substituído (por exemplo piridin-2-ila); alquil heteroarila opcionalmente substituído; heteroaril alquila opcionalmente substituído; alquenil arila opcionalmente substituído; aril alquenila opcionalmente substituído; alquenil heteroarila opcionalmente substituído; heteroaril alquenila opcionalmente substituído; cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente substituído; heterocicloalquila opcionalmente substituído; alquil cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente substituído; cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquila opcionalmente substituído; alquil heterocicloalquila opcionalmente substituído e heterocicloalquil alquila opcionalmente substituído;

G<sub>3</sub> é selecionado de H; alquila opcionalmente substituído tal como metila ou etila; alquenila opcionalmente substituído; alquinila opcionalmente substituído; arila opcionalmente substituído tal como fenila opcionalmente substituído (por exemplo fenila); alquil arila opcionalmente substituído; aril alquila opcionalmente substituído; heteroarila opcionalmente substituído; alquil heteroarila opcionalmente substituído; heteroaril alquila opcionalmente substituído; alquenil arila opcionalmente substituído; aril alquenila opcionalmente substituído; alquenil heteroarila opcionalmente

substituído; heteroaril alquenila opcionalmente substituído; cicloaquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente substituído; heterocicloaquila opcionalmente substituído; alquil cicloaquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente substituído; cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquila opcionalmente substituído; alquil heterocicloalquila opcionalmente substituído e heterocicloalquil alquila opcionalmente substituído;

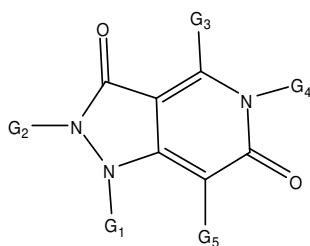
G<sub>4</sub> é selecionado de H, alquila opcionalmente substituído tal como pentila (por exemplo isopentila) ou heteroalquila opcionalmente substituído tal como metóxi opcionalmente substituído (por exemplo 2-metoxietila); alquenila opcionalmente substituído; alquinila opcionalmente substituído; arila opcionalmente substituído; alquil arila opcionalmente substituído; aril alquila opcionalmente substituído tal como fenil metila opcionalmente substituído (por exemplo ácido benzóico, metila ou benzila) ou fenil etila opcionalmente substituído (por exemplo 2-fenil etila, 2-(4-metoxifenil) etila); heteroarila opcionalmente substituído; alquil heteroarila opcionalmente substituído; heteroaril alquila opcionalmente substituído tal como tiofenil alquila opcionalmente substituído como tiofenil metila opcionalmente substituído (por exemplo tiofen-2-il metila) ou imidazolil alquila opcionalmente substituído como imidazolil etila opcionalmente substituído (por exemplo imidazol-4-il etila) ou indolil alquila opcionalmente substituído como indolil etila opcionalmente substituído (por exemplo indol-3-il etila) ou furanil alquila opcionalmente substituído como furanil metila opcionalmente substituído (por exemplo furan-2-il metila) ou benzodioxolil alquila opcionalmente substituído como benzodioxolil metila opcionalmente substituído (por exemplo 1,3-benzodioxol-5-il metila) ou piridinil alquila opcionalmente substituído como piridinil metila opcionalmente substituído (por exemplo piridino-3-il metila ou piridin-2-il metila); alquenil arila opcionalmente substituído; aril alquenila opcionalmente substituído; alquenil heteroarila opcionalmente substituído; heteroaril alquenila opcionalmente substituído; cicloaquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente substituído; heterocicloalquila

opcionalmente substituído tal como morfolinila opcionalmente substituído (por exemplo 5-morfolin-4-il) ou piperazinila opcionalmente substituído (por exemplo 4-metil piperazinila) ou piperidinila opcionalmente substituído (por exemplo 4-metilbenzil)piperidin-4-ila); alquil cicloaquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente substituído; e cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquila opcionalmente substituído; alquil heterocicloalquila opcionalmente substituído e heterocicloalquil alquila opcionalmente substituído tal como morfolinil alquila opcionalmente substituído como morfolinil propila opcionalmente substituído (por exemplo 3-(morfolin-4-il) propil)), morfolinil etila opcionalmente substituído (por exemplo 2-morfolin-4-iletel); ou piperazinil alquila opcionalmente substituído como piperazinil etila opcionalmente substituído (por exemplo 2-(4-acetilpiperazin-1-il) etila ou 2-(4-hexanoila piperazin-1-il) etila) ou pirrolidinil alquila opcionalmente substituído como pirrolidinil propila opcionalmente substituído (por exemplo 3-(2-oxopirrolidin-1-il) propila) ou tetraidrofuranyl alquila opcionalmente substituído como tetraidrofuranyl metila opcionalmente substituído (por exemplo tetraidrofuranyl-2-il metila);

G<sub>5</sub> é selecionado de H, alquila opcionalmente substituído; alquenila opcionalmente substituído; alquinila opcionalmente substituído; arila opcionalmente substituído; alquil arila opcionalmente substituído; aril alquila opcionalmente substituído; heteroarila opcionalmente substituído; alquil heteroarila opcionalmente substituído; heteroaril alquila opcionalmente substituído; alquenil arila opcionalmente substituído; aril alquenila opcionalmente substituído; alquenil heteroarila opcionalmente substituído; heteroaril alquenila opcionalmente substituído; cicloaquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente substituído; heterocicloaquila opcionalmente substituído; alquil cicloaquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente substituído; cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquila opcionalmente substituído; alquil heterocicloalquila opcionalmente substituído e heterocicloalquil alquila opcionalmente substituído; bem como

sais farmacêuticamente aceitáveis e derivados farmacêuticamente aceitáveis destes, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento ou profilaxia de uma doença ou condição selecionadas de distúrbios cardiovasculares, distúrbios respiratórios, distúrbios metabólicos, distúrbios da pele, distúrbios ósseos, distúrbios neuroinflamatórios e/ou neurodegenerativos, doenças renais, distúrbios de reprodução, doenças que afetam o olho e/ou os cristalinos e/ou condições que afetam o interior do ouvido, distúrbios inflamatórios, doenças hepáticas, dor, cânceres, distúrbios alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico e anafilático, distúrbios do sistema gastrointestinal e outras doenças e distúrbios associados com Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH Oxidase).

[142] Em outra forma de realização, a invenção fornece um derivado de pirazol piridina de acordo com Fórmula (I):



(I)

em que  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  e  $G_5$  são como aqui descritos; bem como os sais farmacêuticamente aceitáveis e derivados farmacêuticamente aceitáveis destes, para o uso no tratamento ou profilaxia de uma doença ou condição selecionadas de distúrbios cardiovasculares, distúrbios respiratórios, distúrbios metabólicos, distúrbios da pele, distúrbios ósseos, distúrbios neuroinflamatórios e/ou neurodegenerativos, doenças renais, distúrbios reprodutivos, doenças que afetam o olho e/ou os cristalinos e/ou condições que afetam o interior do ouvido, distúrbios inflamatórios, doenças hepáticas, dor, cânceres, distúrbios alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico e anafilático, distúrbios do sistema gastrointestinal e outras doenças e distúrbios associados com Nicotinamida adenina dinucleotídeo

fosfato oxidase (NADPH Oxidase).

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

4-metil-2-fenil-5-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]-piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

5-(furan-2-ilmetil)-4-metil-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]-piridino-3,6(2H,5H)-diona;

Ácido 4-{[2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazol[4,3-c]piridin-5-il]metil} benzóico;

4-metil-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]-piridino-3,6(2H,5H)-diona;

4-metil-2-fenil-5-(2-feniletíl)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

5-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(2-metilbutil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(4-hexanoilpiperazin-1-il)etil]-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-benzil-5-(furan-2-ilmetil)-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-1-(3-metilbenzil)-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

1-(4-fluorobenzil)-5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

1-(2-clorobenzil)-4-metil-5-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-benzil-4-metil-5-(tetraidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

1-(4-clorobenzil)-5-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona; e

5-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-metil-2-fenil-1H-pirazol-[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

5-benzil-4-metil-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

5-benzil-2-(4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]-piridino-3,6(2H,5H)-diona;

5-benzil-2-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]-piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-morfolin-4-il-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

5-benzil-4-metil-2-(4-nitrofenil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1-(3-metilbenzil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(4-fluorobenzil)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1-(4-metilbenzil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(2-clorobenzil)-4-metil-5-morfolin-

4-il-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;  
2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(4-bromobenzil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;  
2-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(3-morfolin-4-il-propil)-3,6-dioxo-2,3,5,6-tetraidro-1H-pirazol[4,3-c]piridin-1-il]-N-fenilacetamida;  
4-metil-2-fenil-5-(tetraidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6 (2H,5H)-diona;  
2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(2-feniletil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;  
5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;  
4-metil-5-morfolin-4-il-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;  
2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(2-clorobenzil)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;  
5-benzil-4-etil-2-(4-fluorofenil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;  
4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(2-feniletil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;  
4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-morfolin-4-il-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;  
4-metil-5-(2-morfolin-4-iletil)-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;  
4-etil-5-morfolin-4-il-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;  
2-(2-clorofenil)-4-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-[4,3-c]piridino-3,6 (2H,5H)-diona;  
4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-5-(tetraidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6 (2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6 (2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-[1-(4-metilbenzil)piperidin-4-il]-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6 (2H,5H)-diona;

4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

5-(2-morfolin-4-iletil)-2-piridin-2-il-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2,4-difenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-etil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6 (2H,5H)-diona;

4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-[4,3-c]piridino-3,6 (2H,5H)-diona;

4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometil)fenila]-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometóxi)-fenila]-

1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2,5-difluorofenil)-4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6 (2H,5H)-diona; e

4-etil-2-(2-metoxifenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6 (2H,5H)-diona.

[144] Em outra forma de realização, a invenção fornece um método para tratar um paciente que sofre de uma doença ou condição selecionados de distúrbios cardiovasculares, distúrbios respiratórios, distúrbios metabólicos, distúrbios da pele, distúrbios ósseos, distúrbios neuroinflamatórios e/ou neurodegenerativos, doenças renais, distúrbios reprodutivos, doenças que afetam o olho e/ou os cristalinos e/ou condições que afetam o interior do ouvido, distúrbios inflamatórios, doenças hepáticas, dor, cânceres distúrbios alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico e anafilático, distúrbios do sistema gastrointestinal e outras doenças e distúrbios associados com Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH Oxidase). O método compreende administrar um composto de acordo com a Fórmula (I) em um paciente em necessidade deste.

[145] Em outra forma de realização, a invenção fornece um derivado de pirazol piridina de acordo com a invenção; bem como os sais farmacologicamente aceitáveis e derivados farmacologicamente aceitáveis deste, para o tratamento de uma doença ou condição selecionados de distúrbios cardiovasculares, distúrbios respiratórios, distúrbios metabólicos, distúrbios da pele, distúrbios ósseos, distúrbios neuroinflamatórios e/ou neurodegenerativos, doenças renais, distúrbios reprodutivos, doenças que afetam o olho e/ou os cristalinos e/ou condições que afetam o interior do ouvido, distúrbios inflamatórios, doenças hepáticas, dor, cânceres distúrbios alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico e anafilático, distúrbios do sistema gastrointestinal e outras doenças e distúrbios associados com Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH Oxidase).

[146] Em outra forma de realização, a invenção fornece uma composição farmacêutica que contem pelo menos um derivado de pirazol piridina de acordo com Fórmula (I) e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitáveis destes.

[147] Os compostos da invenção foram nomeados de acordo com padrão IUPAC usado no programa ACD/Name (versão do produto 10.01).

[148] Os compostos de acordo com a presente invenção também compreende seus tautômeros, seus isômeros geométricos, suas formas opticamente ativas como enantiômeros, diastereômeros e suas formas de racemato, bem como os sais farmacêuticamente aceitáveis destes. 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 as condições experimentais típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempo, mol dos reagentes, solventes etc.) são dadas, outras condições experimentais também podem ser usadas a menos que de outro modo estabelecido. As condições de reação ótimas podem variar com os reagentes ou solventes particulares usados, mas tais condições podem ser determinadas por aquele habilitado na técnica, usando procedimentos de otimização de rotina.

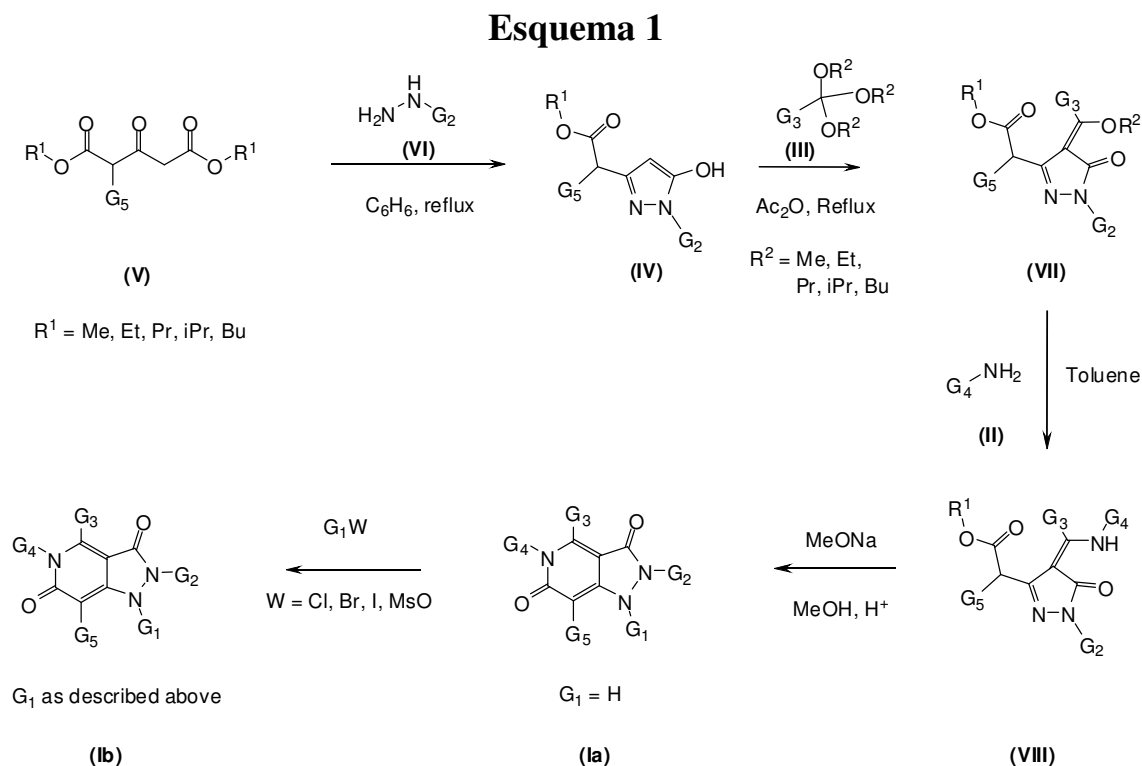
[149] As referências aqui citadas são aqui incorporadas por referência na sua totalidade. A presente invenção não deve ser limitada em seu escopo pelas formas de realização específicas aqui descritas, as quais são intencionadas como ilustrações simples de aspectos individuais da invenção, e os métodos e componentes funcionalmente equivalentes estão dentro do escopo da invenção. De fato, várias modificações da invenção, além daquelas aqui apresentadas e descritas se tornarão evidentes àqueles habilitados na técnica a partir da descrição precedente e desenhos em anexo. Tais modificações são intencionadas cair dentro do escopo das reivindicações em anexo.

[150] A invenção foi descrita, os seguintes exemplos são apresentados por via de ilustração, e não de limitação.

Síntese dos compostos da invenção:

[151] Os novos derivados de acordo com Fórmula (I) podem ser preparados a partir dos materiais de partida prontamente disponíveis usando os seguintes métodos e procedimentos gerais. Será apreciado que onde as condições experimentais típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempo, mol dos reagentes, solventes etc.) são dadas, outras condições experimentais também podem ser usadas a menos que de outro modo estabelecido. As condições de reação ótimas podem variar com os reagentes ou solventes particulares usados, mas tais condições podem ser determinadas por aquele habilitado na técnica, usando os procedimentos de otimização de rotina.

[152] O método geral sintético para obter os compostos da fórmula (I) é representado no Esquema 1 abaixo.



[153] Os derivados de pirazol piridina de acordo com Fórmula (I), por meio dos quais os substituintes G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> e G<sub>5</sub> são como definidos

acima, podem ser preparados em três etapas químicas, a partir dos derivados de hidrazina substituídos comumente fabricados ou comercialmente disponíveis de acordo com Fórmula (VI), derivados de dicarboxilato de acetona de acordo com Fórmula (V), derivados de amina primária de acordo com a Fórmula (II) e derivados de orto éster trialquílico de acordo com a Fórmula (III), seguindo o protocolo sintético realçado como representado no esquema 1 abaixo. Em um método mais específico, um derivado de hidrazina de acordo com a Fórmula (VI) em que  $G_2$  é definido como acima é reagido com um derivado de dicarboxilato de acetona de acordo com a Fórmula (V) em que  $G_5$  e  $R^1$  são como definidos acima, em condições neutras e sob condições de refluxo em solventes adequados como benzeno, tolueno ou outros solventes não reativos com o tempo dependendo da reatividade intrínseca dos compostos de acordo com a Fórmula (VI) para fornecer os derivados de 2-hidroxilpirazol 4-substituído correspondentes de acordo com a Fórmula (IV). Os compostos intermediários de acordo com a Fórmula (IV) são reagidos com os derivados de orto éster trialquílico de acordo com a Fórmula (III) em que  $G_3$  e  $R^2$  são definidos como acima, para permitir a formação de um intermediário da fórmula (VII) na presença de ácido acético e sob condições de refluxo. Os compostos intermediários da fórmula (VII) são reagidos com os derivados de amina primária de acordo com a Fórmula (II) em que  $G_4$  é como definido acima, nos solventes tais como tolueno ou benzeno sob condições de refluxo, para obter os compostos intermediários da fórmula (VIII). Os derivados de pirazol de acordo com a Fórmula (Ia), isto é, da fórmula (I) em que  $G_1$  é H, são isolados após a ciclização dos compostos intermediários da fórmula (VIII), preferivelmente em solventes próticos na presença de base tal como metanolato de sódio, isopropanolato de sódio ou outros, usando condições de refluxo padrão bem como à pessoa habilitada na técnica como apresentado no Esquema 1.

[154] Esta reação pode ser realizada em solventes como metanol,

etanol, isopropanol ou outros solventes não reativos na temperatura ambiente com o tempo dependendo da reatividade intrínseca dos compostos de acordo com a Fórmula (VIII), mas usualmente necessita do aquecimento térmico tradicional ou métodos de microondas, usando condições padrão bem conhecidas àquele habilitado na técnica como apresentado no Esquema 1, acima. Em uma etapa subsequente, os derivados de pirazol piridina da fórmula (Ia) foram tratados com um agente de alquilação tal como cloretos brometos, iodetos ou mesilatos de alquila, em que  $G_1$  é como definido acima, na presença de uma base adequada, por exemplo Trietilamina, hidreto de sódio ou carbonato de potássio como um base em um solvente adequado, por exemplo N,N-dimetilformamida ou tetraidrofurano, pelo método térmico tradicional ou usando tecnologia de microondas. Seguindo este processo, os derivados de pirazol piridina de acordo com a Fórmula (I) são isolados, usando condições padrão bem conhecidos àquele habilitado na técnica como apresentado no Esquema 1.

[155] As seguintes abreviações se referem respectivamente às definições abaixo:

[156] Å (Angström), Ac<sub>2</sub>O (Anidreto acético), eq. (equivalente), min (minuto), h (hora), g (grama), MHz (Megahertz), ml (mililitro), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), ng (nanograma), nm (nanômetro), rt (temperatura ambiente), NADPH (forma reduzida de Nicotinamida adenina dinucleotídeo difosfato), BSA (Albumina Sérica Bovina), DCF (2,7-diclorodihidrofluoresceína), DCM (diclorometano), DIPEA (di-isopropila etilamina), DMSO (Sulfóxido de dimetila), DMF (N,N-dimetilformamida), DAPI (4,6-diamidino-2-fenilindol), DPI (Difeniliodonio), cHex (Cicloexano), EDTA (ácido etilenodiaminotetra-acético), EGF (Fator de crescimento epidérmico), EtOAc (Acetato de etila), FC (Cromatografia cintilante em gel de sílica), HBSS (Solução salina tamponada de Hank), HPLC (Cromatografia líquida de alto desempenho), H<sub>2</sub>DCF-DA

(diacetato de 2',7'-diclorodihidrofluoresceína), MEM (2-metoxietoximetila), MS (Espectrometria de massa), NBT (Nitroazul de tetrazólio), RMN (Ressonância magnética nuclear), PBS (Solução salina tamponada de fosfato), PetEther (Éter de petróleo), TEA (Trietil amina), TFA (Ácido trifluoroacético), TGF- $\beta$  (Fator de crescimento tumoral beta), THF (Tetraidrofurano), tBuOK (Terc-butóxido de potássio), ROS (espécies de oxigênio reativo), SOD (Superóxido dismutase), SPA (Ensaio de proximidade de cintilação), TLC (Cromatografia de camada fina), UV (Ultravioleta).

[157] Se o conjunto de métodos sintéticos gerais acima não é aplicável para obter os compostos de acordo com a Fórmula (I) e/ou os intermediários necessários para a síntese dos compostos da fórmula (I), os métodos adequados da preparação conhecidos por uma pessoa habilitada na técnica devem ser usados. Em geral, os caminhos da síntese para qualquer composto individual da fórmula (I) dependerá dos substituintes específicos de cada molécula e na pronta disponibilidade dos intermediários necessários; novamente, tais fatores sendo apreciados por aqueles de habilidade comum na técnica. Para todos os métodos de proteção e desproteção, ver Philip J. Kocienski, em "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nova Iorque, 1994 e, Theodora W. Greene e Peter G. M. Wuts em "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3ª Edição, 1999.

[158] Os compostos desta invenção podem ser isolados em associação com as moléculas solventes através da cristalização a partir da evaporação de um solvente apropriado. Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis dos compostos da 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 por filtração ou por evaporação sob vácuo do solvente da reação. Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis podem ser obtidos em uma maneira análoga

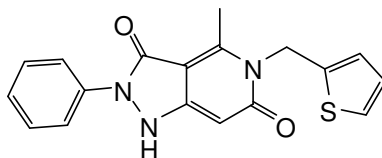
tratando-se uma solução dos composto da fórmula (I) com uma base adequada. Ambos os tipos de sais podem ser formados ou interconvertidos usando técnicas de resina de troca de íons.

[159] No seguinte, a presente invenção deve ser ilustrada por intermédio de alguns exemplos, os quais não devem ser vistos como limitantes do escopo da invenção.

[160] Os dados de HPLC, RMN e MS fornecidos nos exemplos descritos abaixo são obtidos como segue: HPLC: coluna Waters Symmetry C8 50 x 4,6 mm, Condições: MeCN/H<sub>2</sub>O, 5 a 100 % (8 min), plotagem máxima 230 a 400 nm; Espectros de massa: PE-SCIEX API 150 EX (APCI e ESI), espectros LC/MS: Waters ZMD (ES); <sup>1</sup>H-RMN: Bruker DPX-300 MHz.

[161] As purificações de HPLC preparativo são realizadas com HPLC Waters Prep LC 4000 System equipado com colunas Prep Nova-Pak<sup>®</sup>HR C186 µm 60 Å, 40 x 30 mm (até 100 mg) ou com XTerra<sup>®</sup> Prep MS C8, 10 µm, 50 x 300 mm (até 1 g). Todas as purificações são realizadas com um gradiente de MeCN/H<sub>2</sub>O de 0,09% de TFA; a detecção UV a 254 nm e 220 nm; fluxo de 20 ml/min (até 50 mg). A análise de TLC é realizada em placas pré-revestidas 60 F<sub>254</sub> da Merck. As purificações por cromatografia cintilante são realizadas em um suporte de SiO<sub>2</sub>, usando misturas de cicloexano/EtOAc ou DCM/MeOH como eluentes.

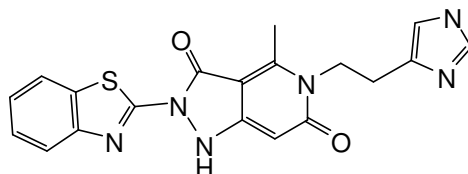
**Exemplo 1: Formação de 4-metil-2-fenil-5-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (1)(Composto Ia, Esquema 1)**



[162] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 abaixo, começando a partir de fenilidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e 1-tiofen-2-ilmetanamina, o composto do título (1) foi isolado como um sólido branco em 70 % de rendimento (98 % de

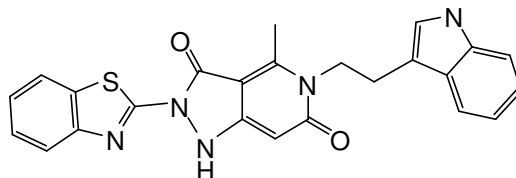
pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 338,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 336,4.

[163] Exemplo 2: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (2)(Composto Ia, Esquema 1)



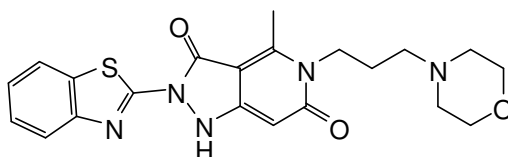
[164] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7, começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e 2-(1H-imidazol-5-il)etanamina, o composto do título (2) foi isolado como um sólido amarelo-bege em 75 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 393,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 391,6.

[165] Exemplo 3: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-1H-pirazol-[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (3)(Composto Ia, Esquema 1)



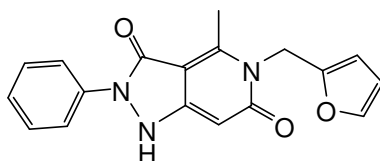
[166] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7, começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e 2-(1H-indol-3-il)etanamina, o composto do título (3) foi isolado como um sólido branco em 76 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 442,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 440,7.

[167] Exemplo 4: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (4)(Composto Ia, Esquema 1)



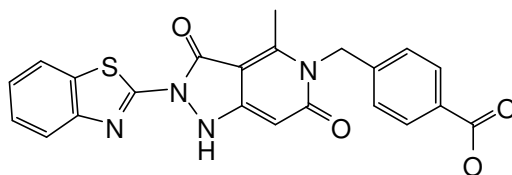
[168] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7, começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, o composto do título (4) foi isolado como um sólido branco em 72 % de rendimento (96 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 426,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 424,7.

[169] Exemplo 5: Formação de 5-(furan-2-ilmetil)-4-metil-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (5)(Composto Ia, Esquema 1)



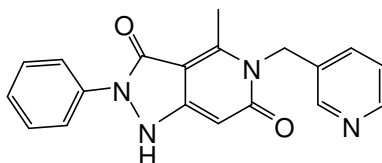
[170] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7, começando a partir de fenilidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e 1-furan-2-ilmetanamina, o composto do título (5) foi isolado como um sólido branco em 79 % de rendimento (96 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 322,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 320,4.

[171] Exemplo 6: Formação do ácido 4-{[2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazol[4,3-c]piridin-5-ilmetil]-benzóico (6)(Composto Ia, Esquema 1)



[172] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7, começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e 4-(aminometil) ácido benzóico, o composto do título (6) foi isolado como um sólido branco em 78 % de rendimento (99 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 433,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 431,4.

[173] Exemplo 7: Formação de 4-metil-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (7)(Composto Ia, Esquema 1)



a) (5-hidróxi-1-fenil-1H-pirazol-3-il)acetato de metila (Composto da fórmula (IV), Esquema 1). A mistura de 3-oxopentanodioato de dimetila (10 mmol, 1,74 g) e fenilidrazina (10 mmol, 1,08 g) em benzeno seco (50 ml) foi submetida ao refluxo por 8 horas, depois o solvente foi removido no vácuo e o composto do título foi separado por recristalização a partir de *i*-PrOH (20 ml). Rendimento: 80 %. <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 3,49 (2H, s), 3,68 (3H, s), 5,43 (1H, s), 7,12 (1H, t, 7,4 Hz), 7,35 (2H, t, 7,6 Hz), 7,78 (2H, d, 7,9 Hz), 11,1 (1H, bs)

b) [(4Z)-4-(1-etoxietilideno)-5-oxo-1-fenil-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il]acetato de metila (Composto da fórmula (VII), Esquema 1). A mistura do (5-hidróxi-1-fenil-1H-pirazol-3-il)acetato de metila acima obtido (Composto da fórmula (IV), 1,85 g), anidreto acético (1,00 ml) e MeC(OEt)<sub>3</sub> (2,50 ml) foi submetida ao refluxo por 1 hora e deixada durante a noite em uma temperatura ambiente. O precipitado resultante foi coletado por filtração e lavado com éter etílico (10 ml) de modo a obter produto bruto de [(4Z)-4-(1-etoxietilideno)-5-oxo-1-fenil-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il]acetato de metila (1,20 g, 80 % de pureza) em 50 % de rendimento. <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, CDC13, ppm): 1,42(3H, t, 7,1 Hz), 2,78 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,76 (2H, s), 4,31 (2H, q, 6,9 Hz), 7,16 (1H, t, 7,2 Hz), 7,37 (2H, t, 7,6 Hz), 7,97 (2H, d, 8,0 Hz). MS(ESI<sup>+</sup>): 303,3; MS(ESI<sup>-</sup>): 301,2.

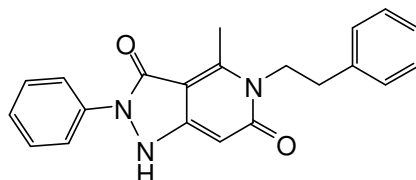
d) [(4Z)-5-oxo-1-fenil-4-{1-[(piridin-3-ilmetil)amino]-etilideno}-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il]acetato de metila (Composto da fórmula (VIII), Esquema 1). A mistura de [(4Z)-4-(1-etoxietilideno)-5-oxo-1-fenil-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il]acetato de metila acima obtido (Composto da fórmula (VII), 1,20 g) e 3-aminometilpiridina (0,45 g) foi submetida ao refluxo em tolueno (20 ml) por 0,5 horas e deixada durante a noite em uma temperatura

ambiente. O produto de [(4Z)-5-oxo-1-fenil-4-{1-[(piridin-3-ilmetil)amino]etilideno}-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il]-acetato de metila esperado resultante (0,87 g) foi coletado por filtração e lavado com éter etílico (20 ml). Rendimento 60 %. <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, CDC13, ppm): 2,38 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,82 (2H, s), 4,71 (2H, d, 5,9 Hz), 7,18 (1H, t, 7,2 Hz), 7,38 (3H, m), 7,70 (1H, d, 7,7 Hz), 7,97 (2H, d, 8,0 Hz), 8,63 (2H, bs), 12,17 (1H, bs). MS(ESI<sup>+</sup>): 365,3; MS(ESI<sup>-</sup>): 363,5.

d) 4-metil-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (7)(Composto da fórmula (Ia), Esquema 1)

[174] Uma solução isopropanólica de NaOi-Pr, obtida pela dissolução de sódio (0,055 g) em i-PrOH (50 ml), foi tratada com o [(4Z)-5-oxo-1-fenil-4-{1-[(piridin-3-ilmetil)amino]etilideno}-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il]acetato de metila acima obtido (Composto da fórmula (VIII), 0,87 g). A mistura de reação foi submetida ao refluxo por 9 horas, depois resfriada e neutralizada ao pH 7 com uma solução de HCl aquosa (20 %). O precipitado formado foi retirado por filtração, lavado com água (20 ml) e secado com ar. 0,46 g de produto puro do ponto de vista cromatográfico foi obtido em rendimento de 58 %. <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2,77 (3H, s), 5,38 (2H, s), 5,82 (1H, s), 7,18 (1H, t, 7,5 Hz), 7,36 (1H, m), 7,45 (2H, t, 7,6 Hz), 7,56 (1H, d, 7,7 Hz), 7,73 (2H, d, 8,0 Hz), 8,49 (2H, bs), 10,8 (1H, bs). MS(ESI<sup>+</sup>): 333,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 331,5.

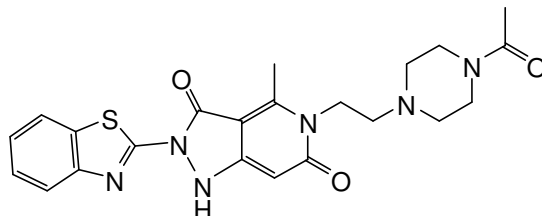
[175] Exemplo 8: Formação de 4-metil-2-fenil-5-(2-feniletíl)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (8)(Composto Ia, Esquema 1)



[176] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7, começando a partir de fenilidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e 2-feniletanamina, o composto do título (8) foi isolado como

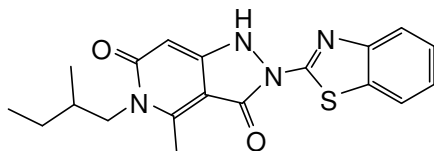
um sólido branco em 80 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 346,7; MS(ESI<sup>-</sup>): 344,5.

[177] Exemplo 9: Formação de 5-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (9)(Composto Ia, Esquema 1)



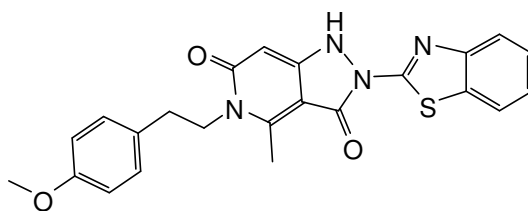
[178] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7, começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etanamina, o composto do título (9) foi isolado como um sólido branco em 73 % de rendimento (94 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 453,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 451,7.

[179] Exemplo 10: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(2-metilbutil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (10)(Composto Ia, Esquema 1)



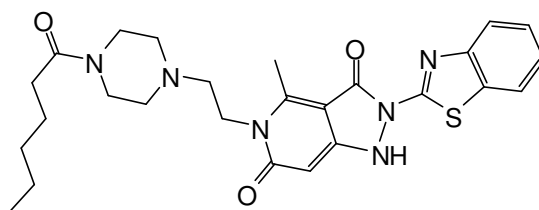
[180] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7, começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e 2-metilbutanolamina, o composto do título (10) foi isolado como um sólido branco em 77 % de rendimento (99 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 369,7; MS(ESI<sup>-</sup>): 367,8.

[181] Exemplo 11: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (11)(Composto Ia, Esquema 1)



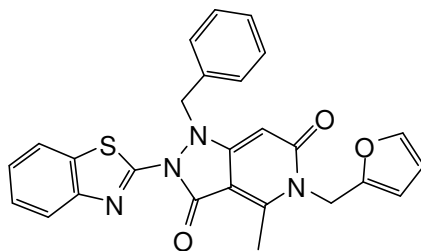
[182] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7, começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxo-pentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e 2-(4-metoxifenil)-etanamina, o composto do título (11) foi isolado como um sólido branco em 79 % de rendimento (97 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 433,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 431,7.

[183] Exemplo 12: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(4-hexanoilpiperazin-1-il)etil]-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H, 5H)-diona (12)(Composto Ia, Esquema 1)



[184] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7, começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e 2-(4-hexanoil-piperazin-1-il)etanamina, o composto do título (12) foi isolado como um sólido bege em 71 % de rendimento (95 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 508,8; MS(ESI<sup>-</sup>): 506,6.

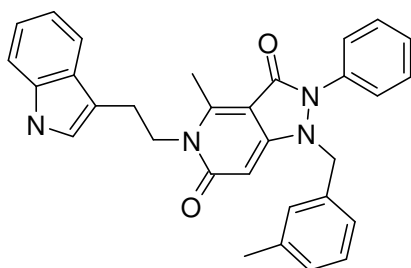
[185] Exemplo 13: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-benzil-5-(furan-2-ilmetil)-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (13)(Composto Ib, Esquema 1)



[186] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7, começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano, 1-furan-2-ilmetanamina e alquilação com

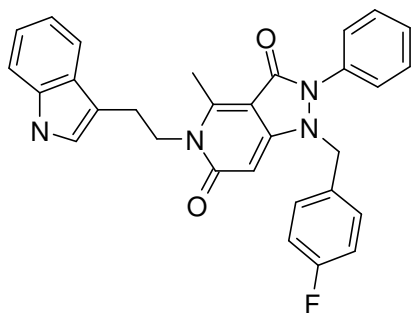
(clorometil)benzeno (1 eq.) e o composto intermediário correspondente de acordo com a Fórmula (Ia) (1 eq.) na presença de trietilamina (1,5 eq.) em THF no refluxo, o composto do título (13) foi isolado como um sólido bege em 61 % de rendimento (97 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 469,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 467,3.

[187] Exemplo 14: Formação de 5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-1-(3-metilbenzil)-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (14)(Composto Ib, Esquema 1)



[188] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplos 7 e 13, começando a partir de fenilidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano, 2-(1H-indol-3-il) etanamina e 1-(clorometil)-3-metilbenzeno, o composto do título (14) foi isolado como um sólido branco em 58 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 489,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 487,5.

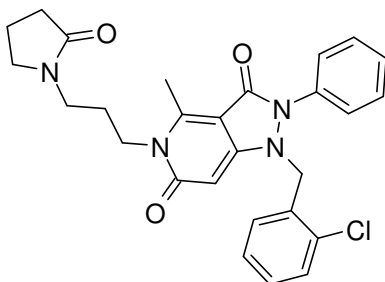
[189] Exemplo 15: Formação de 1-(4-fluorobenzil)-5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (15)(Composto Ib, Esquema 1)



[190] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplos 7 e 13, começando a partir de fenilidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano, 2-(1H-indol-3-il) etanamina e 1-(clorometil)-4-

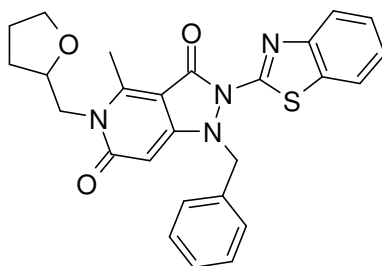
fluorobenzeno, o composto do título (15) foi isolado como um sólido branco em 55 % de rendimento (95 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 493,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 491,6.

[191] Exemplo 16: Formação de 1-(2-clorobenzil)-4-metil-5-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H, 5H)-diona (16) (Composto Ib, Esquema 1)



[192] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplos 7 e 13, começando a partir de fenilidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano, 1-(3-aminopropil) pirrolidin-2-ona e 1-cloro-2-(clorometil)benzene, o composto do título (16) foi isolado como um sólido branco em 51 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 492,1; MS(ESI<sup>-</sup>): 490,0.

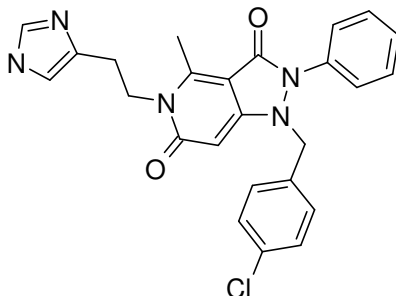
[193] Exemplo 17: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-benzil-4-metil-5-(tetraidrofurano-2-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H, 5H)-diona (17) (Composto Ib, Esquema 1)



[194] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplos 7 e 13, começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano, 1-(tetraidrofurano-2-il)metanamina e (clorometil)benzene, o composto do título (17) foi isolado como um sólido bege em 61 % de rendimento (97 % de pureza por HPLC).

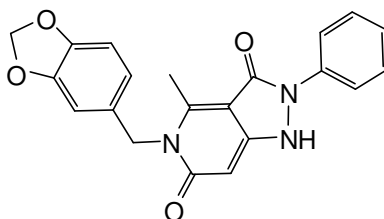
MS(ESI<sup>+</sup>): 473,7; MS(ESI<sup>-</sup>): 471,6.

[195] Exemplo 18: Formação de 1-(4-clorobenzil)-5-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H, 5H)-diona (18) (Composto Ib, Esquema 1)



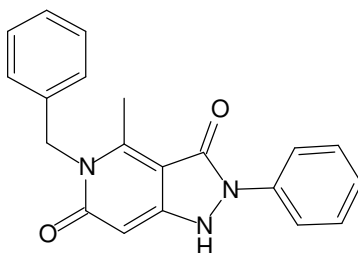
[196] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplos 7 e 13, começando a partir de fenilidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano, 2-(1H-imidazol-5-il)etanamina e 1-cloro-4-(clorometil)benzeno, o composto do título (18) foi isolado como um sólido bege em 63 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 461,0; MS(ESI<sup>-</sup>): 459,0.

[197] Exemplo 19: Formação de 5-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-metil-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (19) (Composto Ia, Esquema 1)



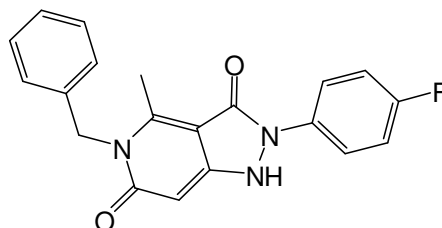
[198] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 um), começando a partir de fenilidrazina, dimetil 3-oxopentanodioato, 1,1,1-trietoxietano e 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-metanamina, o composto do título (19) foi isolado como um sólido bege em 78 % de rendimento (99 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 376,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 374,5.

[199] Exemplo 20: Formação de 5-benzil-4-metil-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (20) (Composto Ia, Esquema 1)



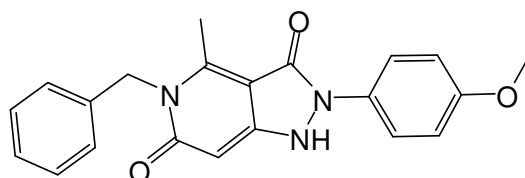
[200] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de fenilhidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e benzilamina, o composto do título (20) foi isolado como um sólido bege em 79 % de rendimento (99 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 332,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 330,4.

[201] Exemplo 21: Formação de 5-benzil-2-(4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (21) (Composto Ia, Esquema 1)



[202] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de (4-fluorofenil)hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e benzilamina, o composto do título (21) foi isolado como um sólido branco em 86 % de rendimento (99 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 350,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 348,6.

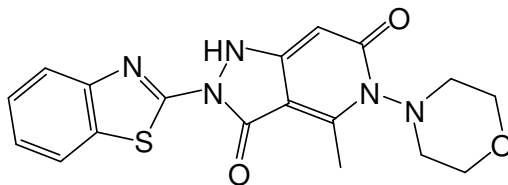
[203] Exemplo 22: Formação de 5-benzil-2-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (22) (Composto Ia, Esquema 1)



[204] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de (4-metoxifenil)hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e benzilamina, o composto do título (22) foi

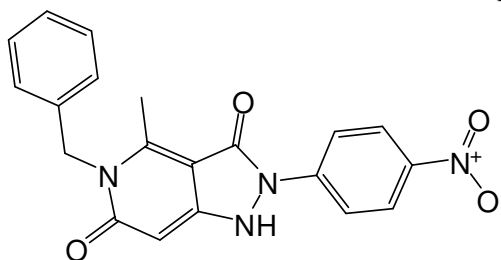
isolado como um sólido bege em 78 % de rendimento (95 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 362,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 360,5.

[205] Exemplo 23: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-morfolin-4-il-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (23) (Composto Ia, Esquema 1)



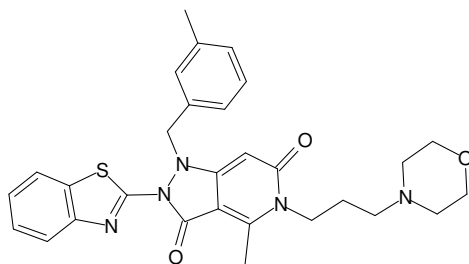
[206] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e morfolin-4-amina, o composto do título (23) foi isolado como um sólido amarelado em 81 % de rendimento (99 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 384,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 382,5.

[207] Exemplo 24: Formação de 5-benzil-4-metil-2-(4-nitrofenil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (24) (Composto Ia, Esquema 1)



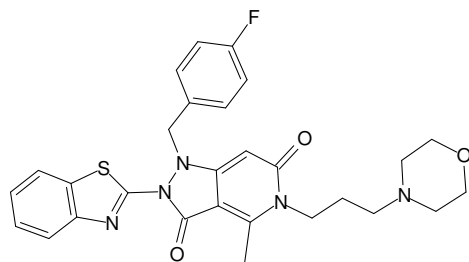
[208] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de (4-nitrofenil)hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e benzilamina, o composto do título (24) foi isolado como um sólido amarelo em 72 % de rendimento (96 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 377,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 375,5.

[209] Exemplo 25: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1-(3-metilbenzil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (25) (Composto Ib, Esquema 1)



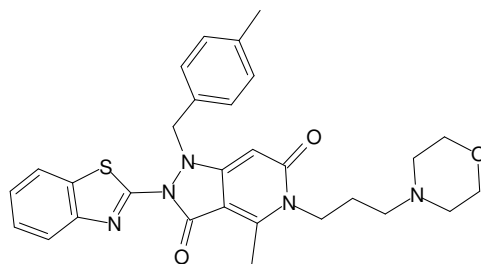
[210] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplos 7 e 13, começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano, 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina e 1-(clorometil)-3-metilbenzeno, o composto do título (25) foi isolado como um sólido branco em 68 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 530,9; MS(ESI<sup>-</sup>): 528,6.

[211] Exemplo 26: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(4-fluorobenzil)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c] piridino-3,6(2H,5H)-diona (26) (Composto Ib, Esquema 1)



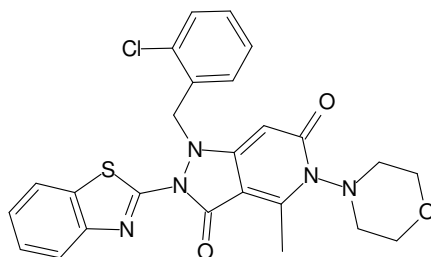
[212] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplos 7 e 13, começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano, 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina e 1-(clorometil)-4-fluorobenzeno, o composto do título(26) foi isolado como um sólido bege em 54 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 534,9; MS(ESI<sup>-</sup>): 532,6.

[213] Exemplo 27: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1-(4-metilbenzil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (27) (Composto Ib, Esquema 1)



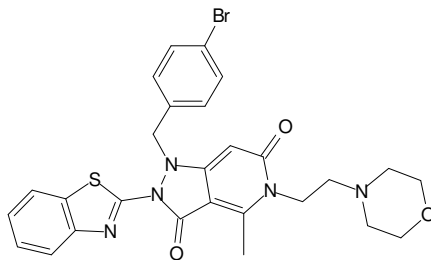
[214] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplos 7 e 13, começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano, 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina e 1-(bromometil)-4-metilbenzeno, o composto do título (26) foi isolado como um sólido bege em 62 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 530,8; MS(ESI<sup>-</sup>): 528,6.

[215] Exemplo 28: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(2-clorobenzil)-4-metil-5-morfolin-4-il-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H, 5H)-diona (28) (Composto Ib, Esquema 1)



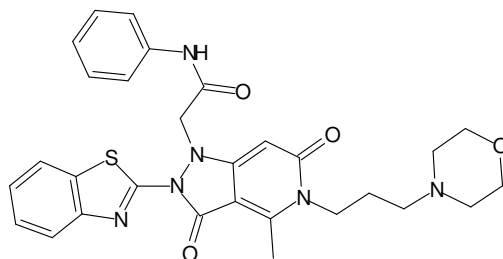
[216] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplos 7 e 13, começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano, morfolin-4-amina e 1-cloro-2-(clorometil)benzeno, o composto do título (28) foi isolado como um sólido bege em 56 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 509,1; MS(ESI<sup>-</sup>): 507,0.

[217] Exemplo 29: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(4-bromobenzil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-iletal)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (29) (Composto Ib, Esquema 1)



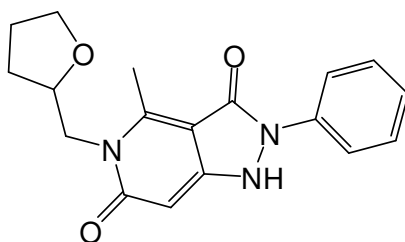
[218] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplos 7 e 13, começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano, 2-morfolin-4-iletanamina e 1-bromo-4-(clorometil)benzeno, o composto do título (29) foi isolado como um sólido bege em 50 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 581,7; MS(ESI<sup>-</sup>): 579,4.

[219] Exemplo 30: Formação de 2-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-3,6-dioxo-2,3,5,6-tetraidro-1H-pirazol-[4,3-c]piridin-1-il]-N-fenilacetamida (30) (Composto Ib, Esquema 1)



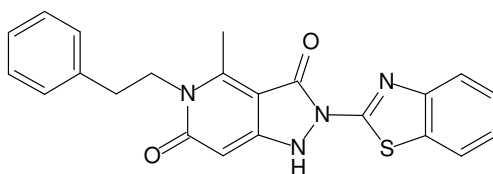
[220] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplos 7 e 13, começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano, 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina e 2-bromo-N-fenilacetamida, o composto do título (30) foi isolado como um sólido bege em 67 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 559,8; MS(ESI<sup>-</sup>): 557,4.

[221] Exemplo 31: Formação de 4-metil-2-fenil-5-(tetraidrofurano-2-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (31) (Composto Ia, Esquema 1)



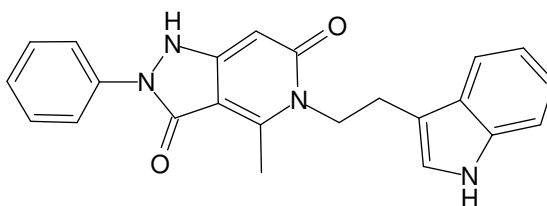
[222] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de fenilidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e 1-(tetraidrofurano-2-il)metanamina, o composto do título (31) foi isolado como um sólido branco em 78 % de rendimento (99 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 326,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 324,4.

[223] Exemplo 32: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(2-feniletil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (32) (Composto Ia, Esquema 1)



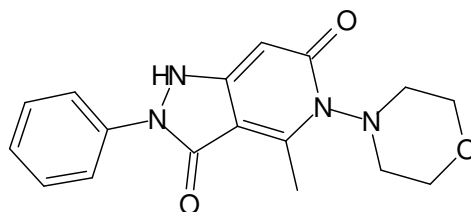
[224] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e 2-feniletanamina, o composto do título (32) foi isolado como um sólido bege em 64 % de rendimento (97 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 403,7; MS(ESI<sup>-</sup>): 401,5.

[225] Exemplo 33: Formação de 5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (33) (Composto Ia, Esquema 1)



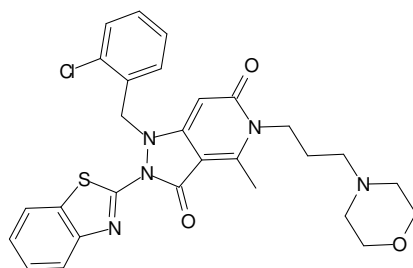
[226] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de fenilidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e 2-(1H-indol-3-il)etanamina, o composto do título (33) foi isolado como um sólido bege em 82 % de rendimento (99 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 335,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 333,3.

[227] Exemplo 34: Formação de 4-metil-5-morfolin-4-il-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (34) (Composto Ia, Esquema 1)



[228] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de fenilidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e morfolin-4-amina, o composto do título (34) foi isolado como um sólido branco em 87 % de rendimento (99 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 327,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 325,4.

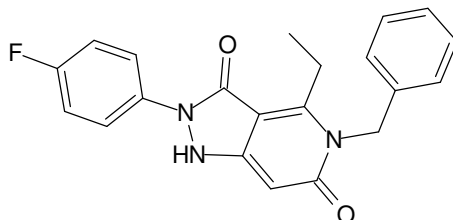
[229] Exemplo 35: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(2-clorobenzil)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (35) (Composto Ib, Esquema 1)



[230] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplos 7 e 13, começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano, 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina e 1-cloro-2-(clorometil)benzeno, o composto do título (35) foi isolado como um sólido bege em 61 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC).

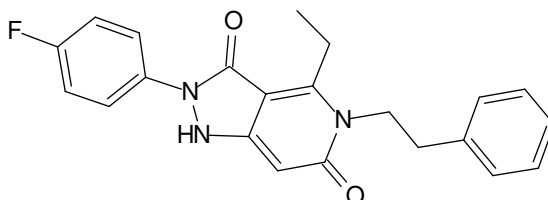
MS(ESI<sup>+</sup>): 551,2; MS(ESI<sup>-</sup>): 549,4.

[231] Exemplo 36: Formação de 5-benzil-4-etil-2-(4-fluorofenil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (36) (Composto Ia, Esquema 1)



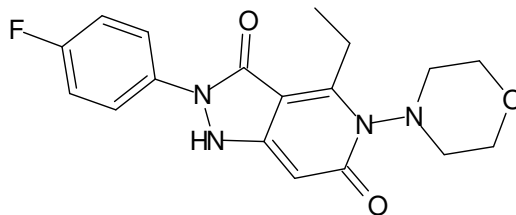
[232] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de (4-fluorofenil)hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e benzilamina, o composto do título (36) foi isolado como um sólido amarelado em 80 % de rendimento (96 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 364,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 362,2.

[233] Exemplo 37: Formação de 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(2-feniletíl)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (37) (Composto Ia, Esquema 1)



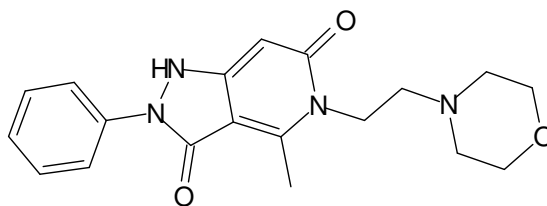
[234] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de (4-fluorofenil)hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxipropano e 2-feniletanamina, o composto do título (37) foi isolado como um sólido branco em 83 % de rendimento (97 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 378,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 376,4.

[235] Exemplo 38: Formação de 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-morfolin-4-il-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (38) (Composto Ia, Esquema 1)



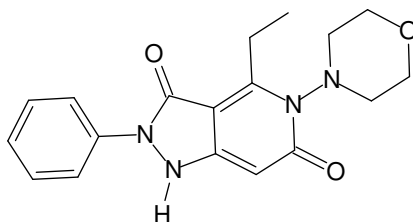
[236] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de (4-fluorofenil)hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxipropano e morfolin-4-amina, o composto do título (38) foi isolado como um sólido bege em 77 % de rendimento (99 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 358,7; MS(ESI<sup>-</sup>): 356,2.

[237] Exemplo 39: Formação de 4-metil-5-(2-morfolin-4-iletil)-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (39) (Composto Ia, Esquema 1)



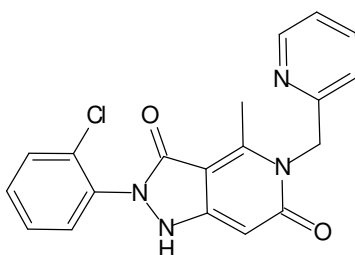
[238] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de fenilhidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e 2-morfolin-4-iletanamina, o composto do título (39) foi isolado como um sólido bege em 63 % de rendimento (95 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 355,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 353,5.

[239] Exemplo 40: Formação de 4-etil-5-morfolin-4-il-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (40) (Composto Ia, Esquema 1)



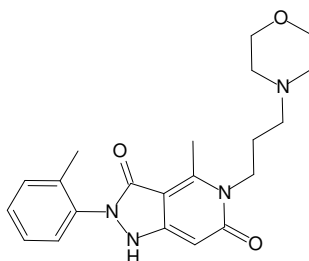
[240] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de fenilidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxipropano e morfolin-4-amina, o composto do título (40) foi isolado como um sólido branco em 89 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 341,8; MS(ESI<sup>-</sup>): 339,4.

[241] Exemplo 41: Formação de 2-(2-clorofenil)-4-metil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (41) (Composto Ia, Esquema 1)



[242] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de (2-clorofenil)hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e 1-piridin-2-ilmetanamina, o composto do título (41) foi isolado como um sólido amarelo em 81 % de rendimento (99 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 367,9; MS(ESI<sup>-</sup>): 365,7.

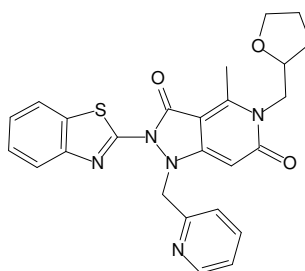
[243] Exemplo 42: Formação de 4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (42) (Composto Ia, Esquema 1)



[244] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de (2-metilfenil)hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, o composto do

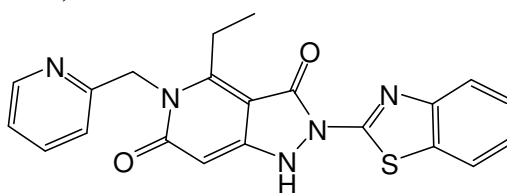
título (42) foi isolado como um sólido bege em 72 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 383,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 381,5.

[245] Exemplo 43: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-5-(tetraidrofurano-2-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (43) (Composto Ib, Esquema 1)



[246] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplos 7 e 13, começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano, 1-(tetraidrofurano-2-il)metanamina e 2-(clorometil)piridina, o composto do título (43) foi isolado como um sólido bege em 60 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 474,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 472,5.

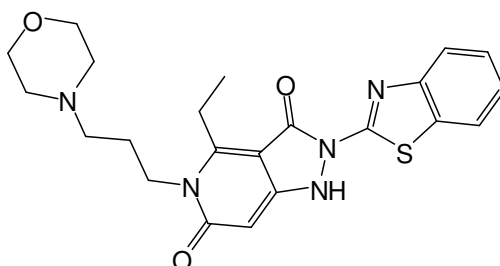
[247] Exemplo 44: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (44) (Composto Ia, Esquema 1)



[248] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxipropano e 1-piridin-2-ilmetanamina, o composto do título (44) foi isolado como um sólido amarelo em 83 % de rendimento (95 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 404,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 402,5.

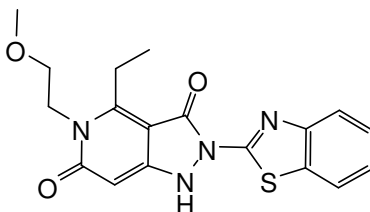
[249] Exemplo 45: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (45)

(Composto Ia, Esquema 1)



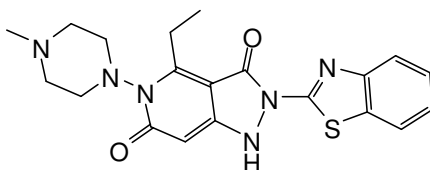
[250] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxipropano e 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, o composto do título (45) foi isolado como um sólido bege em 82 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 440,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 438,4.

[251] Exemplo 46: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (46) (Composto Ia, Esquema 1)



[252] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxipropano e 2-metoxietanamina, o composto do título (46) foi isolado como um sólido branco em 69 % de rendimento (97 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 371,4; MS(ESI<sup>-</sup>): 369,4.

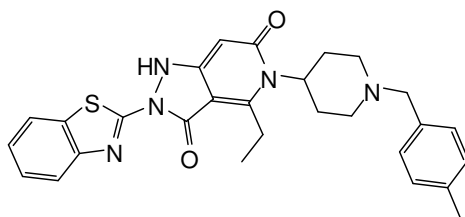
[253] Exemplo 47: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (47) (Composto Ia, Esquema 1)



[254] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo

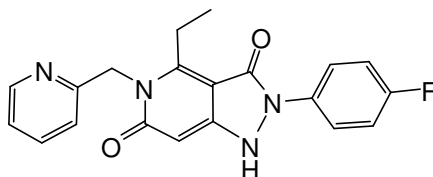
7 a), começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxipropano e 4-metilpiperazin-1-amina, o composto do título (47) foi isolado como um sólido bege em 78 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 411,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 409,4.

[255] Exemplo 48: Formação de 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(4-metilbenzil)piperidin-4-il]-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H, 5H)-diona (48) (Composto Ia, Esquema 1)



[256] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de 2-hidrazino-1,3-benzotiazol, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxipropano e 1-(4-metil-benzil)piperidin-4-amina, o composto do título (48) foi isolado como um sólido amarelo em 55 % de rendimento (92 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 500,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 498,6.

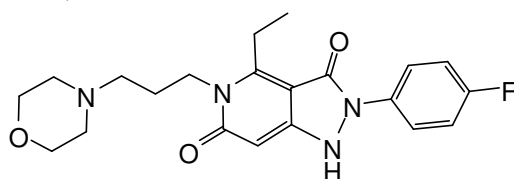
[257] Exemplo 49: Formação de 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (49) (Composto Ia, Esquema 1)



[258] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de (4-fluorofenil)hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxipropano e 1-piridin-2-ilmetanamina, o composto do título (49) foi isolado como um sólido amarelado em 77 % de rendimento (99 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 365,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 363,7.

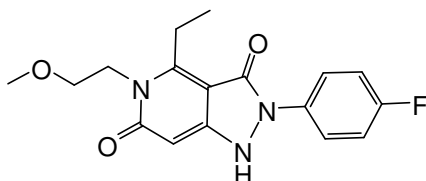
[259] Exemplo 50: Formação de 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (50)

(Composto Ia, Esquema 1)



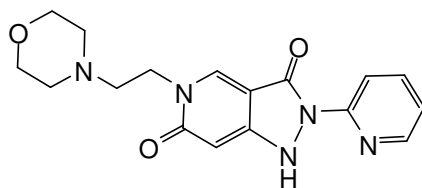
[260] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de (4-fluorofenil)hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxipropano e 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, o composto do título (50) foi isolado como um sólido bege em 78 % de rendimento (99 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 401,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 399,3.

[261] Exemplo 51: Formação de 4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (51) (Composto Ia, Esquema 1)



[262] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de (4-fluorofenil)hidrazina, 3-oxo-pentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxipropano e 2-metoxietanamina, o composto do título (51) foi isolado como um sólido branco em 76 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 332,4; MS(ESI<sup>-</sup>): 330,4.

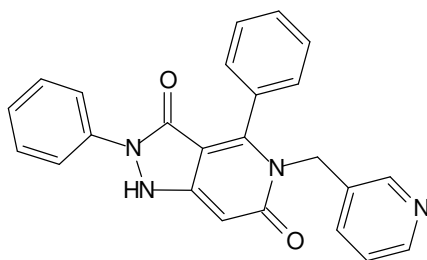
[263] Exemplo 52: Formação de 5-(2-morfolin-4-iletel)-2-piridin-2-il-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (52) (Composto Ia, Esquema 1)



[264] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de 2-hidrazinopiridina, 3-oxopentanodioato de

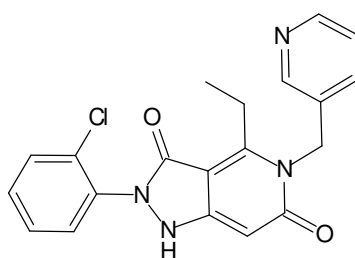
dimetila, 1,1,1-trietoximetano e 2-morfolin-4-iletanamina, o composto do título (52) foi isolado como um sólido amarelado em 68 % de rendimento (97 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 342,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 340,3.

[265] Exemplo 53: Formação de 2,4-difenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (53) (Composto Ia, Esquema 1)



[266] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de fenilidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, (trietoximetil)benzeno e 1-piridin-3-ilmetanamina, o composto do título (53) foi isolado como um sólido bege em 79 % de rendimento (96 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 395,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 393,2.

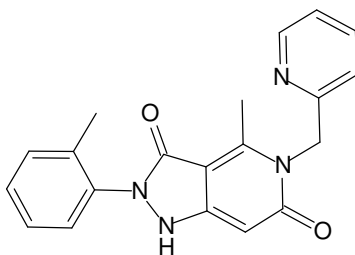
[267] Exemplo 54: Formação de 2-(2-clorofenil)-4-etil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (54) (Composto Ia, Esquema 1)



[268] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de (2-clorofenil)hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxipropano e 1-piridin-3-ilmetanamina, o composto do título (54) foi isolado como um sólido amarelo em 74 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 381,8; MS(ESI<sup>-</sup>): 379,6.

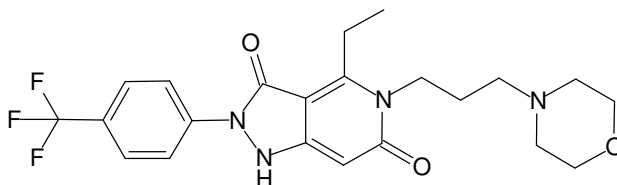
[269] Exemplo 55: Formação de 4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(piridin-

2-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (55) (Composto Ia, Esquema 1)



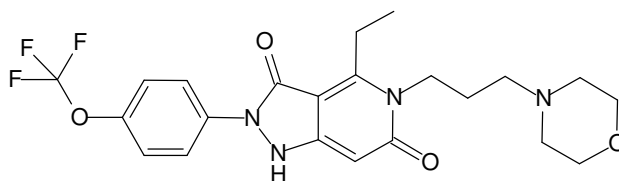
[270] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de (2-metilfenil)hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxietano e 1-piridin-2-ilmetanamina, o composto do título (55) foi isolado como um sólido amarelo em 63 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 347,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 345,6.

[271] Exemplo 56: Formação de 4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-244-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (56) (Composto Ia, Esquema 1)



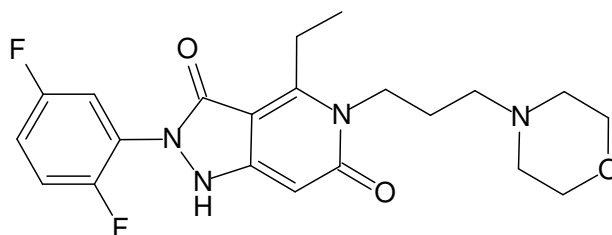
[272] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de [4-(trifluorometil)fenila]hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxipropano e 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, o composto do título (56) foi isolado como um sólido amarelo em 59 % de rendimento (96 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 451,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 449,4.

[273] Exemplo 57: Formação de 4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (57) (Composto Ia, Esquema 1)



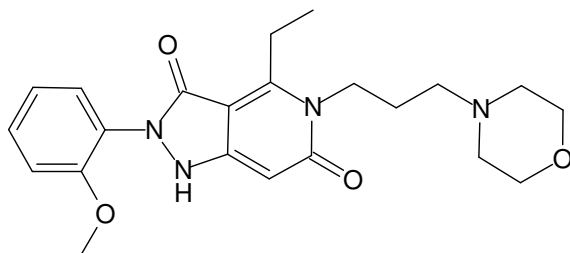
[274] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de [4-(trifluorometóxi)-fenila]hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxipropano e 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, o composto do título (57) foi isolado como um sólido amarelo em 67 % de rendimento (97 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 467,4; MS(ESI<sup>-</sup>): 465,6.

[275] Exemplo 58: Formação de 2-(2,5-difluorofenil)-4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (58) (Composto Ia, Esquema 1)



[276] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de (2,5-difluorofenil)hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxipropano e 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, o composto do título (58) foi isolado como um sólido amarelo em 71 % de rendimento (98 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 419,7; MS(ESI<sup>-</sup>): 417,3.

[277] Exemplo 59: Formação de 4-etil-2-(2-metoxifenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona (59) (Composto Ia, Esquema 1)



[278] Seguindo os métodos gerais como esquematizado no Exemplo 7 a), começando a partir de (2-metoxifenil)hidrazina, 3-oxopentanodioato de dimetila, 1,1,1-trietoxipropano e 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, o composto do título (59) foi isolado como um sólido amarelado em 67 % de rendimento (99 % de pureza por HPLC). MS(ESI<sup>+</sup>): 413,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 411,7.

[279] Exemplo 60: Medição dos níveis das espécies de oxigênio reativo em diferentes culturas celulares

[280] A atividade dos compostos de acordo com a invenção pode ser testada quanto sua atividade na inibição ou redução da formação de espécies de oxigênio reativo (ROS) a partir do oxigênio nas células. A atividade dos compostos é testada nas seguintes culturas celulares através de diferentes técnicas tais como nitrozul de tetrazólio, Vermelho Amplex, Quimiluminescência (Luminol) e diacetato de 2',7'-diclorodihidrofluoresceína (H<sub>2</sub>DCF-DA) de acordo com os protocolos detalhados abaixo.

#### **Linha celular microglial humana**

[281] A linha celular microglial humana (HMC3, micróglia humana clone 3) (Jambi *et al*, 1995, Neurosci Lett 195:105) foi cultivada em MEM (Meio essencial mínimo de Eagle) que contem 10 % de FBS com 50 U/ml de penicilina G sódica, 50 µg/ml de sulfato de estreptomicina, e incubada a 37° C por 24 horas. IFN (IFN-γ humana, Roche. 11 040 596 001) foi adicionada ao meio de cultura para uma concentração final de 10 ng/ml 24 horas, antes da detecção da formação de O<sub>2</sub><sup>-</sup>.

#### **Células endoteliais da veia umbilical humana (HUVEC)**

[282] As HUVEC são cultivadas em um meio endotelial basal

suplementadas com hidrocortisona (1 µg/ml, CalbioChem), extrato de cérebro bovino (12 µg/ml), gentamicina (50 µg/mL, CalbioChem), anfotericina B (50 ng/mL, CalBioChem EGF (10 ng/mL, e 10% de FCS até a quarta passagem. Quando a quinta passagem iniciou, as células foram cultivadas com uma concentração baixa de FCS (2 %) na ausência de EGF, se não de outro modo indicado. Todos os experimentos foram feitos com células da quinta passagem. As células foram incubadas com OxLDL (lipoproteína oxidada de baixa densidade) ou seu tampão como controle por 24 horas, antes da detecção da formação de  $O_2^-$ .

### **Células HL-60**

[283] A linha celular de leucemia mielóide aguda humana HL-60 foi cultivada em RPMI 1640 (Invitrogen) suplementada com 10 % de soro de bezerro inativado por calor, 2 mM de glutamina, 100 U/mL de penicilina (Sigma), e 100 µg de estreptomicina (Sigma) a 37° C sob uma atmosfera umectada de 5% de CO<sub>2</sub>. O diferenciamento de HL60 para o fenótipo neutrófilo foi provocado adicionando-se Me<sub>2</sub>SO (concentração final de 1,25 % v/v por 6 dias ) ao meio de cultura.

#### **1. Nitroazul de tetrazólio (NBT)**

[284] O superóxido intracelular e extracelular foi medido por uma técnica calorimétrica usando um teste de nitroazul de tetrazólio quantitativo (NBT). A conversão de SOD inibível de NBT para formazano, um precipitado fino azul, na presença de um ânion de superóxido foi medida usando um Espectrômetro Fluostar Optima (BMG labtech). A seguir da incubação com estímulo apropriado, as células foram tripsinizadas (1X Tripsina-EDTA), coletadas por centrifugação, e lavadas com PBS para remover o meio.  $5 \times 10^5$  de células foram colocados em placas de 48 reservatórios e incubados em uma solução salina balanceada de Hank que contem 0,5 mg/ml de NBT com ou sem 800 U/mL de SOD na presença ou ausência dos compostos de acordo com a invenção. Como um controle, DPI

foi incluído em uma concentração final de 10  $\mu$ M. Após 2,5 horas, as células foram fixas e lavadas com metanol para remover o NBT não reduzido. O formazano reduzido foi depois dissolvido em 230  $\mu$ l de 2M de hidróxido de potássio e em 280  $\mu$ l de sulfóxido de dimetila. A absorção foi medida a 630 nm. Para o cálculo, a absorvência a 630 nm foi normalizada para cada recipiente individual. A média dos quatro valores em branco foi subtraído a partir de cada valor corrigido para cada ponto de tempo. As atividades de NOX foram expressadas como % da atividade em células de controle. A atividade residual das células tratadas DPI foi usualmente de <10 %.

## 2. Vermelho Amplex

[285] O peróxido de hidrogênio extracelular foi medido usando Amplex UltraRed (Molecular Probes). As células foram tripsinizadas (1X Tripsina-EDTA), coletadas para centrifugação, e resubmetidas à suspensão em HBSS suplementado com 1 % de glicose. As células foram semeadas em placas de 96 reservatórios pretas em uma densidade de 50.000 células em 200  $\mu$ l de tampão de teste (HBSS 1 % de glicose que contem 0,005 U/mL de peroxidase de rábano silvestre (Roche) e 50  $\mu$ M de Vermelho Amplex na presença de ou ausência dos compostos de acordo com a invenção. Como um controle, DPI foi incluída em uma concentração final de 10  $\mu$ M. As placas foram colocadas no leitos de placas fluorescente Optima Fluorescent e mantidas a 37° C durante 20 minutos. A fluorescência foi medida por 15 min horas com excitação e emissões de comprimentos de onda de 544 nm e 590 nm respectivamente. As atividades de NOX foram expressadas como % da atividade em células de controle. A atividade residual das células tratadas com DPI foi usualmente de <10 %.

[286] A tabela 1 abaixo resume a porcentagem da inibição da atividade de NOX como medido pelo Vermelho Amplex usando células HL60 como diferenciadas com DMSO descrito acima:

Tabela 1

Composto N <sup>o</sup>	Inibição (%)
-------------------------	--------------

(1)	53
(9)	51
(12)	60

[287] A tabela 2 abaixo resume a IC<sub>50</sub> da atividade de NOX como medido por Vermelho Amplex usando as células HL60 diferenciadas com DMSO como descrito acima:

Tabela 2

Composto N <sup>o</sup>	IC50 (µM)
(1)	1,1
(9)	8,4
(10)	4,0
(12)	6,4
(14)	13,8
(21)	13,4
(23)	14,5
(30)	12,9
(31)	14,5
(36)	4,3
(44)	4,3
(46)	2,7
(53)	4,4

### 3. Quimiluminescência (Luminol)

[288] A ROS foi medida usando a sonda quimiluminescente luminol. As células foram cultivadas e plaqueadas como para o Vermelho Amplex exceto que o agente Vermelho Amplex 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 placas 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 expressadas como % da atividade em células de controle. A atividade residual das células tratadas DPI foi usualmente de <10 %.

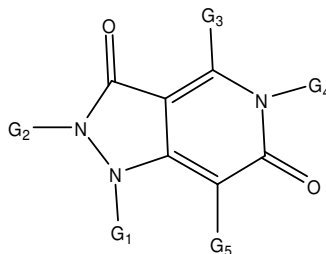
### 4. Diacetato de 2',7'-diclorodihidrofluoresceína (H<sub>2</sub>DCF-DA)

[289] As HUVEC foram plaqueadas em lamínulas e imobilizadas durante a noite em 0,5 % de BSA antes do estímulo com TGF-β. As células foram carregadas por 10 minutos com 5 µM de CM-H<sub>2</sub>DCFDA em um meio isento de fenol vermelho no escuro e depois tratadas com TGF-β (R&D

Systems) na presença ou ausência dos compostos de acordo com a invenção. Em seguida, as células foram visualizadas por microscopia de imunofluorescência após a fixação e tingimento dos núcleos com DAPI ou examinados vivo usando microscopia confocal. A fluorescência de DCF foi visualizada em uma excitação de comprimento de onda de 488 nm e emissão de 515 a 540 nm. Para evitar a foto-oxidação do corante indicador, as imagens foram coletadas com uma varredura rápida simples usando parâmetros idênticos para todas as amostras. Para o cálculo, a absorvência a 540 nm foi normalizada para absorvência a 540 nm para cada reservatório individual. A média dos quatro valores em branco foi subtraído de cada valor corrigido para cada ponto de tempo. As atividades de NOX foram expressadas como % da atividade nas células de controle. A atividade residual de células tratadas com DPI foi usualmente de <10 %.

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de pirazol piridina, caracterizado pelo fato de que está de acordo com a Fórmula (I):



(I)

em que  $G_1$  é selecionado de H, alquila  $C_1-C_6$  opcionalmente substituído, cicloalquila  $C_3-C_8$  alquila  $C_1-C_6$  opcionalmente substituído, heterocicloalquil alquila  $C_1-C_6$  opcionalmente substituído, aril alquila  $C_1-C_6$  opcionalmente substituído e heteroaril alquila  $C_1-C_6$  opcionalmente substituído;

$G_2$  é selecionado de H, alquila  $C_1-C_6$  opcionalmente substituído, alquenila  $C_2-C_6$  opcionalmente substituído, alquinila  $C_2-C_6$  opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, alquil  $C_1-C_6$  arila opcionalmente substituído, aril alquila  $C_1-C_6$  opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, alquil  $C_1-C_6$  heteroarila opcionalmente substituído, heteroaril alquila  $C_1-C_6$  opcionalmente substituído, alquenil  $C_2-C_6$  arila opcionalmente substituído, aril alquenila  $C_2-C_6$  opcionalmente substituído, alquenil  $C_2-C_6$  heteroarila opcionalmente substituído, heteroaril alquenila  $C_2-C_6$  opcionalmente substituído, cicloalquila  $C_3-C_8$  opcionalmente substituído, heterocicloalquila opcionalmente substituído, alquil  $C_1-C_6$  cicloalquila  $C_3-C_8$  opcionalmente substituído, cicloalquila  $C_3-C_8$  alquila  $C_1-C_6$  opcionalmente substituído, alquil  $C_1-C_6$  heterocicloalquila opcionalmente substituído e heterocicloalquil alquila  $C_1-C_6$  opcionalmente substituído;

$G_3$  é selecionado de H, alquila  $C_1-C_6$  opcionalmente substituído, alquenila  $C_2-C_6$  opcionalmente substituído, alquinila  $C_2-C_6$  opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, alquil  $C_1-C_6$  arila

opcionalmente substituído, aril alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarila opcionalmente substituído, heteroaril alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arila opcionalmente substituído, aril alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarila opcionalmente substituído, heteroaril alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente substituído, heterocicloalquila opcionalmente substituído, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente substituído, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquila opcionalmente substituído e heterocicloalquil alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído;

G<sub>4</sub> é selecionado de H, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, alquinila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arila opcionalmente substituído, aril alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarila opcionalmente substituído, heteroaril alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arila opcionalmente substituído, aril alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarila opcionalmente substituído, heteroaril alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente substituído, heterocicloalquila opcionalmente substituído, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente substituído, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquila opcionalmente substituído e heterocicloalquil alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído;

G<sub>5</sub> é selecionado de H, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, alquinila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arila opcionalmente substituído, aril alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarila opcionalmente substituído, heteroaril alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>

arila opcionalmente substituído, aril alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarila opcionalmente substituído, heteroaril alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente substituído, heterocicloalquila opcionalmente substituído, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente substituído, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquila opcionalmente substituído e heterocicloalquil alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído; bem como sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, para o uso como um medicamento, em que o termo “substituído” se refere a grupos substituídos com 1 a 5 substituintes selecionados do grupo constituído por alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquila, alquil arila, alquil heteroarila, alquil cicloalquila, alquil heterocicloalquila, amino, aminossulfonila, amônio, acilamino, amino carbonila, arila, heteroarila, sulfanila, alcóxi, alcóxi carbonila, carbamato, triálometila, ciano, hidróxi, mercapto e nitro.

2. Derivado de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que G<sub>1</sub> é H.

3. Derivado de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que G<sub>1</sub> é aril alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído e heteroaril alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído.

4. Derivado de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que G<sub>1</sub> é alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído.

5. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que G<sub>2</sub> é selecionado de arila opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituído.

6. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que G<sub>3</sub> é H.

7. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que G<sub>3</sub> é alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente

substituído.

8. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que G<sub>3</sub> é arila opcionalmente substituído.

9. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que G<sub>4</sub> é selecionado de alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído e alquinila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído.

10. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que G<sub>4</sub> é selecionado de aril alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído e heteroaril alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído.

11. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que G<sub>4</sub> é selecionado de heterocicloalquil alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído e cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído.

12. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que G<sub>4</sub> é heterocicloalquila opcionalmente substituído.

13. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizado pelo fato de que G<sub>5</sub> é H.

14. Derivado de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, caracterizado pelo fato de ser selecionado do seguinte grupo:

4-metil-2-fenil-5-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]-piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-

pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

5-(furan-2-ilmetil)-4-metil-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]-piridino-3,6(2H,5H)-diona;

Ácido 4-{[2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-5H-pirazol[4,3-c]piridin-5-il]metil} benzóico;

4-metil-2-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]-piridino-3,6(2H,5H)-diona;

4-metil-2-fenil-5-(2-feniletil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

5-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(2-metilbutil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[2-(4-hexanoilpiperazin-1-il)etil]-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-benzil-5-(furan-2-ilmetil)-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-1-(3-metilbenzil)-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

1-(4-fluorobenzil)-5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

1-(2-clorobenzil)-4-metil-5-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-benzil-4-metil-5-(tetraidrofurano-2-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

1-(4-clorobenzil)-5-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona; e

5-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-metil-2-fenil-1H-pirazol-[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

5-benzil-4-metil-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

5-benzil-2-(4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]-piridino-3,6(2H,5H)-diona;

5-benzil-2-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol[4,3-c]-piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-morfolin-4-il-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6 (2H,5H)-diona;

5-benzil-4-metil-2-(4-nitrofenil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1-(3-metilbenzil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(4-fluorobenzil)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1-(4-metilbenzil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(2-clorobenzil)-4-metil-5-morfolin-4-il-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(4-bromobenzil)-4-metil-5-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(3-morfolin-4-il-propil)-3,6-dioxo-2,3,5,6-tetraidro-1H-pirazol[4,3-c]piridin-1-il]-N-fenilacetamida;

4-metil-2-fenil-5-(tetraidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6 (2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-5-(2-feniletil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

5-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-metil-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]-

piridino-3,6(2H,5H)-diona;

4-metil-5-morfolin-4-il-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-(2-clorobenzil)-4-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

5-benzil-4-etil-2-(4-fluorofenil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(2-feniletil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-morfolin-4-il-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

4-metil-5-(2-morfolin-4-iletil)-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

4-etil-5-morfolin-4-il-2-fenil-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

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

4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-5-(tetraidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6 (2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol-[4,3-c]piridino-3,6 (2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-[1-(4-metilbenzil)piperidin-4-il]-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6 (2H,5H)-diona;

4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

5-(2-morfolin-4-iletil)-2-piridin-2-il-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2,4-difenil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2-clorofenil)-4-etil-5-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6 (2H,5H)-diona;

4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-[4,3-c]piridino-3,6 (2H,5H)-diona;

4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometil)fenila]-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometóxi)-fenila]-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6(2H,5H)-diona;

2-(2,5-difluorofenil)-4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6 (2H,5H)-diona; e

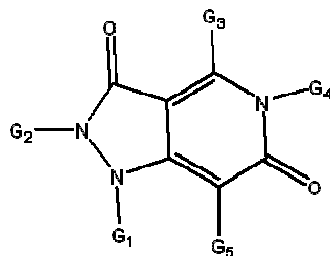
4-etil-2-(2-metoxifenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazol[4,3-c]piridino-3,6 (2H,5H)-diona.

15. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que contém pelo menos um derivado como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14 e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitáveis deste.

16. Uso de um derivado de pirazol piridina de acordo com a

Fórmula (I), em que  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  e  $G_5$  são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, bem como os sais farmacologicamente aceitáveis destes, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento ou profilaxia de uma doença ou condição selecionadas de distúrbios cardiovasculares, distúrbios respiratórios, distúrbios metabólicos, distúrbios da pele, distúrbios ósseos, distúrbios neuroinflamatórios e/ou neurodegenerativos, doenças renais, distúrbios reprodutivos, doenças que afetam o olho e/ou os cristalinos e/ou condições que afetam o interior do ouvido, distúrbios inflamatórios, doenças hepáticas, dor, cânceres, distúrbios alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico e anafilático, doenças ou distúrbios do sistema gastrointestinal e outras doenças e distúrbios associados com Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH Oxidase).

17. Derivado de pirazol piridina, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a Fórmula (I),



em que  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  e  $G_5$  são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, selecionado do seguinte grupo:

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

4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(2-feniletil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-morfolin-4-il-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

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

4-metil-2-(2-metilfenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;

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

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

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(2-metóxietyl)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-4-etil-5-(4-metilpiperazina-1 il)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;

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

4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-etil-2-(4-fluorofenil)-5-(2-metóxietyl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

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

4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona;

4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-[4-(trifluorometóxi)fenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3,6(2H,5H)-diona; e

2-(2,5-difluorofenil)-4-etil-5-(3-morfolin-4-ilpropil)1H-pirazolo[4,3-c] piridina-3,6(2H,5H)-diona, bem como os sais farmacêuticamente aceitáveis destes.