



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2344492 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

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

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.03.30
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.10.29
(86)	Europeisk søknadsnr	09787271.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.09.22
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.07.20
(30)	Prioritet	2008.09.23, EP, 08164857
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	GenKyoTex SA, Chemin des Aulx 16, 1228 Plan-les-Ouates, Sveits
(72)	Oppfinner	PAGE, Patrick, NaxosLes Cyclades 1 avenue de Genève, F-74160 Saint-Julien-en-Genevois, Frankrike ORCHARD, Mike, 34 Spring Lane Watlington, OxonOxfordshire OX4 95Q, Storbritannia LALEU, Benoît, 519 route du Poirier à l'Ane, F-74160 Collonges-sous-Salève, Frankrike GAGGINI, Francesca, Rue des Pecheries 14, CH-1205 Geneva, Sveits
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Pyrazolpyridinderivater som NADPH-oksidasehemmere
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 1 505 068 EP-A2- 0 274 642 WO-A-2008/113856 US-A- 5 869 516 DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 13 June 2008 (2008-06-13), XP002514424 JUNKER L M ET AL: "High-throughput screens for small-molecule inhibitors of Pseudomonas aeruginosa biofilm development" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 200710 US, vol. 51, no. 10, October 2007 (2007-10), pages 3582-3590, XP002514423 ISSN: 0066-4804 DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2007, BEVK, DAVID ET AL: "Synthesis of 2-unsubstituted 2,3,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[4,3- d][1,2]diazepinone-8-carboxylates" XP002558729 retrieved from STN Database accession no. 2007:341007 DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2004, BEVK, DAVID ET AL: "Transformations of alkyl (5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3- yl)acetates into 5-heteroaryl-3- OXO-2-phenyl-3,5-dihydro-2H -pyrazolo[4,3- c]pyridine-7-carboxylates" XP002558730 retrieved from STN Database accession no. 2004:14711

Område for oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse vedrører pyrazolpyridinderivater med formel (I), farmasøytiske sammensetninger derav og deres anvendelse for fremstilling av et legemiddel for behandling og/eller profylakse av kardiovaskulære sykdommer, respiratoriske forstyrrelser, forstyrrelser som påvirker metabolismen, hud- og/eller bensykdommer, nevrodegenerative sykdommer, nyresykdommer, reproduksjonsforstyrrelser, inflammatoriske forstyrrelser og kreft. Nærmere bestemt vedrører foreliggende oppfinnelse pyrazolpyridinderivater som er nyttige for fremstilling av en farmasøytisk formulering for modulering, spesielt hemming, av aktiviteten eller funksjonen av nikotinamidadenindinukleotidfosfatoksidase (NADPH-oksidasen).

Bakgrunn for oppfinnelsen

NADPH-oksidasen (NOX) er proteiner som overfører elektroner over biologiske membraner. Generelt er elektronakseptoren oksygen og produktet av elektronoverføringen er superoksid. Den biologiske funksjonen til NOX-enzymet er følgelig genereringen av reaktive oksygenforbindelser (ROS) fra oksygen. Reaktive oksygenforbindelser (ROS) er oksygenavledete små molekyler innbefattende oksygenradikaler (superoksidanion [$\text{O}_2^{\bullet-}$], hydroksyl [$\text{HO}^{\bullet}$], peroksyd [$\text{ROO}^{\bullet}$], alkoksyd [$\text{RO}^{\bullet}$] og hydroperoksyd [$\text{HOO}^{\bullet}$]) og visse ikke-radikaler som enten er oksyderingsmidler og/eller lett blir omdannet til radikaler. Nitrogenholdige oksideringsmidler, så som salpeteroksid, nevnes også reaktive nitrogenforbindelser (RNS). ROS-generering er generelt en kaskade av reaksjoner som starter med produksjon av superoksid. Superoksid dismuterer raskt til hydrogenperoksid enten spontant, spesielt ved lav pH, eller katalysert av superoksid-dismutase. Andre elementer i kaskaden av ROS-generering omfatter reaksjonen av superoksid med salpeteroksid for å danne peroksynitritt, peroksidase-katalysert dannelse av hypoklorsyre fra hydrogenperoksid, og jern-katalysert Fenton-reaksjon som fører til generering av hydroksylradikal.

ROS samvirker kraftig med et stort antall molekyler omfattende andre små uorganiske molekyler så vel som DNA, proteiner, lipider, karbohydrater og nukleinsyrer. Denne initiale reaksjon kan generere et andre radikal for således å mangedoble den potensielle skade. ROS er involvert ikke bare i cellulær skade og dreping av patogener, men også i et stort antall reversible regulatoriske prosesser i så godt som alle celler og vev. Til tross for viktigheten av ROS i reguleringen av fundamentale fysiologiske prosesser, kan imidlertid ROS-produksjon også irreversibelt ødelegge eller endre funksjonen av mål-molekylet. Følgelig er ROS i økende grad blitt identifisert som hovedbidragsyter til skade på biologiske organismer, såkalt "oksidativt stress".

Under betennelse er NADPH-oksidasen en av de viktigste kilene til ROS-produksjon i vaskulære celler under inflammatoriske betingelser (*Thabut et al., 2002, J. Biol. Chem., 277:22814-22821*).

I lungene utsettes vev konstant for oksidanter som genereres enten endogent i metabolske reaksjoner (for eksempel ved mitokondriell respirasjon eller aktivering av rekrutterte inflammatoriske celler) eller eksogent i luften (for eksempel sigarett røyk eller luftforurensning). Videre har lungene, som konstant utsettes for høye oksygenspenninger i forhold til annet vev, et betraktelig overflateareale og blodtilførsel, og er spesielt utsatt for skade mediert av ROS (*Brigham, 1986, Chest, 89(6): 859-863*). NADPH-oksidasen-avhengig ROS-generering er blitt beskrevet i pulmonære endotelceller og glattmuskelceller. NADPH-oksidasen-aktivering som reaksjon på stimuli er blitt antatt å være involvert i utviklingen av respiratoriske forstyrrelser så som pulmonær hypertensjon og forsterket pulmonær vasokonstriksjon (*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*). Videre er pulmonær fibrose blitt karakterisert ved lungebetennelse og overdreven generering av ROS.

Osteoklaster, som er makrofaglignende celler som spiller en avgjørende rolle i benskitte (for eksempel benresorpsjon), genererer ROS via NADPH-oksidas-avhengige mekanismer (Yang et al., 2002, *J. Cell. Chem.* 84, 645-654).

Diabetes er kjent for å øke oksidativt stress (for eksempel økt generering av ROS via autooksidasjon av glukose) både i mennesker og dyr, og det er blitt sagt at hevet oksidativt stress spiller en viktig rolle i utviklingen av diabetiske komplikasjoner. Det er blitt vist at en økt peroksidlokalisering og endotelcelledysfunksjon i sentralretina av diabetiske rotter sammenfaller med områder med NADPH-oksidasaktivitet i de retinale endotelceller (Ellis et al., 2000, *Free Rad. Biol. Med.*, 28:91-101). Videre er det blitt foreslått at det å begrense oksidativt stress (ROS) i mitokondria og/eller betennelse kan være en gunstig fremgangsmåte for behandling av diabetes (Pillariseti et al., 2004, *Expert Opin. Ther. Targets*, 8(5):401-408).

ROS er også sterkt implisert i patogenesen av aterosklerose, celleproliferasjon, hypertensjon og reperfusjonsskade-kardiovaskulære sykdommer generelt (Cai et al., 2003, *Trends Pharmacol. Sci.*, 24:471-478). Ikke bare heves superoksidproduksjonen, for eksempel i arterieveggen, av alle risikofaktorer for aterosklerose, men ROS induserer også mange "proaterogene" cellulære responser *in vitro*. En viktig konsekvens av dannelsen av ROS i vaskulære celler er konsumpsjon av salpeteroksid (NO). NO hemmer utviklingen av vaskulære sykdommer, og tap av NO er viktig i patogenesen av kardiovaskulære sykdommer. Det er blitt rapportert en hevet NADPH-oksidasaktivitet i vaskulærveggen etter ballongskade (Shi et al., 2001, *Throm. Vasc. Biol.*, 2001, 21, 739-745).

Man tror at oksidativt stress eller fri radikal-skade også er en medvirkende hovedfaktor i nevrodegenerative sykdommer. Slike skader kan omfatte mitokondriale abnormaliteter, nevronal demyelinering, apoptose, nevronal død og redusert kognitiv ytelse, som potensielt kan føre til utvikling av progressive nevrodegenerative forstyrrelser (Nunomura et al., 2001, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 60:759-767; Girouard, 2006, *J. Appl. Physiol.* 100:328-335).

Videre er generering av ROS i sperma blitt demonstrert i et stort antall arter, og det er blitt foreslått at dette kan skyldes NADPH-oksidas i spermatozoa (Vernet et al., *Biol. Reprod.*, 2001, 65:1102-1113). Det er blitt antydnet at overflødig ROS-generering kan være implisert i spermapatologi, medregnet mannlig ufruktbarhet, og i enkelte penisforstyrrelser og prostatakreft.

NADPH-oksidaser er enzymer med flere delenheter som er satt sammen av et membranbundet cytokrom-b558-domene og tre cytosolske proteindeleheter, nemlig p47phox, p67phox og et lite GTPase, Rac. Man har identifisert syv isoformer av NOX-enzymene, omfattende NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 og DUOX2 (Leto et al., 2006, *Antioxid Redox Signal*, 8(9-10):1549-61; Cheng et al., 2001, *Gene*, 16:269(1-2):131-40).

Dokument EP 1505068 beskriver pyrazol(1,5-a)pyrimidinderivater som NADPH-oksidasheimmere; Junker et al., 2007, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(10), 3582-3590, beskriver forskjellige forbindelser som hemmere av *Pseudomonas aeruginosa*-indusert biofilmdannelse.

Dermed bidrar ROS avledet fra NADPH til patogenesen av et antall sykdommer, spesielt kardiovaskulære sykdommer eller forstyrrelser, respiratorisk forstyrrelse eller sykdom, sykdom eller forstyrrelse som påvirker metabolismen, benforstyrrelser, nevrodegenerative sykdommer, inflammatoriske sykdommer, reproduksjonsforstyrrelse eller -sykdom, smerte, kreft og sykdom eller forstyrrelser i mage/tarm-systemet. Det ville derfor være sterkt ønskelig å utvikle nye aktive midler som fokuserer på ROS-signaleringskaskaden, spesielt på NADPH-oksidaser (NOX).

Sammenfatning av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse retter seg mot nye molekyler som er nyttige ved behandling og/eller profylakse av forstyrrelser som står i sammenheng med nikotinamidadenindinukleotidfosfatoksidase (NADPH-oksidasen), så som kardiovaskulære sykdommer, respiratoriske forstyrrelser, forstyrrelser som påvirker metabolismen, hud- og/eller bensykdommer, nevrodegenerative sykdommer, nyresykdommer, reproduksjonsforstyrrelser, inflammatoriske forstyrrelser, kreft, allergiske forstyrrelser, traumatisme, septisk, hemoragisk og anafylaktisk sjokk, sykdommer eller forstyrrelser i mage/tarm-systemet, angiogenese og angiogenese-avhengige tilstander. Spesielt vedrører oppfinnelsen nye molekyler som er nyttige ved hemming eller reduksjon av ROS-produksjonen i celler.

Et første trekk av oppfinnelsen tilveiebringer et pyrazolpyridinderivat i henhold til formel (I), hvor G_1 , G_2 , G_3 , G_4 og G_5 har betydningene som skal angis i det følgende, samt farmasøytisk akseptable salter og farmasøytisk aktive derivater derav.

Et andre trekk av oppfinnelsen vedrører pyrazolpyridinderivater med formel (i), hvor G_1 , G_2 , G_3 , G_4 og G_5 har betydningene som skal angis i det følgende, samt farmasøytisk akseptable salter derav for bruk som et legemiddel.

Et tredje trekk av oppfinnelsen vedrører en farmasøytisk sammensetning som inneholder minst ett pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen, samt farmasøytisk akseptable salter og en farmasøytisk akseptabel bærer, et fortynningsmiddel eller en eksipiens derav.

Et fjerde trekk av oppfinnelsen vedrører anvendelse av et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen samt farmasøytisk akseptable salter derav for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling eller profylakse av en sykdom eller tilstand valgt fra kardiovaskulære forstyrrelser, respiratoriske forstyrrelser, metabolske forstyrrelser, hudforstyrrelser, benforstyrrelser, nevroinflammatoriske og/eller nevrodegenerative forstyrrelser, nyresykdommer, reproduksjonsforstyrrelser, sykdommer som rammer øyet og/eller linsen og/eller tilstander som rammer indre øre, inflammatoriske forstyrrelser, leversykdommer, smerte, kreft, allergiske forstyrrelser, traumatisme, septisk, hemoragisk og anafylaktisk sjokk, sykdommer eller forstyrrelser i mage/tarm-systemet, angiogenese og angiogeneseavhengige og/eller andre sykdommer og forstyrrelser forbundet med nikotinamidadenindinukleotidfosfatoksidase (NADPH-oksidasen).

Et annet trekk av oppfinnelsen vedrører et pyrazolpyridinderivat i henhold til formel (I), hvor G_1 , G_2 , G_3 , G_4 og G_5 har betydningene som skal angis i det følgende, samt farmasøytisk akseptable salter, for behandling av en sykdom eller tilstand valgt fra kardiovaskulære forstyrrelser, respiratoriske forstyrrelser, metabolske forstyrrelser, hudforstyrrelser, benforstyrrelser, nevroinflammatoriske og/eller nevrodegenerative forstyrrelser, nyresykdommer, reproduksjonsforstyrrelser, sykdommer som rammer øyet og/eller linsen og/eller tilstander som rammer indre øre, inflammatoriske forstyrrelser, leversykdommer, smerte, kreft, allergiske forstyrrelser, traumatisme, septisk, hemoragisk og anafylaktisk sjokk, sykdommer eller forstyrrelser i mage/tarm-systemet, angiogenese og angiogenese-avhengige og andre sykdommer og/eller forstyrrelser forbundet med nikotinamidadenindinukleotidfosfatoksidase (NADPH-oksidasen).

Et tiende trekk av oppfinnelsen vedrører fremgangsmåter for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge oppfinnelsen.

Andre trekk og fordeler ved oppfinnelsen vil bli tydelige ut fra den følgende detaljerte beskrivelse.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

De følgende avsnitt gir definisjoner av de forskjellige kjemiske enheter som er del av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, og skal brukes enhetlig gjennom beskrivelsen og kravene, med mindre en uttrykkelig angitt definisjon gir en bredere betydning.

Begrepet "alkyl" omfatter når det brukes alene eller i kombinasjon med andre begreper, rettkjedet eller forgrenet C₁-C₂₀-alkyl, hvilket viser til enverdige alkylgrupper som har 1 til 20 karbonatomer. Dette begrepet eksemplifiseres av grupper så som metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, i-butyl, t-butyl, n-pentyl, 1-etylpropyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, n-heksyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, n-heptyl, 2-metylheksyl, 3-metylheksyl, 4-metylheksyl, 5-metylheksyl, n-heptyl, n-oktyl, n-nonyl, n-dekyl, tetrahydrogeranyl, n-dodekyl, n-tridekyl, n-tetradekyl, n-pentadekyl, n-heksadekyl, n-oktadekyl, n-nonadekyl, n-eicosanyl og lignende. Fortrinnsvis omfatter disse C₁-C₉-alkyl, mer foretrukket C₁-C₆-alkyl, spesielt foretrukket C₁-C₄-alkyl, hvor disse uttrykkene henviser analogt til henholdsvis enverdige alkylgrupper som har 1 til 9 karbonatomer, enverdige alkylgrupper som har 1 til 6 karbonatomer og enverdige alkylgrupper som har 1 til 4 karbonatomer. Disse omfatter spesielt C₁-C₆-alkyl.

Begrepet "alkenyl" omfatter når det brukes alene eller i kombinasjon med andre begreper, rettkjedet eller forgrenet C₂-C₂₀-alkenyl. Det kan ha hvilket som helst tilgjengelig antall dobbeltbindinger i hvilke som helst tilgjengelige posisjoner, og konfigurasjonen av dobbeltbindingen kan være i (E)- eller (Z)-konfigurasjon. Dette begrepet eksemplifiseres av grupper så som vinyl, allyl, isopropenyl, 1-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-etyl-1-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-metyl-3-pentenyl, 1-heksenyl, 2-heksenyl, 3-heksenyl, 4-heksenyl, 5-heksenyl, 1-heptenyl, 1-oktenyl, geranyl, 1-decenyl, 1-tetradecenyl, 1-oktadecenyl, 9-oktadecenyl, 1-eicosenyl, 3,7,11,15-tetrametyl-1-heksadecenyl og lignende. Disse omfatter fortrinnsvis C₂-C₈-alkenyl, mer foretrukket C₂-C₆-alkenyl. Blant annet foretrekkes spesielt vinyl eller etenyl (-CH=CH₂), n-2-propenyl (allyl, -CH₂CH=CH₂), isopropenyl, 1-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-metyl-2-butenyl og lignende.

Begrepet "alkynyl" omfatter når det brukes alene eller i kombinasjon med andre begreper, rettkjedet eller forgrenet C₂-C₂₀-alkynyl. Dette kan ha hvilket som helst tilgjengelig antall trippeltbindinger i hvilke som helst tilgjengelige posisjoner. Dette begrepet eksemplifiseres av grupper så som alkynylgrupper som kan ha 2-20 karboner, og valgfritt en dobbeltbinding, så som etynyl (-C≡CH), 1-propynyl, 2-propynyl (propargyl: -CH₂C≡CH), 2-butylnyl, 2-penten-4-ynyl og lignende. Disse omfatter spesielt C₂-C₈-alkynyl, mer foretrukket C₂-C₆-alkynyl og lignende. Disse omfatter fortrinnsvis C₂-C₆-alkynyl som viser til grupper som har 2 til 6 karbonatomer og som har minst 1 eller 2 seter med alkynylumettethet.

Begrepet "heteroalkyl" viser til C₁-C₁₂-alkyl, fortrinnsvis C₁-C₆-alkyl, hvor minst ett karbon er blitt erstattet med et heteroatom valgt fra O, N og S, medregnet 2-metoksyetyl og lignende.

Begrepet "aryl" viser til en umettet aromatisk karbocyklisk gruppe med fra 6 til 14 karbonatomer som har én enkelt ring (for eksempel fenyl) eller flere kondenserte ringer (for eksempel indenyl, naftyl). Aryl omfatter fenyl, naftyl, antryl, fenantrenyl og lignende.

Begrepet "C₁-C₆-alkylaryl" viser til arylgrupper som har en C₁-C₆-alkylsubstituent, medregnet metylfenyl, etylfenyl og lignende.

Begrepet "aryl-C₁-C₆-alkyl" viser til C₁-C₆-alkylgrupper som har en arylsubstituent, medregnet 3-fenylpropanyl, benzyl og lignende.

Begrepet "heteroaryl" viser til en monocyklisk heteroaromatisk, eller en bicyklisk eller tricyklisk kondensert ring-heteroaromatisk gruppe. Spesielle eksempler på heteroaromatiske grupper omfatter valgfritt substituert pyridyl, pyrrolyl, pyrimidinyl, furyl, tienyl, imidazolyl,

oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,3-oksadiazolyl, 1,2,4-oksadiazolyl, 1,2,5-oksadiazolyl, 1,3,4-oksadiazolyl, 1,3,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, benzofuryl, [2,3-dihydro]benzofuryl, isobenzofuryl, benzotienyl, benzotriazolyl, isobenzotienyl, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, benzimidazolyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl, kinolizinyll, kinazolinyll, ftalazinyl, kinoksalinyll, cinnolinyll, naftyridinyll, pyrido[3,4-b]pyridyl, pyrido[3,2-b]pyridyl, pyrido[4,3-b]pyridyl, kinolyl, isokinolyl, tetrazolyl, 5,6,7,8-tetrahydrokinolyl, 5,6,7,8-tetrahydroisokinolyl, purinyll, pteridinyll, karbazolyl, ksantenyl og benzokinolyl.

Begrepet "C₁-C₆-alkylheteroaryl" viser til heteroarylgrupper som har en C₁-C₆-alkylsubstituent, medregnet metylfuryl og lignende.

Begrepet "heteroaryl-C₁-C₆-alkyl" viser til C₁-C₆-alkylgrupper som har en heteroarylsubstituent, medregnet furylmetyl og lignende.

Begrepet "C₂-C₆-alkenylaryl" viser til en arylgruppe som har en C₂-C₆-alkenylsubstituent, medregnet vinylfenyl og lignende.

Begrepet "aryl-C₂-C₆-alkenyl" viser til en C₂-C₆-alkenylgruppe som har en arylsubstituent, medregnet fenylvinyl og lignende.

Begrepet "C₂-C₆-alkenylheteroaryl" viser til heteroarylgrupper som har en C₂-C₆-alkenylsubstituent, medregnet vinylpyridinyl og lignende.

Begrepet "heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl" viser til C₁-C₆-alkenylgrupper som har en heteroarylsubstituent, medregnet pyridinylvinyl og lignende.

Begrepet "C₁-C₈-cykloalkyl" viser til en mettett karbocyklisk gruppe med fra 3 til 8 karbonatomer som har én enkelt ring (for eksempel cykloheksyl) eller flere kondenserte ringer (for eksempel norbornyl). C₃-C₈-Cykloalkyl omfatter cyklopentyl, cykloheksyl, norbornyl og lignende.

Begrepet "heterocykloalkyl" viser til en C₃-C₈-cykloalkylgruppe i henhold til definisjonen ovenfor, hvor opptil 3 karbonatomer er erstattet med heteroatomer valgt fra gruppen omfattende O, S, NR, hvor R er definert som hydrogen eller metyl. Heterocykloalkyl omfatter pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl, tetrahydrofuranlyll og lignende.

Begrepet "C₁-C₆-alkyl-C₃-C₈-cykloalkyl" viser til C₃-C₈-cykloalkylgrupper som har en C₁-C₆-alkylsubstituent, medregnet metylcyklopentyl og lignende.

Begrepet "C₁-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl" viser til C₁-C₆-alkylgrupper som har en C₃-C₈-cykloalkylsubstituent, medregnet 3-cyklopentylpropyl og lignende.

Begrepet "C₁-C₆-alkylheterocykloalkyl" viser til heterocykloalkylgrupper som har en C₁-C₆-alkylsubstituent, medregnet 4-metylpiperidinyl og lignende.

Begrepet "heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl" viser til C₁-C₆-alkylgrupper som har en heterocykloalkylsubstituent, medregnet (1-metylpiperidin-4-yl)metyl og lignende.

Begrepet "karboksy" viser til gruppen -C(O)OH.

Begrepet "karboksy-C₁-C₆-alkyl" viser til C₁-C₆-alkylgrupper som har en karboksysubstituent, medregnet 2-karboksyetyl og lignende.

Begrepet "acyl" viser til gruppen -C(O)R hvor R omfatter H, "alkyl," fortrinnsvis "C₁-C₆-alkyl," "aryl," "heteroaryl," "C₃-C₈-cykloalkyl," "heterocykloalkyl," "aryl-C₁-C₆-alkyl," "heteroaryl-C₁-C₆-alkyl," "C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl" eller "heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl", medregnet acetyl og lignende.

Begrepet "acyl-C₁-C₆-alkyl" viser til C₁-C₆-alkylgrupper som har en acylsubstituent, medregnet 2-acetyletyl og lignende.

Begrepet "acylaryl" viser til arylgrupper som har en acylsubstituent, medregnet 2-acetylphenyl og lignende.

Begrepet "acyloksy" viser til gruppen -OC(O)R hvor R omfatter H, "C₁-C₆-alkyl", "C₂-C₆-alkenyl", "C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-cykloalkyl", "heterocykloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "aryl-C₁-C₆-alkyl", "heteroaryl-C₁-C₆-alkyl", "aryl-C₂-C₆-alkenyl", "heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl", "aryl-C₂-C₆-alkynyl", "heteroaryl-C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl" eller "heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl", medregnet acetyloksy og lignende.

Begrepet "acyloksy-C₁-C₆-alkyl" viser til C₁-C₆-alkylgrupper som har en acyloksysubstituent, medregnet 2-(etylkarbonyloksy)etyl og lignende.

Begrepet "alkoksy" viser til gruppen -O-R hvor R omfatter "C₁-C₆-alkyl", "aryl", "heteroaryl", "aryl-C₁-C₆-alkyl" eller "heteroaryl-C₁-C₆-alkyl". Foretrukne alkoksygrupper omfatter for eksempel metoksy, etoksy, fenoksy og lignende.

Begrepet "alkoksy-C₁-C₆-alkyl" viser til C₁-C₆-alkylgrupper som har en alkoksysubstituent, medregnet metoksyetyl og lignende.

Begrepet "alkoksykarbonyl" viser til gruppen -C(O)OR hvor R omfatter "C₁-C₆-alkyl", "aryl", "heteroaryl", "aryl-C₁-C₆-alkyl", "heteroaryl-C₁-C₆-alkyl" eller "heteroalkyl".

Begrepet "alkoksykarbonyl-C₁-C₆-alkyl" viser til C₁-C₆-alkylgrupper som har en alkoksykarbonylsubstituent, medregnet 2-(benzyloksykarbonyl)etyl og lignende.

Begrepet "aminokarbonyl" viser til gruppen -C(O)NRR' hvor R og R' uavhengig av hverandre er H, C₁-C₆-alkyl, aryl, heteroaryl, "aryl-C₁-C₆-alkyl" eller "heteroaryl-C₁-C₆-alkyl", medregnet N-fenylkarbonyl og lignende.

Begrepet "aminokarbonyl-C₁-C₆-alkyl" viser til alkylgrupper som har en aminokarbonylsubstituent, medregnet 2-(dimetylaminokarbonyl)etyl, N-etylacetamidyl, N,N-dietylacetamidyl og lignende.

Begrepet "acylamino" viser til gruppen -NRC(O)R' hvor R og R' uavhengig av hverandre er H, "C₁-C₆-alkyl", "C₂-C₆-alkenyl", "C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-cykloalkyl", "heterocykloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "aryl-C₁-C₆-alkyl", "heteroaryl-C₁-C₆-alkyl", "aryl-C₂-C₆-alkenyl", "heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl", "aryl-C₂-C₆-alkynyl", "heteroaryl-C₂-C₆-alkynyl", "cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl" eller "heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl", medregnet acetylamino og lignende.

Begrepet "acylamino-C₁-C₆-alkyl" viser til C₁-C₆-alkylgrupper som har en acylaminosubstituent, medregnet 2-(propionylamino)etyl og lignende.

Begrepet "ureido" viser til gruppen -NRC(O)NR'R' hvor R, R og R' uavhengig av hverandre er H, "C₁-C₆-alkyl", "alkenyl", "alkynyl", "C₃-C₈-cykloalkyl", "heterocykloalkyl", "C₁-C₆-aryl", "heteroaryl", "aryl-C₁-C₆-alkyl", "heteroaryl-C₁-C₆-alkyl", "aryl-C₂-C₆-alkenyl", "heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl", "aryl-C₂-C₆-alkynyl", "heteroaryl-C₂-C₆-alkynyl", "cykloalkyl-C₂-C₆-alkyl" eller "heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl", og hvor R' og R' sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, valgfritt kan danne en 3- til 8-leddet heterocykloalkylring.

Begrepet "ureido-C₁-C₆-alkyl" viser til C₁-C₆-alkylgrupper som har en ureidosubstituent, medregnet 2-(N'-mety lureido)etyl og lignende.

Begrepet "karbamat" viser til gruppen -NRC(O)OR' hvor R og R' uavhengig av hverandre er "C₁-C₆-alkyl", "C₂-C₆-alkenyl", "C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-cykloalkyl", "heterocykloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "C₁-C₆-alkylaryl", "heteroaryl-C₁-C₆-alkyl", "aryl-C₂-C₆-alkenyl", "heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl", "aryl-C₂-C₆-alkynyl", "heteroaryl-C₂-C₆-alkynyl", "cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl" eller "heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl", og R kan valgfritt også være hydrogen.

Begrepet "amino" viser til gruppen -NRR' hvor R og R' uavhengig av hverandre er H, "C₁-C₆-alkyl", "aryl", "heteroaryl", "C₁-C₆-alkylaryl", "C₁-C₆-alkylheteroaryl", "cykloalkyl" eller "heterocykloalkyl", og hvor R og R' sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, valgfritt kan danne en 3- til 8-leddet heterocykloalkylring.

Begrepet "aminoalkyl" viser til alkylgrupper som har en aminosubstituent, medregnet 2-(1-pyrrolidiny)etyl og lignende.

Begrepet "ammonium" viser til en positivt ladet gruppe $-N^+RR'R''$ hvor R, R' og R'' uavhengig av hverandre er "C₁-C₆-alkyl", "C₁-C₆-alkylaryl", "C₁-C₆-alkylheteroaryl", "cykloalkyl" eller "heterocykloalkyl", og hvor R og R' sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, valgfritt kan danne en 3- til 8-leddet heterocykloalkylring.

Begrepet "ammoniumalkyl" viser til alkylgrupper som har en ammoniumsubstituent, deriblant 1-etylpyrrolidinium og lignende.

Begrepet "halogen" viser til fluor-, klor-, brom- og jodatomer.

Begrepet "sulfonyloksy" viser til en gruppe $-OSO_2-R$ hvor R er valgt fra "C₁-C₆-alkyl", "C₁-C₆-alkyl" substituert med halogener, for eksempel en $-OSO_2-CF_3$ -gruppe, "C₂-C₆-alkenyl", "alkynyl", "C₃-C₈-cykloalkyl", "heterocykloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "aryl-C₁-C₆-alkyl", "heteroaryl-C₁-C₆-alkyl", "aryl-C₂-C₆-alkenyl", "heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl", "aryl-C₂-C₆-alkynyl", "heteroaryl-C₂-C₆-alkynyl", "cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl" eller "heterocykloalkylalkyl".

Begrepet "sulfonyloksy-C₁-C₆-alkyl" viser til alkylgrupper som har en sulfonyloksysubstituent, deriblant 2-(metylsulfonyloksy)etyl og lignende.

Begrepet "sulfonyl" viser til en gruppe $-SO_2-R$ hvor R er valgt fra "aryl", "heteroaryl", "C₁-C₆-alkyl", "C₁-C₆-alkyl" substituert med halogener, for eksempel en $-SO_2-CF_3$ -gruppe, "C₂-C₆-alkenyl", "C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-cykloalkyl", "heterocykloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "aryl-C₁-C₆-alkyl", "heteroaryl-C₁-C₆-alkyl", "aryl-C₂-C₆-alkenyl", "heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl", "aryl-C₂-C₆-alkynyl", "heteroaryl-C₂-C₆-alkynyl", "cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl" eller "heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl".

Begrepet "sulfonyl-C₁-C₆-alkyl" viser til alkylgrupper som har en sulfonylsubstituent, deriblant 2-(metylsulfonyl)etyl og lignende.

Begrepet "sulfinyl" viser til en gruppe $-S(O)-R$ hvor R er valgt fra "alkyl", "alkyl" substituert med halogener, for eksempel en $-SO-CF_3$ -gruppe, "C₂-C₆-alkenyl", "C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-cykloalkyl", "heterocykloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "aryl-C₁-C₆-alkyl", "heteroaryl-C₁-C₆-alkyl", "aryl-C₂-C₆-alkenyl", "heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl", "aryl-C₂-C₆-alkynyl", "heteroaryl-C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl" eller "heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl".

Begrepet "sulfinylalkyl" viser til alkylgrupper som har en sulfinylsubstituent, deriblant 2-(metylsulfinyl)etyl og lignende.

Begrepet "sulfanyl" viser til grupper $-S-R$ hvor R omfatter H, "C₁-C₆-alkyl", "C₁-C₆-alkyl" substituert med halogener, for eksempel en $-S-CF_3$ -gruppe, "C₂-C₆-alkenyl", "C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-cykloalkyl", "heterocykloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "aryl-C₁-C₆-alkyl", "heteroaryl-C₁-C₆-alkyl", "aryl-C₂-C₆-alkenyl", "heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl", "aryl-C₂-C₆-alkynyl", "alkynylheteroaryl", "cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl" eller "heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl". Foretrukne sulfanylgrupper omfatter metylsulfanyl, etylsulfanyl og lignende.

Begrepet "sulfanyl-C₁-C₆-alkyl" viser til C₁-C₅-alkylgrupper som har en sulfanylsubstituent, deriblant 2-(etyl-sulfanyl)etyl og lignende.

Begrepet "sulfonylamino" viser til en gruppe $-NRSO_2-R'$ hvor R og R' uavhengig av hverandre er "C₁-C₆-alkyl", "C₂-C₆-alkenyl", "C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-cykloalkyl", "heterocykloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "aryl-C₁-C₆-alkyl", "heteroaryl-C₁-C₆-alkyl", "aryl-C₂-C₆-alkenyl", "heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl", "aryl-C₂-C₆-alkynyl", "heteroaryl-C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl" eller "heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl".

Begrepet "sulfonylamino-C₁-C₆-alkyl" viser til alkylgrupper som har en sulfonylaminosubstituent, deriblant 2-(etyl-sulfonylamino)etyl og lignende.

Begrepet "aminosulfonyl" viser til en gruppe $-SO_2-NRR'$ hvor R og R' uavhengig av hverandre er H, "C₁-C₆-alkyl", "C₂-C₆-alkenyl", "C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-cykloalkyl",

"heterocykloalkyl," "aryl," "heteroaryl," "aryl-C₁-C₆-alkyl," "heteroaryl-C₁-C₆-alkyl," "arylalkenyl," "heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl," "aryl-C₂-C₆-alkynyl," "heteroaryl-C₂-C₆-alkynyl," "C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl" eller "heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl", og hvor R og R' sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, valgfritt kan danne en 3- til 8-leddet heterocykloalkylring. Aminosulfonylgrupper

omfatter cykloheksylaminosulfonyl, piperidinylsulfonyl og lignende.

Begrepet "aminosulfonyl-C₁-C₆-alkyl" viser til C₁-C₆-alkylgrupper som har en aminosulfonylsubstituent, deriblant 2-(cykloheksylaminosulfonyl)etyl og lignende.

Hvis ingen andre begrensninger fremkommer fra definisjonen av hver enkelt substituent, skal alle de ovennevnte substituenten forstås slik at de valgfritt kan være substituert.

Hvis ingen andre begrensninger fremkommer fra definisjonen av hver enkelt substituent, viser begrepet "substituert" til grupper som er substituert med fra 1 til 5 substituenten valgt fra gruppen omfattende "C₁-C₆-alkyl," "C₂-C₆-alkenyl," "C₂-C₆-alkynyl," "C₃-C₈-cykloalkyl," "heterocykloalkyl," "C₁-C₆-alkylaryl," "C₁-C₆-alkylheteroaryl," "C₁-C₆-alkylcykloalkyl," "C₁-C₆-alkylheterocykloalkyl," "amino," "aminosulfonyl," "ammonium," "acylamino," "aminokarbonyl," "aryl," "heteroaryl," "sulfinyl," "sulfonyl," "alkoksy," "alkoksykarbonyl," "karbamat," "sulfanyl," "halogen," trihalometyl, cyano, hydroksy, merkpto, nitro og lignende.

Begrepet "farmasøytisk akseptable salter eller komplekser" viser til salter eller komplekser av forbindelsene med formel (I) som skal spesifiseres i det følgende. Eksempler på slike omfatter, men er ikke begrenset til, baseaddisjonsalter som dannes ved omsetning av forbindelser med formel (I) med organiske eller uorganiske baser så som hydroksid, karbonat eller bikarbonat av et metallkation så som slike valgt fra gruppen omfattende alkalimetaller (natrium, kalium eller litium), alkalijordmetaller (for eksempel kalsium eller magnesium), eller med et organisk primært, sekundært eller tertiært alkylamin. Aminsalter avledet fra metylamin, dimetylamin, trimetylamin, etylamin, dietylamin, trietylamin, morfolin, N-Me-D-glukamin, N,N'-bis(fenylmetyl)-1,2-etandiamin, trometamin, etanolamin, dietanolamin, etylendiamin, N-metylmorfolin, prokain, piperidin, piperazin og lignende anses å ligge innen rammen for foreliggende oppfinnelse.

Også omfattet er salter som dannes som syreaddisjonssalter dannet med uorganiske syrer (for eksempel saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre og lignende), samt salter dannet med organiske syrer så som eddiksyre, oksalsyre, vinsyre, ravsyre, eplesyre, fumarsyre, maleinsyre, askorbinsyre, benzosyre, garvesyre, palmoinsyre, algininsyre, polyglutaminsyre, naftalensulfosyre, naftalendisulfosyre og poly-galakturoninsyre. Oppfinnelsen omfatter videre eventuelle tautomerer av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

Begrepet "kardiovaskulær forstyrrelse eller sykdom" omfatter aterosklerose, spesielt sykdommer eller forstyrrelser forbundet med endothelial dysfunksjon omfattende, men ikke begrenset til, hypertensjon, kardiovaskulære komplikasjoner av Type I eller Type II diabetes, intimal hyperplasi, koronær hjertesykdom, cerebral, koronær eller arterial vasospasme, endothelial dysfunksjon, hjertesvikt omfattende kongestiv hjertesvikt, perifer arteriesykdom, restenose, trauma forårsaket av stent, slag, iskjemisk anfall, vaskulære komplikasjoner så som etter organtransplantasjon, myokardialinfarkt, hypertensjon, dannelse av aterosklerotisk plakk, blodplateaggregasjon, angina pectoris, aneurisme, aortisk disseksjon, iskjemisk hjertesykdom, hjertehypertrofi, pulmonær embolus, trombotiske hendelser omfattende dypvenetrombose, skade forårsaket etter iskjemi ved gjenopprettelse av blodstrømmen eller oksygenlevering slik som i organtransplantasjon, åpen hjertekirurgi, angioplasti, hemorrhagisk sjokk, angioplasti i iskjemiske organer omfattende hjerte, hjerne, lever, nyre, retina og tarm.

Begrepet "respiratorisk forstyrrelse eller sykdom" omfatter bronkial asthma, bronkitt, allergisk rhinitt, respiratorisk syndrom i voksne, cystisk fibrose, viral infeksjon i lungene (influenza),

pulmonær hypertensjon, idiopatisk pulmonær fibrose og kronisk obstruktive pulmonære sykdommer (COPD).

Begrepet "allergisk forstyrrelse" omfatter høysnue og asthma.

Begrepet "traumatisme" omfatter polytraumatisme.

5 Begrepet "sykdom eller forstyrrelse som påvirker metabolismen" omfatter fedme, metabolsk syndrom og Type II diabetes.

Begrepet "hudsykdom eller -forstyrrelse" omfatter psoriasis, eksem, dermatitt, sårleging og arrdannelse.

10 Begrepet "benforstyrrelse" omfatter osteoporose, osteoporiasis, osteosklerose, perijodontitt og hyperparathyroidisme.

Begrepet "nevrodegenerativ sykdom eller forstyrrelse" omfatter en sykdom eller en tilstand som kjennetegnes ved degenerasjon eller endring av det sentrale nervesystem (CNS), spesielt på nevronnivå, så som Alzheimer's sykdom, Parkinson's sykdom, Huntington's sykdom, amyotrofisk lateral sklerose, epilepsi og muskeldystrofi. Det omfatter videre nevro-inflammatoriske og

15 demyeliniserende tilstander eller sykdommer så som leukoencefalopati, og leukodystrofier.

Begrepet "demyeliniserende" viser til en tilstand eller en sykdom i CNS som omfatter en degradering av myelinet rundt aksonene. I sammenheng med oppfinnelsen skal begrepet demyeliniserende sykdom omfatte tilstander som omfatter en prosess som demyeliniserer celler, så som multipel sklerose, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), myelopati, enhver

20 nevroinflammatoriske tilstand som omfatter autoreaktive leukocytter innen CNS, kongenital metabolsk forstyrrelse, nevropati med abnormal myelinering, legemiddelindusert demyelinering, strålingsindusert demyelinering, arvelig demyeliniserende tilstand, prionindusert demyeliniserende tilstand, encephalittindusert demyelinering eller ryggmargskade. Tilstanden er fortrinnsvis multipel sklerose.

25 Begrepet "nyresykdom eller -forstyrrelse" omfatter diabetisk nefropati, nyresvikt, glomerulonefritt, nefrotoksisitet av aminoglykosider og platinumforbindelser og hyperaktiv blære. I en spesiell utførelse omfatter begrepet ifølge oppfinnelsen kroniske nyresykdommer eller -forstyrrelser.

30 Begrepet "reproduksjonsforstyrrelse eller -sykdom" omfatter erektil dysfunksjon, fruktbarhetsforstyrrelser, prostatahypertrofi og godartet prostatahypertrofi.

Begrepet "sykdom eller forstyrrelse som rammer øyet og/eller linsen" omfatter katarakt omfattende diabetisk katarakt, gjenopasifisering av linsen etter kataraktkirurgi, diabetisk retinopati og andre former for retinopati.

35 Begrepet "tilstander som rammer indre øre" omfatter presbycusis, tinnitus, Meniere's sykdom og andre balanseproblemer, utrikulolitiasis, vestibulær migræne og lydindusert hørselstap og legemiddelindusert hørselstap (ototoksisitet).

Begrepet "inflammatorisk forstyrrelse eller sykdom" betyr inflammatorisk tarmsykdom, sepsis, septisk sjokk, åndenødssyndrom hos voksne, pankreatitt, sjokk indusert av trauma, bronkial asthma, allergisk rhinitt, reumatoid artritt, kronisk reumatoid artritt, arteriosklerose,

40 intracerebral blødning, cerebralt infarkt, hjertesvikt, myokardialinfarkt, psoriasis, cystisk fibrose, slag, akutt bronkitt, kronisk bronkitt, akutt bronkiolitt, kronisk bronkiolitt, osteoartritt, gikt, myelitt, ankyloserende spondylitt, Reuters syndrom, psoriatisk artritt, spondylartritt, juvenil artritt eller juvenil ankyloserende spondylitt, reaktiv artritt, infeksjonsartritt eller artritt etter infeksjon, gonokokkartritt, syfilisartritt, Lyme's sykdom, artritt indusert av "angiittsyndrom," polyarteritt

45 nodosa, anafylaktisk angiitt, Luegenecs granulomatose, reumatoid polymyalgi, artikulær cellerheumatisme, kalsiumkrystallavsetningsartritt, pseudogikt, ikke-artritisk reumatisme, bursitt, tendosynovitt, epicondylbetennelse (tennisalbue), karpaltunnelsyndrom, forstyrrelser forårsaket av

gjentatt bruk (maskinskriving), blandede former for artritt, nevropatisk artropati, blødende artritt, vaskulær peliose, hypertrofisk osteoartropati, multisentrisk retikulohistiocytose, artritt induisert av bestemte sykdommer, blodpigmentering, sigdcellesykdom og andre hemoglobinabnormaliteter, hyperlipoproteinemi, dysgammaglobulinemi, hyperparathyroidisme, akromegali, familial
 5 middelhavsfeber, Bechet's sykdom, systemisk autoimmunsykdoms erythematose, multippel sklerose og Crohn's sykdom eller sykdommer som relapserende polykondritt, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (IBD) eller beslektede sykdommer som krever administrasjon til et pattedyr av en terapeutisk effektiv dose av en forbindelse som uttrykkes med formel (I), i en tilstrekkelig høy dose til å hemme NADPH-oksidasen.

10 Begrepet leversykdommer eller forstyrrelser omfatter leverfibrose, alkoholindusert fibrose, steatose og ikke-alkoholsk steatohepatitt.

Begrepet "artritt" betyr akutt reumatisk artritt, kronisk reumatoid artritt, chlamydial artritt, kronisk absorptiv artritt, chyløs artritt, artritt basert på tarmsykdom, filarial artritt, gonorrheal artritt, giktartritt, hemofil artritt, hypertrofisk artritt, juvenil kronisk artritt, Lyme's
 15 artritt, neonatal artritt i føll, nodulær artritt, okronotisk artritt, psoriatisk artritt eller suppurativ artritt, eller beslektede sykdommer som krever administrasjon til et pattedyr av en terapeutisk virksam dose av en forbindelse som uttrykkes med formel (I), i en tilstrekkelig høy dose for å hemme NADPH-oksidasen.

Begrepet "smerte" omfatter hyperalgesi forbundet med inflammatorisk smerte.

20 Begrepet "kreft" betyr karsinom (for eksempel fibrosarkom, myxosarkom, liposarkom, chondrosarkom, osteogent sarkom, chordoma, angiosarkom, endotelsarkom, lymfangiosarkom, lymfangioendothelioma, periosteoma, mesothelioma, Ewing's svulst, leiomyosarkom, rhabdomyosarkom, kolonkarsinom, pankreaskreft, brystkreft, ovariekreft, nyrekreft, prostatakarsinom, plateepittelkarsinom, basalcellekarsinom, adenokarsinom, svettekjertelkarsinom, talgkjertelkarsinom, papillært karsinom, papillært adenokarsinom, cystadenokarsinom, medullært
 25 karsinom, bronkogent karsinom, renalcellekarsinom, hepatocellulært karsinom, cholangiokarsinom, choriokarsinom, seminoma, embryonalt karsinom, Wilms' tumor, livmorhalskreft, orchioncus, lungekreft, småcellet lungekreft, lungeadenokarsinom, blærekreft eller epittelkreft) eller beslektede sykdommer som krever administrasjon til et pattedyr av en terapeutisk virksam dose av en
 30 forbindelse som uttrykkes med formel (I), i en tilstrekkelig høy dose til å hemme NADPH-oksidasen.

Begrepet "sykdom eller forstyrrelse i mage/tarm-systemet", omfatter gastriske slimhinneforstyrrelser, iskemisk tarmsykdomsbehandling, enteritt/kolitt, kreftkjemoterapi eller neutropeni.

35 Begrepet "angiogenese" omfatter spirende angiogenese, "intussusceptiv" angiogenese, vaskulogenese, arteriogenese og lymfangiogenese. Angiogenese er dannelse av nye blodkar fra eksisterende kapillærer eller postkapillære venyler og finner sted under patologiske tilstander slik som kreft, artritt og betennelse. Et stort antall vev, eller organer som består av organiserte vev, kan støtte angiogenese i sykdomstilstander medregnet hud, muskel, mage, bindevev, ledd, ben og lignende vev hvor blodkar kan invadere som et resultat av angiogenetiske stimuli. Anvendt heri
 40 skal begrepet "angiogeneseavhengig tilstand" bety en tilstand hvor angiogenese- eller vaskulogeneseprosessen vedlikeholder eller forsterker en patologisk tilstand. Vaskulogenese skyldes dannelsen av nye blodkar utgående fra angioblaster som er endotelcelleforløpere. Begge prosessene fører til dannelse av nye blodkar og er omfattet i betydningen av begrepet angiogeneseavhengige tilstander. På lignende måte skal begrepet "angiogenese" slik som det
 45 brukes her, omfatte nydannelse av blodkar, slik som hva som dannes ved vaskulogenese, liksom også slike som dannes ved forgrening og spiring av eksisterende blodkar, kapillærer og venyler.

Begrepet "angiogenesehemmende" betyr noe som virksomt reduserer omfanget, mengden eller hastigheten av neovaskularisering. Det å bevirke en reduksjon av omfanget, mengden eller hastigheten av endotelcelleproliferasjon eller -migrasjon i vevet, er et spesielt eksempel på å hemme angiogenese. Angiogenesehemmende aktivitet er spesielt nyttig ved behandling av hvilken som helst type kreft, idet den retter seg mot svulstens vekstprosess, og i fravær av neovaskularisering av svulstvev, mottar svulstvevet ikke de nødvendige næringsstoffer, vokser langsommere, slutter å vokse ytterligere, danner seg tilbake og blir til slutt nekrotisk, hvilket fører til at svulsten drepes. Videre er en antiogenesehemmende aktivitet spesielt nyttig ved behandling av hvilken som helst type kreft, idet den er spesielt virksam mot dannelsen av metastaser ettersom dannelsen derav også krever vaskularisering av en primærsvulst slik at de metastatiske kreftcellene kan tre ut av primærsvulsten, og deres etablering på et sekundært sted krever neovaskularisering for å støtte veksten av metastasene.

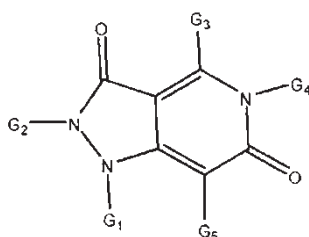
Anvendt heri betyr "behandling" og "behandle" og lignende generelt å oppnå en ønsket farmakologisk og fysiologisk virkning. Virkningen kan være profylaktisk i den forstand å forebygge eller delvis forebygge en sykdom, et symptom eller en tilstand derav, og/eller kan være terapeutisk i den forstand å delvis eller fullstendig helbrede en sykdom, en tilstand, et symptom eller en ugunstig virkning som settes i sammenheng med sykdommen. Begrepet "behandling" dekker slik som det brukes her, enhver behandling av en sykdom i et pattedyr, spesielt et menneske, og omfatter å: (a) hindre at sykdommen opptrer i et individ som kan være forhåndsdisponert for sykdommen men som ikke ennå har blitt diagnostisert til å ha den; (b) hemme sykdommen, dvs. stanse dens utvikling; eller lindre sykdommen, dvs. tilveiebringe regresjon av sykdommen og/eller dens symptomer eller tilstander.

Begrepet "individ" viser slik som det brukes heri, til pattedyr. Eksempler på pattedyr som man ser for seg i sammenheng med foreliggende oppfinnelse, omfatter mennesker, primater, husdyr så som kveg, sau, gris, hest og lignende.

Begrepet "hemmer" som brukes i sammenheng med oppfinnelsen, defineres som et molekyl som fullstendig eller delvis hemmer aktiviteten av NADPH-oksidasen og/eller hemmer eller reduserer genereringen av reaktive oksygenforbindelser (ROS).

Forbindelser ifølge oppfinnelsen

I én utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat med formel (I):



(I)

hvor **G₁** er valgt fra H; valgfritt substituert acyl; valgfritt substituert acyl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert alkyl så som aminokarbonylalkyl (f.eks. fenylacetamid), valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkylalkyl, valgfritt substituert heterocykloalkylalkyl, valgfritt substituert arylalkyl så som valgfritt substituert fenylalkyl så som valgfritt substituert fenylmetyl (f.eks. fenylmetyl eller 3-metylfenylmetyl eller 4-fluorbenzyl eller 2-klorbenzyl eller 4-klorbenzyl eller 4-metylbenzyl eller 4-brombenzyl); og valgfritt substituert heteroarylalkyl så som valgfritt substituert pyridinalkyl så som

pyridin-2-ylmetyl; **G₂** er valgt fra H; valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl, så som valgfritt substituert metyl (f.eks. metyl); valgfritt substituert C₂-C₆-alkenyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkynyl; valgfritt substituert aryl så som valgfritt substituert fenyl (f.eks. fenyl eller 4-fluorfenyl eller 4-metoksyfenyl eller 4-nitrofenyl eller 2-klorfenyl eller 3-klorfenyl eller 2-metylfenyl eller 4-(trifluormetyl)fenyl eller 4-(trifluormetoksy)fenyl eller 2,5-difluorfenyl eller 2,5-diklorfenyl eller 2-metoksyfenyl eller 4-(benzyloksy)fenyl eller 3-benzonitril eller 3-fenylacetamid eller 2-klor-4-fluorfenyl eller 3-klor-4-fluorfenyl eller 3,4-diklorfenyl eller 2,3-diklorfenyl eller 2-(benzyloksy)fenyl); valgfritt substituert C₁-C₆-alkylaryl; valgfritt substituert aryl-C₁-C₆-alkyl så som valgfritt substituert benzyl (f.eks. benzyl); valgfritt substituert heteroaryl så som valgfritt substituert benzotiazolyl (f.eks. 1,3-benzotiazol-2-yl) eller valgfritt substituert pyridinyl (f.eks. pyridin-2-yl eller (4-metylpiperazin-1-yl)sulfonylpyridin-2-yl) eller valgfritt substituert tiazolyl (f.eks. 4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl) eller valgfritt substituert (1,2,4)triazol(4,3-b)pyridazin-6-yl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkenylaryl; valgfritt substituert aryl-C₂-C₆-alkenyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkenylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl så som valgfritt substituert cykloheksyl (f.eks. cykloheksyl); valgfritt substituert heterocykloalkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl-C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheterocykloalkyl og valgfritt substituert heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; **G₃** er valgt fra H; valgfritt substituert amino; valgfritt substituert aminoalkyl så som benzyl(metyl)aminometyl; valgfritt substituert aminokarbonyl; valgfritt substituert alkoksy; valgfritt substituert alkoksy-C₁-C₆-alkyl så som valgfritt substituert metoksy-C₁-C₆-alkyl så som valgfritt substituert metoksymetyl (f.eks. 4-metoksymetyl), valgfritt substituert fenoksy-C₁-C₆-alkyl så som valgfritt substituert fenoksyetyl (f.eks. 3,4-difluorfenoksy)etyl) eller så som valgfritt substituert benzyloksymetyl (f.eks. 3-metoksybenzyl); valgfritt substituert acyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl så som metyl, etyl, butyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkenyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkynyl; valgfritt substituert aryl så som valgfritt substituert fenyl (f.eks. fenyl eller 3-klorfenyl eller 4-klorfenyl eller 2-klorfenyl eller 3-dimetylaminofenyl eller 3-morfolin-4-ylfenyl eller 2-fluorfenyl); valgfritt substituert C₁-C₆-alkylaryl; valgfritt substituert aryl-C₁-C₆-alkyl så som valgfritt substituert fenyl-C₁-C₆-alkyl så som valgfritt substituert benzyl (f.eks. 3-metoksybenzyl); valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkenylaryl; valgfritt substituert aryl-C₂-C₆-alkenyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkenylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl så som valgfritt substituert piperidin (f.eks. metylpiperidin-1-karboksylat); valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl-C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheterocykloalkyl og valgfritt substituert heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl så som valgfritt substituert morfolinyl-C₁-C₆-alkyl (f.eks. morfolin-4-ylmetyl); **G₄** er valgt fra -NR²-C(O)R¹ og -(CHR³)_m-(CH₂)_n-R⁴; R¹ er valgt fra H; valgfritt substituert amino; -NR⁵R⁶; valgfritt substituert alkoksy; valgfritt substituert alkoksy-C₁-C₆-alkyl så som valgfritt substituert metoksy (f.eks. 4-fluorfenoksymetyl); valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylaryl; valgfritt substituert aryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl-C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheterocykloalkyl; og valgfritt substituert heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; R² er valgt fra H; valgfritt substituert alkoksy-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylaryl; valgfritt substituert aryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-

cykloalkyl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkyl- C_3 - C_8 -cykloalkyl; valgfritt substituert C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylheterocykloalkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl; R^3 er valgt fra H; halogen; valgfritt substituert alkoksy; valgfritt substituert alkoksy- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylaryl; valgfritt substituert aryl- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert C_3 - C_8 -cykloalkyl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkyl- C_3 - C_8 -cykloalkyl; valgfritt substituert C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylheterocykloalkyl; og valgfritt substituert heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl; R^4 er valgt fra H; $-C(O)R^7$; $-A-B$; $-CHR^8R^9$ og $-(CH_2)_q-E$; R^5 og R^6 er uavhengig valgt fra H; valgfritt substituert alkoksy- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylaryl; valgfritt substituert aryl- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl så som valgfritt substituert pyridin C_1 - C_6 -alkyl (f.eks. pyridin-2-ylmetyl); valgfritt substituert C_3 - C_8 -cykloalkyl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkyl- C_3 - C_8 -cykloalkyl; valgfritt substituert C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylheterocykloalkyl; og valgfritt substituert heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl, eller $-NR^5R^6$ danner sammen en valgfritt substituert ring valgt fra valgfritt substituert heteroaryl og valgfritt substituert heterocykloalkyl så som et valgfritt substituert morfolinyl (f.eks. 2-morfolin-4-yl) eller et valgfritt substituert piperazinyl (f.eks. 4-metylpiperazin-1-yl eller 4-benzylpiperazin-1-yl); R^7 er valgt fra valgfritt substituert amino; valgfritt substituert alkoksy så som metoksy; valgfritt substituert aminoalkyl; valgfritt substituert alkoksy- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert C_2 - C_6 -alkenyl; valgfritt substituert C_2 - C_6 -alkynyl; $-NR^5R^6$; valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylaryl; valgfritt substituert aryl- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert C_3 - C_8 -cykloalkyl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkyl- C_3 - C_8 -cykloalkyl; valgfritt substituert C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl så som valgfritt substituert piperazin (f.eks. 4-metylpiperazin-1-yl); valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylheterocykloalkyl; og valgfritt substituert heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl; R^8 og R^9 er uavhengig valgt fra valgfritt substituert aryl så som et valgfritt substituert fenyl (f.eks. fenyl); valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C_3 - C_8 -cykloalkyl så som valgfritt substituert cykloheksyl (f.eks. cykloheksyl) og valgfritt substituert heterocykloalkyl så som et valgfritt substituert morfolinyl (f.eks. 2-morfolin-4-yl); R^{10} er valgt fra valgfritt substituert aryl så som valgfritt substituert fenyl (f.eks. fenyl); og valgfritt substituert heteroaryl; R^{11} og R^{12} er uavhengig valgt fra H; valgfritt substituert acyl så som valgfritt substituert acetyl (f.eks. acetyl); valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkyl så som valgfritt substituert metyl (f.eks. metyl) eller valgfritt substituert etyl (f.eks. etyl); valgfritt substituert C_2 - C_6 -alkenyl; valgfritt substituert C_2 - C_6 -alkynyl; valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylaryl; valgfritt substituert aryl- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert C_3 - C_8 -cykloalkyl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkyl- C_3 - C_8 -cykloalkyl; valgfritt substituert C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylheterocykloalkyl; og valgfritt substituert heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl; eller $-NR^{11}R^{12}$ danner sammen en valgfritt substituert ring valgt fra et valgfritt substituert heteroaryl og valgfritt substituert heterocykloalkyl så som et valgfritt substituert morfolinyl (f.eks. 2-morfolin-4-yl), valgfritt substituert pyrrolidinyl (f.eks. 6-pyrrolidin-1yl), valgfritt substituert piperazinyl (f.eks. 4-metylpiperazin-1-yl); R^{13} er valgt fra valgfritt substituert aryl så som valgfritt substituert fenyl (f.eks. fenyl); valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C_3 - C_8 -cykloalkyl og valgfritt substituert heterocykloalkyl så som et valgfritt substituert piperazin (f.eks. 4-

metylpiperazin) eller valgfritt substituert morfolinyl (f.eks. 6-morfolin-4-yl); R^{14} , R^{15} og R^{16} er uavhengig valgt fra H og valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkyl så som valgfritt substituert metyl (f.eks. metyl) eller valgfritt substituert etyl (f.eks. etyl); R^{17} er valgt fra valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkyl så som valgfritt substituert metyl (f.eks. metyl); valgfritt substituert C_2 - C_6 -alkenyl; valgfritt substituert C_2 - C_6 -alkynyl; valgfritt substituert aryl så som valgfritt substituert fenyl (f.eks. 4-fluor-fenyl); valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylaryl; valgfritt substituert aryl- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert C_3 - C_8 -cykloalkyl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkyl- C_3 - C_8 -cykloalkyl; valgfritt substituert C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylheterocykloalkyl; og valgfritt substituert heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl; A er valgt fra valgfritt substituert aryl, så som valgfritt substituert fenyl (f.eks. fenyl, metoksyfenyl) og valgfritt substituert heteroaryl så som valgfritt substituert pyridin (f.eks. pyridin-2-yl); B er valgt fra $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$ og $-(CH_2)_p-R^{13}$; E er valgt fra valgfritt substituert C_3 - C_8 -cykloalkyl, så som valgfritt substituert cykloheksyl (f.eks. cykloheksyl); valgfritt substituert C_2 - C_6 -alkynyl, så som valgfritt substituert propynyl (f.eks. 3-fenylprop-2-yn-1-yl); $-NR^{14}R^{15}$; $-(CH_2)_r-OR^{15}$ og $-NR^{16}C(O)R^{17}$; m, n, p og q er heltall valgt fra 0 til 5; r er et heltall valgt fra 3 til 5; G_5 er valgt fra H; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert C_2 - C_6 -alkenyl; valgfritt substituert C_2 - C_6 -alkynyl; valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylaryl; valgfritt substituert aryl- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert C_2 - C_6 -alkenylaryl; valgfritt substituert aryl- C_2 - C_6 -alkenyl; valgfritt substituert C_2 - C_6 -alkenylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl- C_2 - C_6 -alkenyl; valgfritt substituert C_3 - C_8 -cykloalkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkyl- C_3 - C_8 -cykloalkyl; valgfritt substituert C_3 - C_8 -cykloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl; valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylheterocykloalkyl og valgfritt substituert heterocykloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl; samt farmasøytisk akseptable salter deriv.

I en annen utførelse er pyrazolpyridinderivatet med formel (I) ikke 1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion, 5-(3,3-difenylpropyl)-4-metyl-2-fenyl-(RN 1010935-27-9).

I en annen utførelse er pyrazolpyridinderivatet med formel (I) ikke 1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion, 5-(3,3-difenylpropyl)-4-metyl-2-fenyl-(RN 1010935-27-9) eller 1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion, 5-cyklopropyl-4-metyl-2-(4-nitrofenyl)- (RN 1010882-92-4).

Sammensetninger

Oppfinnelsen tilveiebringer farmasøytiske eller terapeutiske midler som sammensetninger og forbindelser for anvendelse i fremgangsmåter for å behandle en pasient, fortrinnsvis et pattedyr og mest foretrukket et menneske, som lider av en medisinsk forstyrrelse, og spesielt en forstyrrelse som medieres av NADPH-oksidasen, så som en kardiovaskulær forstyrrelse eller sykdom, en respiratorisk forstyrrelse eller sykdom, en sykdom eller forstyrrelse som påvirker metabolismen, en hudforstyrrelse, en benforstyrrelse, en nevroinflammatorisk forstyrrelse, en nevrodegenerativ forstyrrelse, en nyresykdom, en reproduksjonsforstyrrelse, en sykdom eller forstyrrelse som rammer øyet og/eller linsen, en tilstand som påvirker indre øre, en inflammatorisk forstyrrelse eller sykdom, en leversykdom, smerte, kreft, angiogenese, angiogeneseavhengige tilstander og/eller en sykdom eller forstyrrelse i mage/tarm-systemet.

Farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan inneholde ett eller flere pyrazolpyridinderivater, i hvilken som helst form som beskrives heri. Sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan videre omfatte én eller flere farmasøytisk akseptable ytterligere ingredienser, så

som alum, stabiliseringsmidler, antimikrobielle midler, buffere, fargestoffer, smakstoffer, adjuvanser og lignende.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan sammen med en vanlig brukt adjuvans, bærer, et fortynningsmiddel eller en eksipiens settes i form av farmasøytiske sammensetninger og enhetsdoseringer derav, og kan i denne form brukes som faste stoffer, så som tabletter eller fylte kapsler, eller væsker så som løsninger, suspensjoner, emulsjoner, eliksirer eller kapsler fylt med dette, alt dette for oral bruk, eller i form av sterile injiserbare løsninger for parenteral (omfattende subkutan) bruk. Slike farmasøytiske sammensetninger og enhetsdoseformer derav kan omfatte ingredienser i konvensjonelle andeler, med eller uten ytterligere aktive forbindelser eller hovedbestanddeler, og slike enhetsdoseformer kan inneholde enhver egnet virksam mengde av den aktive ingrediens som er i samklang med det tenkte daglige doseringsområde som skal brukes. Sammensetninger ifølge oppfinnelsen er fortrinnsvis injiserbare.

Sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan også være flytende formuleringer, omfattende, men ikke begrenset til, vandige eller oljete suspensjoner, løsninger, emulsjoner, siruper og eliksirer. Flytende former som er egnet for oral administrasjon kan omfatte et egnet vandig eller ikke-vandig vehikkel med buffere, suspensjonsmidler og dispergerende midler, fargestoffer, smakstoffer og lignende. Sammensetningene kan også formuleres som et tørt produkt for rekonstituering med vann eller et annet egnet vehikkel før bruk. Slike flytende preparater kan inneholde additiver, omfattende, men ikke begrenset til, suspensjonsmidler, emulgeringsmidler, ikke-vandige vehikler og konserveringsstoffer. Suspensjonsmidler omfatter, men er ikke begrenset til, sorbitolsyrup, metylcellulose, glukose/sukkersyrup, gelatin, hydroksyetylcellulose, karboksymetylcellulose, aluminumstearatgel og hydrogenerte spiselige fetter. Emulgeringsmidler omfatter, men er ikke begrenset til, lecitin, sorbitanmonooleat og akasie. Ikke-vandige vehikler omfatter, men er ikke begrenset til, spiselige oljer, mandelolje, fraksjonert kokosolje, oljete estere, propylenglykol og etylalkohol. Konserveringsstoffer omfatter, men er ikke begrenset til, metyl- eller propyl-p-hydroksybenzoat og sorbinsyre. Ytterligere materialer samt prosesseringsteknikker og lignende beskrives i del 5 av *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 21. utgave, 2005, *University of the Sciences in Philadelphia*, *Lippincott Williams & Wilkins*.

Faste sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan foreligge i form av tabletter eller pastiller formulert på konvensjonell måte. For eksempel kan tabletter og kapsler for oral administrasjon inneholde konvensjonelle eksipienser omfattende, men ikke begrenset til, bindemidler, fyllstoffer, smøremidler, desintegrasjonsmidler og fuktemidler. Bindemidler omfatter, men er ikke begrenset til, sirup, akasie, gelatin, sorbitol, tragakant, mucilago av stivelse og polyvinylpyrrolidon. Fyllstoffer omfatter, men er ikke begrenset til, melkesukker, sukker, mikrokrystallinsk cellulose, maisstivelse, kalsiumfosfat og sorbitol. Smøremidler omfatter, men er ikke begrenset til, magnesiumstearat, stearinsyre, talkum, polyetylen glykol og silika. Desintegrasjonsmidler omfatter, men er ikke begrenset til, potetstivelse og natriumstivelseglykolat. Fuktemidler omfatter, men er ikke begrenset til, natriumlaurylsulfat. Tabletter kan belegges i henhold til metoder som er velkjent innen faget.

Injiserbare sammensetninger er typisk basert på injiserbart sterilt saltvann eller fosfatbufret saltvann eller andre injiserbare bærere som er kjent innen faget.

Sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan også formuleres som suppositorier, som kan inneholde suppositoriebaser omfattende, men ikke begrenset til, kakaosmør eller glycerider. Sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan også formuleres for inhalasjon, som kan være i en form omfattende, men ikke begrenset til, en løsning, suspensjon eller emulsjon som kan administreres som et tørt pulver eller i form av en aerosol ved bruk av en drivgass, så som diklorodifluormetan eller triklordifluormetan. Sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan også formuleres som

transdermale formuleringer omfattende vandige eller ikke-vandige vehikler, omfattende, men ikke begrenset til, kremer, salver, losjoner, pastaer, medisiplastere, kompresser eller membraner.

Sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan også formuleres for parenteral administrasjon, omfattende, men ikke begrenset til, via injeksjon eller kontinuerlig infusjon. Formuleringer for injeksjon kan foreligge i form av suspensjoner, løsninger eller emulsjoner i oljete eller vandige vehikler, og kan inneholde formuleringsmidler omfattende, men ikke begrenset til, suspensjonsmidler, stabiliseringsmidler og dispergeringsmidler. Sammensetningen kan også tilveiebringes i form av et pulver for rekonstituering med et egnet vehikkel, omfattende, men ikke begrenset til, sterilt, pyrogenfritt vann.

Sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan også formuleres som depotpreparat, som kan administreres ved implantasjon eller ved intramuskulær injeksjon. Sammensetningene kan formuleres med egnede polymere eller hydrofobe materialer (så som for eksempel en emulsjon i en akseptabel olje), ionbyttedepotiser eller som tungt oppløselige derivater (for eksempel som tungt oppløselig salt).

Sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan også formuleres som liposompreparat. Liposompreparatet kan omfatte liposomer som penetrerer de aktuelle celler eller *stratum corneum*, og smelter sammen med cellemembranen, hvilket fører til levering av innholdet i liposomen inn i cellen. Andre egnede formuleringer kan benytte seg av niosomer. Niosomer er flytende vesikler som ligner liposomer, med membraner som hovedsakelig består av ikke-ioniske lipider, hvorav enkelte former virksomt kan transportere forbindelser over *stratum corneum*.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også administreres i former med vedvarende frigivning eller fra systemer med vedvarende legemiddellevering. En beskrivelse av representative materialer med vedvarende frigivning finnes også i det innlemmede materiale i *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

Administrasjonsmåter

Sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan administreres på hvilken som helst måte, omfattende, men ikke begrenset til, oralt, parenteralt, sublinguallt, transdermalt, rektalt, transmukosalt, topisk, via inhalasjon, via bukkal eller intranasal administrasjon, eller kombinasjoner derav. Parenteral administrasjon omfatter, men er ikke begrenset til, intravenøs, intra-arteriell, intra-peritoneal, subkutan, intramuskulær, intra-tekal og intra-artikulær. Sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan også administreres i form av et implantat, som tillater en langsom frigivning av sammensetningene, samt en langsom kontrollert intravenøs infusjon. I en foretrukket utførelse administreres pyrazolpyridinderivater ifølge oppfinnelsen intravenøst eller subkutan.

Oppfinnelsen skal illustreres ytterligere ved hjelp av de følgende eksempler, som ikke skal begrense oppfinnelsens ramme på noen måte.

Doseringen som administreres, i enkelt dose eller flere doser, til et individ, vil variere avhengig av et antall faktorer, omfattende farmakokinetiske egenskaper, pasientens tilstander og kjennetegn (kjønn, alder, kroppsvekt, helse, størrelse), symptomenes alvor, samtidige behandlinger, behandlingens hyppighet og den ønskede virkning.

Kombinasjon

I henhold til én utførelse av oppfinnelsen, kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen og farmasøytiske formuleringer derav administreres alene eller i kombinasjon med et ytterligere middel som er nyttig ved behandling av kreft, så som substanser som brukes i konvensjonell kjemoterapi rettet mot faste svulster og for begrensning av etableringen av metastaser, eller

substanser som brukes i hormonterapi eller et annet molekyl som virker ved å trigge programmer celledød, f.eks. et ytterligere middel valgt fra kategorien av legemidler som stanser syntesen av pre-DNA-molkyl-byggeklusser så som metotreksat (Abitrexate®), fluoruracil (Adrucil®), hydroksyurea (Hydrea®) og merkaptopurin (Purinethol®). f.eks. et ytterligere middel valgt fra

5 kategorien av legemidler som direkte skader DNA i cellekjernen så som cisplatin (Platinol®) og antibiotika - daunorubicin (Cerubidine®), doksorubicin (Adriamycin®) og etoposid (VePesid®). f.eks. et ytterligere middel valgt fra kategorien av legemidler som påvirker syntesen eller nedbrytningen av de mitotiske spindler så som Vinblastine (Velban®), Vincristine (Oncovin®) og Pacitaxel (Taxol®).

10 I henhold til en annen utførelse av oppfinnelsen, kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen og farmasøytiske formuleringer derav administreres i kombinasjon med midlene som er rettet mot celleoverflateproteiner så som genoverføring av cytokinreceptorkjede og administrasjon av receptor-rettet cytotoxin.

I henhold til en annen utførelse av oppfinnelsen, kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen og farmasøytiske formuleringer derav administreres i kombinasjon med stråleterapi.

Oppfinnelsen omfatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller en farmasøytisk formulering derav, for anvendelse ved administrasjon, hvor forbindelsen ifølge oppfinnelsen eller den farmasøytiske formulering derav administreres til et individ før, samtidig med eller sekvensielt med andre terapeutiske kurer eller ytterligere midler som er nyttige ved behandling av kreft (f.eks. fler-

20 legemiddel-kurer), i en terapeutisk virksom mengde. Forbindelser ifølge oppfinnelsen eller de farmasøytiske formuleringer derav som administreres samtidig med disse ytterligere midler, kan administreres i samme eller forskjellige sammensetninger, og via samme eller forskjellige administrasjonsruter.

I en annen spesiell utførelse, ser man for seg anvendelse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen ved behandling av kreft, hvor administrasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen typisk utføres under eller etter kjemoterapi, hormonterapi eller stråleterapi.

I en annen spesiell utførelse, ser man for seg anvendelse av forbindelsene og metodene ifølge oppfinnelsen ved behandling av kreft, hvor administrasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen typisk utføres etter en kur med kjemoterapi, hormonterapi eller stråleterapi, på

30 tidspunkter når svulstvevet reagerer på det toksiske angrep ved å indusere angiogenese for å gjenopprette tilførselen av blod og næringsmidler til svulstvevet.

I en annen utførelse administreres forbindelsen ifølge oppfinnelsen etter kirurgi hvor faste svulster er blitt fjernet, for å forebygge metastaser.

Pasienter

35 I én utførelse er pasienter ifølge oppfinnelsen pasienter som lider av en kardiovaskulær forstyrrelse eller sykdom.

I en annen utførelse er pasienter ifølge oppfinnelsen pasienter som lider av en respiratorisk forstyrrelse eller sykdom.

I en annen utførelse er pasienter ifølge oppfinnelsen pasienter som lider av en sykdom eller

40 forstyrrelse som påvirker metabolismen.

I en annen utførelse er pasienter ifølge oppfinnelsen pasienter som lider av en hudforstyrrelse.

I en annen utførelse er pasienter ifølge oppfinnelsen pasienter som lider av en benforstyrrelse.

45 I en annen utførelse er pasienter ifølge oppfinnelsen pasienter som lider av en nevroinflammatorisk forstyrrelse og/eller en nevrodegenerativ forstyrrelse.

I en annen utførelse er pasienter ifølge oppfinnelsen pasienter som lider av en nyresykdom.

I en annen utførelse er pasienter ifølge oppfinnelsen pasienter som lider av en reproduksjonsforstyrrelse.

5 I en annen utførelse er pasienter ifølge oppfinnelsen pasienter som lider av en sykdom eller forstyrrelse som rammer øyet og/eller linsen og/eller en tilstand som påvirker indre øre.

I en annen utførelse er pasienter ifølge oppfinnelsen pasienter som lider av en inflammatorisk forstyrrelse eller sykdom.

I en annen utførelse er pasienter ifølge oppfinnelsen pasienter som lider av en leversykdom.

10 I en annen utførelse er pasienter ifølge oppfinnelsen pasienter som lider av smerte, så som inflammatorisk smerte.

I en annen utførelse er pasienter ifølge oppfinnelsen pasienter som lider av kreft.

I en annen utførelse er pasienter ifølge oppfinnelsen pasienter som lider av angiogenese eller en angiogeneseavhengig tilstand.

15 I en annen utførelse er pasienter ifølge oppfinnelsen pasienter som lider av allergiske forstyrrelser.

I en annen utførelse er pasienter ifølge oppfinnelsen pasienter som lider av traumatismer.

I en annen utførelse er pasienter ifølge oppfinnelsen pasienter som lider av septisk, hemorrahagisk eller anafylaktisk sjokk.

20 I en annen utførelse er pasienter ifølge oppfinnelsen pasienter som lider av en sykdom eller forstyrrelse i mage/tarm-systemet.

Anvendelse ifølge oppfinnelsen

I en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat i henhold til formel (I); samt farmasøytisk akseptable salter derav for bruk som et legemiddel.

25 I en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat med formel (I); samt farmasøytisk akseptable salter derav, for anvendelse som legemiddel.

I en ytterligere utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_1 er H.

30 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_1 er valgt fra valgfritt substituert aryl- C_1 - C_6 -alkyl og valgfritt substituert heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_1 er valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkyl.

35 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_1 er valgfritt substituert acyl.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_1 er valgfritt substituert acyl- C_1 - C_6 -alkyl.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_2 er valgt fra valgfritt substituert aryl og valgfritt substituert heteroaryl.

40 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_2 er valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkyl.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_2 er valgt fra valgfritt substituert aryl- C_1 - C_6 -alkyl og valgfritt substituert heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl.

45 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_3 er valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkyl.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_3 er valgfritt substituert amino.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_3 er valgfritt substituert aminoalkyl.

5 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_3 er valgfritt substituert aminokarbonyl.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_3 er valgfritt substituert acyl.

10 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_3 er valgfritt substituert alkoksy.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_3 er valgfritt substituert alkoksy- C_1 - C_6 -alkyl.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_3 er valgfritt substituert aryl.

15 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_3 er valgfritt substituert heteroaryl.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_3 er valgt fra valgfritt substituert heterocykloalkyl og C_2 - C_6 -cyklolalkyl.

20 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_4 er $-NR^2-C(O)R^1$; hvor R^1 og R^2 har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_4 er $-NR^2-C(O)R^1$; hvor R^1 er valgfritt substituert alkoksy- C_1 - C_6 -alkyl; og R^2 har betydningen angitt i den detaljerte beskrivelsen.

25 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_4 er $-(CHR^3)_m-(CH_2)_n-R^4$; hvor R^3 , R^4 , m og n har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

30 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_4 er $-(CHR^3)_m-(CH_2)_n-R^4$; hvor m er 0; og n , R^3 og R^4 har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_4 er $-(CHR^3)_m-(CH_2)_n-R^4$; hvor n er 1; og m , R^3 og R^4 har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

35 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_4 er $-(CHR^3)_m-(CH_2)_n-R^4$; hvor n er 2; og m , R^3 og R^4 har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_4 er $-(CHR^3)_m-(CH_2)_n-R^4$; hvor n er 3; og m , R^3 og R^4 har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

40 I en ytterligere utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_4 er $-(CHR^3)_m-(CH_2)_n-R^4$; hvor R^4 er H; og m , n og R^3 har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-C(O)R^7$; hvor R^7 har betydningen angitt i den detaljerte beskrivelsen.

45 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-C(O)R^7$; hvor R^7 er et valgfritt substituert heterocykloalkyl.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-C(O)R^7$; hvor R^7 er $-NR^5R^6$; og R^6 og R^7 har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

5 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-C(O)R^7$; hvor R^7 er $-NR^5R^6$; R^5 er H; og R^6 har betydningen angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-C(O)R^7$; hvor R^7 er $-NR^5R^6$; R^6 er valgt fra valgfritt substituert heteroaryl- C_1-C_6 -alkyl og aryl- C_1-C_6 -alkyl; og R^5 har betydningen angitt i den detaljerte beskrivelsen.

10 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-C(O)R^7$; hvor R^7 er $-NR^5R^6$; R^5 er H; og R^6 er valgt fra valgfritt substituert heteroaryl- C_1-C_6 -alkyl og aryl- C_1-C_6 -alkyl.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er -A-B; hvor A og B har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

15 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er -A-B; hvor A er valgfritt substituert aryl; og B har betydningen angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er -A-B; hvor A er valgfritt substituert fenyl; og B har betydningen angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er -A-B; hvor A er valgfritt substituert heteroaryl; og B har betydningen angitt i den detaljerte beskrivelsen.

25 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er -A-B; hvor A er valgfritt substituert pyridin; og B har betydningen angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er -A-B; hvor B er $-NR^{11}R^{12}$; og R^{12} og A har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

30 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er -A-B; hvor B er $-NR^{11}R^{12}$; R^{11} er H; og R^{12} og A har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er -A-B; hvor B er $-NR^{11}R^{12}$; R^{12} er valgfritt substituert acyl; og R^{11} og A har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er -A-B; hvor B er $-NR^{11}R^{12}$; $-NR^{11}R^{12}$ danner sammen et valgfritt substituert heterocykloalkyl; og A har betydningen angitt i den detaljerte beskrivelsen.

40 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er -A-B; hvor B er $-(CH_2)_p-R^{13}$; R^{13} er et valgfritt substituert heterocykloalkyl; og A og p har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er -A-B; hvor B er $-(CH_2)_p-R^{13}$; p er 1; og A og R^{13} har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

45 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er -A-B; hvor B er $-(CH_2)_p-R^{13}$; p er 0; og A og R^{13} har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er -A-B, hvor B er $-OR^{10}$, og R^{10} har betydningen angitt i den detaljerte beskrivelsen.

5 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er -A-B, hvor B er $-OR^{10}$, R^{10} er valgt fra valgfritt substituert aryl og valgfritt substituert heteroaryl; og A har betydningen angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-CHR^8R^9$, hvor R^8 og R^9 har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

10 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-CHR^8R^9$, hvor R^8 er valgfritt substituert aryl; og R^9 har betydningen angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-CHR^8R^9$, hvor R^8 er valgfritt substituert fenyl; og R^9 har betydningen angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-CHR^8R^9$, hvor R^9 er valgfritt substituert heterocykloalkyl; og R^8 har betydningen angitt i den detaljerte beskrivelsen.

20 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-CHR^8R^9$, hvor R^8 er valgfritt substituert fenyl; og R^9 er valgfritt substituert heterocykloalkyl.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-(CH_2)_q-E$, hvor E og q har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

25 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-(CH_2)_q-E$, hvor q er 1; og E har betydningen angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-(CH_2)_q-E$, hvor E er valgfritt substituert C_3-C_8 -cykloalkyl; og q har betydningen angitt i den detaljerte beskrivelsen.

30 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-(CH_2)_q-E$, hvor E er valgfritt substituert C_2-C_6 -alkynyl; og q har betydningen angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-(CH_2)_q-E$, hvor E er $-NR^{14}R^{15}$, og R^{14} , R^{15} og q har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-(CH_2)_q-E$, hvor E er $-NR^{14}R^{15}$, og R^{14} og R^{15} er valgfritt substituert C_1-C_6 -alkyl; og q har betydningen angitt i den detaljerte beskrivelsen.

40 I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-(CH_2)_q-E$, hvor E er $-(CH_2)_r-OR^{15}$, og R^{15} og r har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-(CH_2)_q-E$, hvor E er $-(CH_2)_r-OR^{15}$, hvor R^{15} er valgfritt C_1-C_6 -alkyl; og r har betydningen angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-(CH_2)_q-E$, hvor E er $-(CH_2)_r-OR^{15}$, hvor r er 3; og R^{15} har betydningen angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-(CH_2)_q-E$, hvor E er $-NR^{16}C(O)R^{17}$, og q, R^{16} og R^{17} har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor R^4 er $-(CH_2)_q-E$, hvor E er $-NR^{16}C(O)R^{17}$, hvor og R^{17} er valgfritt substituert alkoksy- C_1-C_6 -alkyl; og q og R^{16} har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen.

I enda en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_5 er H.

I en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av et pyrazolpyridinderivat med formel (I) hvor G_1 , G_2 , G_3 , G_4 og G_5 har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen, samt farmasøytisk akseptable salter derav for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling eller forebygging av en sykdom eller tilstand valgt fra av kardiovaskulære sykdommer, respiratoriske forstyrrelser, forstyrrelser i metabolismen, hudforstyrrelser, benforstyrrelser, nevroinflammatoriske og/eller nevrodegenerative forstyrrelser, nyresykdommer, reproduksjonsforstyrrelser, sykdommer som rammer øyet og/eller linsen og/eller tilstander som rammer det indre øre, inflammatoriske forstyrrelser, leversykdommer, smerter, kreft, allergiske forstyrrelser, traumatisme, septisk, hemorragisk og anafylaktisk sjokk, forstyrrelser i mage/tarm-systemet, angiogenese, angiogeneseavhengige tilstander og andre sykdommer og forstyrrelser forbundet med nikotinamidadenindinukleotidfosfatoksidase (NADPH-oksidasen).

I en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat med formel (I) hvor G_1 , G_2 , G_3 , G_4 og G_5 har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen, samt farmasøytisk akseptable salter og farmasøytisk aktive derivater derav for behandling eller forebygging av en sykdom eller tilstand valgt fra kardiovaskulære sykdommer, respiratoriske forstyrrelser, forstyrrelser i metabolismen, hudforstyrrelser, benforstyrrelser, nevroinflammatoriske og/eller nevrodegenerative forstyrrelser, nyresykdommer, reproduksjonsforstyrrelser, sykdommer som rammer øyet og/eller linsen og/eller tilstander som rammer det indre øre, inflammatoriske forstyrrelser, leversykdommer, smerter, kreft, allergiske forstyrrelser, traumatisme, septisk, hemorragisk og anafylaktisk sjokk, forstyrrelser i mage/tarm-systemet, angiogenese, angiogeneseavhengige tilstander og andre sykdommer og forstyrrelser forbundet med nikotinamidadenindinukleotidfosfatoksidase (NADPH-oksidasen).

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter spesielt slike som er valgt fra den følgende gruppe:

- 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-ylbenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-{4-[(4-metyl-piperazin-1-yl)metyl]benzyl}-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-fenyletyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-5-[2-(3-metoksyfenyl)etyl]-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-5-[2-(4-hydroksyfenyl)etyl]-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-5-(3,5-dimetoksybenzyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;

- 5-((3-etoksypropyl)-4-metyl-2-(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-4,5-dimetyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-fluorfenyl)-4,5-dimetyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 5 • 4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-2-(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 4,5-dimetyl-2-(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3-klorfenyl)-4,5-dimetyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- N-[2-(2-klorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-2-(4-fluorfenoksy)acetamid;
- 10 • 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-5-(4-metoksybenzyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 5-((3-etoksypropyl)-2-(2-fluorfenyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3-klorfenyl)-5-(3-etoksypropyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 15 • 2-((3-klorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-fluorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-fluorfenyl)-4-metyl-5-[(6-morfolin-4-ylpyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 20 • 2-((2-fluorfenyl)-4-metyl-5-[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3-klorfenyl)-4-metyl-5-[(6-morfolin-4-ylpyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 25 • 3-((4,5-dimetyl-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]pyridin-2-yl)benzonitril;
- 2-(2-fluorfenyl)-4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion
- 2-((3-klorfenyl)-4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-5-(3-etoksypropyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-[(6-morfolin-4-ylpyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 30 • 2-((3-klorfenyl)-4-metyl-5-[4-(4-metyl)piperazin-1-yl]-4-oksobutyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3-klorfenyl)-4-metyl-5-[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 35 • 2-[2-(2-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 40 • 4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-2-[1,2,4]triazol[4,3-b]pyridazin-6-yl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 3-[5-(3-etoksypropyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]pyridin-2-yl]-benzonitril;
- 45 • 2-[4-(benzyloksy)fenyl]-4,5-dimetyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-[4-(benzyloksy)fenyl]-4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;

- 2-[4-(benzyloksy)fenyl]-5-(3-etoksypropyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 3-{4-metyl-5-[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-2-yl}benzonitril;
- 5 • 2-((2-klorfenyl)-5-(3-hidroksypropyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-[2-(2-klorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 2-[2-(3-cyanofenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 10 • 2-[2-(3-klorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 2-((2-klorfenyl)-5-(3-etoksypropyl)-4-metyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2,4-dimetyl-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 15 • 2-((2-klorfenyl)-5-[3-(dietylamo)propyl]-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-5-(cykloheksylmetyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3-klorfenyl)-5-(3-hidroksypropyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-[4-(4-metyl piperazin-1-yl)-4-oksobutyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 20 • 2-((2-klorfenyl)-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion
- 2-((3-klorfenyl)-4-metyl-5-(3-morfolin-4-yl-3-fenylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3-klorfenyl)-4-metyl-5-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 25 • 2-((3-klorfenyl)-5-(3,5-dimetoksybenzyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 4,5-dimetyl-2-{5-[4-(4-metyl piperazin-1-yl)sulfonyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-fluorfenyl)-4-metyl-5-(3-morfolin-4-yl-3-fenylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 30 • 2-((2-klor-4-fluorfenyl)-5-(3,5-dimetoksybenzyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2,5-diklorfenyl)-5-(3,5-dimetoksybenzyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 35 • 2-((2,5-diklorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-[2-(benzyloksy)fenyl]-5-(3-etoksypropyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2,5-diklorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 40 • N-{2-[2-(2,5-diklorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]etyl}acetamid;
- 2-((2-klor-4-fluorfenyl)-4-(metoksymetyl)-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 45 • 2-((2-klorfenyl)-5-[2-(dimetylamo)etyl]-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-[4-(benzyloksy)fenyl]-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;

- 2-((3-klorfenyl)-4-metyl-5-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]benzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3,4-diklorfenyl)-4-metyl-5-[4-(4-metyl)piperazin-1-yl]-4-oksobutyl)-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 5 • 5-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-oksoetyl]-2-(2,5-diklorfenyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- N-{3-[5-(3-etoksypropyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]pyridin-2-yl]fenyl}acetamid;
- 10 • 2-benzyl-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3,4-diklorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klor-4-fluorfenyl)-4,5-dimetyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 3-[5-(3,5-dimetoksybenzyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]pyridin-
- 15 2-yl]benzonitril;
- 2-[4-(benzyloksy)fenyl]-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3,4-diklorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 20 • metyl-[2-(2,5-diklorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]acetat;
- N-{3-[2-(2,3-diklorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]fenyl}acetamid;
- 2-((2,3-diklorfenyl)-4-metyl-5-[4-(4-metyl)piperazin-1-yl]-4-oksobutyl)-1H-pyrazol[4,3-c]-
- 25 pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- N-{3-[2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]fenyl}acetamid;
- 5-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-oksoetyl]-2-(3,4-diklorfenyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]-
- pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 30 • 2,4-dimetyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2,4-dimetyl-5-(3-morfolin-4-yl-3-fenylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion; og
- N-{3-[2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]fenyl}acetamid.

35 Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter dessuten spesielt slike som er valgt fra den følgende gruppe:

- 2-((3-klorfenyl)-5-(3-etoksypropyl)-4-(3-metoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2,4-dimetyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl)N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 40 • 2-((3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-[4-(4-metyl)piperazin-1-yl]-4-oksobutyl)-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-
- 45 (2H,5H)-dion;

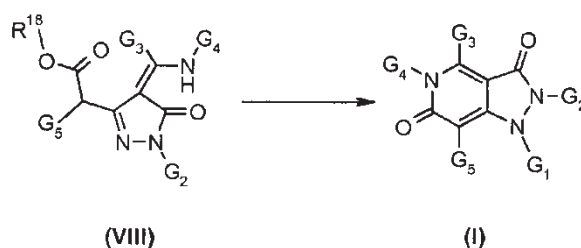
- 5-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-oksoetyl]-2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-[4-(benzylloksy)fenyl]-4-metyl-5-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-oksobutyl]-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 5 • 2-((2,3-diklorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- N-(3-{[2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-5-yl]metyl}fenyl)acetamid;
- 10 • 5-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-oksoetyl]-2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- N-(3-{[2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-5-yl]metyl}fenyl)acetamid;
- 15 • 2-((2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-oksobutyl]-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 3-{4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-2-yl}benzonitril;
- N-{2-[2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]etyl-4-fluorbenzamid};
- 20 • N-{2-[2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]etyl}-4-fluorbenzamid;
- 2-[2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 25 • N-(2-{2-[4-(benzylloksy)fenyl]-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-5-yl}etyl)-4-fluorbenzamid;
- 2-((3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- N-(3-{4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]pyridin-2-yl}fenyl)acetamid;
- 30 • 2-((4-klorfenyl)-4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-[2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 2-[4-butyl-2-(3-klor-4-fluorfenyl)-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 35 • 2-[2-(2,3-diklorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 2-[2,4-bis(3-klorfenyl)-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 40 • 4-((3-klorfenyl)-5-(3-etoksypopyl)-2-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-[4-(3-klorfenyl)-2-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- N-(3-{[4-(3-klorfenyl)-2-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-metyl}fenyl)acetamid;
- 45 • 2,4-bis(3-klorfenyl)-5-(3-hidroksypopyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;

- 4-((3-klorfenyl)-2-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 4-((4-klorfenyl)-2-metyl-5-[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 5 • N-{3-[4-(3-klorfenyl)-5-(3-hidroksypropyl)-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-2-yl]fenyl}acetamid;
- 4-((3-klorfenyl)-2-metyl-5-[3-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-[4-(4-klorfenyl)-2-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 10 • 4-((3-klorfenyl)-2-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 4-((3-klorfenyl)-2-metyl-5-[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 15 • 4-((3-klorfenyl)-2-metyl-5-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)-2-oksoetyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)-2-oksoetyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 4-((4-klorfenyl)-5-(3-etoksypopyl)-2-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 20 • 4-((4-klorfenyl)-2-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- N-(3-{[4-(4-klorfenyl)-2-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-metyl}fenyl)acetamid;
- 4-((4-klorfenyl)-2-metyl-5-[3-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 25 • 4-((4-klorfenyl)-2-metyl-5-[(6-morfolin-4-ylpyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- N-{2-[4-(4-klorfenyl)-2-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-etyl}acetamid;
- 30 • 4-((4-klorfenyl)-5-[3-(dimetyl amino)benzyl]-2-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 4-((4-klorfenyl)-2-metyl-5-[(6-pyrrolidin-1-ylpyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-4-(4-klorfenyl)-5-(3-etoksypopyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 35 • 2-((2-klorfenyl)-4-(4-klorfenyl)-5-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-4-(2-fluorfenyl)-5-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-4-(4-klorfenyl)-5-[3-(dimetyl amino)propyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-4-[3-(dimetyl amino)fenyl]-5-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 40 • 2-((2-klorfenyl)-5-metyl-4-(3-morfolin-4-ylfenyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-4-[1-(3,4-difluorfenoksy)etyl]-5-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 4-[1-(benzyl oksy)etyl]-2-(2-klorfenyl)-5-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion; og
- 45 • 4-[3-(dimetyl amino)fenyl]-2-(2-metoksyfenyl)-5-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion.

Det beskrives et mellomprodukt med formel (VIII), som er valgt fra gruppen bestående av:

- metyl-[(4E)-1-(2-klorfenyl)-4-(1-{[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]amino}etyliden)-5-okso-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]acetat; og
- metyl-[(4E)-1-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-(2-metoksy-1-{[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]amino}-etyliden)-5-okso-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]acetat.

I en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I), omfattende trinnet å cyclisere en forbindelse med formel (VIII) i nærvær av en base:



hvor G_1 er H; G_2 , G_3 , G_4 og G_5 har betydningene angitt i den detaljerte beskrivelsen; og R^{18} er et C_1 - C_6 -alkyl så som metyl, etyl, propyl, isopropyl eller butyl.

I en spesiell utførelse ser man for seg anvendelse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen ved behandling av kreftvev i en pasient med en svulst, fast svulst, en metastase, kreft, et melanom, hudkreft, brystkreft, hemangiom eller angiofibrom og lignende kreft, og hvor angiogenesen som skal hemmes, er svulstvevangiogenese hvor det finner sted neovaskularisering av kreftvev. Faste svulstvev som kan behandles med de foreliggende forbindelser og metoder, omfatter typisk, men er ikke begrenset til, svulster i huden, melanom, lunge-, bukspyttkjertel-, bryst-, tykktarm-, laryngal-, ovarie-, prostata-, kolorektal-, hode-, nakke-, testikkel-, lymfe-, marg-, ben-, sarkoma-, renal-, svettkjertel- og lignende vev. Ytterligere eksempler på kreftarter som kan behandles, er glioblastomaer.

I en annen spesiell utførelse ser man for seg anvendelse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen ved behandling av et betent vev, og angiogenesen som skal hemmes, er angiogenese i betent vev, hvor det finner sted neovaskularisering av betent vev. I dette tilfellet ser man for seg at forbindelsene og metodene ifølge oppfinnelsen vil hemme angiogenese i artrittisk vev, så som i en pasient med kronisk artikulær rheumatisme, i immunt eller ikke-immunt betent vev, i psoriatisk vev og lignende.

I utførelser ser man ifølge oppfinnelsen for seg en forbindelse med formel (I) for anvendelse ved hemming av angiogenese i et vev. Omfanget av angiogenese i et vev, og derfor omfanget av hemming som oppnås med foreliggende metoder, kan bedømmes ved bruk av diverse metoder, slik som dem som beskrives heri.

I en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning som inneholder minst ett derivativt pyrazolpyridin i henhold til formel (I) og en farmasøytisk akseptabel bærer, et fortynningsmiddel eller en eksipiens for det.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er blitt benevnt i henhold til IUPAC-standarder som brukes i programmet ACD/Name (produktversjon 10.01).

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse innbefatter en forbindelse med den generelle formel (I), dens tautomerer, dens geometriske isomerer, dens optisk aktive former som enantiomerer, diastereomerer og deres racematformer, samt farmasøytisk akseptable salter derav.

Derivatene som eksemplifiseres i foreliggende oppfinnelse kan fremstilles utgående fra lett tilgjengelige utgangsstoffer ved bruk av de følgende generelle metoder og prosedyrer. Man vil forstå at hvor det angis typiske eller foretrukne eksperimentelle betingelser (dvs. reaksjonstemperaturer, varighet, antall mol av reagensmidlene, løsemidler osv.), kan det også brukes andre eksperimentelle betingelser, hvis intet annet er nevnt. De optimale reaksjonsbetingelser kan variere avhengig av de bestemte reagensmidler eller løsemidler som brukes, men slike betingelser kan bestemmes av fagmannen ved bruk av rutinemessige optimeringsprosedyrer.

Foreliggende oppfinnelses ramme skal ikke begrenses av de bestemte utførelsene som beskrives heri, som er tenkt som enkeltillustrasjoner av individuelle trekk av oppfinnelsen.

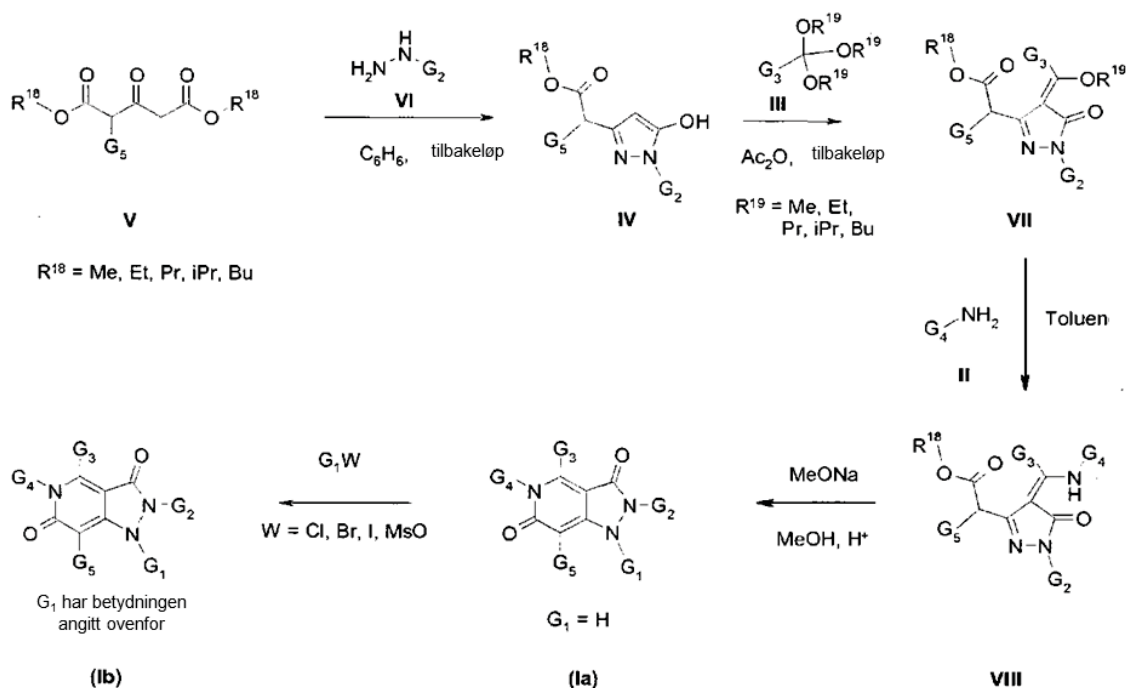
Når oppfinnelsen nå er blitt beskrevet, presenteres de følgende eksempler med illustrasjonshensikt, og skal ikke være begrensende.

Syntese av forbindelser ifølge oppfinnelsen:

De nye derivater med formel (I) kan fremstilles fra lett tilgjengelige utgangsstoffer ved bruk av de følgende generelle metoder og prosedyrer. Det vil forstås at når det angis typiske eller foretrukne eksperimentelle betingelser (dvs. reaksjonstemperaturer, varighet, antall mol av reagensmidlene, løsemidler osv.), kan det også brukes andre eksperimentelle betingelser, hvis intet annet er nevnt. De optimale reaksjonsbetingelser kan variere avhengig av de bestemte reagensmidler eller løsemidler som brukes, men slike betingelser kan bestemmes av fagmannen ved bruk av rutinemessige optimeringsprosedyrer.

Den generelle syntetiske fremgangsmåte for å oppnå forbindelser med formel (I) avbildes på det følgende skjema 1.

Skjema 1



Pyrazolopyridinderivater med formel (I), hvor substituentene G_1 , G_2 , G_3 , G_4 og G_5 har de ovenfor angitte betydninger, kan fremstilles i fire til fem kjemiske trinn, fra skreddersydde eller

handelstilgjengelige substituerte hydrazinderivater med formel (VI), acetondikarboksylatderivater med formel (V), primære aminderivater med formel (II) og trialkylortoesterderivater med formel (III), ved å følge synteseprotokollen vist på skjema 1 ovenfor. I en mer spesiell metode, omsettes et hydrazinderivat med formel (VI) hvor G_2 er definert som ovenfor, med et

5 acetondikarboksylatderivat med formel (V) hvor G_5 og R^{18} er definert som ovenfor, i nøytrale tilbakeløpsbetingelser i et egnet løsemiddel så som benzen, toluen eller andre ikke-reaktive løsemidler over et tidsrom som avhenger av den iboende reaktivitet av forbindelsene med formel (VI), for å gi de tilsvarende 4-substituerte 2-hydroksylpyrazolderivater med formel (IV).

Mellomproduktforbindelsene med formel (IV) omsettes videre med trialkylortoesterderivater med formel (III) hvor G_3 og R^{19} er definert som ovenfor, for å muliggjøre dannelse av et mellomprodukt med formel (VII) i nærvær av eddiksyre og under tilbakeløpsbetingelser.

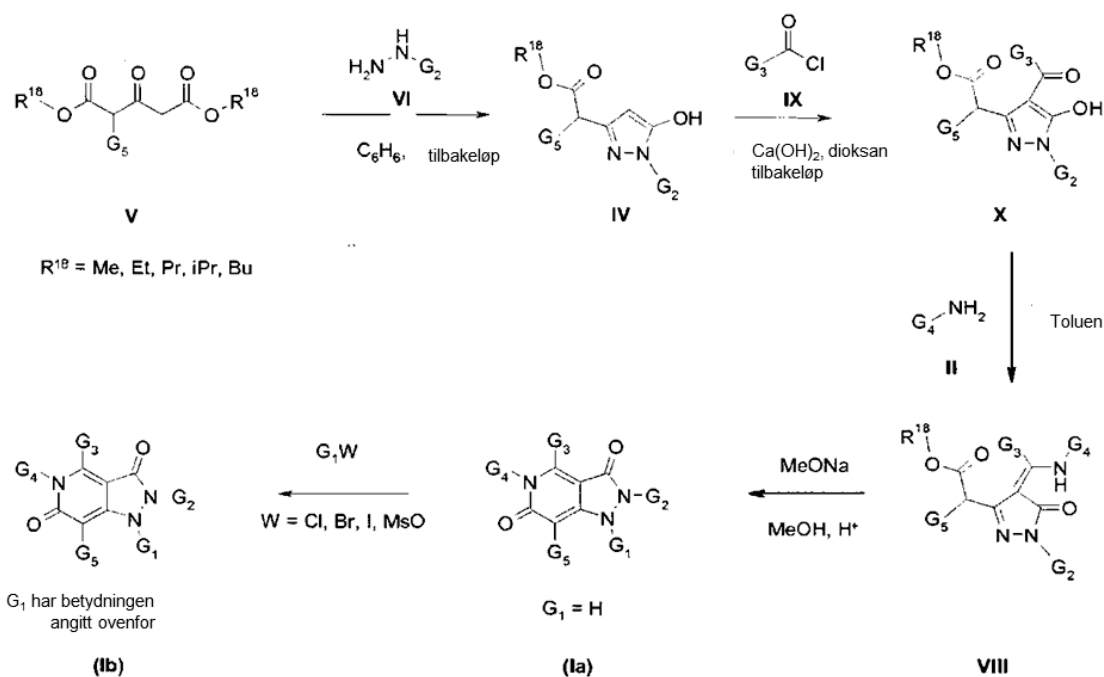
Mellomproduktforbindelser med formel (VII) behandles videre med primære aminderivater med formel (II) hvor G_4 er som definert ovenfor, i løsemidler så som toluen eller benzen under tilbakeløpsbetingelser, for å erholde mellomproduktforbindelsene med formel (VIII).

15 Pyrazolderivatene med formel (Ia), dvs. med formel (I) hvor G_1 er H, isoleres etter cyclisering av mellomproduktforbindelser med formel (VIII), fortrinnsvis i protiske løsemidler i nærvær av en base så som natriummetanolat, natriumisopropanolat eller lignende, ved bruk av standard tilbakeløpsbetingelser som er velkjent for fagmannen slik som det vises på skjema 1.

Denne omsetningen kan utføres i løsemidler så som metanol, etanol, isopropanol eller 20 andre ikke-reaktive løsemidler ved romtemperatur i et tidsrom som avhenger av den iboende reaktivitet av forbindelser med formel (VIII), men vanligvis kreves tradisjonell termisk oppvarming eller mikrobølgetekniker, ved bruk av standardbetingelser som er velkjent for personer med kunnskaper innen faget, slik som det fremgår fra skjema 1 ovenfor. I et påfølgende trinn behandles pyrazolpyridinderivatene med formel (Ia) med et alkyleringsmiddel så som

25 alkylklorider, -bromider, -jodider eller -mesylater, hvor G_1 er definert som ovenfor, i nærvær av en egnet base, f.eks. trietylamin, natriumhydrid eller kaliumkarbonat som en base i et egnet løsemiddel, f.eks. N,N-dimetylformamid eller tetrahydrofuran, ved bruk av en tradisjonell termisk metode eller ved bruk av mikrobølgeteknologi. Alternativt behandles pyrazolpyridinderivatene med formel (Ia) med anhydrider, acylklorider eller karboksylsyre i nærvær av et koblingsmiddel, hvor 30 G_1 er definert som ovenfor, i nærvær av en egnet base, f.eks. trietylamin, natriumacetat i et egnet løsemiddel, f.eks. N,N-dimetylformamid eller tetrahydrofuran, diklormetan, ved bruk av en tradisjonell termisk metode eller ved bruk av mikrobølgeteknologi. Etter denne prosess isoleres pyrazolpyridinderivatene med formel (Ib), ved bruk av standardbetingelser som er velkjent for fagmannen slik som det vises på skjema 1.

Skjema 2



Pyrazolpyridinderivater med formel (I), hvor substituentene G_1 , G_2 , G_3 , G_4 og G_5 har de ovenfor angitte betydninger, kan fremstilles i fire til fem kjemiske trinn, fra skreddersyde eller handelstilgjengelige substituerte hydrazinderivater med formel (VI), acetondikarboksylatderivater med formel (V), primære aminderivater med formel (II) og acylkloridderivater med formel (IX), ved å følge synteseprotokollen vist på skjema 2 ovenfor. I en mer spesiell metode, omsettes et hydrazinderivat med formel (VI) hvor G_2 er definert som ovenfor, med et acetondikarboksylatderivat med formel (V) hvor G_5 og R^{18} er definert som ovenfor, i nøytrale tilbakeførsbetingelser i et egnet løsemiddel så som benzen, toluen eller andre ikke-reaktive løsemidler, over et tidsrom som avhenger av den iboende reaktivitet av forbindelser med formel (VI), for å gi de tilsvarende 4-substituerte 2-hydroksylpyrazolderivater med formel (IV). Mellomproduktforbindelsene med formel (IV) omsettes videre med acylkloridderivater med formel (IX) hvor G_3 er definert som ovenfor, for å tillate dannelse av et mellomprodukt med formel (X) i nærvær av kalsiumhydroksid og under tilbakeførsbetingelser. Mellomproduktforbindelser med formel (X) behandles videre med primære aminderivater med formel (II) hvor G_4 er definert som ovenfor, i løsemidler så som toluen eller benzen under tilbakeførsbetingelser, for å erholde mellomproduktforbindelsene med formel (VIII). Pyrazolderivatene med formel (Ia), dvs. med formel (I) hvor G_1 er H, isoleres etter cyclisering av mellomproduktforbindelser med formel (VIII), fortrinnsvis i protiske løsemidler i nærvær av en base så som natriummetanolat, natriumisopropanolat eller lignende, ved bruk av standard tilbakeførsbetingelser som er velkjent for fagmannen slik som det vises på skjema 2.

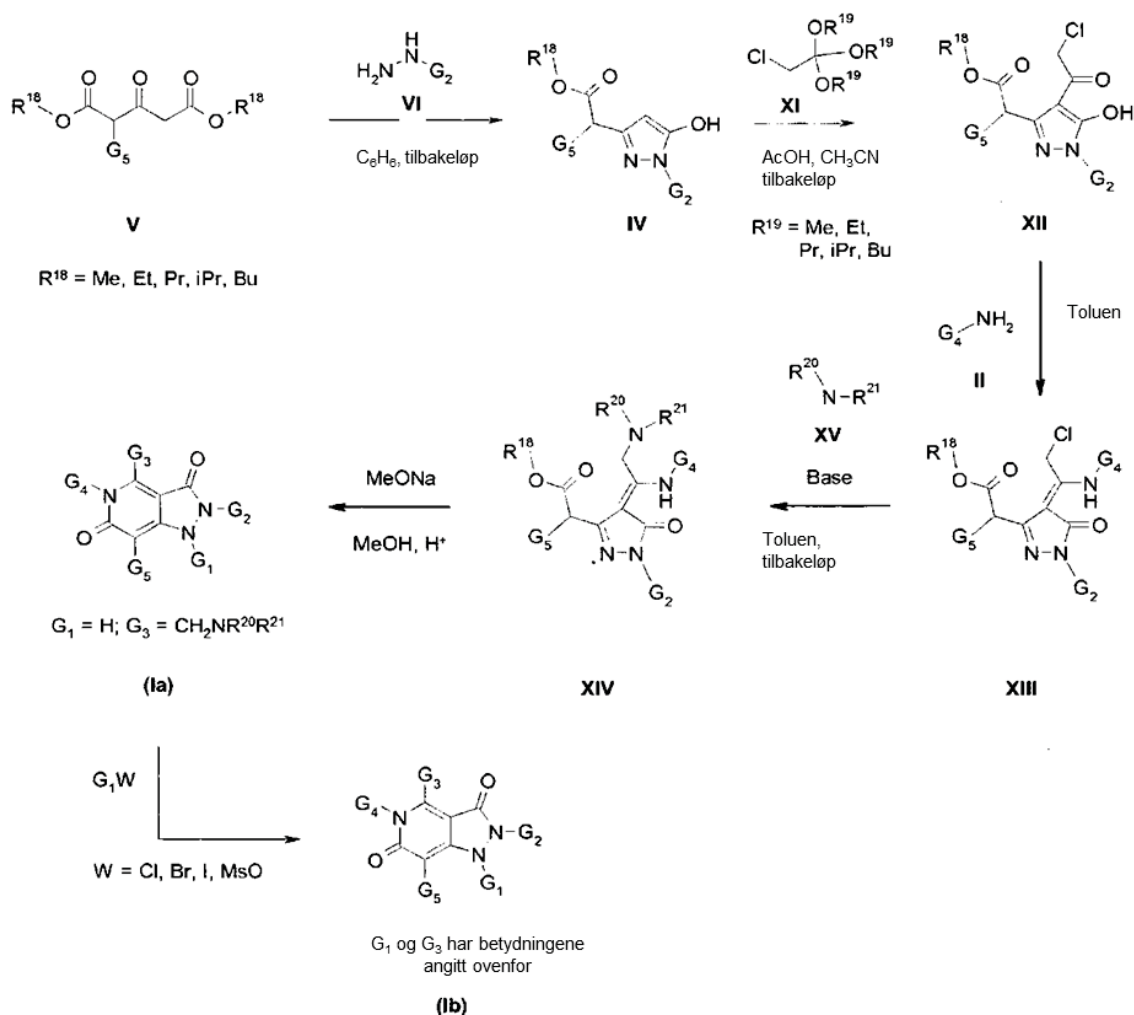
Denne omsetningen kan utføres i løsemidler så som metanol, etanol, isopropanol eller andre ikke-reaktive løsemidler ved romtemperatur, over et tidsrom som avhenger av den iboende reaktivitet av forbindelsene med formel (VIII), men krever vanligvis tradisjonell termisk oppvarming eller mikrobølgetekniker, ved bruk av standardbetingelser som er velkjent for personer med kunnskaper innen faget, slik som det vises på skjema 2 ovenfor. I et påfølgende trinn, behandles pyrazolpyridinderivatene med formel (Ia) med et alkyleringsmiddel så som alkylklorider, -bromider, -jodider eller -mesylater, hvor G_1 er definert som ovenfor, i nærvær av en

egnet base, f.eks. trietylamin, natriumhydrid eller kaliumkarbonat som en base i et egnet løsemiddel, f.eks. N,N-dimetylformamid eller tetrahydrofuran, ved bruk av en tradisjonell termisk metode eller ved bruk av mikrobølgeteknologi. Alternativt behandles pyrazolpyridinderivatene med formel (Ia) med anhydrider, acylklorider eller karboksylsyrer i nærvær av et koblingsmiddel, hvor

5 G_1 er definert som ovenfor, i nærvær av en egnet base, f.eks. trietylamin, natriumacetat i et egnet løsemiddel, f.eks. N,N-dimetylformamid eller tetrahydrofuran, diklormetan ved bruk av en tradisjonell termisk metode eller ved bruk av mikrobølgeteknologi. Etter denne prosess isoleres pyrazolpyridinderivatene med formel (Ib), ved bruk av standardbetingelser som er velkjent for fagmannen slik som det vises på skjema 2.

10

Skjema 3



Pyrazolpyridinderivatene med formel (I), hvor substituentene G_1 , G_2 , G_3 , G_4 og G_5 har de ovenfor angitte betydninger, kan fremstilles i fem til seks kjemiske trinn, fra skreddersydde eller handelstilgjengelige substituerte hydrazinderivatene med formel (VI), acetondikarboksylatderivater med formel (V), primære aminderivatene med formel (II), trialkylortoesterderivater med formel (XI) og sekundære aminderivatene med formel (XV), ved å følge synteseprotokollen vist på skjema 3

15 ovenfor. I en mer spesiell metode, omsettes et hydrazinderivat med formel (VI) hvor G_2 er definert som ovenfor, med et acetondikarboksylatderivat med formel (V) hvor G_5 og R^{18} er definert som ovenfor, i nøytrale tilbakeløpsbetingelser i et egnet løsemiddel så som benzen, toluen eller andre ikke-reaktive løsemidler over et tidsrom som avhenger av den iboende reaktivitet av forbindelsene

20

med formel (VI), for å gi de tilsvarende 4-substituerte 2-hydroksylpyrazolderivater med formel (IV). Mellomproduktforbindelsene med formel (IV) omsettes videre med et trialkylortoesterderivat med formel (XI) hvor R^{19} er definert som ovenfor, for å tillate dannelsen av et mellomprodukt med formel (XII) i nærvær av eddiksyre og under tilbakeløpsbetingelser. Mellomproduktforbindelser med formel (XII) behandles videre med primære aminderivater med formel (II) hvor G_4 er definert som ovenfor, i løsemidler så som toluen eller benzen ved romtemperatur, for å erholde mellomproduktforbindelsene med formel (XIII). Mellomproduktforbindelser med formel (XIII) behandles videre med sekundære aminderivater med formel (XV) hvor G_3 er definert som ovenfor, i løsemidler så som toluen eller benzen ved romtemperatur, for å erholde mellomproduktforbindelsene med formel (XIV). Pyrazolderivatene med formel (Ia), dvs. med formel (I) hvor G_1 er H, isoleres etter cyclisering av mellomproduktforbindelser med formel (XIV), fortrinnsvis i protiske løsemidler i nærvær av en base så som natriummetanolat, natriumisopropanolat eller lignende, ved bruk av standard tilbakeløpsbetingelser som er velkjent for fagmannen slik som det vises på skjema 3.

Denne omsetningen kan utføres i løsemidler så som metanol, etanol, isopropanol eller andre ikke-reaktive løsemidler ved romtemperatur over et tidsrom som avhenger av den iboende reaktivitet av forbindelser med formel (XIV), men krever vanligvis tradisjonell termisk oppvarming eller mikrobølgeteknologi, ved bruk av standardbetingelser som er velkjent for fagmannen slik som det vises på skjema 3 ovenfor. I et påfølgende trinn, behandles pyrazolpyridinderivatene med formel (Ia) med et alkyleringsmiddel så som alkylklorider, -bromider, -jodider eller -mesylater, hvor G_1 er definert som ovenfor, i nærvær av en egnet base, f.eks. trietylamin, natriumhydrid eller kaliumkarbonat som en base i et egnet løsemiddel, f.eks. N,N-dimetylformamid eller tetrahydrofuran, ved bruk av en tradisjonell termisk metode eller ved bruk av mikrobølgeteknologi. Alternativt behandles pyrazolpyridinderivatene med formel (Ia) med anhydrider, acylklorider eller karboksylsyrer i nærvær av et koblingsmiddel, hvor G_1 er definert som ovenfor, i nærvær av en egnet base, f.eks. trietylamin, natriumacetat i et egnet løsemiddel, f.eks. N,N-dimetylformamid eller tetrahydrofuran, diklormetan ved bruk av en tradisjonell termisk metode eller ved bruk av mikrobølgeteknologi. Etter denne prosess isoleres pyrazolpyridinderivatene med formel (Ib), ved bruk av standardbetingelser som er velkjent for fagmannen slik som det vises på skjema 3.

De følgende forkortelser viser spesielt til de følgende definisjoner:

Å (Ångström), **Ac₂O** (eddiksyreanhydrid), **ekv.** (ekivalent), **min** (minutt), **h** (time), **g** (gram), **MHz** (Megahertz), **mL** (milliliter), **mm** (millimeter), **mmol** (millimol), **mM** (millimolar), **ng** (nanogram), **nm** (nanometer), **rt** (romtemperatur), **BLM** (Bleomycin), **BSA** (bovint serumalbumin), **DCF** (2,7-diklordihydrofluorescein), **DCM** (diklormetan), **DIPEA** (diisopropyletylamin), **DMSO** (dimetylsulfoksid), **DMF** (N,N-dimetylformamid), **DAPI** (4,6-diamidino-2-fenylindol), **DPI** (difenylijodnium), **cHeks** (cykloheksan), **EDTA** (etylendiamintetraeddiksyre), **EGF** (epidermal vekstfaktor), **EtOAc** (etylacetat), **FC** (flashkromatografi på silikagel), **HBSS** (Hank's bufrede saltløsning), **HPLC** (høytrykkes væskechromatografi), **H₂DCF-DA** (2',7'-diklordihydrofluoresceindiacetat), **MEM** (2-metoksyetoksymetyl), **MS** (massespektrometri), **NADPH** (nikotinamidadenindinukleotiddifosfat redusert form), **NBT** (nitroblått tetrazolium), **NMR** (kjernemagnetisk resonans), **PBS** (fosfatbufret saltvann), **PetEther** (petroleumeter), **TEA** (trietylamin), **TFA** (trifluoreddiksyre), **TGF-β** (tumorvekstfaktor beta), **THF** (tetrahydrofuran), **tBuOK** (kalium-tert-butoksid), **ROS** (reaktiv oksygenforbindelse), **SOD** (superoksiddismutase), **SPA** (scintillasjonsproksimitetsassay), **TLC** (tynnsljiktchromatografi), **UV** (ultraviolett).

Hvis det ovennevnte sett av generelle syntetiske metoder ikke kan anvendes for å gi forbindelser med formel (I) og/eller nødvendige mellomprodukter for syntese av forbindelser med

formel (I), bør en bruke egnede fremstillingsmetoder som er kjent for fagmannen. Generelt vil syntesebanen for hvilken som helst enkelte forbindelse med formel (I) avhenge av de bestemte substituenten på hvert molekyl og om de nødvendige mellomprodukter er lett tilgjengelige; slike faktorer kan igjen forstås av en fagmann. For alle beskyttelses- og avbeskyttelsesmetoder, jfr. Philip J. Kocienski, i *"Protecting Groups"*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005, og Theodora W. Greene og Peter G. M. Wuts i *"Protective Groups in Organic Synthesis"*, Wiley Interscience, 4. utgave 2006.

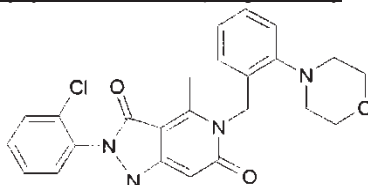
Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan isoleres i forbindelse med løsningsmiddel-molekyler ved krystallisasjon fra inndamping av et egnet løsningsmiddel. De farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelsene med formel (I) som inneholder et basisk senter, kan fremstilles på konvensjonell måte. For eksempel kan en løsning av den frie base behandles med en egnet syre, enten i ren form eller i en egnet løsning, og det dannede salt kan isoleres enten ved filtrering eller ved inndamping av reaksjonsløsningsmidlet under vakuum. Farmasøytisk akseptable baseaddisjonssalter kan erholdes på analog måte ved å behandle en løsning av en forbindelse med formel (I) med en egnet base. Begge type salter kan dannes eller omvandles til hverandre ved bruk av ionbytteharpiksteknikker.

I det følgende skal foreliggende oppfinnelse illustreres ved hjelp av noen eksempler, som ikke skal anses å begrense rammen for oppfinnelsen.

HPLC-, NMR- og MS-data som angis i det følgende, erholdes som følger: HPLC: kolonne Waters Symmetry C8 50 x 4,6 mm, betingelser: MeCN/H₂O, 5 til 100% (8 min), max plot 230-400 nm; massespektra: PE-SCIEX API 150 EX (APCI og ESI), LC/MS-spektra: Waters ZMD (ES); ¹H-NMR: Bruker DPX-300MHz.

De preparative HPLC-rensinger utføres med HPLC Waters Prep LC 4000 System utstyrt med kolonner Prep Nova-Pak[®]HR C186 µm 60Å, 40x30 mm (opptil 100 mg) eller med XTerra[®] Prep MS C8, 10 µm, 50x300 mm (opptil 1g). All rensing utføres med en gradient av MeCN/H₂O 0,09% TFA; UV-påvisning ved 254 nm og 220 nm; flyt 20 mL/min (opptil 50 mg). TLC-analyse utføres på Merck Precoated 60 F₂₅₄-plater. Rensing ved flashkromatografi utføres på en SiO₂-bærer, ved bruk av cykloheksan/EtOAc- eller DCM/MeOH-blandinger som elueringsmiddel.

Eksempel 1: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-ylbenzyl)-1H-pyrazol-[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (1) (forbindelse Ia, skjema 1)



a) metyl-[1-(2-klorfenyl)-5-hydroksy-1H-pyrazol-3-yl]acetat (forbindelse med formel (IV), skjema 1)

Til en suspensjon av 2-klorfenylhydrazin (1,82 g, 10,16 mmol, 1 ekv.) i vannfritt toluen (50 ml) tilsatte man suksessivt diisopropyletylamin (2,1 ml, 12,19 mmol, 1,2 ekv.) og dimetyl-3-oksopentandioat (1,77 g, 10,16 mmol, 1 ekv.). Den dannede blanding ble varmet opp til 130-140°C ved bruk av et Dean-Stark-apparat (noe vått toluen fikk avdestilleres). Etter 2 h var hydrazonmellomproduktet rent dannet. Ytterligere diisopropyletylamin (2,1 ml, 12,19 mmol, 1,2 ekv.) ble deretter tilsatt, og den dannede blanding ble varmet opp til 140°C i 46 h ved bruk av et Dean-Stark-system. Hovedparten av det gjenværende hydrazon kan fjernes ved vasking av den urensede blanding med toluen. Den dannede brune olje ble rensset ved flash-kromatografi over

SiO₂. 1,65 g rent metyl-[1-(2-klorfenyl)-5-hydroksy-1H-pyrazol-3-yl]acetat ble erholdt som et gulaktig fast stoff. Utbytte 61%. MS(ESI⁺): 267,8; MS(ESI⁻): 265,6.

b) metyl-[(4E)-1-(2-klorfenyl)-4-(1-etoksyetyliden)-5-okso-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]-acetat (forbindelse med formel (VII), skjema 1)

Blandingen av det ovenfor erholdte metyl-[1-(2-klorfenyl)-5-hydroksy-1H-pyrazol-3-yl]-acetat (forbindelse med formel (IV), 1,00 g), iseddik (21 µl, 0,1 ekv.) og 1,1,1-trietoksyetan (2,00 ml) ble varmet opp til 60°C i 1h15. Den dannede røde oppløsning ble inndampet *in vacuo* for å gi en rød sirup som ble vasket med cykloheksan og deretter tørket *in vacuo*. Grunnet forbindelsens relative ustabilitet, utførte man ingen ytterligere rensing av metyl-[(4E)-1-(2-klorfenyl)-4-(1-etoksyetyliden)-5-okso-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]acetatet (1,26 g, kvantitativt utbytte). MS(ESI⁺): 336,8; MS(ESI⁻): 334,6.

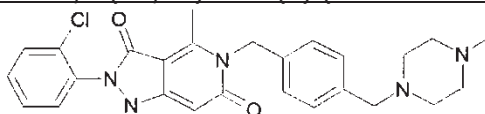
c) metyl-[(4E)-1-(2-klorfenyl)-4-(1-{[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]amino}etyliden)-5-okso-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]acetat (forbindelse med formel (VIII), skjema 1).

Blandingen av det ovenfor erholdte metyl-[(4E)-1-(2-klorfenyl)-4-(1-etoksyetyliden)-5-okso-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]acetat (forbindelse med formel (VII), 1,26 g) og 1-[2-(morfolin-4-ylmetyl)fenyl]metanamin (0,344 mg) ble omrørt ved romtemperatur i toluen (25 mL) i 0,5 h. Løsemidlet ble fjernet *in vacuo*. Det dannede residuum ble løst opp i en minimal mengde CH₂Cl₂ og tilsatt dråpevis til en omrørt oppløsning av 200 mL cykloheksan, hvilket førte til dannelse av en brun felning, som ble avfiltrert. Det ble vist at denne felning var rent metyl-[(4E)-1-(2-klorfenyl)-4-(1-{[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]amino}etyliden)-5-okso-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]acetat (1,59 g). Utbytte 88%. MS(ESI⁺): 497,9; MS(ESI⁻): 495,7.

d) 2-(2-klorfenyl)-4-metyl-1-5-(2-morfolin-4-ylbenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (forbindelse med formel (Ia), skjema 1)

En isopropanoloppløsning av *i*-PrONa, erholdt ved å løse opp natrium (0,082 g, 3,57 mmol, 1 ekv) i *i*-PrOH (75 ml), ble behandlet med metyl-[(4E)-1-(2-klorfenyl)-4-(1-{[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]amino}etyliden)-5-okso-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]acetat (forbindelse med formel (VIII) (1,59 g, 3,2 mmol, 1 ekv.). Reaksjonsblandingen ble tilbakesløyf behandlet i 1 h, deretter avkjølt og nøytralisert til pH 7 ved tilsetning av 0,56 ml av en 20% vandig HCl-oppløsning. 50 ml *i*-PrOH ble fjernet *in vacuo*, og 25 ml H₂O ble tilsatt før kolben ble plassert i kjøleskap over natten. Den dannede hvite felning ble avfiltrert, vasket med vann (2x5 ml) og deretter med cykloheksan, og tørket *in vacuo*. 0,93 g rent produkt, 2-(2-klorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-ylbenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion, ble erholdt. Utbytte 80%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 2,67 (s, 3H), 3,00 (t, *J* 4,1 Hz, 4H), 3,91 (t, *J* 4,1 Hz, 4H), 5,56 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,89 (dd, *J* 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,06 (td, *J* 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,29 (td, *J* 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 2H). MS(ESI⁺): 452,3; MS(ESI⁻): 450,4.

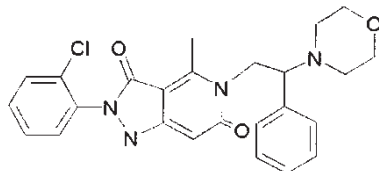
Eksempel 2: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-4-metyl-5-{4-[(4-metyl)piperazin-1-yl]metyl}benzyl}-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (2) (forbindelse Ia, skjema 1)



Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-{4-[(4-metyl)piperazin-1-

yl)metyl]fenyl}metanamin, ble tittelforbindelsen **(2)** isolert som et gulaktig fast stoff i 30% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 479,1; MS(ESI⁻): 477,2.

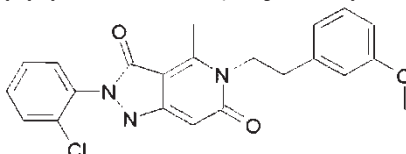
Eksempel 3: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-fenyletyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (3) (forbindelse Ia, skjema 1)



5

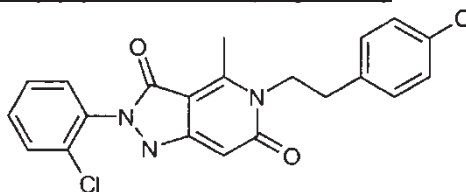
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 2-morfolin-4-yl-2-fenyletanamin, ble tittelforbindelsen **(3)** isolert som et gulaktig fast stoff i 37% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 466,5; MS(ESI⁻): 464,2.

10 Eksempel 4: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-5-[2-(3-metoksyfenyl)etyl]-4-metyl-1H-pyrazol-[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (4) (forbindelse Ia, skjema 1)



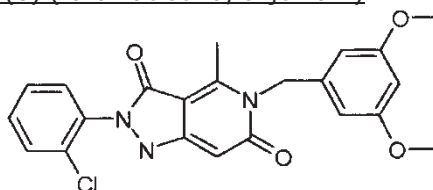
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 2-(3-metoksyfenyl)etanamin, 15 ble tittelforbindelsen **(4)** isolert som et gulaktig fast stoff i 38% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 410,9; MS(ESI⁻): 408,8.

Eksempel 5: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-5-[2-(4-hydroksyfenyl)etyl]-4-metyl-1H-pyrazol-[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (5) (forbindelse Ia, skjema 1)



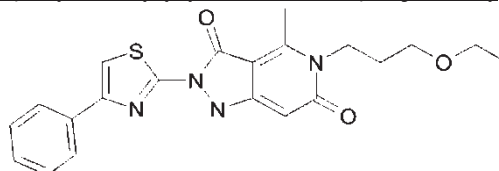
20 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 4-(2-aminoetyl)fenol, ble tittelforbindelsen **(5)** isolert som et gulaktig fast stoff i 39% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 396,5; MS(ESI⁻): 394,8.

25 Eksempel 6: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-5-(3,5-dimetoksybenzyl)-4-metyl-1H-pyrazol-[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)-dion (6) (forbindelse Ia, skjema 1)



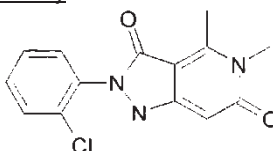
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-(3,5-dimetoksyfenyl)-metanamin, ble tittelforbindelsen **(6)** isolert som et gulaktig fast stoff i 34% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 426,9; MS(ESI⁻): 424,8.

5 Eksempel 7: Dannelse av 5-(3-etoksypropyl)-4-metyl-2-(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (7) (forbindelse Ia, skjema 1)



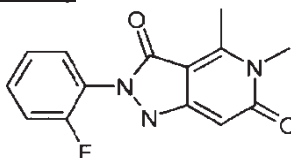
10 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-hydrazino-4-fenyl-1,3-tiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 3-etoksypropan-1-amin, ble tittelforbindelsen **(7)** isolert som et gulaktig fast stoff i 37% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 411,5; MS(ESI⁻): 409,2.

Eksempel 8: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-4,5-dimetyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (8) (forbindelse Ia, skjema 1)



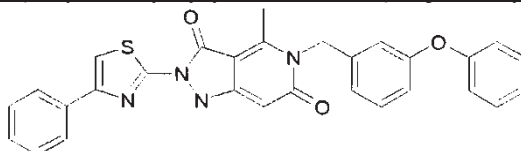
15 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og metylamin, ble tittelforbindelsen **(8)** isolert som et hvitt fast stoff i 34% utbytte (96% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 290,5; MS(ESI⁻): 288,2.

20 Eksempel 9: Dannelse av 2-(2-fluorfenyl)-4,5-dimetyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (9) (forbindelse Ia, skjema 1)



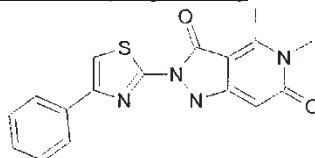
25 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-fluorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og metylamin, ble tittelforbindelsen **(9)** isolert som et gulaktig fast stoff i 41% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 274,8; MS(ESI⁻): 272,6.

Eksempel 10: Dannelse av 4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-2-(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (10) (forbindelse Ia, skjema 1)



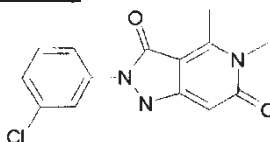
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-hydrazino-4-fenyl-1,3-tiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-(3-fenoksyfenyl)metanamin, ble tittelforbindelsen (**10**) isolert som et gulaktig fast stoff i 49% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 507,7; MS(ESI⁻): 505,6.

5 Eksempel 11: Dannelse av 4,5-dimetyl-2-(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (11) (forbindelse Ia, skjema 1)



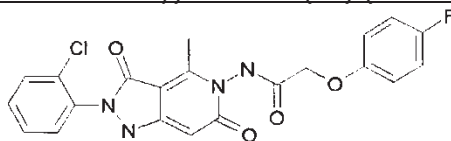
10 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-hydrazino-4-fenyl-1,3-tiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og metylamin, ble tittelforbindelsen (**11**) isolert som et gulaktig fast stoff i 38% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 339,4; MS(ESI⁻): 337,8.

Eksempel 12: Dannelse av 2-(3-klorfenyl)-4,5-dimetyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (12) (forbindelse Ia, skjema 1)



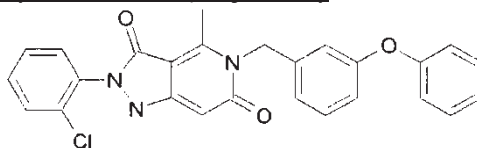
15 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 3-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og metylamin, ble tittel-forbindelsen (**12**) isolert som et hvitt fast stoff i 30% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 290,8; MS(ESI⁻): 288,7.

20 Eksempel 13: Dannelse av N-[2-(2-klorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-2-(4-fluorfenoksy)acetamid (13) (forbindelse Ia, skjema 1)



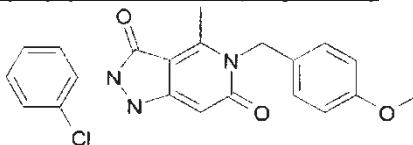
25 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 2-(4-fluorfenoksy)-aceto-hydrazide, ble tittelforbindelsen (**13**) isolert som et gulaktig fast stoff i 32% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 443,8; MS(ESI⁻): 441,7.

Eksempel 14: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (14) (forbindelse Ia, skjema 1)



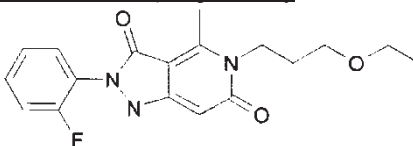
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-(3-fenoksyfenyl)-metanamin, ble tittelforbindelsen (**14**) isolert som et gulaktig fast stoff i 30% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 460,9; MS(ESI⁻): 458,8.

5 Eksempel 15: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-5-(4-metoksybenzyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (15) (forbindelse Ia, skjema 1)



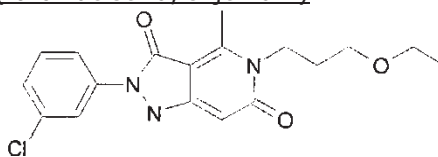
10 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-(4-metoksyfenyl)-metanamin, ble tittelforbindelsen (**15**) isolert som et gulaktig fast stoff i 30% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 396,8; MS(ESI⁻): 394,7.

Eksempel 16: Dannelse av 5-(3-etoksypronyl)-2-(2-fluorfenyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (16) (forbindelse Ia, skjema 1)



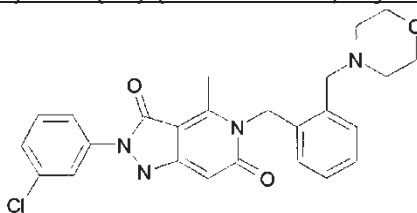
15 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-fluorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 3-etoksypropan-1-amin, ble tittelforbindelsen (**16**) isolert som et hvitt fast stoff i 47% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 346,5; MS(ESI⁻): 344,3.

20 Eksempel 17: Dannelse av 2-(3-klorfenyl)-5-(3-etoksypropyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (17) (forbindelse Ia, skjema 1)



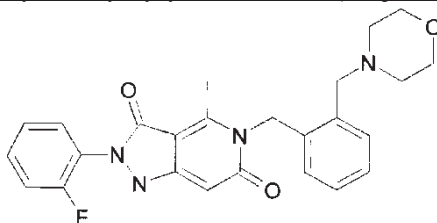
25 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 3-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 3-etoksypropan-1-amin, ble tittelforbindelsen (**17**) isolert som et gulaktig fast stoff i 39% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 362,8; MS(ESI⁻): 360,9.

Eksempel 18: Dannelse av 2-(3-klorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (18) (forbindelse Ia, skjema 1)



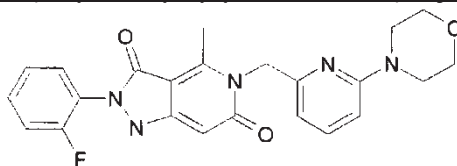
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 3-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-[2-(morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]metanamin, ble tittelforbindelsen (**18**) isolert som et gulaktig fast stoff i 33% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 466,6; MS(ESI⁻): 464,6.

5 Eksempel 19: Dannelse av 2-(2-fluorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (19) (forbindelse Ia, skjema 1)



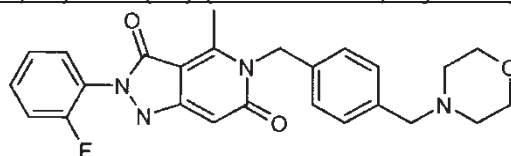
10 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-fluorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-[2-(morfolin-4-ylmetyl)fenyl]-metanamin, ble tittelforbindelsen (**19**) isolert som et gulaktig fast stoff i 33% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 449,5; MS(ESI⁻): 447,7.

Eksempel 20: Dannelse av 2-(2-fluorfenyl)-4-metyl-5-[(6-morfolin-4-ylpyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (20) (forbindelse Ia, skjema 1)



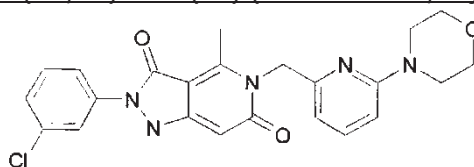
15 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-fluorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-(6-morfolin-4-ylpyridin-2-yl)-metanamin, ble tittelforbindelsen (**20**) isolert som et gulaktig fast stoff i 37% utbytte (95% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 436,5; MS(ESI⁻): 434,6.

20 Eksempel 21: Dannelse av 2-(2-fluorphenyl)-4-metyl-5-[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (21) (forbindelse Ia, skjema 1)



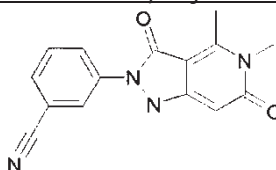
25 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-fluorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-[4-(morfolin-4-ylmetyl)fenyl]-metanamin, ble tittelforbindelsen (**21**) isolert som et gulaktig fast stoff i 28% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 449,6; MS(ESI⁻): 447,5.

Eksempel 22: Dannelse av 2-(3-klorfenyl)-4-metyl-5-[(6-morfolin-4-pyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridinyl-3,6-(2H,5H)-dion (22) (forbindelse Ia, skjema 1)



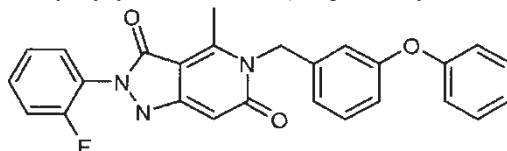
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 3-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-(6-morfolin-4-ylpyridin-2-yl)metanamin, ble tittelforbindelsen (**22**) isolert som et gulaktig fast stoff i 47% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 452,9; MS(ESI⁻): 450,8.

Eksempel 23: Dannelse av 3-(4,5-dimetyl-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]pyridin-2-yl)benzonitril (23) (forbindelse Ia, skjema 1)



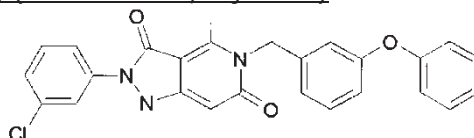
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 3-hydrazinobenzonitril, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og metylamin, ble tittelforbindelsen (**23**) isolert som et gulaktig fast stoff i 54% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 281,4; MS(ESI⁻): 279,2.

Eksempel 24: Dannelse av 2-(2-fluorfenyl)-4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (24) (forbindelse Ia, skjema 1)



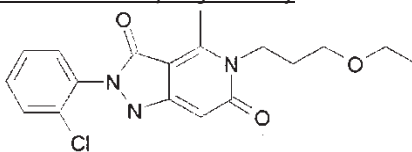
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-fluorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-(3-fenoksyfenyl)metanamin, ble tittelforbindelsen (**24**) isolert som et gulaktig fast stoff i 59% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 442,5; MS(ESI⁻): 440,2.

Eksempel 25: Dannelse av 2-(3-klorfenyl)-4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (25) (forbindelse Ia, skjema 1)



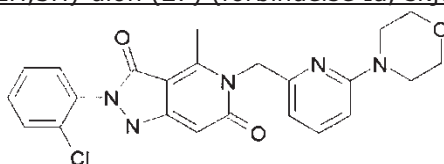
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 3-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-(3-fenoksyfenyl)metanamin, ble tittelforbindelsen (**25**) isolert som et gulaktig fast stoff i 52% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 458,7; MS(ESI⁻): 456,5.

Eksempel 26: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-5-(3-etoksypropyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (26) (forbindelse Ia, skjema 1)



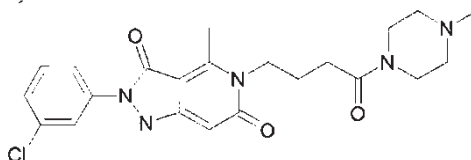
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 3-etoksypropan-1-amin, ble tittelforbindelsen **(26)** isolert som et gulaktig fast stoff i 45% utbytte (96% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 362,4; MS(ESI⁻): 360,4.

Eksempel 27: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-4-metyl-5-[(6-morfolin-4-yl)pyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (27) (forbindelse Ia, skjema 1)



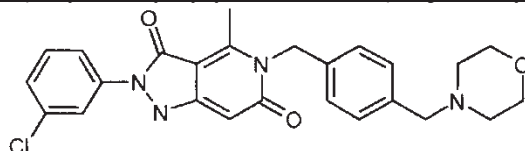
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-(6-morfolin-4-ylpyridin-2-yl)metanamin, ble tittelforbindelsen **(27)** isolert som et gulaktig fast stoff i 40% utbytte (96% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 452,3; MS(ESI⁻): 451,4.

Eksempel 28: Dannelse av 2-(3-klorfenyl)-4-metyl-5-[4-(4-metyl)piperazin-1-yl]-4-oksobutyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (28) (forbindelse Ia, skjema 1)



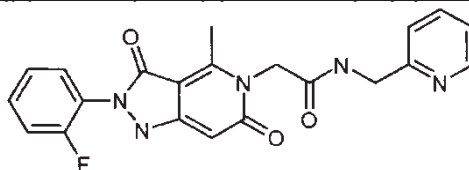
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 3-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 4-(4-metyl)piperazin-1-yl)-4-oksobutan-1-amin, ble tittelforbindelsen **(28)** isolert som et gulaktig fast stoff i 50% utbytte (95% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 444,8; MS(ESI⁻): 441,7.

Eksempel 29: Dannelse av 2-(3-klorfenyl)-4-metyl-5-[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (29) (forbindelse Ia, skjema 1)



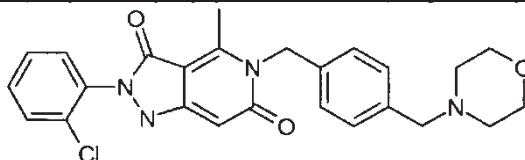
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 3-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-[4-(morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]metanamin, ble tittelforbindelsen **(29)** isolert som et gulaktig fast stoff i 56% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 466,8; MS(ESI⁻): 464,6.

Eksempel 30: Dannelse av 2-[2-(2-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid (30) (forbindelse Ia, skjema 1)



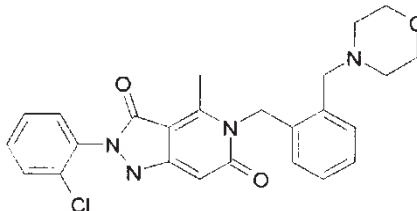
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-fluorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og N-(pyridin-2-ylmetyl)glycinamid, ble tittelforbindelsen **(30)** isolert som et gulaktig fast stoff i 43% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 408,4; MS(ESI⁻): 406,5.

Eksempel 31: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-4-metyl-5-[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (31) (forbindelse Ia, skjema 1)



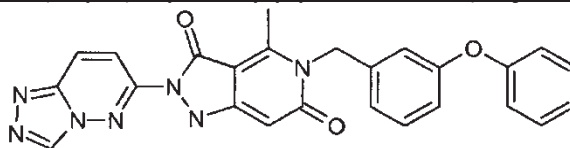
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-[4-(morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]metanamin, ble tittelforbindelsen **(31)** isolert som et gulaktig fast stoff i 23% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 466,0; MS(ESI⁻): 464,1.

Eksempel 32: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (32) (forbindelse Ia, skjema 1)



Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-[2-(morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]metanamin, ble tittelforbindelsen **(32)** isolert som et gulaktig fast stoff i 56% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 465,2; MS(ESI⁻): 463,0.

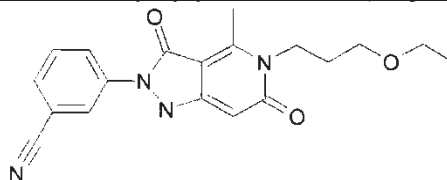
Eksempel 33: Dannelse av 4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-2-[1,2,4]triazol[4,3-b]pyridazin-6-yl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (4) (forbindelse Ia, skjema 1)



Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 6-hydrazino[1,2,4]triazol[4,3-b]pyridazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-(3-

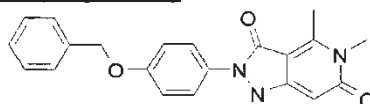
fenoksyfenyl)metanamin, ble tittelforbindelsen (**33**) isolert som et gulaktig fast stoff i 45% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 466,4; MS(ESI⁻): 464,3.

Eksempel 34: Dannelse av 3-[5-(3-etoksypropyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]pyridin-2-yl]benzonitril (34) (forbindelse Ia, skjema 1)



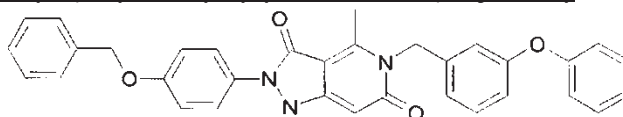
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 3-hydrazinobenzonitril, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 3-etoksypropan-1-amin, ble tittelforbindelsen (**34**) isolert som et gulaktig fast stoff i 37% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 353,4; MS(ESI⁻): 351,2.

Eksempel 35: Dannelse av 2-[4-(benzyloksy)fenyl]-4,5-dimetyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (35) (forbindelse Ia, skjema 1)



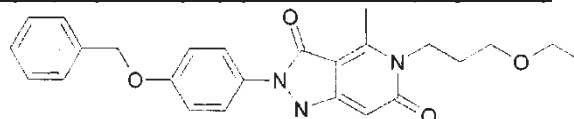
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra [4-(benzyloksy)fenyl]hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og metylamin, ble tittelforbindelsen (**35**) isolert som et gulaktig fast stoff i 32% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 362,4; MS(ESI⁻): 360,3.

Eksempel 36: Dannelse av 2-[4-(benzyloksy)fenyl]-4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (36) (forbindelse Ia, skjema 1)



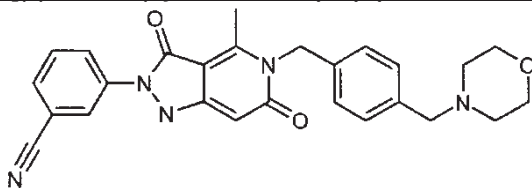
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra [4-(benzyloksy)fenyl]hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-(3-fenoksyfenyl)-metanamin, ble tittelforbindelsen (**36**) isolert som et gulaktig fast stoff i 40% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 530,6; MS(ESI⁻): 528,3.

Eksempel 37: Dannelse av 2-[4-(benzyloksy)fenyl]-5-(3-etoksypropyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (37) (forbindelse Ia, skjema 1)



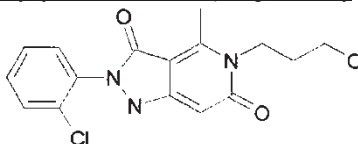
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra [4-(benzyloksy)fenyl]hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 3-etoksypropan-1-amin, ble tittelforbindelsen (**37**) isolert som et gulaktig fast stoff i 34% utbytte (95% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 434,5; MS(ESI⁻): 432,6.

Eksempel 38: Dannelse av 3-{4-metyl-5-[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]pyridin-2-yl]benzonitril (38) (forbindelse Ia, skjema 1)



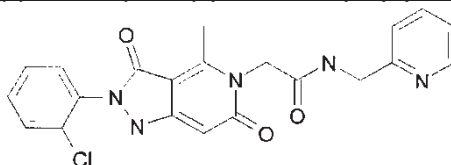
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 3-hydrazinobenzonitril, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-[4-(morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]metanamin, ble tittelforbindelsen **(38)** isolert som et gulaktig fast stoff i 36% utbytte (96% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 456,3; MS(ESI⁻): 454,8.

Eksempel 39: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-5-(3-hydroksypropyl)-4-metyl-1H-pyrazol-[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (39) (forbindelse Ia, skjema 1)



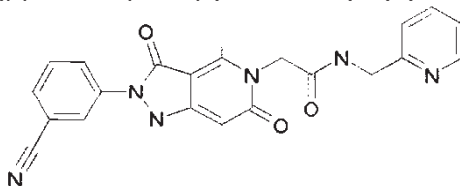
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 3-aminopropan-1-ol, ble tittelforbindelsen **(39)** isolert som et gulaktig fast stoff i 30% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 334,3; MS(ESI⁻): 332,3

Eksempel 40: Dannelse av 2-[2-(2-klorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid (40) (forbindelse Ia, skjema 1)



Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og N-(pyridin-2-ylmetyl)-glycinamid, ble tittelforbindelsen **(40)** isolert som et gulaktig fast stoff i 27% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 424,7; MS(ESI⁻): 422,5.

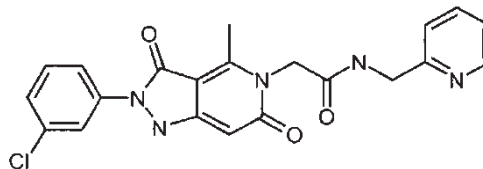
Eksempel 41: Dannelse av 2-[2-(3-cyanofenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid (41) (forbindelse Ia, skjema 1)



Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 3-hydrazinobenzonitril, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og N-(pyridin-2-ylmetyl)-

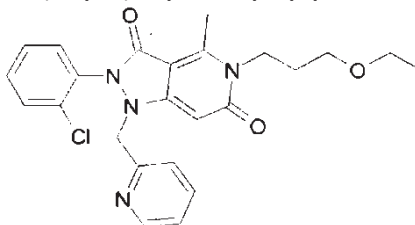
glycinamid, ble tittelforbindelsen (**41**) isolert som et gulaktig fast stoff i 37% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 415,8; MS(ESI⁻): 413,7.

Eksempel 42: Dannelse av 2-[2-(3-klorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid (42) (forbindelse Ia, skjema 1)



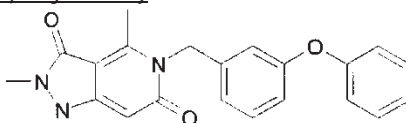
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 3-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og N-(pyridin-2-ylmetyl)-glycinamid, ble tittelforbindelsen (**42**) isolert som et gulaktig fast stoff i 42% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 424,7; MS(ESI⁻): 422,8.

Eksempel 43: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-5-(3-etoksypropyl)-4-metyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (43) (forbindelse Ia, skjema 1)



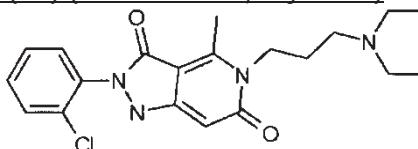
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 3-etoksypropan-1-amin og alkylering med 2-(klormetyl)pyridin (1 ekv.) og det tilsvarende mellomprodukt med formel (Ia) (1 ekv.) i nærvær av trietylamin (1,5 ekv.) i tilbakeløpende THF, ble tittelforbindelsen (43) isolert som et gulaktig fast stoff i 45% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 453,8; MS(ESI⁻): 451,8.

Eksempel 44: Dannelse av 2,4-dimetyl-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (44) (forbindelse Ia, skjema 1)



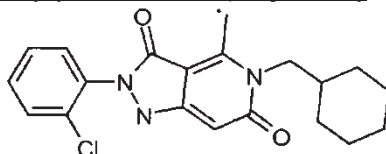
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra metylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-(3-fenoksyfenyl)metanamin, ble tittelforbindelsen (**44**) isolert som et gulaktig fast stoff i 45% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 362,8; MS(ESI⁻): 360,6.

Eksempel 45: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-5-[3-(dietylamino)propyl]-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (45) (forbindelse Ia, skjema 1)



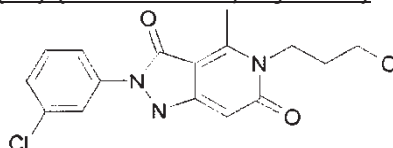
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og N,N-dietylpropan-1,3-diamin, ble tittelforbindelsen **(45)** isolert som et gulaktig fast stoff i 50% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 389,8; MS(ESI⁻): 387,7.

5 Eksempel 46: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-5-(cykloheksylmetyl)-4-metyl-1H-pyrazol-[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (46) (forbindelse Ia, skjema 1)



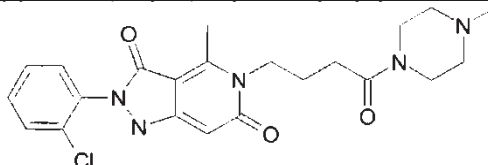
10 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-cykloheksylmetanamin, ble tittelforbindelsen **(46)** isolert som et gulaktig fast stoff i 51% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 372,8; MS(ESI⁻): 370,9.

Eksempel 47: Dannelse av 2-(3-klorfenyl)-5-(3-hydroksypropyl)-4-metyl-1H-pyrazol-[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (47) (forbindelse Ia, skjema 1)



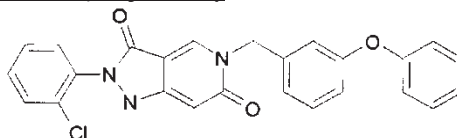
15 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 3-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 3-aminopropan-1-ol, ble tittelforbindelsen **(47)** isolert som et gulaktig fast stoff i 28% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 334,9; MS(ESI⁻): 332,8.

20 Eksempel 48: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-4-metyl-5-[4-(4-metyl piperazin-1-yl)-4-oksobutyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (48) (forbindelse Ia, skjema 1)



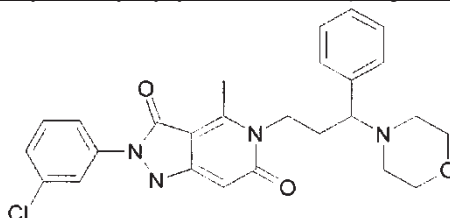
25 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 4-(4-metyl piperazin-1-yl)-4-oksobutan-1-amin, ble tittelforbindelsen **(48)** isolert som et gulaktig fast stoff i 30% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 444,8; MS(ESI⁻): 442,7.

Eksempel 49: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (49) (forbindelse Ia, skjema 1)



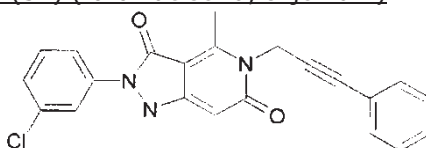
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyntan og 1-(3-fenoksyfenyl)-metanamin, ble tittelforbindelsen (**49**) isolert som et gulaktig fast stoff i 33% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 444,6; MS(ESI⁻): 442,6.

5 Eksempel 50: Dannelse av 2-(3-klorfenyl)-4-metyl-5-(3-morfolin-4-yl-3-fenylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (50) (forbindelse Ia, skjema 1)



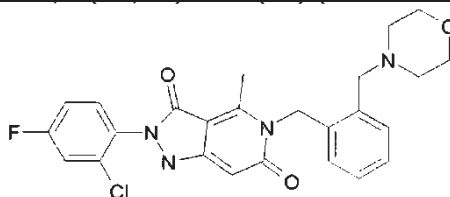
10 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 3-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 3-morfolin-4-yl-3-fenylpropan-1-amin, ble tittelforbindelsen (**50**) isolert som et gulaktig fast stoff i 57% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 480,8; MS(ESI⁻): 478,6.

Eksempel 51: Dannelse av 2-(3-klorfenyl)-4-metyl-5-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (51) (forbindelse Ia, skjema 1)



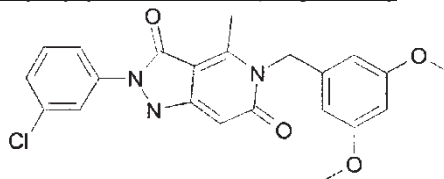
15 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 3-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 3-fenylprop-2-yn-1-amin, ble tittelforbindelsen (**51**) isolert som et gulaktig fast stoff i 24% utbytte (96% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 390,8; MS(ESI⁻): 388,6.

20 Eksempel 52: Dannelse av 2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)-benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (52) (forbindelse Ia, skjema 1)



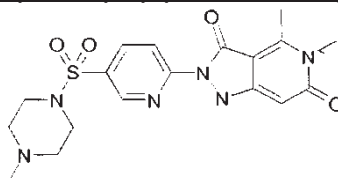
25 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra (2-klor-4-fluorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-[2-(morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]metanamin, ble tittelforbindelsen (**52**) isolert som et gulaktig fast stoff i 23% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 483,8; MS(ESI⁻): 481,9.

Eksempel 53: Dannelse av 2-(3-klorfenyl)-5-(3,5-dimetoksybenzyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (53) (forbindelse Ia, skjema 1)



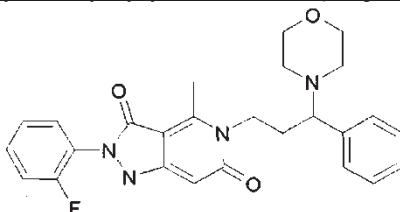
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 3-
 5 klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-(3,5-dimetoksyfenyl)-
 metanamin, ble tittelforbindelsen (**53**) isolert som et gulaktig fast stoff i 41% utbytte (97% renhet
 ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 426,7; MS(ESI⁻): 424,9.

Eksempel 54: Dannelse av 4,5-dimetyl-2-{5-[(4-metyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (54) (forbindelse Ia, skjema 1)



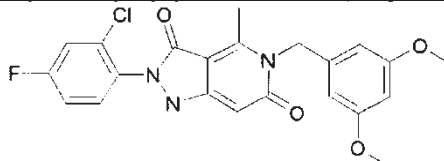
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 1-[(6-
 10 hydrazinopyridin-3-yl)sulfonyl]-4-metyl piperazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan
 og metylamin, ble tittelforbindelsen (**54**) isolert som et gulaktig fast stoff i 43% utbytte (97%
 renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 419,7; MS(ESI⁻): 417,8.

Eksempel 55: Dannelse av 2-(2-fluorfenyl)-4-metyl-5-(3-morfolin-4-yl-3-fenylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (55) (forbindelse Ia, skjema 1)



Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-fluor-
 20 fenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 3-morfolin-4-yl-3-fenylpropan-1-
 amin, ble tittelforbindelsen (**55**) isolert som et gulaktig fast stoff i 34% utbytte (99% renhet ifølge
 HPLC). MS(ESI⁺): 463,6; MS(ESI⁻): 461,5.

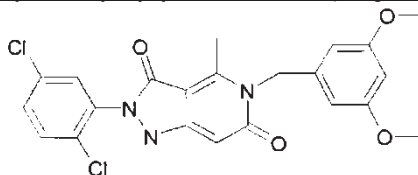
Eksempel 56: Dannelse av 2-(2-klor-4-fluorfenyl)-5-(3,5-dimetoksybenzyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (56) (forbindelse Ia, skjema 1)



Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra (2-klor-4-
 25 fluorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-(3,5-dimetoksyfenyl)-

metanamin, ble tittelforbindelsen (**56**) isolert som et gulaktig fast stoff i 30% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 444,8; MS(ESI^-): 442,9.

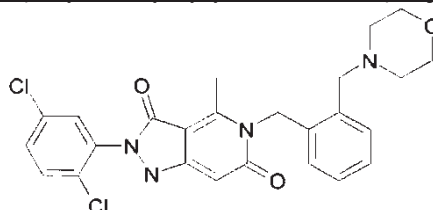
Eksempel 57: Dannelse av 2-(2,5-diklorfenyl)-5-(3,5-dimetoksybenzyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (57) (forbindelse Ia, skjema 1)



5

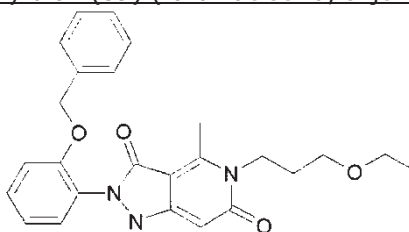
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra (2,5-diklorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-(3,5-dimetoksyfenyl)-metanamin, ble tittelforbindelsen (**57**) isolert som et gulaktig fast stoff i 50% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 461,3; MS(ESI^-): 459,2.

10 Eksempel 58: Dannelse av 2-(2,5-diklorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (58) (forbindelse Ia, skjema 1)



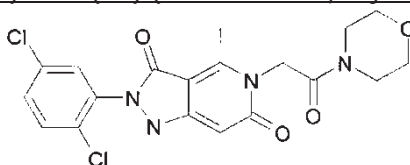
15 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra (2,5-diklorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-[2-(morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]metanamin, ble tittelforbindelsen (**58**) isolert som et gulaktig fast stoff i 33% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 500,1; MS(ESI^-): 498,4.

Eksempel 59: Dannelse av 2-[2-(benzyloksy)fenyl]-5-(3-etoksypropyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (59) (forbindelse Ia, skjema 1)



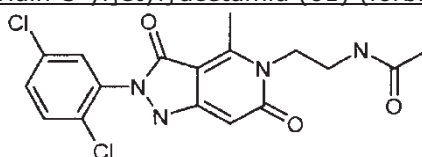
20 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-morfolin-4-yl-2-oksoetanamin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 3-etoksypropan-1-amin, ble tittelforbindelsen (**59**) isolert som et gulaktig fast stoff i 45% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 434,5; MS(ESI^-): 432,4.

Eksempel 60: Dannelse av 2-(2,5-diklorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (60) (forbindelse Ia, skjema 1)



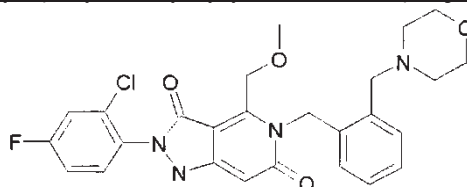
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra (2,5-diklorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 2-morfolin-4-yl-2-oksoetanamin, ble tittelforbindelsen (**60**) isolert som et gulaktig fast stoff i 36% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 438,2; MS(ESI⁻): 436,0.

Eksempel 61: Dannelse av N-{2-[2-(2,5-diklorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]etyl}acetamid (61) (forbindelse Ia, skjema 1)

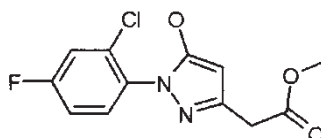


Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra (2,5-diklorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og N-(2-aminoetyl)acetamid, ble tittelforbindelsen (**61**) isolert som et gulaktig fast stoff i 39% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 396,2; MS(ESI⁻): 394,4.

Eksempel 62: 2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-(metoksymetyl)-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (62) (forbindelse Ia, skjema 2)

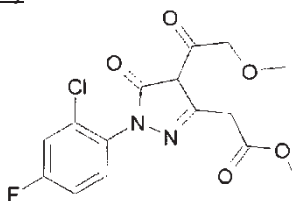


a) metyl-[1-(2-klor-4-fluorfenyl)-5-hydroksy-1H-pyrazol-3-yl]acetat (forbindelse med formel (IV), skjema 2)



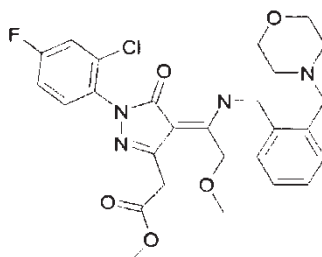
Til en suspensjon av (2-klor-4-fluorfenyl)hydrazin (1,82 g, 1 ekv.) i vannfritt toluen (50 ml) tilsatte man suksessivt diisopropyletylamin (1,2 ekv.) og dimetyl-3-oksopentandioat (1 ekv.). Den dannede blanding ble varmet opp til 130-140°C ved bruk av et Dean-Stark-apparat (noe vått toluen fikk avdestilleres). Etter 2 h, var hydrazonmellomproduktet rent dannet. Ytterligere diisopropyletylamin (1,2 ekv.) ble deretter tilsatt, og den dannede blanding ble varmet opp til 140°C i 46 h ved bruk av et Dean-Stark-system. Hovedparten av det gjenværende hydrazon kan fjernes ved vasking av den urensede blanding med toluen. Den dannede brune olje ble rensed ved flash-kromatografi over SiO₂. 1,85 g rent metyl-[1-(2-klor-4-fluorfenyl)-5-hydroksy-1H-pyrazol-3-yl]acetat ble erholdt som et gulaktig fast stoff. Utbytte 62%. MS(ESI⁺): 285,7; MS(ESI⁻): 283,6.

b) metyl-[1-(2-klor-4-fluorfenyl)-5-hydroksy-4-(metoksyacetyl)-1H-pyrazol-3-yl]acetat
(forbindelse med formel (X), skjema 2)



Blandingen av det ovenfor erholdte metyl-[1-(2-klor-4-fluorfenyl)-5-hydroksy-1H-pyrazol-3-yl]acetat (forbindelse med formel (IV), 0,600 g, 2,11 mmol, 1 ekv.), ble suspendert i dioksan (10 mL) og $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (0,313 g, 4,22 mmol, 2 ekv.) og metoksyacetylklorid (0,229 g, 2,11 mmol, 1 ekv.) under nitrogen, og ble varmet opp til 70°C i 45-60 minutter. Den dannede oppløsning ble inndampet *in vacuo*, og residuet ble fordelt mellom diklormetan (50 ml) og en blanding av saltvann (10 ml) og 2N saltsyre (ml, 2,00 mmol). Diklormetanfasen ble samlet. Den vandige fase ble ekstrahert med mer diklormetan (50 ml) og deretter etylacetat (50 ml). De sammenslåtte organiske faser ble tørket over Na_2SO_4 , og løsemidlet ble inndampet for å gi metyl[1-(2-klor-4-fluorfenyl)-5-hydroksy-4-(metoksyacetyl)-1H-pyrazol-3-yl]acetat som et beige fast stoff (550 mg, 1,55 mmol, 74% utbytte, 92% HPLC), som kan brukes i det følgende trinn uten ytterligere rensing. $\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 357,7; $\text{MS}(\text{ESI}^-)$: 355,8.

c) metyl-[(4E)-1-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-(2-metoksy-1-{[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]amino}etyliden)-5-okso-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]acetat (forbindelse med formel (VIII), skjema 2)

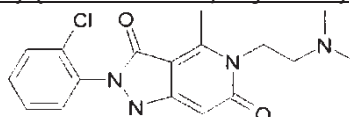


Blandingen av det ovenfor erholdte metyl-[1-(2-klor-4-fluorfenyl)-5-hydroksy-4-(metoksyacetyl)-1H-pyrazol-3-yl]acetat (forbindelse med formel (X), 400mg, 1,12mmol, 1 ekv) og 1-[2-(morfolin-4-ylmetyl)fenyl]metanamin (347 mg, 1,68 mmol, 1,5 ekv.) i acetonitril og eddiksyre (101 mg, 1,68 mmol, 1,5 ekv.) ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i toluen/NMP (10/1) eller acetonitril (3 mL). Reaksjonsblandingen ble varmet opp til 70°C, og reaksjonen ble overvåket ved HPLC. Etter 1 time bestod reaksjonsblandingen hovedsakelig av utgangsstoff, og man tilsatte derfor mer eddiksyre (0,5 ekv.), og deretter ble det etter ytterligere 30 minutter tilsatt enda mer eddiksyre (0,5 ekv.). Etter ytterligere 30 minutter tilsatte man 0,5 ekv. 1-[2-(morfolin-4-ylmetyl)fenyl]metanamin. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 30 minutter og opparbeidet selv om ikke alt utgangsstoffet var blitt brukt opp. Løsemidlet ble inndampet, og residuet ble løst opp i etylacetat (som inneholdt 0,1% trietylamin) og ført gjennom en kiselgelplugg (6 cm diameter, ganger 2 cm) under eluering med 250 ml av samme løsemiddel. Inndamping av løsemidlet gav rent metyl-[(4E)-1-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-(2-metoksy-1-{[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]amino}etyliden)-5-okso-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]acetat (149 m g , kvantitativt utbytte) som ble brukt i det følgende trinn uten ytterligere rensing. $\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 546,3; $\text{MS}(\text{ESI}^-)$: 544,5.

d) 2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-(metoksymetyl)-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol-[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (forbindelse med formel (1a), skjema 2)

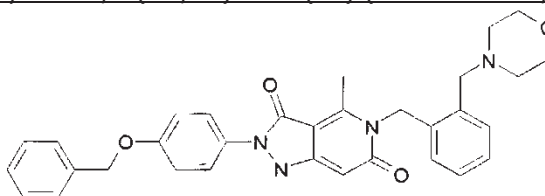
Til metyl-[(4E)-1-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-(2-metoksy-1-{[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-amino}etyliden)-5-okso-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]acetat (forbindelse med formel (VIII) (215 mg, 0,40 mmol, 1 ekv.) oppløst i MeOH (2 ml) tilsatte man en natriummetoksidløsning (0,29 N, 1,36 ml, 0,40 mmol, 1 ekv.) [erholdt ved å løse opp natrium (100 mg) i MeOH (15 ml)]. Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur inntil utgangs-enaminet var forsvunnet (t=20 min). Reaksjonsblandingen ble opparbeidet ved å tilsette 0,1M HCl inntil pH 6, og deretter inndampe under vakuum. Forbindelsen ble renset ved kiselgelkromatografi (2,2 cm diameter ganger 10 cm) under eluering med etylacetat (som inneholdt 0,1% trietylamin), hvilket gav det rene produkt 5-benzyl-2-(2-klorfenyl)-4-(3-metoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H-CH)-dion som et gult fast stoff (56 mg, 92% HPLC, 10% utbytte over to trinn). ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆): 2,33-2,39 (m, 4H); 3,22 (s, 3H); 3,53-3,62 (m, 6H); 4,88 (bs, 1H); 4,77 (bs, 1H); 6,41 (s, 1H); 7,04-7,08 (m, 1H); 7,15 (t, 1H, J=7,5Hz); 7,18-7,34 (m, 5H); 7,41 (bs, 1H). MS(ESI⁺): 514,5; MS(ESI⁻): 512,4.

Eksempel 63: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-5-[2-(dimetylamino)etyl]-4-metyl-1H-pyrazol-[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (63) (forbindelse Ia, skjema 1)



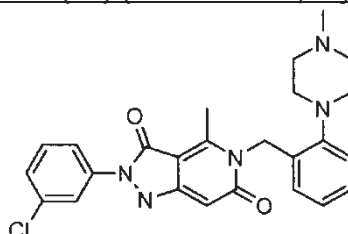
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og N,N-dimetyletan-1,2-diamin, ble tittelforbindelsen (**63**) isolert som et gulaktig fast stoff i 20% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 347,8; MS(ESI⁻): 345,6.

Eksempel 64: Dannelse av 2-[4-(benzyloksy)fenyl]-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (64) (forbindelse Ia, skjema 1)



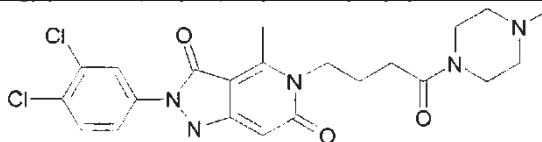
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra [4-(benzyloksy)fenyl]hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-[2-(morfolin-4-ylmetyl)fenyl]metanamin, ble tittelforbindelsen (**64**) isolert som et gulaktig fast stoff i 41% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 537,6; MS(ESI⁻): 535,6.

Eksempel 65: Dannelse av 2-(3-klorfenyl)-4-metyl-5-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (65) (forbindelse Ia, skjema 1)



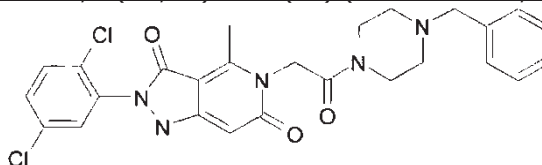
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 3-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl]metanamin, ble tittelforbindelsen (**65**) isolert som et hvitt fast stoff i 46% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 465,2; MS(ESI⁻): 463,4.

5 Eksempel 66: Dannelse av 2-(3,4-diklorfenyl)-4-metyl-5-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-4-oksobutyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (66) (forbindelse Ia, skjema 1)



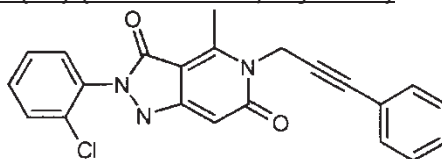
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra (3,4-diklorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-4-oksobutan-1-amin, ble tittelforbindelsen (**66**) isolert som et gulaktig fast stoff i 40% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 479,4; MS(ESI⁻): 477,6.

Eksempel 67: Dannelse av 5-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-oksoetyl]-2-(2,5-diklorfenyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (67) (forbindelse Ia, skjema 1)



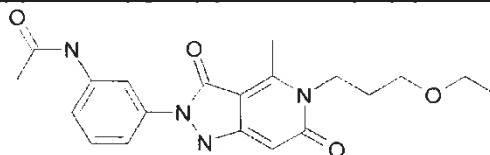
15 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra (2,5-diklorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-oksoetanamin, ble tittelforbindelsen (**67**) isolert som et gulaktig fast stoff i 29% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 527,8; MS(ESI⁻): 525,6.

20 Eksempel 68: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-4-metyl-5-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (68) (forbindelse Ia, skjema 1)



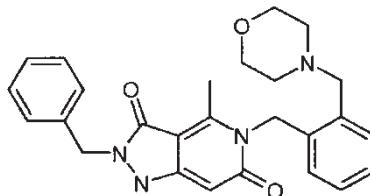
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 2-klorfenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 3-fenylprop-2-yn-1-amin, ble tittelforbindelsen (**68**) isolert som et gulaktig fast stoff i 50% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 390,8; MS(ESI⁻): 389,7.

Eksempel 69: Dannelse av N-{3-[5-(3-etoksypropyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]pyridin-2-yl]fenyl}acetamid (69) (forbindelse Ia, skjema 1)



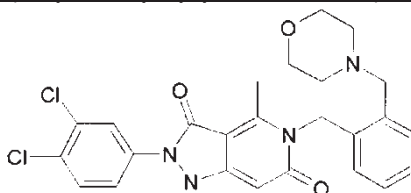
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra N-(3-hydrazinofenyl)acetamid, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 3-etoksypropan-1-amin, ble tittelforbindelsen (**69**) isolert som et gulaktig fast stoff i 39% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 385,7; MS(ESI⁻): 383,6.

5 Eksempel 70: Dannelse av 2-benzyl-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol-[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (70) (forbindelse Ia, skjema 1)



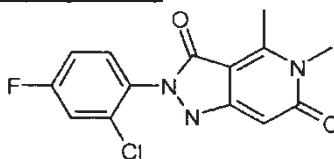
10 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra benzyldiazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-[2-(morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]metanamin, ble tittelforbindelsen (**70**) isolert som et gulaktig fast stoff i 45% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 445,3; MS(ESI⁻): 443,2.

Eksempel 71: Dannelse av 2-(3,4-diklorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (71) (forbindelse Ia, skjema 1)



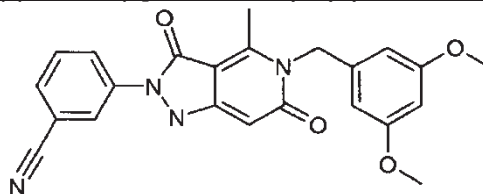
15 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra (3,4-diklorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-[2-(morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]metanamin, ble tittelforbindelsen (**71**) isolert som et gulaktig fast stoff i 39% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 500,4; MS(ESI⁻): 498,2.

20 Eksempel 72: Dannelse av 2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4,5-dimetyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (72) (forbindelse Ia, skjema 1)



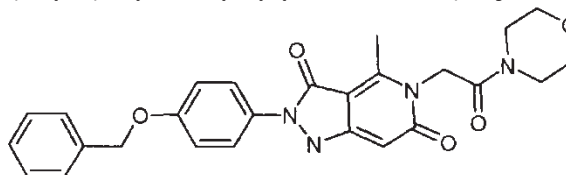
25 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra (2-klor-4-fluorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og metylamin, ble tittelforbindelsen (**72**) isolert som et gulaktig fast stoff i 38% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 308,7; MS(ESI⁻): 306,6.

Eksempel 73: Dannelse av 3-[5-(3,5-dimetoksybenzyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]pyridin-2-yl]benzonitril (73) (forbindelse Ia, skjema 1)



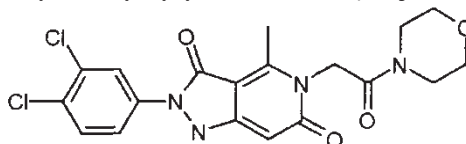
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra 3-hydrazinobenzonitril, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-(3,5-dimetoksyfenyl)-metanamin, ble tittelforbindelsen (73) isolert som et gulaktig fast stoff i 26% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 417,4; MS(ESI⁻): 415,0.

Eksempel 74: Dannelse av 2-[4-(benzyloksy)fenyl]-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (74) (forbindelse Ia, skjema 1)



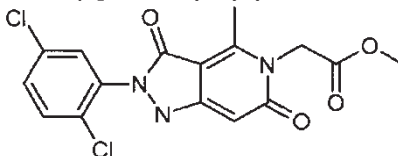
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra [4-(benzyloksy)fenyl]hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 2-morfolin-4-yl-2-oksoetanamin, ble tittelforbindelsen (**74**) isolert som et gulaktig fast stoff i 33% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 475,5; MS(ESI⁻): 473,6.

Eksempel 75: Dannelse av 2-(3,4-diklorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (75) (forbindelse Ia, skjema 1)



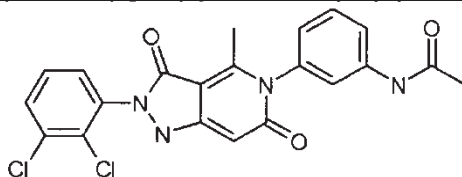
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra (3,4-diklorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 2-morfolin-4-yl-2-oksoetanamin, ble tittelforbindelsen (**75**) isolert.

Eksempel 76: Dannelse av metyl-[2-(2,5-diklorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]acetat (76) (forbindelse Ia, skjema 1)



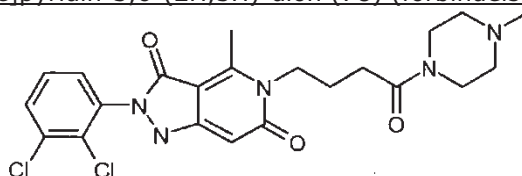
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra (2,5-diklorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og metylglycinat, ble tittel-forbindelsen (**76**) isolert som et gulaktig fast stoff i 30% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 383,4; MS(ESI⁻): 381,3.

Eksempel 77: Dannelse av -N-{3-[2-(2,3-diklorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]fenyl}acetamid (77) (forbindelse Ia, skjema 1)



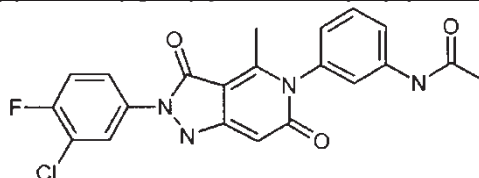
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra (2,3-diklorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og N-(3-aminofenyl)acetamid, ble tittelforbindelsen (**77**) isolert som et gulaktig fast stoff i 24% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 444,3; MS(ESI⁻): 442,3.

Eksempel 78: Dannelse av 2-(2,3-diklorfenyl)-4-metyl-5-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-4-oksobutyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (78) (forbindelse Ia, skjema 1)



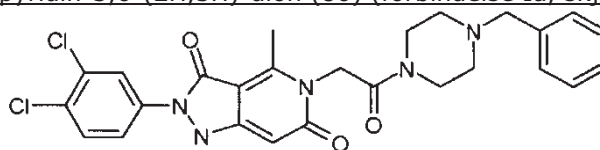
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra (2,3-diklorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-4-oksobutan-1-amin, ble tittelforbindelsen (**78**) isolert som et gulaktig fast stoff i 41% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 479,5; MS(ESI⁻): 477,4.

Eksempel 79: Dannelse av N-{3-[2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]fenyl}acetamid (79) (forbindelse Ia, skjema 1)



Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra (3-klor-4-fluorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og N-(3-aminofenyl)acetamid, ble tittelforbindelsen (**79**) isolert som et hvitt fast stoff i 34% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 427,8; MS(ESI⁻): 425,6.

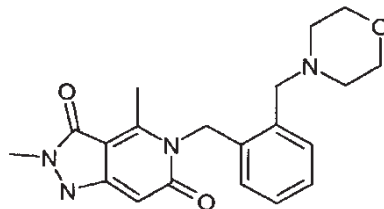
Eksempel 80: Dannelse av 5-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-oksoetyl]-2-(3,4-diklorfenyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (80) (forbindelse Ia, skjema 1)



Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra (3,4-diklorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 2-(4-benzylpiperazin-1-

yl)-2-oksoetanamin, ble tittelforbindelsen (**80**) isolert som et gulaktig fast stoff i 35% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 527,6; MS(ESI⁻): 525,5.

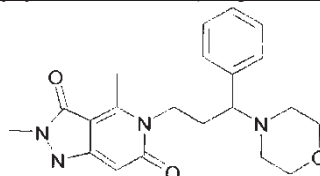
Eksempel 81: Dannelse av 2,4-dimetyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol-[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (81) (forbindelse Ia, skjema 1)



5

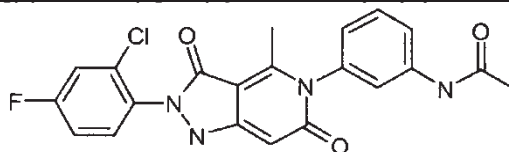
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra metylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-[2-(morfolin-4-ylmetyl)fenyl]-metanamin, ble tittelforbindelsen (**81**) isolert som et gulaktig fast stoff i 39% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 369,7; MS(ESI⁻): 367,5.

10 Eksempel 82: Dannelse av 2,4-dimetyl-5-(3-morfolin-4-yl-3-fenylpropyl)-1H-pyrazol-[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion (82) (forbindelse Ia, skjema 1)



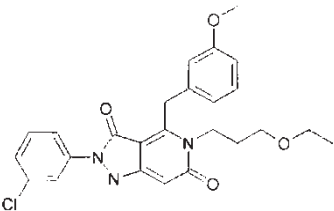
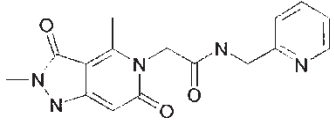
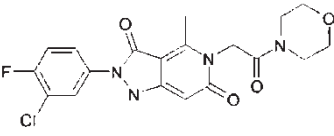
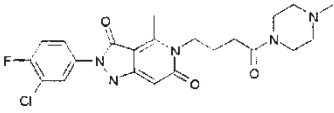
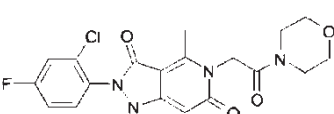
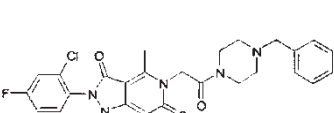
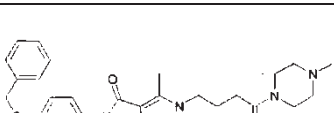
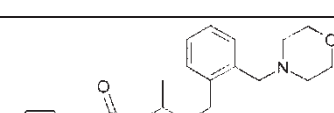
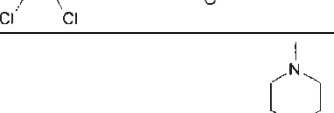
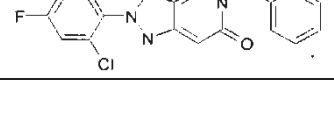
15 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra metylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 3-morfolin-4-yl-3-fenylpropan-1-amin, ble tittelforbindelsen (**82**) isolert.

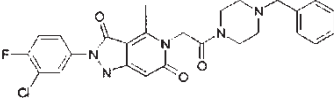
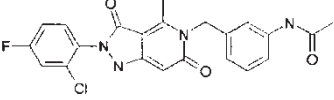
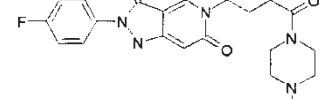
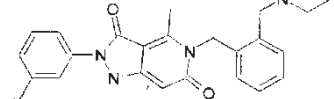
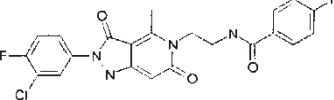
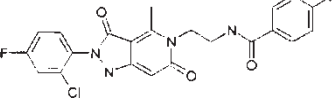
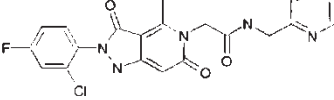
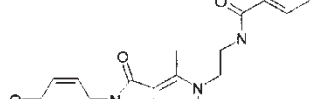
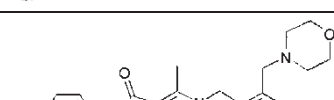
Eksempel 83: Dannelse av N-{3-[2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]fenyl}acetamid (83) (forbindelse Ia, skjema 1)

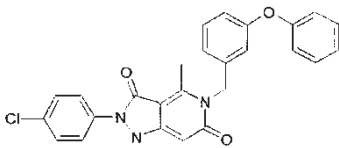
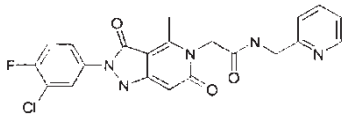
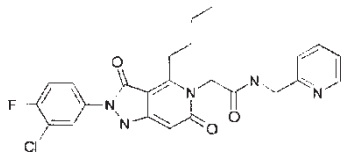
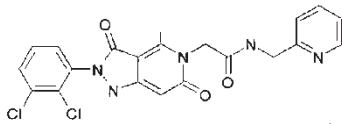
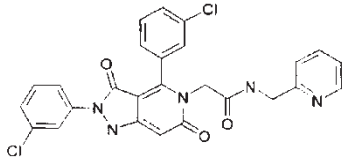
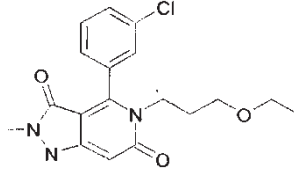
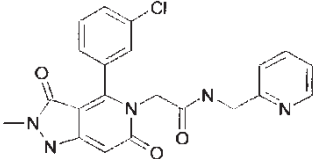
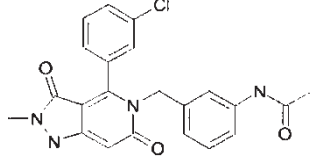
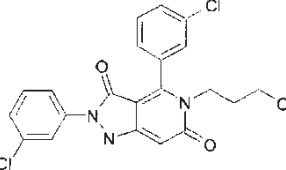
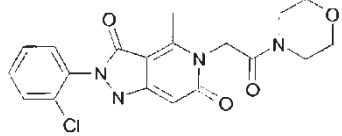


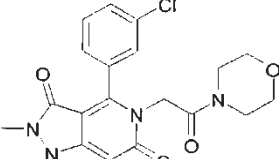
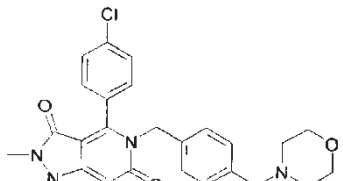
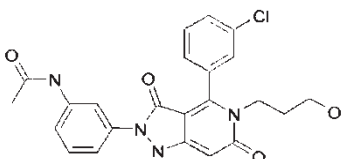
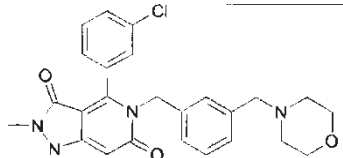
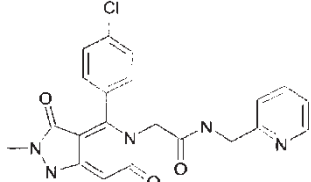
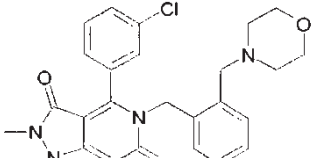
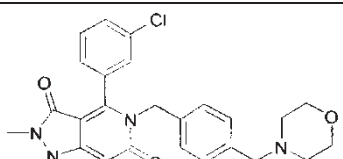
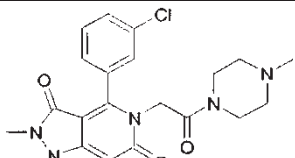
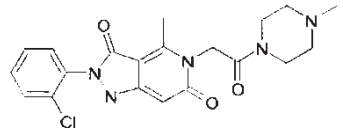
20 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 1, utgående fra (2-klor-4-fluorfenyl)hydrazin dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og N-(3-aminofenyl)acetamid, ble tittelforbindelsen (**83**) isolert som et hvitt fast stoff i 38% utbytte (96% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 427,9; MS(ESI⁻): 425,8.

Strukturen av ytterligere forbindelser syntetisert heri er ført opp i den følgende tabell 1:
Tabell 1

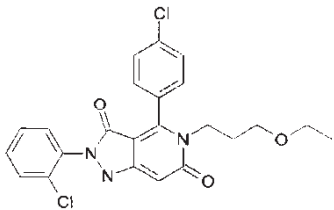
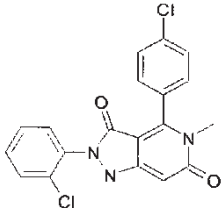
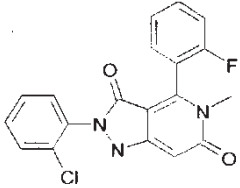
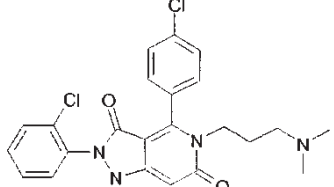
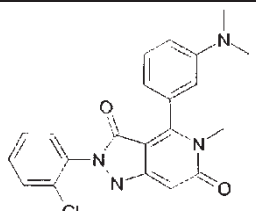
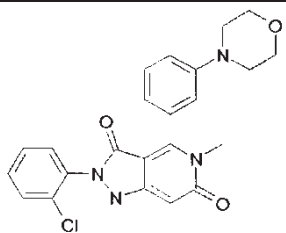
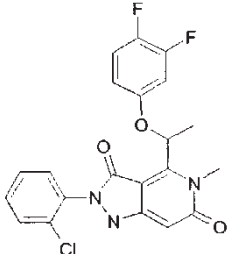
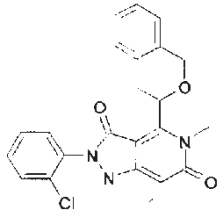
Forb.	Struktur	Navn	Data	Metode
84		2-(3-klorfenyl)-5-(3-etoksypropyl)-4-(3-metoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 469,1	Eks. 62, Skjema 2
85		2-(2,4-dimetyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl)N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid	MS(ESI ⁺): 328,5	Eks. 1, Skjema 1
86		2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 421,8	Eks. 1, Skjema 1
87		2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-[4-(4-metyl piperazin-1-yl)-4-oksobutyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 462,9	Eks. 1, Skjema 1
88		2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 421,9	Eks. 1, Skjema 1
89		5-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-oksoetyl]-2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 511,0	Eks. 1, Skjema 1
90		2-[4-(benzyloksy)fenyl]-4-metyl-5-[4-(4-metyl piperazin-1-yl)-4-oksobutyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 516,7	Eks. 1, Skjema 1
91		2-(2,3-diklorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 501,6	Eks. 1, Skjema 1
92		2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 483,2	Eks. 1, Skjema 1
93		N-(3-{[2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]metyl}fenyl)acetamid	MS(ESI ⁺): 441,9	Eks. 1, Skjema 1

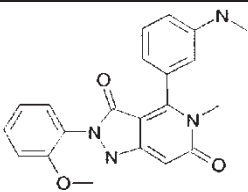
Forb.	Struktur	Navn	Data	Metode
94		5-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-oksoetyl]-2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 511,2	Eks. 1, Skjema 1
95		N-(3-{[2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-5-yl]metyl}fenyl)acetamid	MS(ESI ⁺): 442,0	Eks. 1, Skjema 1
96		2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-oksobutyl]-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 462,9	Eks. 1, Skjema 1
97		3-{4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]pyridin-2-yl}benzonitril	MS(ESI ⁺): 456,5	Eks. 1, Skjema 1
98		N-{2-[2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-5-yl]etyl}-4-fluorbenzamid	MS(ESI ⁺): 459,9	Eks. 1, Skjema 1
99		N-{2-[2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-5-yl]etyl}-4-fluorbenzamid	MS(ESI ⁺): 459,9	Eks. 1, Skjema 1
100		2-[2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid	MS(ESI ⁺): 442,7	Eks. 1, Skjema 1
101		N-(2-{2-[4-(benzyloksy)fenyl]-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-5-yl]etyl)-4-fluorbenzamid	MS(ESI ⁺): 513,5	Eks. 1, Skjema 1
102		2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 483,9	Eks. 1, Skjema 1
103		N-(3-{4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]pyridin-2-yl}fenyl)acetamid	MS(ESI ⁺): 488,7	Eks. 1, Skjema 1

Forb.	Struktur	Navn	Data	Metode
104		2-(4-klorfenyl)-4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 458,9	Eks. 1, Skjema 1
105		2-[2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid	MS(ESI ⁺): 442,7	Eks. 1, Skjema 1
106		2-[4-butyl-2-(3-klor-4-fluorfenyl)-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid	MS(ESI ⁺): 484,9	Eks. 1, Skjema 1
107		2-[2-(2,3-diklorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid	MS(ESI ⁺): 459,2	Eks. 1, Skjema 1
108		2-[2,4-bis(3-klorfenyl)-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid	MS(ESI ⁺): 521,3	Eks. 62, Skjema 2
109		4-(3-klorfenyl)-5-(3-etoksypropyl)-2-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 362,8	Eks. 62, Skjema 2
110		2-[4-(3-klorfenyl)-2-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid	MS(ESI ⁺): 424,9	Eks. 62, Skjema 2
111		N-(3-{[4-(3-klorfenyl)-2-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]metyl}-fenyl)acetamid	MS(ESI ⁺): 423,9	Eks. 62, Skjema 2
112		2,4-bis(3-klorfenyl)-5-(3-hydroksypropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 431,4	Eks. 62, Skjema 2
113		2-(2-klorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 403,8	Eks. 1, Skjema 1

Forb.	Struktur	Navn	Data	Metode
114		4-(3-klorfenyl)-2-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 403,8	Eks. 62, Skjema 2
115		4-(4-klorfenyl)-2-metyl-5-[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 466,2	Eks. 62, Skjema 2
116		N-{3-[4-(3-klorfenyl)-5-(3-hydroksypropyl)-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]pyridin-2-yl]fenyl}acetamid	MS(ESI ⁺): 453,9	Eks. 62, Skjema 2
117		4-(3-klorfenyl)-2-metyl-5-[3-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 466,1	Eks. 62, Skjema 2
118		2-[4-(4-klorfenyl)-2-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid	MS(ESI ⁺): 424,9	Eks. 62, Skjema 2
119		4-(3-klorfenyl)-2-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 466,1	Eks. 62, Skjema 2
120		4-(3-klorfenyl)-2-metyl-5-[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 466,1	Eks. 62, Skjema 2
121		4-(3-klorfenyl)-2-metyl-5-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oksoetyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 416,9	Eks. 62, Skjema 2
122		2-(2-klorfenyl)-4-metyl-5-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oksoetyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 416,8	Eks. 1, Skjema 1

Forb.	Struktur	Navn	Data	Metode
123		4-(4-klorfenyl)-5-(3-etoksypropyl)-2-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 362,8	Eks. 62, Skjema 2
124		4-(4-klorfenyl)-2-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 466,1	Eks. 62, Skjema 2
125		N-(3-{[4-(4-klorfenyl)-2-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]metyl}-fenyl)acetamid	MS(ESI ⁺): 423,9	Eks. 62, Skjema 2
126		4-(4-klorfenyl)-2-metyl-5-[3-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 466,1	Eks. 62, Skjema 2
127		4-(4-klorfenyl)-2-metyl-5-[(6-morfolin-4-ylpyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 452,9	Eks. 62, Skjema 2
128		N-{2-[4-(4-klorfenyl)-2-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]etyl}-acetamid	MS(ESI ⁺): 361,7	Eks. 62, Skjema 2
129		4-(4-klorfenyl)-5-[3-(dimetyl-amino)benzyl]-2-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 409,9	Eks. 62, Skjema 2
130		4-(4-klorfenyl)-2-metyl-5-[(6-pyrrolidin-1-ylpyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 436,9	Eks. 62, Skjema 2

Forb.	Struktur	Navn	Data	Metode
131		2-(2-klorfenyl)-4-(4-klorfenyl)-5-(3-etoksypropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 459,5	Eks. 62, Skjema 2
132		2-(2-klorfenyl)-4-(4-klorfenyl)-5-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 387,4	Eks. 62, Skjema 2
133		2-(2-klorfenyl)-4-(2-fluorfenyl)-5-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 370,7	Eks. 62, Skjema 2
134		2-(2-klorfenyl)-4-(4-klorfenyl)-5-[3-(dimetyl-amino)propyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 458,5	Eks. 62, Skjema 2
135		2-(2-klorfenyl)-4-[3-(dimetyl-amino)fenyl]-5-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 395,9	Eks. 62, Skjema 2
136		2-(2-klorfenyl)-5-metyl-4-(3-morfolin-4-ylfenyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 437,8	Eks. 62, Skjema 2
137		2-(2-klorfenyl)-4-[1-(3,4-difluorfenoksy)etyl]-5-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 432,9	Eks. 62, Skjema 2
138		4-[1-(benzyloksy)etyl]-2-(2-klorfenyl)-5-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 410,9	Eks. 62, Skjema 2

Forb.	Struktur	Navn	Data	Metode
139		4-[3-(dimetylamino)fenyl]-2-(2-metoksyfenyl)-5-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion	MS(ESI ⁺): 391,5	Eks. 62, Skjema 2

Eksempel 84: Måling av nivået av reaktive oksygenforbindelser i forskjellige cellekulturer

Aktiviteten av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan testes for sin aktivitet med å hemme eller redusere dannelsen av reaktive oksygenforbindelser (ROS) fra oksygen i celler. Aktiviteten av forbindelsene testes i de følgende cellekulturer ved bruk av forskjellige teknikker så som nitroblått tetrazolium, Amplex Red, kjemiluminescens (Luminol) og 2',7'-diklordihydrofluoresceindiacetat (H₂DCF-DA) i henhold til protokollene som skal beskrives i det følgende.

Human mikrogliacellelinje

Human mikrogliacellelinje (HMC3, human mikrogliaklon 3) (*Janabi et al, 1995, Neurosci Lett 195:105*) ble dyrket i MEM (Eagle's minimum essential medium) som inneholdt 10% FBS med 50 U/ml penicillin G-natrium 50 µg/ml streptomycinsulfat og inkubert ved 37°C i 24 timer. IFN-γ (humant IFN-γ, Roche. 11 040 596 001) ble tilsatt til kulturmediet for å oppnå en endelig konsentrasjon på 10 ng/ml i 24 h, før påvisning av O⁻-dannelse.

Human navlestrengvene-endothelceller (HUVEC)

HUVEC dyrkes i basalmedium for endothelceller, supplementert med hydrokortison (1 µg/mL, CalbioChem), bovint hjerneekstrakt (12 µg/mL), gentamicin (50 µg/mL, CalbioChem), amfotericin B (50 ng/mL, CalBioChem EGF (10 ng/mL) og 10% FCS inntil fjerde passasje. Når femte passasje startet, dyrket man cellene med en lavere konsentrasjon av FCS (2%) i fravær av EGF, hvis intet annet er nevnt. Alle eksperimenter ble utført med celler fra femte passasje. Cellene ble inkubert med OxLDL (oksidert lavtetthets lipoprotein) eller sin buffer som kontroll i 24 h, før påvisning av O₂⁻-dannelse.

HL-60-celler

Human akutt myeloid leukemicellelinje HL-60 ble dyrket i RPMI 1640 (Invitrogen) supplementert med 10% varme-inaktivert kalveserum, 2 mM glutamin, 100 U/mL penicillin (Sigma) og 100 µg streptomycin (Sigma) ved 37°C under en befuktet atmosfære med 5% CO₂. HL60-differensiering i den neutrofile fenotype ble utløst ved å tilsette Me₂SO (endelig konsentrasjon 1,25% v/v i 6 dager) til kulturmediet.

1. Nitroblått tetrazolium (NBT)

Intracellulært og ekstracellulært superoksid ble målt med en kolorimetrisk teknikk ved bruk av en kvantitativ nitroblått tetrazolium (NBT)-test. SOD-hemmbar omdannelse av NBT til formazan, en fin blå felning, i nærvær av superoksidanion, ble målt ved bruk av et Fluostar Optima-spektrometer (BMG labtech). Etter inkubasjon med egnet stimuli ble cellene trypsinisert (1X Trypsin-EDTA), samlet ved sentrifugering og vasket med PBS for å fjerne medium. 5 X 10⁵ cells ble strøket på 48-brønners plater og inkubert i Hank's balanserte saltløsning som inneholdt 0,5 mg/mL NBT med eller uten 800 U/mL SOD i nærvær eller fravær av forbindelser ifølge oppfinnelsen. Som kontroll inkluderte man DPI i den endelige konsentrasjon 10 µM. Etter 2,5 h ble

cellene fiksert og vasket med metanol for å fjerne ikke-reduert NBT. Det reduserte formazan ble deretter løst opp i 230 µl 2M kaliumhydroksid og i 280 µl dimetylsulfoksid. Absorpsjonen ble målt ved 630 nm. For beregningene ble absorbansen ved 630 nm normalisert for hver enkelt brønn. Middelverdien av de fire blanke verdier ble subtrahert fra hver korrigerte verdi for hvert tidspunkt.

- 5 NOX-aktiviteten ble uttrykt som % av aktiviteten i kontrollceller. Restaktiviteten av DPI-behandlede celler var vanligvis <10%.

2. Amplex Red

- Ekstracellulært hydrogenperoksid ble målt ved bruk av Amplex UltraRed (Molecular Probes). Cellene ble trypsinisert (1X Trypsin-EDTA), samlet ved sentrifugering og gjensuspendert i
 10 HBSS supplementert med 1% glukose. Cellene ble podet inn i sorte 96-brønners plater i tettheten 50'000 celler i 200 µl testbuffer (HBSS 1% glukose som inneholdt 0,005 U/mL pepperrotperoksidase (Roche) og 50 µM Amplex Red i nærvær eller fravær av forbindelser ifølge oppfinnelsen. Som kontroll inkluderte man DPI i den endelige konsentrasjon 10 µM. Platene ble plassert i fluorescerende Optima Fluorescent-plateleser og holdt ved 37°C i 20 min. Fluorescensen
 15 ble målt i 15 min timer med eksitasjons- og emisjonsbølgelengder på henholdsvis 544 nm og 590 nm. NOX-aktiviteten ble uttrykt som % av aktiviteten i kontrollceller. Restaktiviteten i DPI-behandlede celler var vanligvis <10%.

Den følgende tabell 1 sammenfatter prosentdelen hemming av NOX-aktiviteten målt med Amplex Red ved bruk av DMSO-differensierte HL60-celler slik som det ble beskrevet ovenfor:

20

Tabell 1

Forbindelse nr.	Hemming (%)
(1)	53
(2)	56
(3)	48
(4)	53
(7)	68
(8)	55
(10)	43
(13)	58
(20)	60
(23)	100
(28)	79
(30)	55
(39)	81
(41)	88
(45)	80
(46)	78
(48)	80
(50)	95
(51)	96
(54)	76

Forbindelse nr.	Hemming (%)
(60)	82
(61)	82
(62)	74
(67)	87
(74)	94
(76)	80
(77)	78
(80)	90
(90)	100
(96)	90
(98)	100
(100)	78
(105)	90
(108)	89
(115)	89
(116)	88
(129)	49
(130)	88
(136)	83
(137)	80

Den følgende tabell 2 sammenfatter IC₅₀-verdiene for NOX-aktiviteten målt med Amplex Red ved bruk av DMSO-differensierte HL60-celler slik som det ble beskrevet ovenfor:

Tabell 2

Forbindelse nr.	IC ₅₀ (μM)
(1)	<5
(2)	<5
(3)	<5
(4)	<5
(7)	<5
(8)	<5
(10)	<5
(13)	<5
(20)	<5
(28)	<5
(30)	<5

5

3. Kjemiluminescens (Luminol)

ROS ble målt ved bruk av kjemiluminescerende probe luminol. Cellene ble dyrket og strøket på plater på samme måte som det ble beskrevet for Amplex Red, unntatt at Amplex Red-midlet ble erstattet med 10 μg/mL luminol (Sigma 09235). Lysemisjonen ble registrert kontinuerlig ved 37°C i 60 minutter ved bruk av luminescensfunksjonen av FluoStar Optima fluorescerende plateleser. Middelverdien av de fire blanke verdier ble subtrahert fra hver korrigerte verdi for hvert tidspunkt. NOX-aktiviteten ble uttrykt som % av aktiviteten i kontrollceller. Restaktiviteten av DPI-behandlede celler var vanligvis <10%.

10

4. 2',7'-Diklordihydrofluoresceindiacetat (H₂DCF-DA)

HUVEC ble strøket på dekkglass og gjort hvilende over natten i 0,5% BSA før de ble stimulert med TGF-β. Cellene ble ladet i 10 minutter med 5 μM CM-H₂DCFDA i fenol-rød-fritt medium i mørke og deretter behandlet med TGF-β (R&D Systems) i nærvær eller fravær av forbindelser ifølge oppfinnelsen. Cellene ble deretter visualisert ved immunofluorescensmikroskopi etter fiksering og flekking av kjernene med DAPI, eller undersøkt levende ved bruk av konfokalmikroskopi. DCF-fluorescensen ble visualisert ved eksitasjonsbølgelengde 488 nm og emisjonsbølgelengde 515 til 540 nm. For å unngå fotooksidasjon av indikatorfargen, samlet man bilder med én enkelt rask scan ved bruk av identiske parametere for alle prøver. For beregningene ble absorbansen ved 540 nm normalisert til absorbansen ved 540 nm for hver enkelte brønn. Middelverdien av de fire blanke verdier ble subtrahert fra hver korrigerte verdi for hvert tidspunkt. NOX-aktiviteten ble uttrykt som % av aktiviteten i kontrollceller. Restaktiviteten av DPI-behandlede celler var vanligvis <10%.

15

20

25

Eksempel 85: Blodtrykksmåling i spontant hypertensive rotter (SHR)

For å teste evnen av forbindelser ifølge oppfinnelsen til å behandle hypertensjon, utføres det følgende assay.

Man bruker 11 uker gamle SHR med et systolisk blodtrykk over 170 mmHg.

- 5 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres oralt til rotter i en dose på ca. 3, 10, 30 og 100 mg/kg mellom kl. 10:00 og 12:00. Det midlere systoliske og diastoliske blodtrykket og hjertehastigheten overvåkes 2, 4, 6, 8 og 24 timer etter den første administrasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen for å utføre en kinetisk analyse over en dag. Deretter overvåkes blodtrykket annenhver dag i to uker, om morgenen på 24 timers tidspunktet og ved halveringstiden av forbindelsen.

- 10 Etter den siste injeksjonen overvåkes et 24-timers tidspunkt. Dyrene sjekkes i en ytterligere uke uten behandling, for å overvåke tilbakegangen av forbindelsen. Dyrene behandles én gang daglig over et tidsrom på to uker ved gavage med en spesialnål tilpasset gavage med 5 ml/kg. Før bruk av dyrene, akklimatiseres de i to dager, og treneres ytterligere i én uke. Blodtrykket måles i våkne rotter ved halerotpletysmografi (Cudas 6, Kent). Dyrene deles opp i grupper etter trening i flere dager, og hvis SBP-variabiliteten var ≤ 40 mm Hg, dvs. ± 20 mm Hg. Grunnlinjemålinger ble utført på minst to dager før eksperimentet. Før starten av eksperimentet, ble dyrene valgt tilfeldig for å gi homogene grupper.

20 Eksempel 86: Bleomycin-indusert lungeskade i mus

For å teste evnen av forbindelser ifølge oppfinnelsen til å forebygge eller behandle respiratoriske forstyrrelser eller sykdommer, utføres det følgende assay.

- For å produsere pulmonær lesjon sammenlignbar med hva som forefinnes i respiratorisk forstyrrelse eller sykdom så som idiopatisk pulmonær fibrose, fikk dyrene endotrakealt én enkelt ikke-dødelig dose av bleomycin (BLM) (2,5 U/kg kroppsvekt løst opp i 0,25 ml 0,9% NaCl). Kontroll dyr utsettes for samme protokoll, men får samme volum intratrakealt salin i stedet for BLM. Trakeal instillasjon utføres under ketamin (80 mg/kg kroppsvekt, i.p.) og xylazin (20 mg/kg kroppsvekt, i.p.) anestesi.

- 2 uker dager etter endotrakealt BLM eller salin, drepes dyrene med en dødelig injeksjon natriumpentobarbital fulgt av utblødning av abdominal aorta. Bronkoalveolar lavage utføres, og lungene veies og prosesseres separat for biokjemiske (homogenat høyre lunge, n=10) og histologisk (venstre lunge, n=10) studier slik som det skal beskrives nedenfor. Dyrene deles vilkårlig opp i fire grupper: Kontroll-salin (n=8) og kontroll + BLM (n=10); forbindelsesdose 1 + BLM (n=10) og forbindelsesdose 2 + BLM (n=10).

- 35 Behandlingsvehikkel eller forbindelse administreres i 2 uker.

Musene behandles ved daglig oral administrasjon av forbindelsen ifølge oppfinnelsen eller salin/kontroll, startende på dag 0, i to uker. Hele lungens akkumulasjon av syreløselig kollagen analyseres ved Sircol-assay.

Eksempel 87: Dyremodeller av kreft

- 40 For å teste evnen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen til å behandle kreft, spesielt for å redusere svulstvekst og/eller angiogenese, utføres de følgende assayer.

In vivo-angiogeneseassay

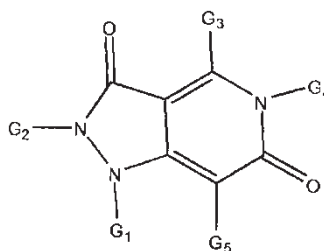
7 til 10 uker gamle C57BL6/J av hunnkjønn får subkutan injisert 400 µl matrigel-vekstfaktor redusert komplementert med 500 ng/ml angiogen faktor (b-FGF eller VEGF). Én uke etter innpodingen skannes musene ved bruk av MicroCT (Skyscan). Musene får
5 retroorbitalt injisert en tracer (400 µl joderte liposomer) for å visualisere tettheten av blodkarene. Skannebilder rekonstrueres deretter med Recon-programmet, og tettheten av grått i pluggen telles på alle slides av pluggen. Forbindelser ifølge oppfinnelsen administreres via oral rute i den omtrentlige dose 1 og 2, én gang daglig i 10 dager.

Resultatene uttrykkes i gråtetthet, som korrelerer med blodkartettheten.

10 Matrigelplugger fryses også og flekkes for CD31 for å visualisere blodkarene.

Svulstvekstassay

5·10⁵ Lewis lungekarsinomceller (LLC1) injiseres subkutan i ryggen av mus. Musene behandles med en forbindelse ifølge oppfinnelsen i dosen 40 mg/kg hver dag *per os*. Når kontrollsvulsten når ca. 1 cm lengde, avlives musene og svulsten isoleres, veies og fryses.
15 For et terapeutisk assay får musene injisert LLC1-celler, når svulsten har vokst ca. 0,5 cm, behandles musene, og svulststørrelsen bedømmes hver dag. Etter avlivning, fryses svulsten og snitt av svulsten flekkes med anti-CD31-antistoff, og ROS-nivået analyseres.

Patentkrav**1.** Pyrazolpyridinderivat med formel (I):**(I)**

- hvor **G₁** er valgt fra H; valgfritt substituert acyl; valgfritt substituert acyl-C₁-C₆-alkyl;
 5 valgfritt substituert alkyl-C₃-C₈-cykloalkylalkyl; valgfritt substituert heterocykloalkylalkyl;
 valgfritt substituert arylalkyl; og valgfritt substituert heteroarylalkyl; **G₂** er valgt fra H;
 valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkenyl; valgfritt substituert C₂-C₆-
 alkynyl; valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert valgfritt substituert C₁-C₆-alkylaryl;
 valgfritt substituert aryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert
 10 alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₂-C₆-
 alkenylaryl; valgfritt substituert aryl-C₂-C₆-alkenyl; valgfritt substituert C₂-C₆-
 alkenylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl; valgfritt substituert C₃-C₈-
 cykloalkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl; valgfritt substituert alkyl-C₃-C₈-cykloalkyl;
 valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-
 15 alkylheterocykloalkyl og valgfritt substituert heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; **G₃** er valgt fra H;
 valgfritt substituert amino; valgfritt substituert aminoalkyl; valgfritt substituert
 aminokarbonyl; valgfritt substituert alkoksy; valgfritt substituert alkoksy-C₁-C₆-alkyl;
 valgfritt substituert karbonyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₂-C₆-
 alkenyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkynyl; valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert aryl-
 20 C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheteroaryl;
 valgfritt substituert heteroaryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkenylaryl; valgfritt
 substituert aryl-C₂-C₆-alkenyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkenylheteroaryl; valgfritt
 substituert heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt
 substituert heterocykloalkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl-C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt
 25 substituert C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheterocykloalkyl og
 valgfritt substituert heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; **G₄** er valgt fra -NR²-C(O)R¹ og -(CHR³)_m-
 (CH₂)_n-R⁴, hvor R¹ er valgt fra H; amino; -NR⁵R⁶; valgfritt substituert alkoksy; valgfritt
 substituert alkoksy-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylaryl;
 valgfritt substituert aryl-C₁-C₆-alkyl; heteroaryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheteroaryl;
 30 valgfritt substituert heteroaryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt
 substituert C₁-C₆-alkyl-C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl;
 valgfritt substituert heterocykloalkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheterocykloalkyl; og
 valgfritt substituert heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; R² er valgt fra H; valgfritt substituert
 alkoksy-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylaryl; valgfritt
 35 substituert aryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C₁-C₆-

alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl-C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheterocykloalkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; R³ er valgt fra H; halogen; valgfritt substituert alkoksy; valgfritt substituert alkoksy-C₁-C₆-alkylaryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylaryl; valgfritt substituert aryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl-C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; heterocykloalkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheterocykloalkyl; og valgfritt substituert heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; R⁴ er valgt fra H; -C(O)R⁷; -A-B; -CHR⁸R⁹ og -(CH₂)_q-E; R⁵ og R⁶ er uavhengig valgt fra H; valgfritt substituert alkoksy-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylaryl; valgfritt substituert aryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl-C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheterocykloalkyl; og valgfritt substituert heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; eller -NR⁵R⁶ danner sammen en ring valgt fra valgfritt substituert heteroaryl og valgfritt substituert heterocykloalkyl; R⁷ er valgt fra valgfritt substituert amino; valgfritt substituert alkoksy; valgfritt substituert aminoalkyl; valgfritt substituert alkoksy-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkenyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkynyl; -NR⁵R⁶; valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylaryl; valgfritt substituert aryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl-C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheterocykloalkyl; og valgfritt substituert heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; R⁸ og R⁹ er uavhengig valgt fra valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl og valgfritt substituert heterocykloalkyl; R¹⁰ er valgt fra valgfritt substituert aryl; og valgfritt substituert heteroaryl; R¹¹ og R¹² er uavhengig valgt fra H; valgfritt substituert acyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkenyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkynyl; valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylaryl; valgfritt substituert aryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl-C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheterocykloalkyl; og valgfritt substituert heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; eller -NR¹¹R¹² danner sammen en ring valgt fra valgfritt substituert heteroaryl og valgfritt substituert valgfritt substituert heterocykloalkyl; R¹³ er valgt fra valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl og valgfritt substituert heterocykloalkyl; R¹⁴, R¹⁵ og R¹⁶ er uavhengig valgt fra H og valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl; R¹⁷ er valgt fra valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkenyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkynyl; aryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylaryl; valgfritt substituert aryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl-C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt

substituert C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheterocykloalkyl; og valgfritt substituert heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; A er valgt fra valgfritt substituert aryl og valgfritt substituert heteroaryl; B er valgt fra -OR¹⁰, -NR¹¹R¹² og -(CH₂)_p-R¹³; E er valgt fra valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkynyl; -NR¹⁴R¹⁵; -(CH₂)_r-OR¹⁵ og NR¹⁶C(O)R¹⁷; m, n, p og q er heltall valgt fra 0 til 5; r er et heltall valgt fra 3 til 5; **G**₅ er valgt fra H; valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkenyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkynyl; valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylaryl; valgfritt substituert aryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkenylaryl; valgfritt substituert aryl-C₂-C₆-alkenyl; valgfritt substituert C₂-C₆-alkenylheteroaryl; valgfritt substituert heteroaryl-C₂-C₆-alkenyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl-C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; valgfritt substituert C₁-C₆-alkylheterocykloalkyl og valgfritt substituert heterocykloalkyl-C₁-C₆-alkyl; samt farmasøytisk akseptable salter deriv.

2. Derivat ifølge krav 1 hvor G₁ er H.
3. Derivat ifølge krav 1 eller 2 hvor G₃ er C₁-C₆-alkyl.
4. Derivat ifølge krav 1 eller 2 hvor G₃ er amino.
5. Derivat ifølge et av de forutgående krav, hvor G₄ er -NR²-C(O)R¹; og R¹ og R² har betydningene angitt i et av de forutgående krav.
6. Derivat ifølge et av kravene 1 til 4, hvor G₄ er -(CHR³)_m-(CH₂)_n-R⁴; hvor R³, R⁴, m og n har betydningene angitt i hvilket som helst av de forutgående krav.
7. Derivat ifølge kravene 1 eller 6 hvor R⁴ er -C(O)R⁷; og R⁷ har betydningen angitt i hvilket som helst av de forutgående krav.
8. Derivat ifølge kravene 1 eller 6 hvor R⁴ er -A-B; hvor A og B har betydningene angitt i hvilket som helst av de forutgående krav.
9. Derivat ifølge kravene 1 eller 6 hvor R⁴ er -CHR⁸R⁹; hvor R⁸ og R⁹ har betydningene angitt i hvilket som helst av de forutgående krav.
10. Derivat ifølge kravene 1 eller 6 hvor R⁴ er -(CH₂)_q-E; hvor E og q har betydningene angitt i hvilket som helst av de forutgående krav.
11. Derivat ifølge et av de forutgående krav hvor G₅ er H.
12. Derivat ifølge et av kravene 1 til 11 valgt fra den følgende gruppen:

- 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-ylbenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-{4-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]benzyl}-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 5 • 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-fenyletyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-5-[2-(4-hidroksyfenyl)etyl]-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 5-((3-etoksipropyl)-4-metyl-2-(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 10 • 2-((2-klorfenyl)-4,5-dimetyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-fluorfenyl)-4,5-dimetyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-2-(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 15 • 4,5-dimetyl-2-(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3-klorfenyl)-4,5-dimetyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- N-[2-(2-klorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-2-(4-fluorfenoksy)acetamid;
- 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 20 • 5-((3-etoksipropyl)-2-(2-fluorfenyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3-klorfenyl)-5-(3-etoksipropyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3-klorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 25 • 2-((2-fluorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-fluorfenyl)-4-metyl-5-[(6-morfolin-4-ylpyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-fluorfenyl)-4-metyl-5-[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 30 • 2-((3-klorfenyl)-4-metyl-5-[(6-morfolin-4-ylpyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 3-((4,5-dimetyl-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]pyridin-2-yl)benzonitril;
- 2-((2-fluorfenyl)-4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 35 • 2-((3-klorfenyl)-4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-5-(3-etoksipropyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-[(6-morfolin-4-ylpyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 40 • 2-((3-klorfenyl)-4-metyl-5-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-oksobutyl]-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3-klorfenyl)-4-metyl-5-[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;

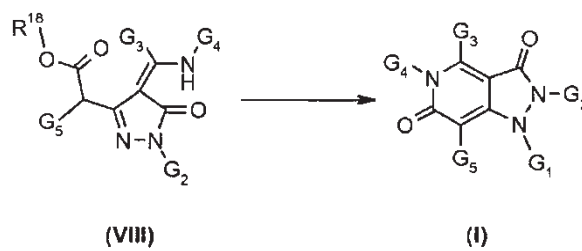
- 2-[2-(2-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 5 • 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-2-[1,2,4]triazol[4,3-b]pyridazin-6-yl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 3-[5-(3-etoksypropyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]pyridin-2-yl]benzonitril;
- 10 • 2-[4-(benzyloksi)fenyl]-4,5-dimetyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-[4-(benzyloksi)fenyl]-4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-[4-(benzyloksi)fenyl]-5-(3-etoksypropyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 15 • 3-{4-metyl-5-[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]pyridin-2-yl}benzonitril;
- 2-((2-klorfenyl)-5-(3-hidroksypropyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 20 • 2-[2-(2-klorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 2-[2-(3-cyanofenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 2-[2-(3-klorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 25 • 2-((2-klorfenyl)-5-(3-etoksypropyl)-4-metyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2,4-dimetyl-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-5-[3-(dietylamo)propyl]-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 30 • 2-((2-klorfenyl)-5-(cykloheksylmetyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3-klorfenyl)-5-(3-hidroksypropyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 35 • 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-[4-(4-metyl piperazin-1-yl)-4-oksobutyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3-klorfenyl)-4-metyl-5-(3-morfolin-4-yl-3-fenylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 40 • 2-((3-klorfenyl)-4-metyl-5-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 4,5-dimetyl-2-{5-[(4-metyl piperazin-1-yl)sulfonyl]pyridin-2-yl}-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 45

- 2-((2-fluorfenyl)-4-metyl-5-(3-morfolin-4-yl-3-fenylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2,5-diklorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 5 • 2-[2-(benzyloksi)fenyl]-5-(3-etoksipropyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2,5-diklorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- N-{2-[2-(2,5-diklorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-5-yl]etyl}acetamid;
- 10 • 2-((2-klor-4-fluorfenyl)-4-(metoksymetyl)-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-5-[2-(dimetylamino)etyl]-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 15 • 2-[4-(benzyloksi)fenyl]-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3-klorfenyl)-4-metyl-5-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3,4-diklorfenyl)-4-metyl-5-[4-(4-metyl piperazin-1-yl)-4-oksobutyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 20 • 5-[2-(4-benzyl piperazin-1-yl)-2-oksoetyl]-2-(2,5-diklorfenyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 25 • N-{3-[5-(3-etoksipropyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]pyridin-2-yl]fenyl}acetamid;
- 2-benzyl-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3,4-diklorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 30 • 2-((2-klor-4-fluorfenyl)-4,5-dimetyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-[4-(benzyloksi)fenyl]-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3,4-diklorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 35 • Metyl-[2-(2,5-diklorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]acetat;
- N-{3-[2-(2,3-diklorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]fenyl}acetamid;
- 40 • 2-((2,3-diklorfenyl)-4-metyl-5-[4-(4-metyl piperazin-1-yl)-4-oksobutyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- N-{3-[2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]fenyl}acetamid;
- 5-[2-(4-benzyl piperazin-1-yl)-2-oksoetyl]-2-(3,4-diklorfenyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 45

- 2,4-dimetyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2,4-dimetyl-5-(3-morfolin-4-yl-3-fenylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 5 • N-{3-[2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-5-yl]fenyl}acetamid;
- 2-((3-klorfenyl)-5-(3-etoksypropyl)-4-(3-metoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2,4-dimetyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl)N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 10 • 2-((3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-[4-(4-metyl piperazin-1-yl)-4-oksobutyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 15 • 2-((2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 5-[2-(4-benzyl piperazin-1-yl)-2-oksoetyl]-2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-[4-(benzyl oksy)fenyl]-4-metyl-5-[4-(4-metyl piperazin-1-yl)-4-oksobutyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 20 • 2-((2,3-diklorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 25 • N-(3-{[2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-5-yl]metyl}fenyl)acetamid;
- 5-[2-(4-benzyl piperazin-1-yl)-2-oksoetyl]-2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion
- N-(3-{[2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-5-yl]metyl}fenyl)acetamid;
- 30 • 2-((2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-[4-(4-metyl piperazin-1-yl)-4-oksobutyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 3-{4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]pyridin-2-yl}benzonitril;
- 35 • N-{2-[2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-5-yl]etyl}-4-fluorbenzamid;
- N-{2-[2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-5-yl]etyl}-4-fluorbenzamid;
- 2-[2-(2-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 40 • N-(2-{2-[4-(benzyl oksy)fenyl]-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl}etyl)-4-fluorbenzamid;
- 2-((3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;

- N-(3-{4-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]pyridin-2-yl}fenyl)acetamid;
- 2-((4-klorfenyl)-4-metyl-5-(3-fenoksybenzyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 5 • 2-[2-(3-klor-4-fluorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 2-[4-butyl-2-(3-klor-4-fluorfenyl)-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 2-[2-(2,3-diklorfenyl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-10 5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 2-[2,4-bis(3-klorfenyl)-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 4-((3-klorfenyl)-5-(3-etoksypropyl)-2-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-[4-(3-klorfenyl)-2-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-15 N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- N-(3-{[4-(3-klorfenyl)-2-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]metyl}fenyl)acetamid;
- 2,4-bis(3-klorfenyl)-5-(3-hidroksypropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-20 (2H,5H)-dion;
- 4-((3-klorfenyl)-2-metyl-5-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 4-((4-klorfenyl)-2-metyl-5-[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 25 • N-{3-[4-(3-klorfenyl)-5-(3-hidroksypropyl)-3,6-diokso-1,3,5,6-tetrahydro-2H-pyrazol[4,3-c]pyridin-2-yl]fenyl}acetamid;
- 4-((3-klorfenyl)-2-metyl-5-[3-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-[4-(4-klorfenyl)-2-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]-30 N-(pyridin-2-ylmetyl)acetamid;
- 4-((3-klorfenyl)-2-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 4-((3-klorfenyl)-2-metyl-5-[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 35 • 4-((3-klorfenyl)-2-metyl-5-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)-2-oksoetyl]-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 2-((2-klorfenyl)-4-metyl-5-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)-2-oksoetyl]-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 4-((4-klorfenyl)-5-(3-etoksypropyl)-2-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- 40 • 4-((4-klorfenyl)-2-metyl-5-[2-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
- N-(3-{[4-(4-klorfenyl)-2-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]metyl}fenyl)acetamid;
- 4-((4-klorfenyl)-2-metyl-5-[3-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-45 (2H,5H)-dion;

- 4-((4-klorfenyl)-2-metyl-5-[(6-morfolin-4-ylpyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
 - N-{2-[4-(4-klorfenyl)-2-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]etyl}acetamid;
 - 5 • 4-((4-klorfenyl)-5-[3-(dimetylamino)benzyl]-2-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
 - 4-((4-klorfenyl)-2-metyl-5-[(6-pyrrolidin-1-ylpyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
 - 10 • 2-((2-klorfenyl)-4-(4-klorfenyl)-5-(3-etoksypropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
 - 2-((2-klorfenyl)-4-(4-klorfenyl)-5-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
 - 2-((2-klorfenyl)-4-(2-fluorfenyl)-5-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
 - 2-((2-klorfenyl)-4-(4-klorfenyl)-5-[3-(dimetylamino)propyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
 - 15 • 2-((2-klorfenyl)-4-[3-(dimetylamino)fenyl]-5-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
 - 2-((2-klorfenyl)-5-metyl-4-(3-morfolin-4-ylfenyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
 - 20 • 2-((2-klorfenyl)-4-[1-(3,4-difluorfenoksy)etyl]-5-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion;
 - 4-[1-(benzyloksy)etyl]-2-(2-klorfenyl)-5-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion; og
 - 4-[3-(dimetylamino)fenyl]-2-(2-metoksyfenyl)-5-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)-dion.
- 25 **13.** Farmasøytisk sammensetning som inneholder minst ett derivat ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12 og en farmasøytisk akseptabel bærer, et fortynningsmiddel eller en eksipiens.
- 14.** Derivat ifølge et av kravene 1 til 12, for anvendelse som legemiddel.
- 30 **15.** Pyrazolpyridinderivat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 for behandling av en sykdom eller tilstand valgt fra kardiovaskulære forstyrrelser, respiratoriske forstyrrelser, forstyrrelser i metabolismen, hudforstyrrelser, benforstyrrelser, nevroinflammatoriske og/eller nevrodegenerative forstyrrelser, nyresykdommer, reproduksjonsforstyrrelser, sykdommer som rammer øyet og/eller linsen, og/eller tilstander som rammer indre øre, inflammatoriske forstyrrelser, leversykdommer, smerte, kreft, allergiske forstyrrelser,
- 35 traumatisme, septisk, hemoragisk og anafylaktisk sjokk, sykdommer eller forstyrrelser i mage-tarm-systemet, angiogenese, angiogenese-avhengige tilstander og andre sykdommer og/eller forstyrrelser forbundet med nikotinamidadenindinukleotidfosfatoksidase (NADPH-oksidasen).
- 16.** Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I), omfattende trinnet
- 40 å cyclisere en forbindelse med formel (VIII) i nærvær av en base:



hvor R¹⁸ er et C₁-C₆-alkyl så som metyl, etyl, propyl, isopropyl eller butyl; G₁ er H; og G₂, G₃, G₄ og G₅ har betydningene angitt i hvilket som helst av de forutgående krav.