



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2545918 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.12.01
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.08.06
(86)	Europeisk søknadsnr	12187254.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.03.20
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.01.16
(30)	Prioritet	2007.06.04, EP, 07109555 2007.03.22, US, 896284 P
(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 MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA MK RS
(62)	Avdelt fra	EP2139477, med inndato 2008.03.20
(73)	Innehaver	GENKYOTEX SA, 16, Chemin des Aulx., 1228 Plan-les-Ouates, Sveits
(72)	Oppfinner	Page, Patrick, Naxos, Les Cyclades1 Avenue de Genève, F-74160 Saint-Julien-en-Genevois, Frankrike Orchard, Mike, 34 Spring LaneWatlington, Oxon, OX 495QN, Storbritannia Fioraso-Cartier, Laetitia, 101 impasse de Luche, 74250 Fillinges, Frankrike Mottironi, Bianca, 28 rue de la Poterie, 1202 Geneva, Sveits
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Pyrazolpyridinderivater som NADPH-oksidaseinhibitorer
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A1- 1 505 068

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 inhibering, av aktiviteten eller funksjonen av nikotinamidadenindinukleotidfosfatoksidase (NADPH-oksidase).

Bakgrunn for oppfinnelsen

NADPH-oksidaser (NOX) er proteiner som overfører elektroner over biologiske membraner. Generelt er elektronakseptoren oksygen og produktet av elektronoverføringen er superoksid. Den biologiske funksjonen til NOX-enzym er følgelig genereringen av reaktive oksygenforbindelser (ROS) fra oksygen. Reaktive oksygenforbindelser (ROS) er oksygenavledete små molekyler innbefattende oksygenradikaler (superoksidanion [$\text{O}_2^\bullet$], hydroksyl [$\text{HO}^\bullet$], peroksyl [$\text{ROO}^\bullet$], alkoksyl [$\text{RO}^\bullet$] og hydroperoksyl [$\text{HOO}^\bullet$]) 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 målmolekylet. Følgelig er ROS i økende grad blitt identifisert som hovedbidragsyter til skade på biologiske organismer, såkalt "oksidativt stress".

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

I lungen utsettes vev konstant for oksidanter som genereres enten endogent
 5 i metabolske reaksjoner (for eksempel ved mitokondriell respirasjon eller aktivisering av rekrutterte inflammatoriske celler) eller eksogent i luften (for eksempel sigaretttrøyk 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,*
 10 *89(6): 859-863*). NADPH-oksidase-avhengig ROS-generering er blitt beskrevet i pulmonære endotelceller og glattmuskelceller. NADPH-oksidase-aktivisering 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,*
 15 *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 benskifte (for eksempel benresorpsjon), genererer ROS via NADPH-oksidase-
 20 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
 25 endotelcelledysfunksjon i sentralretina av diabetiske rotter sammenfaller med områder med NADPH-oksidaseaktivitet 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 (*Pillarasetti et al., 2004, Expert Opin. Ther. Targets, 8(5):401-408*).
 30

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
 35 atherosklerose, 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 inhiberer utviklingen av vaskulære sykdommer, og tap av NO er viktig i patogenesen av kardiovaskulære sykdommer.

Det er blitt rapportert en hevet NADPH-oksidaseaktivitet i vaskulærveggen etter ballongskade (*Shi et al., 2001, Throm. Vasc. Biol., 2001, 21, 739-745*).

Dokument EP 1505068 beskriver pyrazolpyrimidinderivater som NADPH oksidase-inhibitorer.

5 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. 10 Nevrol., 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-oksidase 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, 15 og i enkelte penisforstyrrelser og prostatakraft.

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 20 (*Leto et al., 2006, Antioxid Redox Signal, 8(9-10):1549-61; Cheng et al., 2001, Gene, 16;269(1-2):131-40*).

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, 25 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).

30 **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-oksidase), så som kardiovaskulære sykdommer, respiratoriske forstyrrelser, forstyrrelser som påvirker 35 metabolismen, hud- og/eller bensykdommer, nevrodegenerative sykdommer, nyresykdommer, reproduksjonsforstyrrelser, inflammatoriske forstyrrelser, kreft, allergiske forstyrrelser, traumatismer, septisk, hemorrhagisk og anafylaktisk sjokk, sykdommer eller forstyrrelser i mage/tarm-systemet og/eller andre sykdommer og

forstyrrelser forbundet med nikotinamidadenindinukleotidfosfatoksidase (NADPH-
oksidase). Spesielt vedrører oppfinnelsen nye molekyler som er nyttige ved
inhibering eller reduksjon av ROS-produksjonen i celler.

Et første trekk av oppfinnelsen tilveiebringer et pyrazolpyridinderivat i
5 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 for bruk som et legemiddel.

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

Et trekk av foreliggende beskrivelse vedrører anvendelse av et
pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen samt farmasøytisk akseptable salter og
farmasøytisk aktive derivater derav for fremstilling av en farmasøytisk
15 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
20 forstyrrelser, leversykdommer, smerte, kreft, allergiske forstyrrelser, traumatisme,
septisk, hemorrhagisk og anafylaktisk sjokk, sykdommer eller forstyrrelser i
mage/tarm-systemet og/eller andre sykdommer og forstyrrelser forbundet med
nikotinamidadenindinukleotidfosfatoksidase (NADPH-oksidase).

Et annet trekk av foreliggende beskrivelse vedrører en fremgangsmåte for
25 behandling av en pasient som lider 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
30 forstyrrelser, leversykdommer, smerte, kreft, allergiske forstyrrelser, traumatisme,
septisk, hemorrhagisk og anafylaktisk sjokk, sykdommer eller forstyrrelser i
mage/tarm-systemet og andre sykdommer og/eller forstyrrelser forbundet med
nikotinamidadenindinukleotidfosfatoksidase (NADPH-oksidase). Fremgangsmåten
omfatter å administrere et pyrazolpyridinderivat i henhold til formel (I), hvor G_1 , G_2 ,
35 G_3 , G_4 og G_5 har betydningene som skal angis i det følgende, samt farmasøytisk
akseptable salter og farmasøytisk aktive derivater derav til en pasient som har
behov for det.

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 og farmasøytisk aktive derivater derav, for anvendelse ved behandling av en sykdom eller tilstand valgt fra

5 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, traumatismer,

10 septisk, hemorrhagisk og anafylaktisk sjokk, sykdommer eller forstyrrelser i mage/tarm-systemet og andre sykdommer og/eller forstyrrelser forbundet med nikotinamidadenindinukleotidfosfatoksidase (NADPH-oksidasen).

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

15 **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.

20 Begrepet "alkyl" omfatter når det brukes alene eller i kombinasjon med andre begreper, rettkjedet eller forgrenet C_1 - C_{20} -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-

25 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 C_1 - C_9 -alkyl, mer foretrukket C_1 - C_6 -alkyl, spesielt foretrukket C_1 - C_4 -alkyl, hvor disse

30 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.

Begrepet "alkenyl" omfatter når det brukes alene eller i kombinasjon med andre begreper, rettkjedet eller forgrenet C_2 - C_{20} -alkenyl. Det kan ha hvilket som

35 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

5 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

10 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

15 omfatter fortrinnsvis C₂-C₈-alkynyl, mer foretrukket C₂-C₆-alkynyl og lignende.

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

20 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 "alkylaryl" viser til arylgrupper som har en alkylsubstituent, medregnet metylfenyl, etylfenyl og lignende.

25 Begrepet "arylalkyl" viser til 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,

30 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,

35 benzotiazolyl, benzoksazolyl, kinolizinyll, kinazolinyll, ftalazinyll, 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, pteridinyl, karbazolyl, ksantenyl og benzokinolyl.

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

Begrepet "heteroarylalkyl" viser til alkylgrupper som har en heteroarylsubstituent, medregnet furylmetyl og lignende.

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

Begrepet "arylalkenyl" viser til en alkenylgruppe som har en arylsubstituent, medregnet fenylvinyl og lignende.

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

Begrepet "heteroarylalkenyl" viser til alkenylgrupper som har en heteroarylsubstituent, medregnet pyridinylvinyl og lignende.

Begrepet "C₃-C₈-cykloalkyl" viser til en mettet 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 15 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 20 metyl. Heterocykloalkyl omfatter pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl, tetrahydrofuranlyl og lignende.

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

25 Begrepet "C₃-C₈-cykloalkylalkyl" viser til alkylgrupper som har en C₃-C₈-cykloalkylsubstituent, medregnet 3-cyklopentylpropyl og lignende.

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

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

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

Begrepet "karboksyalalkyl" viser til alkylgrupper som har en karboksylsubstituent, medregnet 2-karboksyetyl og lignende.

Begrepet "acyl" viser til gruppen -C(O)R hvor R omfatter H, "alkyl," fortrinnsvis "alkyl," "aryl," "heteroaryl," "C₃-C₈-cykloalkyl," "heterocykloalkyl," 35 "arylalkyl," "heteroarylalkyl," "C₃-C₈-cykloalkylalkyl" eller "heterocykloalkylalkyl," medregnet acetyl og lignende.

Begrepet "acylalkyl" viser til alkylgrupper som har en acylsubstituent, medregnet 2-acetyetyl 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, "alkyl", "alkenyl", "alkynyl", "C₃-C₈-cykloalkyl", "heterocykloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "arylalkyl", "heteroarylalkyl", "arylalkenyl", "heteroarylalkenyl", "arylalkynyl", "heteroarylalkynyl", "C₃-C₈-cykloalkylalkyl" eller "heterocykloalkylalkyl", medregnet acetyloksy og lignende.

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

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

Begrepet "alkoksyalkyl" viser til alkylgrupper som har en alkoksysubstituent, medregnet metoksyetyl og lignende.

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

Begrepet "alkoksykarbonylalkyl" viser til 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, alkyl, aryl, heteroaryl, "arylalkyl" eller "heteroarylalkyl", medregnet N-fenylkarbonyl og lignende.

Begrepet "aminokarbonylalkyl" 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, "alkyl", "alkenyl", "alkynyl", "C₃-C₈-cykloalkyl", "heterocykloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "arylalkyl", "heteroarylalkyl", "arylalkenyl", "heteroarylalkenyl", "arylalkynyl", "heteroarylalkynyl", "cykloalkylalkyl" eller "heterocykloalkylalkyl", medregnet acetylamino og lignende.

Begrepet "acylaminoalkyl" viser til 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, "alkyl", "alkenyl", "alkynyl", "C₃-C₈-cykloalkyl", "heterocykloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "arylalkyl", "heteroarylalkyl", "arylalkenyl", "heteroarylalkenyl", "arylalkynyl", "heteroarylalkynyl", "cykloalkylalkyl" eller "heterocykloalkylalkyl", og hvor R' og R" sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, valgfritt kan danne en 3- til 8-leddet heterocykloalkylring.

Begrepet "ureidoalkyl" viser til 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 "alkyl," "alkenyl," "alkynyl," "C₃-C₈-cykloalkyl," "heterocykloalkyl,"
 5 "aryl," "heteroaryl," "alkylaryl", "heteroarylalkyl," "arylalkenyl,"
 "heteroarylalkenyl," "arylalkynyl," "heteroarylalkynyl," "cykloalkylalkyl" eller
 "heterocykloalkylalkyl", og R kan valgfritt også være hydrogen.

Begrepet "amino" viser til gruppen -NRR' hvor R og R' uavhengig av hverandre er H, "alkyl", "aryl", "heteroaryl", "alkylaryl", "alkylheteroaryl,"
 10 "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-pyrrolidinyl)etyl og lignende.

Begrepet "ammonium" viser til en positivt ladet gruppe -N⁺RR'R" hvor R, R'
 15 og R" uavhengig av hverandre er "alkyl", "alkylaryl", "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 ammonium-substituent, deriblant 1-etylpyrrolidinium og lignende.

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

Begrepet "sulfonyloksy" viser til en gruppe -OSO₂-R hvor R er valgt fra "alkyl," "alkyl" substituert med halogener, for eksempel en -OSO₂-CF₃-gruppe,
 "alkenyl," "alkynyl," "C₃-C₈-cykloalkyl," "heterocykloalkyl," "aryl," "heteroaryl,"
 "arylalkyl," "heteroarylalkyl," "arylalkenyl," "heteroarylalkenyl," "arylalkynyl,"
 25 "heteroarylalkynyl," "cykloalkylalkyl" eller "heterocykloalkylalkyl".

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

Begrepet "sulfonyl" viser til en gruppe "-SO₂-R" hvor R er valgt fra "aryl," "heteroaryl," "alkyl," "alkyl" substituert med halogener, for eksempel en -SO₂-CF₃-
 30 gruppe, "alkenyl," "alkynyl," "C₃-C₈-cykloalkyl," "heterocykloalkyl," "aryl,"
 "heteroaryl," "arylalkyl", "heteroarylalkyl," "arylalkenyl," "heteroarylalkenyl,"
 "arylalkynyl," "heteroarylalkynyl," "cykloalkylalkyl" eller "heterocykloalkylalkyl".

Begrepet "sulfonylalkyl" viser til alkylgrupper som har en sulfonyl-substituent, deriblant 2-(metylsulfonyl)etyl og lignende.

35 Begrepet "sulfinyl" viser til en gruppe "-S(O)-R" hvor R er valgt fra "alkyl," "alkyl" substituert med halogener, for eksempel en -SO-CF₃-gruppe, "alkenyl,"
 "alkynyl," "C₃-C₈-cykloalkyl," "heterocykloalkyl," "aryl," "heteroaryl," "arylalkyl",

"heteroarylalkyl," "arylalkenyl," "heteroarylalkenyl," "arylalkynyl,"
 "heteroarylalkynyl," "C₃-C₈-cykloalkylalkyl" eller "heterocykloalkylalkyl".

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

5 Begrepet "sulfanyl" viser til grupper -S-R hvor R omfatter H, "alkyl," "alkyl" substituert med halogener, for eksempel en -S-CF₃-gruppe, "alkenyl," "alkynyl," "C₃-C₈-cykloalkyl," "heterocykloalkyl," "aryl," "heteroaryl," "arylalkyl," "heteroarylalkyl," "arylalkenyl," "heteroarylalkenyl," "arylalkynyl," "alkynylheteroaryl," "cykloalkylalkyl" eller "heterocykloalkylalkyl". Foretrukne
 10 sulfanylgrupper omfatter metylsulfanyl, etylsulfanyl og lignende.

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

Begrepet "sulfonylamino" viser til en gruppe -NRSO₂-R' hvor R og R' uavhengig av hverandre er "alkyl," "alkenyl," "alkynyl," "C₃-C₈-cykloalkyl,"
 15 "heterocykloalkyl," "aryl," "heteroaryl," "arylalkyl," "heteroarylalkyl," "arylalkenyl," "heteroarylalkenyl," "arylalkynyl," "heteroarylalkynyl," "C₃-C₈-cykloalkylalkyl" eller "heterocykloalkylalkyl".

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

20 Begrepet "aminosulfonyl" viser til en gruppe -SO₂-NRR' hvor R og R' uavhengig av hverandre er H, "alkyl," "alkenyl," "alkynyl," "C₃-C₈-cykloalkyl," "heterocykloalkyl," "aryl," "heteroaryl," "arylalkyl," "heteroarylalkyl," "arylalkenyl," "heteroarylalkenyl," "arylalkynyl," "heteroarylalkynyl," "C₃-C₈-cykloalkylalkyl" eller "heterocykloalkylalkyl", og hvor R og R' sammen med nitrogenatomet som de er
 25 bundet til, valgfritt kan danne en 3- til 8-leddet heterocykloalkylring. Aminosulfonylgrupper omfatter cykloheksylaminosulfonyl, piperidinylsulfonyl og lignende.

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

30 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 "alkyl," "alkenyl," "alkynyl," "C₃-C₈-cykloalkyl," "heterocykloalkyl," "alkylaryl," "alkylheteroaryl," "alkylcykloalkyl," "alkylheterocykloalkyl," "amino," "aminosulfonyl," "ammonium," "acylamino,"
 35 "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, palmoinisyre, algininsyre, polyglutaminsyre, naftalensulfosyre, naftalendisulfosyre og poly-galakturoninsyre.

"Farmasøytisk aktive derivater" viser til hvilken som helst forbindelse som etter administrasjon til mottakeren, har evnen til å direkte eller indirekte tilveiebringe aktiviteten som beskrives heri. Begrepet "indirekte" omfatter også prodroger som kan omvandles til den aktive form av legemidlet ved hjelp av endogene enzymer eller metabolismen. Prodrogen er et derivat av forbindelsen ifølge oppfinnelsen og presenterer NADPH-oksidase-inhiberende aktivitet som har en kjemisk eller metabolsk nedbrytbar gruppe, og en forbindelse som kan omvandles til en farmasøytisk aktiv forbindelse *in vivo* ved solvolyse under fysiologiske betingelser. Oppfinnelsen omfatter dessuten alle 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, eller virale eller bakterielle infeksjoner, 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 og kronisk obstruktive pulmonære sykdommer (COPD).

Begrepet "allergisk forstyrrelse" omfatter høysnue og asthma.

Begrepet "traumatisme" omfatter polytraumatisme.

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.

Begrepet "benforstyrrelse" omfatter osteoporose, osteoporosis, 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 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 multippel sklerose, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), myelopati, enhver nevroinflammatoriske tilstand som omfatter autoreaktive leukocytter innen CNS, kongenital metabolsk forstyrrelse, neuropati med abnormal myelinering, legemiddelindusert demyelinering, strålingsindusert demyelinering, arvelig demyeliniserende tilstand, prionindusert demyeliniserende tilstand, encephalittindusert demyelinering eller ryggmargskade. Tilstanden er fortrinnsvis multippel sklerose.

Begrepet "nyresykdom eller -forstyrrelse" omfatter diabetisk nefropati, nyresvikt, glomerulonefritt, nefrotoksisitet av aminoglykosider og platinumforbindelser og hyperaktiv blære.

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.

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, 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, tuberkulotisk artritt, viral artritt, artritt av bakterier, syfilisartritt, Lyme's sykdom, artritt indusert av "angiittsyndrom," polyarteritt 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 indusert av bestemte sykdommer, blodpigmentering, sigdcellesykdom og andre hemoglobinabnormaliteter, hyperlipoproteinemi, dysgammaglobulinemi, hyperparathyroidisme, akromegali, familial 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 inhibere NADPH-oksidasen.

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 absorptive artritt, chyløs artritt, artritt basert på

tarmsykdom, filarial artritt, gonorrheal artritt, giktartritt, hemofil artritt, hypertrofisk artritt, juvenil kronisk artritt, Lyme's artritt, neonatal artritt i føll, nodulær artritt, okronotisk artritt, psoriatisk artritt eller suppurativ artritt, eller
 5 virksam dose av en forbindelse som uttrykkes med formel (I), i en tilstrekkelig høy dose for å inhibere NADPH-oksidase.

Begrepet "smerte" omfatter hyperalgesi forbundet med inflammatorisk smerte.

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

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

25 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
 30 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) inhibere sykdommen, dvs. stanse dens utvikling; eller lindre sykdommen,
 35 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 "inhibitor" som brukes i sammenheng med oppfinnelsen, defineres
 5 som et molekyl som fullstendig eller delvis inhiberer aktiviteten av NADPH-oksidasen og/eller inhiberer eller reduserer genereringen av reaktive oksygenforbindelser (ROS).

Sammensetninger

Oppfinnelsen tilveiebringer farmasøytiske eller terapeutiske midler som
 10 sammensetninger og 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
 15 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 og/eller en sykdom eller forstyrrelse i mage/tarm-systemet.

20 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.

25 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
 30 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 virksom mengde av den aktive ingrediens som er i samklang med det
 35 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, hydroksetylcellulose, 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, 20. utgave, 2000, Merck Publishing Company, Easton, Pennsylvania*, som innlemmes heri ved henvisning.

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, syrup, 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, polyetylglykol 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 diklordifluormetan eller triklorfluormetan. Sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan også formuleres som transdermale formuleringer omfattende vandige eller ikke-vandige vehikler, omfattende, men ikke begrenset til, kremer, salver, losjoner, pastaer, medisinplastere, 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), ionbytteharpikser 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 subkutant.

5 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),
10 symptomenes alvor, samtidige behandlinger, behandlingens hyppighet og den ønskede virkning.

Pasienter

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

15 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 forstyrrelse som påvirker metabolismen.

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

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

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

25 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.

 I en annen utførelse er pasienter ifølge oppfinnelsen pasienter som lider av
30 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
35 en leversykdom.

 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 allergiske forstyrrelser.

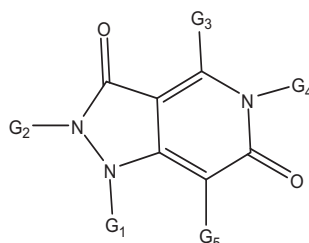
5 I en annen utførelse er pasienter ifølge oppfinnelsen pasienter som lider av traumatismer.

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

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

Anvendelse ifølge oppfinnelsen

I én utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat i henhold til formel (I):



(I)

15 hvor **G₁** er H;

G₂ er valgfritt substituert fenyl (for eksempel fenyl eller 4-fluorfenyl eller 4-metoksyfenyl eller 4-nitrofenyl eller 2-klorfenyl eller 2-metylphenyl eller 4-(trifluormetyl)fenyl eller 4-(trifluormetoksy)fenyl eller 2,5-difluorfenyl eller 2-metoksyfenyl);

20 **G₃** er valgt fra H; valgfritt substituert alkyl så som metyl eller etyl; valgfritt substituert alkenyl; valgfritt substituert alkynyl; valgfritt substituert aryl så som valgfritt substituert fenyl (for eksempel fenyl); valgfritt substituert alkylaryl; valgfritt substituert arylalkyl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroarylalkyl; valgfritt substituert alkenylaryl; valgfritt substituert arylalkenyl; valgfritt substituert alkenylheteroaryl; valgfritt substituert heteroarylalkenyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl; valgfritt substituert alkyl-C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkylalkyl; valgfritt substituert alkylheterocykloalkyl og valgfritt substituert heterocykloalkylalkyl;

30 **G₄** er valgt fra H, valgfritt substituert alkyl så som valgfritt substituert pentyl (for eksempel isopentyl) eller valgfritt substituert heteroalkyl så som valgfritt substituert metoksy (for eksempel 2-metoksyetyl); valgfritt substituert alkenyl;

valgfritt substituert alkynyl; valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert alkylaryl;
 valgfritt substituert arylalkyl så som valgfritt substituert fenylmetyl (for eksempel
 benzosyremetyl eller -benzyl) eller valgfritt substituert fenyletyl (for eksempel 2-
 fenyletyl, 4-metoksyfenyletyl); valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert
 5 alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroarylalkyl så som valgfritt substituert
 tiofenylalkyl så som valgfritt substituert tiofenylmetyl (for eksempel tiofen-2-
 ylmetyl) eller valgfritt substituert imidazolylalkyl så som valgfritt substituert
 imidazolyletyl (for eksempel imidazol-4-yletyl) eller valgfritt substituert indolylalkyl
 så som valgfritt substituert indolyletyl (for eksempel indol-3-yletyl) eller valgfritt
 10 substituert furanylalkyl så som valgfritt substituert furanylmetyl (for eksempel
 furan-2-ylmetyl) eller valgfritt substituert benzodioksolylalkyl så som valgfritt
 substituert benzodioksolylmetyl (for eksempel 1,3-benzodioksol-5-ylmetyl) eller
 valgfritt substituert pyridinylalkyl så som valgfritt substituert pyridinylmetyl (for
 eksempel pyridin-3-ylmetyl eller pyridin-2-ylmetyl); valgfritt substituert
 15 alkenylaryl; valgfritt substituert arylalkenyl; valgfritt substituert alkenylheteroaryl;
 valgfritt substituert heteroarylalkenyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt
 substituert heterocykloalkyl så som valgfritt substituert morfolinyl (for eksempel 5-
 morfolin-4-yl) eller valgfritt substituert piperazinyl (for eksempel 4-
 metylpiperazinyl) eller valgfritt substituert piperidinyl (for eksempel 4-metyl-
 20 benzyl)piperidin-4-yl); valgfritt substituert alkyl-C₃-C₈-cykloalkyl; og valgfritt
 substituert C₃-C₈-cykloalkylalkyl; valgfritt substituert alkylheterocykloalkyl og
 valgfritt substituert heterocykloalkylalkyl så som valgfritt substituert morfolinylalkyl
 så som valgfritt substituert morfolinylpropyl (for eksempel 3-(morfolin-4-yl)propyl))
 valgfritt substituert morfolinyletyl (for eksempel 2-morfolin-4-yletyl); eller valgfritt
 25 substituert piperazinylalkyl så som valgfritt substituert piperazinyletyl (for eksempel
 2-(4-acetylpiperazin-1-yl)etyl eller 2-(4-heksanoylpiperazin-1-yl)etyl) eller valgfritt
 substituert pyrrolidinylalkyl så som valgfritt substituert pyrrolidinylpropyl (for
 eksempel 3-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)propyl) eller valgfritt substituert tetrahydro-
 furanylalkyl så som valgfritt substituert tetrahydrofuranylmetyl (for eksempel
 30 tetrahydrofuran-2-ylmetyl);

G₅ er H;

samt farmasøytisk akseptable salter og farmasøytisk aktive derivater derav,
 for bruk som et legemiddel.

I en ytterligere utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat
 35 ifølge oppfinnelsen hvor G₁ er H.

I en annen ytterligere utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridin-
 derivat ifølge oppfinnelsen hvor G₃ er H.

I enda en annen ytterligere utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_3 er valgfritt substituert alkyl, så som valgfritt substituert metyl.

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

I enda en annen ytterligere utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_4 er valgt fra valgfritt substituert alkyl; valgfritt substituert alkenyl og valgfritt substituert alkynyl.

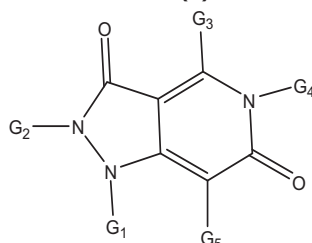
I enda en annen ytterligere utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_4 er valgt fra valgfritt substituert valgfritt substituert arylalkyl og substituert heteroarylalkyl.

I enda en annen ytterligere utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_4 er valgfritt substituert valgfritt substituert C_3 - C_8 -cykloalkylalkyl og valgfritt substituert heterocykloalkylalkyl.

I enda en annen ytterligere utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen hvor G_4 er valgfritt substituert heterocykloalkyl.

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

I en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av et pyrazolpyridinderivat i henhold til formel (I):



(I)

hvor G_1 er H;

G_2 er valgt fra H; valgfritt substituert alkyl; valgfritt substituert alkenyl; valgfritt substituert alkynyl; valgfritt substituert aryl så som valgfritt substituert fenyl (for eksempel fenyl eller 4-fluorfenyl eller 4-metoksyfenyl eller 4-nitrofenyl eller 2-klorfenyl eller 2-metylphenyl eller 4-(trifluormetyl)fenyl eller 4-(trifluormetoksy)fenyl eller 2,5-difluorfenyl eller 2-metoksyfenyl);

G_3 er valgt fra H; valgfritt substituert alkyl så som metyl eller etyl; valgfritt substituert alkenyl; valgfritt substituert alkynyl; valgfritt substituert aryl så som valgfritt substituert fenyl (for eksempel fenyl); valgfritt substituert alkylaryl; valgfritt substituert arylalkyl; valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert

alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroarylalkyl; valgfritt substituert alkenylaryl; valgfritt substituert arylalkenyl; valgfritt substituert alkenylheteroaryl; valgfritt substituert heteroarylalkenyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl; valgfritt substituert alkyl-C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkylalkyl; valgfritt substituert alkylheterocykloalkyl og valgfritt substituert heterocykloalkylalkyl;

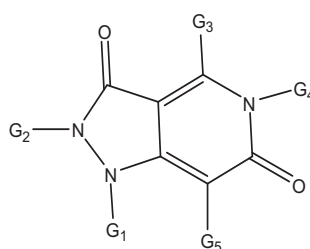
G₄ er valgt fra H, valgfritt substituert alkyl så som pentyl (for eksempel isopentyl) eller valgfritt substituert heteroalkyl så som valgfritt substituert metoksy (for eksempel 2-metoksyetyl); valgfritt substituert alkenyl; valgfritt substituert alkynyl; valgfritt substituert aryl; valgfritt substituert alkylaryl; valgfritt substituert arylalkyl så som valgfritt substituert fenylmetyl (for eksempel benzosyremetyl eller benzyl) eller valgfritt substituert fenyletyl (for eksempel 2-fenyletyl, 2-(4-metoksyfenyl)etyl); valgfritt substituert heteroaryl; valgfritt substituert alkylheteroaryl; valgfritt substituert heteroarylalkyl så som valgfritt substituert tiofenylalkyl så som valgfritt substituert tiofenylmetyl (for eksempel tiofen-2-ylmetyl) eller valgfritt substituert imidazolylalkyl så som valgfritt substituert imidazolyletyl (for eksempel imidazol-4-yletyl) eller valgfritt substituert indolylalkyl så som valgfritt substituert indolyletyl (for eksempel indol-3-yletyl) eller valgfritt substituert furanylalkyl så som valgfritt substituert furanylmetyl (for eksempel furan-2-ylmetyl) eller valgfritt substituert benzodioksolylalkyl så som valgfritt substituert benzodioksolylmetyl (for eksempel 1,3-benzodioksol-5-ylmetyl) eller valgfritt substituert pyridinylalkyl så som valgfritt substituert pyridinylmetyl (for eksempel pyridin-3-ylmetyl eller pyridin-2-ylmetyl); valgfritt substituert alkenylaryl; valgfritt substituert arylalkenyl; valgfritt substituert alkenylheteroaryl; valgfritt substituert heteroarylalkenyl; valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkyl; valgfritt substituert heterocykloalkyl så som valgfritt substituert morfolinyl (for eksempel 5-morfolin-4-yl) eller valgfritt substituert piperazinyl (for eksempel 4-metylpiperazinyl) eller valgfritt substituert piperidinyl (for eksempel 4-metylbenzyl)piperidin-4-yl); valgfritt substituert alkyl-C₃-C₈-cykloalkyl; og valgfritt substituert C₃-C₈-cykloalkylalkyl; valgfritt substituert alkylheterocykloalkyl og valgfritt substituert heterocykloalkylalkyl så som valgfritt substituert morfolinylalkyl så som valgfritt substituert morfolinylpropyl (for eksempel 3-(morfolin-4-yl)-propyl)), valgfritt substituert morfolinyletyl (for eksempel 2-morfolin-4-yletyl); eller valgfritt substituert piperazinylalkyl så som valgfritt substituert piperazinyletyl (for eksempel 2-(4-acetylpiperazin-1-yl)etyl eller 2-(4-heksanoylpiperazin-1-yl)etyl) eller valgfritt substituert pyrrolidinylalkyl så som valgfritt substituert pyrrolidinylpropyl (for eksempel 3-(2-oksopyrrolidin-1-yl)propyl) eller valgfritt

substituert tetrahydrofuranylalkyl så som valgfritt substituert tetrahydrofuranylmetyl (for eksempel tetrahydrofuran-2-ylmetyl);

G₅ er H;

samt farmasøytisk akseptable salter og farmasøytisk aktive derivater derav,
 5 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
 10 tilstander som rammer indre øre, inflammatoriske forstyrrelser, leversykdommer, smerte, kreft, allergiske forstyrrelser, traumatismer, septisk, hemorrhagisk og anafylaktisk sjokk, forstyrrelser i mage/tarm-systemet og andre sykdommer og forstyrrelser forbundet med nikotinamidadenindinukleotidfosfatoksidase (NADPH-oksidasen).

15 I en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat i henhold til formel (I):



(I)

hvor G₁, G₂, G₃, G₄ og G₅ har betydningene som angis heri; samt farmasøytisk akseptable salter derav, for anvendelse ved behandling eller
 20 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,
 25 leversykdommer, smerte, kreft, allergiske forstyrrelser, traumatismer, septisk, hemorrhagisk og anafylaktisk sjokk, forstyrrelser i mage/tarm-systemet og andre sykdommer og forstyrrelser forbundet med nikotinamidadenindinukleotidfosfatoksidase (NADPH-oksidasen).

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter spesielt forbindelser
 30 valgt fra den følgende gruppe:

4-metyl-2-fenyl-5-(tiofen-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)-dion;

- 5-(furan-2-ylmetyl)-4-metyl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)-dion;
- 4-metyl-2-fenyl-5-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)-dion;
- 5 4-metyl-2-fenyl-5-(2-fenyletyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 5-[2-(1H-indol-3-yl)etyl]-4-metyl-1-(3-metylbenzyl)-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 1-(4-fluorbenzyl)-5-[2-(1H-indol-3-yl)etyl]-4-metyl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 10 1-(2-klorbenzyl)-4-metyl-5-[3-(2-oksopyrrolidin-1-yl)propyl]-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 1-(4-klorbenzyl)-5-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]-4-metyl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion; og
- 5-(1,3-benzodioksol-5-ylmetyl)-4-metyl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 15 5-benzyl-4-metyl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 5-benzyl-2-(4-fluorfenyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 5-benzyl-2-(4-metoksyfenyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)-dion;
- 20 5-benzyl-4-metyl-2-(4-nitrofenyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 4-metyl-2-fenyl-5-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 5-[2-(1H-indol-3-yl)etyl]-4-metyl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)dion;
- 25 4-metyl-5-morfolin-4-yl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 5-benzyl-4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-5-(2-fenyletyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)-dion;
- 4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-5-morfolin-4-yl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)-dion;
- 30 4-metyl-5-(2-morfolin-4-yletyl)-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)dion;
- 4-etyl-5-morfolin-4-yl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 2-(2-klorfenyl)-4-metyl-5-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)dion;
- 35 4-metyl-2-(2-metylfenyl)-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6(2H,5H)dion;

4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-5-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)dion;

4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;

5 4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-5-(2-metoksyetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)dion;

2,4-difenyl-5-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;

2-(2-klorfenyl)-4-etyl-5-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)dion;

10 4-metyl-2-(2-metylfenyl)-5-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;

4-etyl-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1H-pyrazol-[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;

4-etyl-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-2-[4-(trifluormetoksy)fenyl]-1H-pyrazol-15 [4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;

2-(2,5-difluorfenyl)-4-etyl-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6(2H,5H)dion; og

4-etyl-2-(2-metoksyfenyl)-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6(2H,5H)dion.

20 Foreliggende beskrivelse beskriver en fremgangsmåte for å behandle en pasient som lider 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
25 linsen og/eller tilstander som rammer indre øre, inflammatoriske forstyrrelser, leversykdommer, smerte, kreft, allergiske forstyrrelser, traumatismer, septisk, hemorrhagisk og anafylaktisk sjokk, forstyrrelser i mage/tarm-systemet og andre sykdommer og forstyrrelser forbundet med nikotinamidadenindinukleotidfosfat-
oksidase (NADPH-oksidase). Fremgangsmåten omfatter å administrere en
30 forbindelse i henhold til formel (I) til en pasient som har behov for det.

I en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen et pyrazolpyridinderivat ifølge oppfinnelsen; samt farmasøytisk akseptable salter og farmasøytisk aktive derivater derav, for anvendelse ved behandling av en sykdom eller tilstand valgt fra kardiovaskulære forstyrrelser, respiratoriske forstyrrelser, metabolske forstyrrelser,
35 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, traumatismer,

septisk, hemorrhagisk og anafylaktisk sjokk, forstyrrelser i mage/tarm-systemet og andre sykdommer og forstyrrelser forbundet med nikotinamidadenindinukleotid-fosfatoksidase (NADPH-oksidase).

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 også deres tautomerer, deres geometriske isomerer, deres 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 oppfinnelles ramme skal ikke begrenses av de bestemte utførelsene som beskrives heri, som er tenkt som enkeltillustrasjoner av individuelle trekk av oppfinnelsen, og funksjonelt likeverdige metoder og komponenter ligger innen rammen for oppfinnelsen. Faktisk vil forskjellige modifikasjoner av oppfinnelsen, i tillegg til dem som vises og beskrives heri, bli tydelige for fagmannen ut fra beskrivelsen ovenfor og de vedlagte tegninger. Slike modifikasjoner er ment å falle innen rammen for de vedlagte krav.

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

Eksempelene merket med en stjerne (*) faller ikke innen rammen for de vedlagte krav.

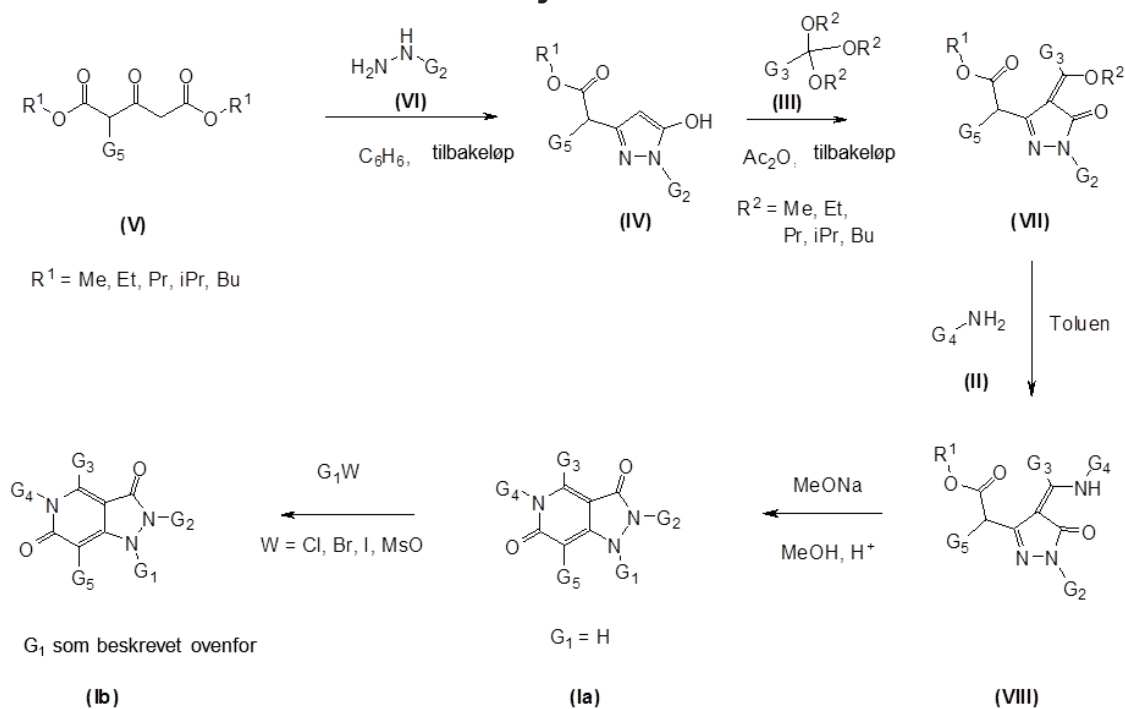
Syntese av forbindelser ifølge oppfinnelsen:

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.

- 5 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 ovennevnte betydninger, kan fremstilles i tre kjemiske trinn, fra skreddersydde eller handelstilgjengelige substituerte hydrazinderivater med formel (VI), acetondikarboksylatderivater med formel (V), primære aminderivater med formel (II) og trialkyl-orto-esterderivater med formel (III), ved å følge den syntetiske protokoll med hovedtrinnene som er skissert på skjema 1 ovenfor. I en mer spesiell metode omsettes et hydrazinderivat med formel (VI) hvor G_2 har den ovennevnte betydning, med et acetondikarboksylatderivat med formel (V) hvor G_5 og R^1 har de ovennevnte betydninger, nøytralt og under tilbakeløpsbetingelser i et egnet løsningsmiddel så som benzen, toluen eller andre ureaktive løsningsmidler over et tidsrom som avhenger av den indre 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 trialkyl-orto-esterderivater med formel (III) hvor G_3 og R^2 har de ovennevnte betydninger, for å muliggjøre dannelse av et mellomprodukt med formel (VII), i nærvær av eddiksyre og under tilbakeløpsbetingelser. Mellomproduktforbindelser med formel

(VII) viderebehandles med primære aminderivater med formel (II) hvor G_4 har den ovennevnte betydning, i løsningsmidler så som toluen eller benzen under tilbakeløpsbetingelser, for å gi mellomproduktforbindelsene med formel (VIII).

Pyrazolderivatene med formel (Ia), dvs. med formel (I) hvor G_1 er H, isoleres etter
 5 cyclisering av mellomproduktforbindelser med formel (VIII), fortrinnsvis i protiske løsningsmidler i nærvær av 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 reaksjon kan utføres i løsningsmidler så som metanol, etanol,
 10 isopropanol eller andre ureaktive løsningsmidler ved romtemperatur over et tidsrom som avhenger av den indre reaktivitet av forbindelser med formel (VIII), men vanligvis kreves tradisjonell termisk oppvarming eller mikrobølgeteknologi, ved bruk av standardbetingelser som er velkjent for fagmannen og slik som det vises på skjema 1 ovenfor. I et påfølgende trinn ble pyrazolpyridinderivater med formel (Ia)
 15 behandlet med et alkyleringsmiddel så som alkylklorider, bromider, jodider eller mesylater, hvor G_1 har den ovennevnte betydning, i nærvær av en egnet base, for eksempel trietylamin, natriumhydrid eller kaliumkarbonat som base i et egnet løsningsmiddel, for eksempel N,N-dimetylformamid eller tetrahydrofuran, med en tradisjonell termisk metode eller ved bruk av mikrobølgeteknologi. Ved å følge
 20 denne prosess isolerer man pyrazolpyridinderivatene med formel (I), ved bruk av standard betingelser som er velkjent for fagmannen og slik som det vises på skjema 1.

De følgende forkortelser viser spesielt til de følgende definisjoner:

Å (Ångström), **Ac₂O** (eddisyreanhydrid), **ekv.** (ekvivalent), **min** (minutt),
 25 **h** (time), **g** (gram), **MHz** (Megahertz), **mL** (milliliter), **mm** (millimeter), **mmol** (millimol), **mM** (millimolar), **ng** (nanogram), **nm** (nanometer), **rt** (romtemperatur), **NADPH** (nikotinamidadenindinukleotiddifosfat redusert form), **BSA** (bovint serumalbumin), **DCF** (2,7-diklordihydrofluorescein), **DCM** (diklormetan), **DIPEA** (di-isopropyletylamin), **DMSO** (dimetylsulfoksid), **DMF** (N,N-dimetylformamid),
 30 **DAPI** (4,6-diamidino-2-fenylindol), **DPI** (difenyljodnium), **cHeks** (cykloheksan), **EDTA** (etylendiamintetraeddiksyre), **EGF** (epidermal vekstfaktor), **EtOAc** (etylacetat), **FC** (flashkromatografi på silikagel), **HBSS** (Hank's bufrede saltløsning), **HPLC** (høyytelses væskekromatografi), **H₂DCF-DA** (2',7'-diklordihydrofluoresceindiacetat), **MEM** (2-metoksyetoksymetyl), **MS**
 35 (massespektrometri), **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** (scintillasjonsproksimitets-assay), **TLC** (tynnsjiktskromatografi), **UV** (ultraviolet).

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, New York, 1994, og Theodora W. Greene og Peter G. M. Wuts in "*Protective Groups in Organic Synthesis*", Wiley Interscience, 3. utgave 1999.

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.

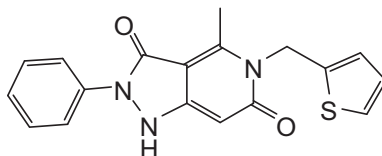
I det følgende skal foreliggende oppfinnelse illustreres ved hjelp av noen eksempler, som ikke skal anses å begrense rammen for oppfinnelsen.

Eksemplene merket med en stjerne (*) faller ikke innen rammen for de vedlagte krav.

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.

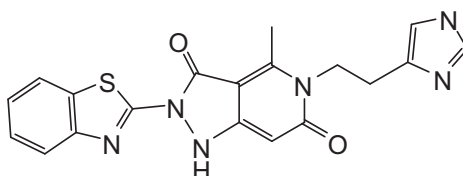
De preparative HPLC-rensinger utføres med HPLC Waters Prep LC 4000 System utstyrt med kolonner Prep Nova-Pak[®]HR C186 µm 60Å, 40x30 mm (opptil 100 mg) eller med XTerra[®] Prep MS C8, 10 µm, 50x300 mm (opptil 1g). All rensing utføres med en gradient av MeCN/H₂O 0,09% TFA; UV-påvisning ved 254 nm og 220 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 sykloheksan/EtOAc- eller DCM/MeOH-blandinger som elueringsmiddel.

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



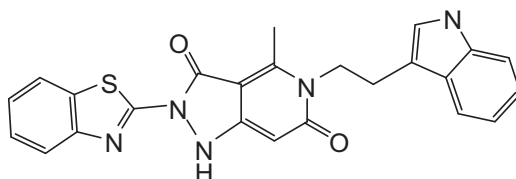
Ved å følge de generelle metoder beskrevet i det følgende eksempel 7, utgående fra fenylydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-tiofen-2-ylmetanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(1)** som et hvitt fast stoff i 70% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 338,6; MS(ESI⁻): 336,4.

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



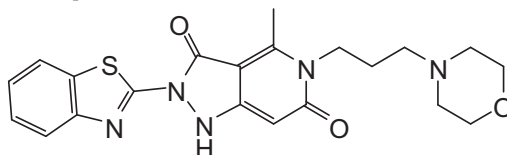
Ved å følge de generelle metoder som beskrives i eksempel 7, utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 2-(1H-imidazol-5-yl)etanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(2)** som et gul-beige fast stoff i 75% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 393,5; MS(ESI⁻): 391,6.

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



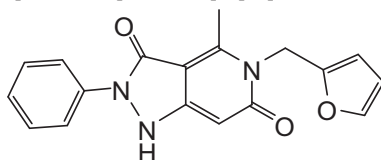
Ved å følge de generelle metoder som beskrives i eksempel 7, utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 2-(1H-indol-3-yl)etanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(3)** som et hvitt fast stoff i 76% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 442,6; MS(ESI⁻): 440,7.

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



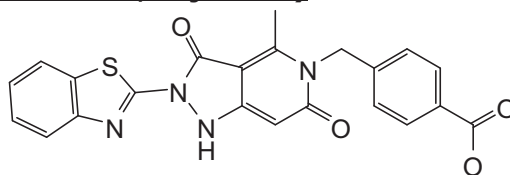
Ved å følge de generelle metoder som beskrives i eksempel 7, utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 3-morfolin-4-ylpropan-1-amin, isolerte man tittelforbindelsen **(4)** som et hvitt fast stoff i 72% utbytte (96% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 426,6; MS(ESI⁻): 424,7.

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



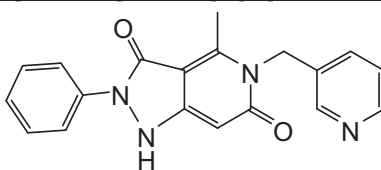
Ved å følge de generelle metoder som beskrives i eksempel 7, utgående fra fenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-furan-2-ylmetanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(5)** som et hvitt fast stoff i 79% utbytte (96% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 322,5; MS(ESI⁻): 320,4.

10 **(*) Eksempel 6: Dannelse av 4-{[2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-4-metyl-3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-5H-pyrazol[4,3-c]pyridin-5-yl]metyl}-benzoyre (6) (forbindelse Ia, skjema 1)**



15 Ved å følge de generelle metoder som beskrives i eksempel 7, utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 4-(aminometyl)benzoyre, isolerte man tittelforbindelsen **(6)** som et hvitt fast stoff i 78% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 433,5; MS(ESI⁻): 431,4.

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



25 **a) Metyl-(5-hydroksy-1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)acetat (forbindelse med formel (IV), skjema 1).** En blanding av dimetyl-3-oksopentandioat (10 mmol, 1,74 g) og fenylhydrazin (10 mmol, 1,08 g) i tørt benzen (50 ml) ble tilbakeløpsbehandlet i 8 h, deretter ble løsningsmidlet fjernet *in vacuo* og den isolerte tittelforbindelsen ble separert ved rekrystallasjon fra i-PrOH (20 ml). Utbytte: 80%. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆, ppm): 3,49 (2H, s), 3,68 (3H, s), 5,43 (1H, s), 7,12 (1H, t, 7,4Hz), 7,35 (2H, t, 7,6Hz), 7,78 (2H, d, 7,9Hz), 11,1 (1H, bs).

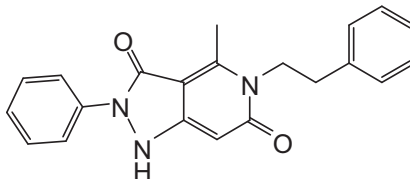
30

b) Metyl-[(4Z)-4-(1-etoksyetyliden)-5-okso-1-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]acetat (forbindelse med formel (VII), skjema 1). En blanding av det ovenfor
 5 erholdte metyl-(5-hydroksy-1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)acetat (forbindelse med formel (IV), 1,85 g), eddiksyreanhydrid (1,00 ml) og MeC(OEt)₃ (2,50 ml) ble
 tilbakeløpsbehandlet i 1 h og fikk stå over natten ved omgivelsestemperatur. Den
 dannede felning ble samlet ved filtrering og vasket med etyleter (10 ml) for å gi
 råproduktet metyl-[(4Z)-4-(1-etoksyetyliden)-5-okso-1-fenyl-4,5-dihydro-1H-
 pyrazol-3-yl]acetat (1,20 g, 80% renhet) i 50% utbytte. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃,
 ppm): 1,42 (3H, t, 7,1Hz), 2,78 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,76 (2H, s), 4,31 (2H, q,
 10 6,9Hz), 7,16 (1H, t, 7,2Hz), 7,37 (2H, t, 7,6Hz), 7,97 (2H, d, 8,0Hz). MS(ESI⁺):
 303,3; MS(ESI⁻): 301,2.

c) Metyl-[(4Z)-5-okso-1-fenyl-4-{1-[(pyridin-3-ylmetyl)amino]etyliden}-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]acetat (forbindelse med formel (VIII), skjema 1). En
 blanding av det ovenfor erholdte metyl-[(4Z)-4-(1-etoksyetyliden)-5-okso-1-fenyl-
 15 4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]acetat (forbindelse med formel (VII), 1,20 g) og 3-
 aminometylpyridin (0,45 g) ble tilbakeløpsbehandlet i toluen (20 ml) i 0,5 h og fikk
 stå over natten ved omgivelsestemperatur. Det dannede forventede produkt metyl-
 [(4Z)-5-okso-1-fenyl-4-{1-[(pyridin-3-ylmetyl)amino]etyliden}-4,5-dihydro-1H-
 pyrazol-3-yl]acetat (0,87 g) ble samlet ved filtrering og vasket med etyleter (20
 20 ml). Utbytte 60%. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 2,38 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,82
 (2H, s), 4,71 (2H, d, 5,9Hz), 7,18 (1H, t, 7,2Hz), 7,38 (3H, m), 7,70 (1H, d,
 7,7Hz), 7,97 (2H, d, 8,0Hz), 8,63 (2H, bs), 12,17 (1H, bs). MS(ESI⁺): 365,3;
 MS(ESI⁻): 363,5.

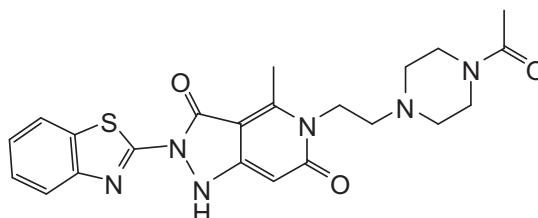
d) 4-Metyl-2-fenyl-5-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-
 25 (2H,5H)dion (7) (forbindelse med formel (Ia), skjema 1). En isopropanolløsning av
 NaOi-Pr, erholdt ved å løse opp natrium (0,055 g) i i-PrOH (50 ml), ble behandlet
 med det ovenfor erholdte metyl-[(4Z)-5-okso-1-fenyl-4-{1-[(pyridin-3-ylmetyl)-
 amino]etyliden}-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]acetat (forbindelse med formel (VIII),
 0,87 g). Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 9 h, deretter avkjølt og
 30 nøytralisert til pH 7 med vandig HCl-løsning (20%). Den dannede felning ble
 avfiltrert, vasket med vann (20 ml) og lufttørket. 0,46 g kromatografisk rent
 produkt ble erholdt i utbyttet 58%. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): 2,77 (3H,
 s), 5,38 (2H, s), 5,82 (1H, s), 7,18 (1H, t, 7,5Hz), 7,36 (1H, m), 7,45 (2H, t,
 7,6Hz), 7,56 (1H, d, 7,7Hz), 7,73 (2H, d, 8,0Hz), 8,49 (2H, bs), 10,8 (1H, bs).
 35 MS(ESI⁺): 333,5; MS(ESI⁻): 331,5.

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



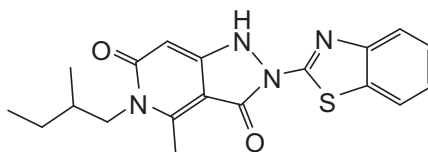
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7, utgående
 5 fra fenyldiazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 2-fenyletanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(8)** som et hvitt fast stoff i 80% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 346,7; MS(ESI⁻): 344,5.

(*) Eksempel 9: Dannelse av 5-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)etyl]-2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (9) (forbindelse Ia, skjema 1)



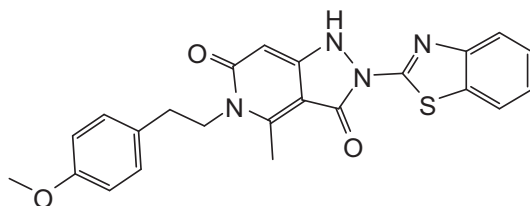
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7, utgående
 fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og
 2-(4-acetylpiperazin-1-yl)etanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(9)** som et hvitt
 15 fast stoff i 73% utbytte (94% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 453,6; MS(ESI⁻): 451,7.

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



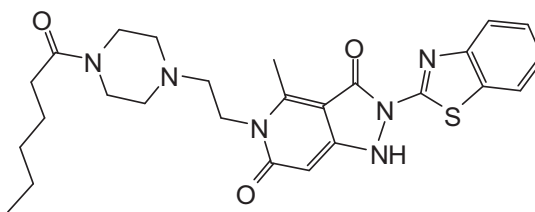
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7, utgående
 fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og
 2-metylbutan-1-amin, isolerte man tittelforbindelsen **(10)** som et hvitt fast stoff i
 20 77% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 369,7; MS(ESI⁻): 367,8.

(*) Eksempel 11: Dannelse av 2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-5-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (11) (forbindelse Ia, skjema 1)



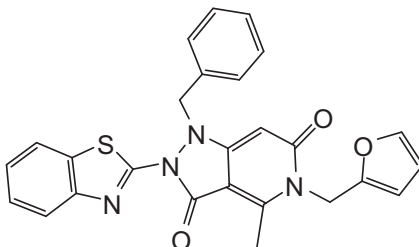
5 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7, utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 2-(4-metoksyfenyl)etanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(11)** som et hvitt fast stoff i 79% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 433,6; MS(ESI⁻): 431,7.

10 **(*) Eksempel 12: Dannelse av 2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-5-[2-(4-heksanoylpiperazin-1-yl)etyl]-4-metyl-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 7, utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 2-(4-heksanoylpiperazin-1-yl)etanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(12)** som et beige fast stoff i 71% utbytte (95% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 508,8; MS(ESI⁻): 506,6.

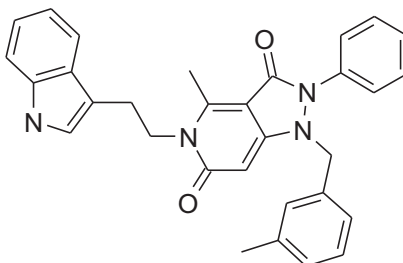
20 **(*) Eksempel 13: Dannelse av 2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-1-benzyl-5-(furan-2-ylmetyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (13) (forbindelse Ib, skjema 1)**



25 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7, utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan, 1-furan-2-ylmetanamin og alkylering med (klormetyl)benzen (1 ekv.) og den tilsvarende mellomproduktforbindelse med formel (Ia) (1 ekv.) i nærvær av trietylamin (1,5 ekv.) i tilbaketiløpende THF, isolerte man tittelforbindelsen **(13)** som

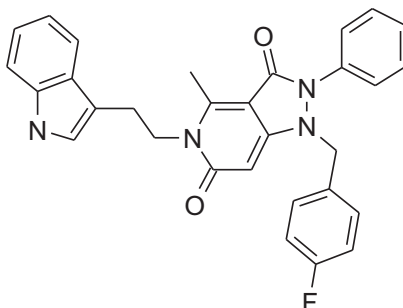
et beige fast stoff i 61% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 469,6; MS(ESI^-): 467,3.

(*) Eksempel 14: Dannelse av 5-[2-(1H-indol-3-yl)etyl]-4-metyl-1-(3-metylbenzyl)-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (14)
(forbindelse Ib, skjema 1)



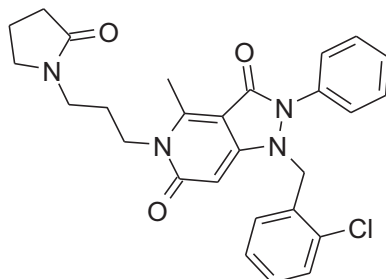
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksemplene 7 og 13, utgående fra fenyldiazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan, 2-(1H-indol-3-yl)etanamin og 1-(klormetyl)-3-metylbenzen, isolerte man tittelforbindelsen **(14)** som et hvitt fast stoff i 58% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 489,6; MS(ESI^-): 487,5.

(*) Eksempel 15: Dannelse av 1-(4-fluorbenzyl)-5-[2-(1H-indol-3-yl)etyl]-4-metyl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (15)
(forbindelse Ib, skjema 1)



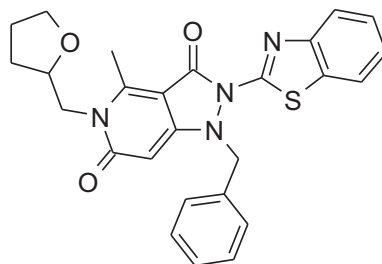
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksemplene 7 og 13, utgående fra fenyldiazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan, 2-(1H-indol-3-yl)etanamin og 1-(klormetyl)-4-fluorbenzen, isolerte man tittelforbindelsen **(15)** som et hvitt fast stoff i 55% utbytte (95% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 493,6; MS(ESI^-): 491,6.

(*) Eksempel 16: Dannelse av 1-(2-klorbenzyl)-4-metyl-5-[3-(2-oksopyrrolidin-1-yl)propyl]-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)-dion (16) (forbindelse Ib, skjema 1)



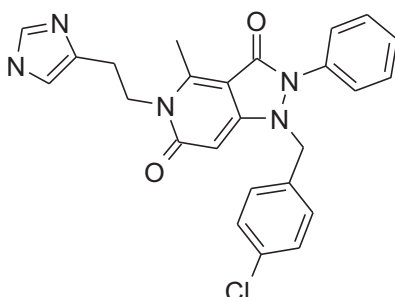
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksemplene 7 og 13, utgående fra fenylylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan, 1-(3-aminopropyl)pyrrolidin-2-on og 1-klor-2-(klormetyl)benzen, isolerte man tittelforbindelsen (**16**) som et hvitt fast stoff i 51% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 492,1; MS(ESI⁻): 490,0.

(*) Eksempel 17: Dannelse av 2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-1-benzyl-4-metyl-5-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)dion (17) (forbindelse Ib, skjema 1)



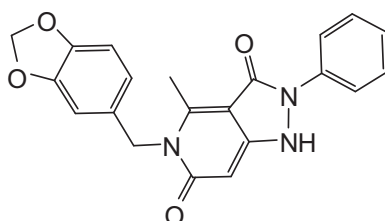
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksemplene 7 og 13, utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan, 1-(tetrahydrofuran -2-yl)metanamin og (klormetyl)benzen, isolerte man tittelforbindelsen (**17**) som et beige fast stoff i 61% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 473,7; MS(ESI⁻): 471,6.

(*) Eksempel 18: Dannelse av 1-(4-klorbenzyl)-5-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]-4-metyl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (18)
(forbindelse Ib, skjema 1)



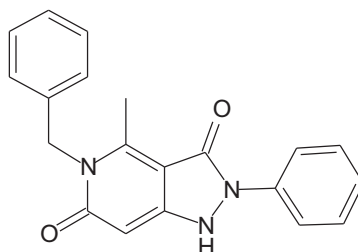
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksemplene 7 og 13, utgående fra fenyldiazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan, 2-(1H-imidazol-5-yl)etanamin og 1-klor-4-(klormetyl)benzen, isolerte man tittelforbindelsen **(18)** som et beige fast stoff i 63% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 461,0; MS(ESI^-): 459,0.

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



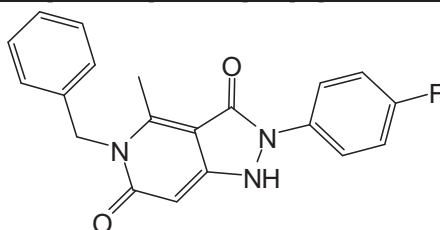
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a), utgående fra fenyldiazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-(1,3-benzodioksol-5-yl)metanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(19)** som et beige fast stoff i 78% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 376,5; MS(ESI^-): 374,5.

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



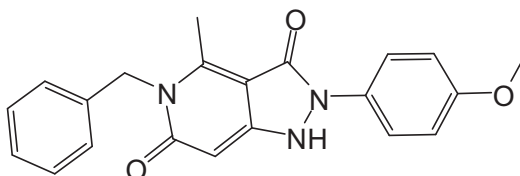
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a), utgående fra fenyldiazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og benzylamin, isolerte man tittelforbindelsen **(20)** som et beige fast stoff i 79% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 332,5; MS(ESI^-): 330,4.

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



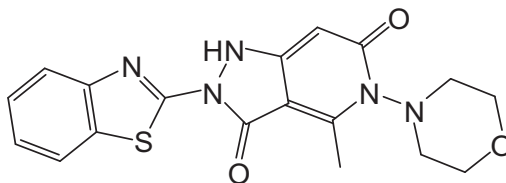
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a),
 utgående fra (4-fluorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-
 trietoksyetan og benzylamin, isolerte man tittelforbindelsen **(21)** som et hvitt fast
 stoff i 86% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 350,5; MS(ESI^-): 348,6.

5 **Eksempel 22: Dannelse av 5-benzyl-2-(4-metoksyfenyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (22) (forbindelse Ia, skjema 1)**



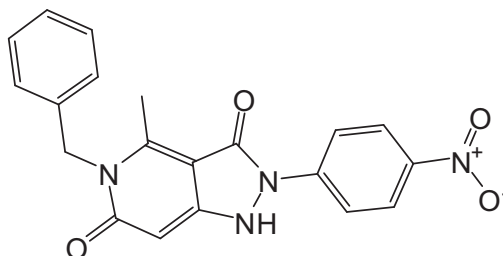
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a),
 utgående fra (4-metoksyfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-
 10 trietoksyetan og benzylamin, isolerte man tittelforbindelsen **(22)** som et beige fast
 stoff i 78% utbytte (95% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 362,6; MS(ESI^-): 360,5.

(*) Eksempel 23: Dannelse av 2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-4-metyl-5-morfolin-4-yl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (23) (forbindelse Ia, skjema 1)



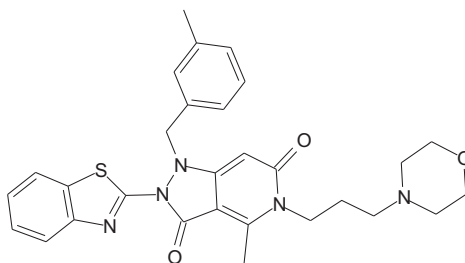
15 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a),
 utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-
 trietoksyetan og morfolin-4-amin, isolerte man tittelforbindelsen **(23)** som et
 gulaktig fast stoff i 81% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 384,5;
 20 MS(ESI^-): 382,5.

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



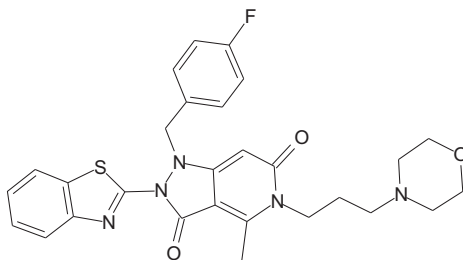
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a),
 25 utgående fra (4-nitrofenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-
 trietoksyetan og benzylamin, isolerte man tittelforbindelsen **(24)** som et gult fast
 stoff i 72% utbytte (96% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 377,6; MS(ESI^-): 375,5.

(*) Eksempel 25: Dannelsen av 2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-4-metyl-1-(3-metylbenzyl)-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)dion (25) (forbindelse Ib, skjema 1)



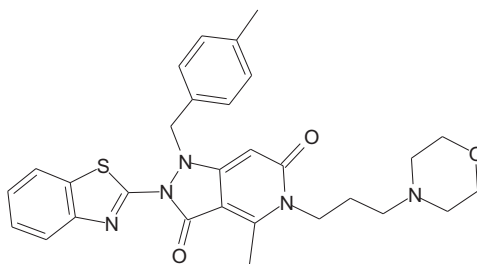
5 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksemplene 7 og 13, utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan, 3-morfolin-4-ylpropan-1-amin og 1-(klormetyl)-3-metylbenzen, isolerte man tittelforbindelsen **(25)** som et hvitt fast stoff i 68% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 530,9; MS(ESI⁻): 528,6.

10 **(*) Eksempel 26: Dannelsen av 2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-1-(4-fluorbenzyl)-4-metyl-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)dion (26) (forbindelse Ib, skjema 1)**



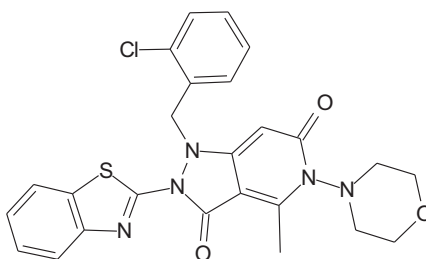
15 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksemplene 7 og 13, utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan, 3-morfolin-4-ylpropan-1-amin og 1-(klormetyl)-4-fluorbenzen, isolerte man tittelforbindelsen **(26)** som et beige fast stoff i 54% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 534,9; MS(ESI⁻): 532,6.

20 **(*) Eksempel 27: Dannelsen av 2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-4-metyl-1-(4-metylbenzyl)-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)dion (27) (forbindelse Ib, skjema 1)**



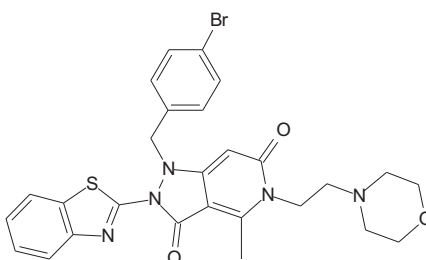
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksemplene 7 og 13, utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan, 3-morfolin-4-ylpropan-1-amin og 1-(brommetyl)-4-metylbenzen, isolerte man tittelforbindelsen **(27)** som et beige fast stoff i 62% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 530,8; MS(ESI⁻): 528,6.

(*) Eksempel 28: Dannelse av 2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-1-(2-klorbenzyl)-4-metyl-5-morfolin-4-yl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)-dion (28) (forbindelse Ib, skjema 1)



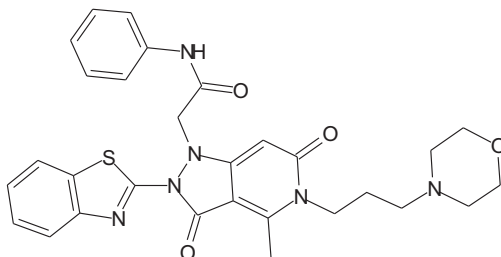
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksemplene 7 og 13, utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan, morfolin-4-amin og 1-klor-2-(klormetyl)benzen, isolerte man tittelforbindelsen **(28)** som et beige fast stoff i 56% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 509,1; MS(ESI⁻): 507,0.

(*) Eksempel 29: Dannelse av 2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-1-(4-brombenzyl)-4-metyl-5-(2-morfolin-4-yletyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (29) (forbindelse Ib, skjema 1)



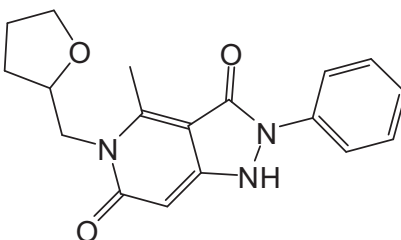
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksemplene 7 og 13, utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan, 2-morfolin-4-yletanamin og 1-brom-4-(klormetyl)benzen, isolerte man tittelforbindelsen **(29)** som et beige fast stoff i 50% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 581,7; MS(ESI⁻): 579,4.

(*) Eksempel 30: Dannelse av 2-[2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-4-metyl-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-3,6-dikso-2,3,5,6-tetrahydro-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-1-yl]-N-fenylacetamid (30) (forbindelse Ib, skjema 1)



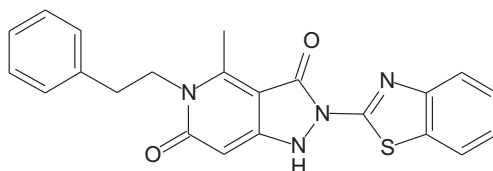
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksemplene 7 og 13, utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan, 3-morfolin-4-ylpropan-1-amin og 2-brom-N-fenylacetamid, isolerte man tittelforbindelsen **(30)** som et beige fast stoff i 67% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 559,8; MS(ESI⁻): 557,4.

Eksempel 31: Dannelse av 4-metyl-2-fenyl-5-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-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 7 a), utgående fra fenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 1-(tetrahydrofuran-2-yl)metanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(31)** som et hvitt fast stoff i 78% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 326,5; MS(ESI⁻): 324,4.

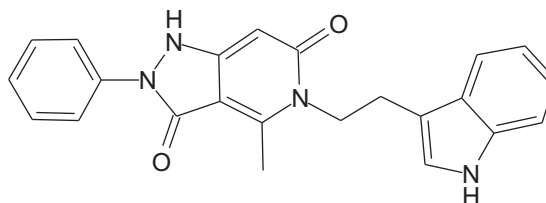
(*) Eksempel 32: Dannelse av 2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-4-metyl-5-(2-fenyletyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (32) (forbindelse Ia, skjema 1)



Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a), utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 2-fenyletanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(32)** som et beige

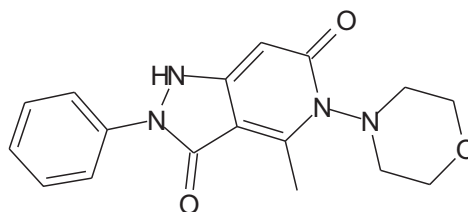
fast stoff i 64% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 403,7; MS(ESI^-): 401,5.

Eksempel 33: Dannelse av 5-[2-(1H-indol-3-yl)etyl]-4-metyl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (33) (forbindelse Ia, skjema 1)



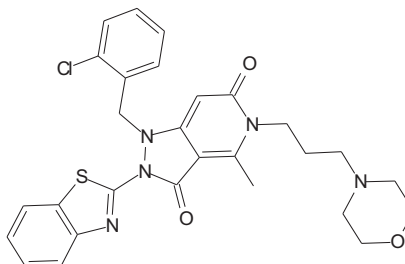
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a), utgående fra fenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 2-(1H-indol-3-yl)etanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(33)** som et beige fast stoff i 82% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 335,5; MS(ESI^-): 333,3.

Eksempel 34: Dannelse av 4-metyl-5-morfolin-4-yl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (34) (forbindelse Ia, skjema 1)



Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a), utgående fra fenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og morfolin-4-amin, isolerte man tittelforbindelsen **(34)** som et hvitt fast stoff i 87% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 327,6; MS(ESI^-): 325,4.

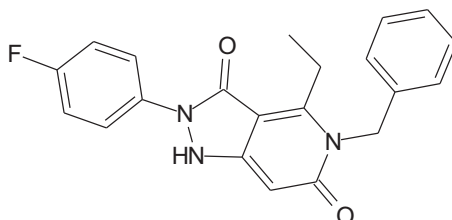
(*) Eksempel 35: Dannelse av 2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-1-(2-klorbenzyl)-4-metyl-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (35) (forbindelse Ib, skjema 1)



Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksemplene 7 og 13, utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-

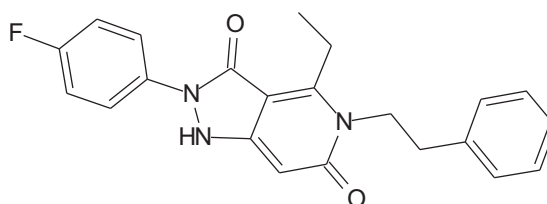
trietoksyetan, 3-morfolin-4-ylpropan-1-amin og 1-klor-2-(klormetyl)benzen, isolerte man tittelforbindelsen **(35)** som et beige fast stoff i 61% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 551,2; MS(ESI^-): 549,4.

5 **Eksempel 36: Dannelse av 5-benzyl-4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (36) (forbindelse Ia, skjema 1)**



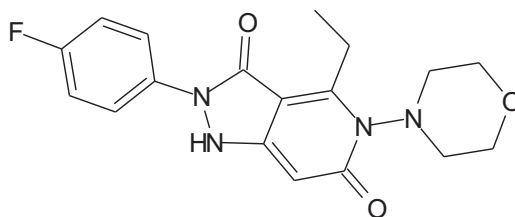
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a), utgående fra (4-fluorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og benzylamin, isolerte man tittelforbindelsen **(36)** som et gulaktig fast stoff i 80% utbytte (96% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 364,5; MS(ESI^-): 362,2.

10 **Eksempel 37: Dannelse av 4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-5-(2-fenyletyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (37) (forbindelse Ia, skjema 1)**



15 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a), utgående fra (4-fluorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksypropan og 2-fenyletanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(37)** som et hvitt fast stoff i 83% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 378,5; MS(ESI^-): 376,4.

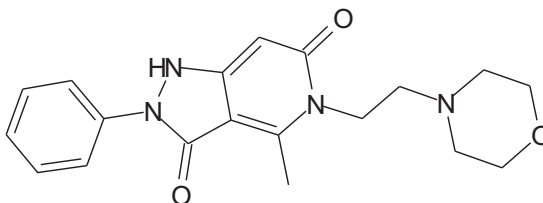
20 **Eksempel 38: Dannelse av 4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-5-morfolin-4-yl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (38) (forbindelse Ia, skjema 1)**



Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a), utgående fra (4-fluorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-

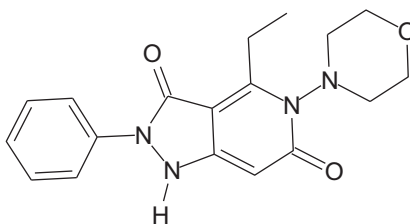
trietoksypropan og morfolin-4-amin, isolerte man tittelforbindelsen **(38)** som et beige fast stoff i 77% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 358,7; MS(ESI^-): 356,2.

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



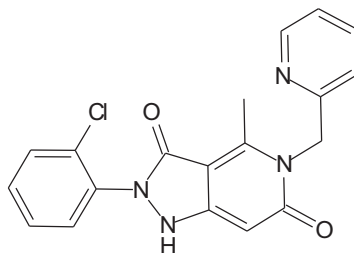
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a), utgående fra fenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 2-morfolin-4-yletanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(39)** som et beige fast stoff i 63% utbytte (95% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 355,5; MS(ESI^-): 353,5.

Eksempel 40: Dannelse av 4-etyl-5-morfolin-4-yl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (40) (forbindelse Ia, skjema 1)



Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a), utgående fra fenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksypropan og morfolin-4-amin, isolerte man tittelforbindelsen **(40)** som et hvitt fast stoff i 89% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 341,8; MS(ESI^-): 339,4.

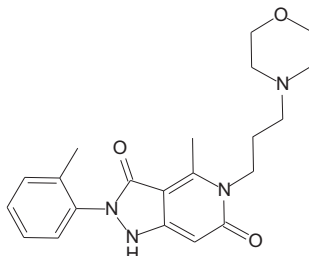
Eksempel 41: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-4-metyl-5-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (41) (forbindelse Ia, skjema 1)



Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a), utgående fra (2-klorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan

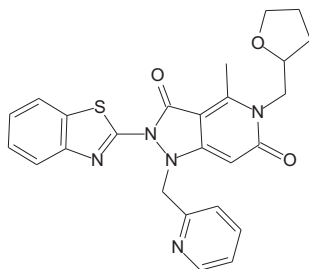
og 1-pyridin-2-ylmetanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(41)** som et gult fast stoff i 81% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 367,9; MS(ESI⁻): 365,7.

Eksempel 42: Dannelse av 4-metyl-2-(2-metylphenyl)-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (42) (forbindelse Ia, skjema 1)



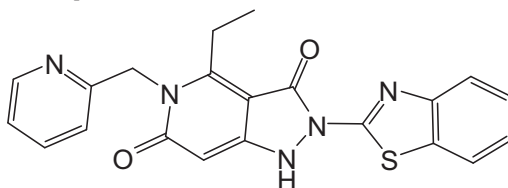
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a), utgående fra (2-metylphenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan og 3-morfolin-4-ylpropan-1-amin, isolerte man tittelforbindelsen **(42)** som et beige fast stoff i 72% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 383,6; MS(ESI⁻): 381,5.

(*) Eksempel 43: Dannelse av 2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-4-metyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)-5-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6(2H,5H)dion (43) (forbindelse Ib, skjema 1)



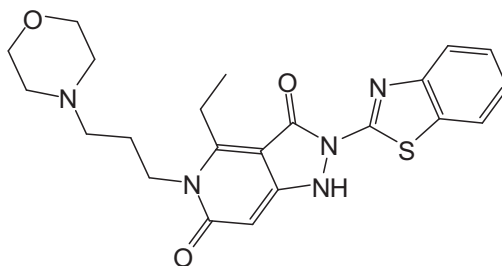
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksemplene 7 og 13, utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksyetan, 1-(tetrahydrofuran-2-yl)metanamin og 2-(klormetyl)pyridin, isolerte man tittelforbindelsen **(43)** som et beige fast stoff i 60% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 474,6; MS(ESI⁻): 472,5.

(*) Eksempel 44: Dannelse av 2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-4-etyl-5-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (44) (forbindelse Ia, skjema 1)



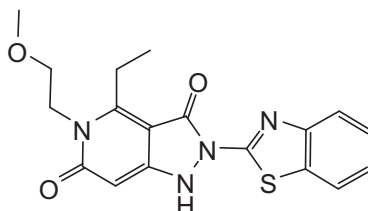
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a),
 utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-
 trietoksypropan og 1-pyridin-2-ylmetanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(44)**
 som et gult fast stoff i 83% utbytte (95% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 404,6;
 5 MS(ESI⁻): 402,5.

(*) Eksempel 45: Dannelse av 2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-4-etyl-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (45)
(forbindelse Ia, skjema 1)



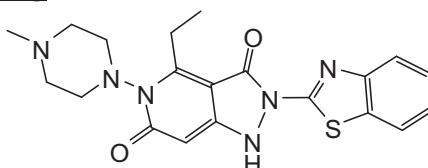
10 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a),
 utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-
 trietoksypropan og 3-morfolin-4-ylpropan-1-amin, isolerte man tittelforbindelsen
(45) som et beige fast stoff i 82% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺):
 440,5; MS(ESI⁻): 438,4.

15 **(*) Eksempel 46: Dannelse av 2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-4-etyl-5-(2-metoksyetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (46) (forbindelse Ia, skjema 1)**



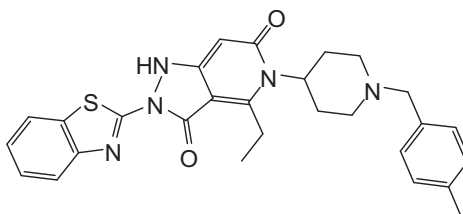
20 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a),
 utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-
 trietoksypropan og 2-metoksyetanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(46)** som et
 hvitt fast stoff i 69% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 371,4; MS(ESI⁻):
 369,4.

25 **(*) Eksempel 47: Dannelse av 2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-4-etyl-5-(4-metylpiperazin-1-yl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (47)**
(forbindelse Ia, skjema 1)



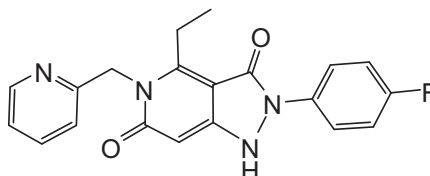
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a),
 utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-
 trietoksypropan og 4-metylpiperazin-1-amin, isolerte man tittelforbindelsen **(47)**
 som et beige fast stoff i 78% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 411,6;
 5 MS(ESI⁻): 409,4.

(*) Eksempel 48: Dannelsen av 2-(1,3-benzotiazol-2-yl)-4-etyl-5-[1-(4-metylbenzyl)piperidin-4-yl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (48) (forbindelse Ia, skjema 1)



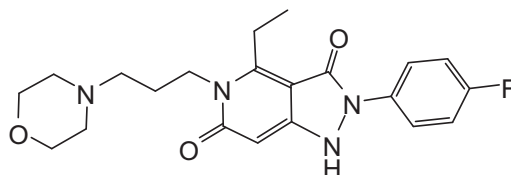
10 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a),
 utgående fra 2-hydrazino-1,3-benzotiazol, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-
 trietoksypropan og 1-(4-metylbenzyl)piperidin-4-amin, isolerte man
 tittelforbindelsen **(48)** som et gult fast stoff i 55% utbytte (92% renhet ifølge
 HPLC). MS(ESI⁺): 500,6; MS(ESI⁻): 498,6.

15 **Eksempel 49: Dannelsen av 4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-5-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (49) (forbindelse Ia, skjema 1)**



20 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a),
 utgående fra (4-fluorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-
 trietoksypropan og 1-pyridin-2-ylmetanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(49)**
 som et gulaktig fast stoff i 77% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺):
 365,5; MS(ESI⁻): 363,7.

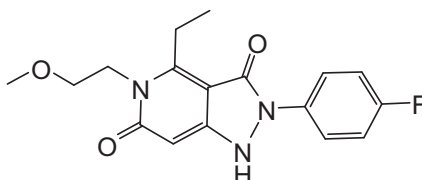
25 **Eksempel 50: Dannelsen av 4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (50) (forbindelse Ia, skjema 1)**



Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a),
 utgående fra (4-fluorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-

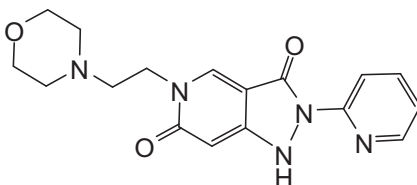
trietoksypropan og 3-morfolin-4-ylpropan-1-amin, isolerte man tittelforbindelsen **(50)** som et beige fast stoff i 78% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 401,5; MS(ESI^-): 399,3.

Eksempel 51: Dannelse av 4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-5-(2-metoksyetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (51) (forbindelse Ia, skjema 1)



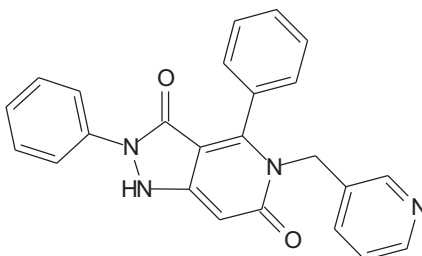
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a), utgående fra (4-fluorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksypropan og 2-metoksyetanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(51)** som et hvitt fast stoff i 76% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 332,4; MS(ESI^-): 330,4.

(*) Eksempel 52: Dannelse av 5-(2-morfolin-4-yletyl)-2-pyridin-2-yl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (52) (forbindelse Ia, skjema 1)



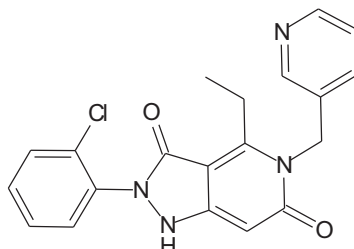
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a), utgående fra 2-hydrazinopyridin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-trietoksymetan og 2-morfolin-4-yletanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(52)** som et gulaktig fast stoff i 68% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 342,5; MS(ESI^-): 340,3.

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



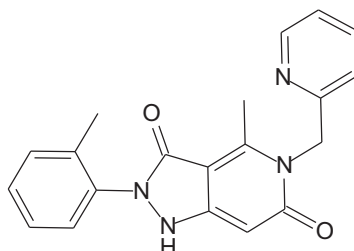
Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a), utgående fra fenylhydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, (trietoksymetyl)benzen og 1-pyridin-3-ylmetanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(53)** som et beige fast stoff i 79% utbytte (96% renhet ifølge HPLC). MS(ESI^+): 395,5; MS(ESI^-): 393,2.

Eksempel 54: Dannelse av 2-(2-klorfenyl)-4-etyl-5-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (54) (forbindelse Ia, skjema 1)



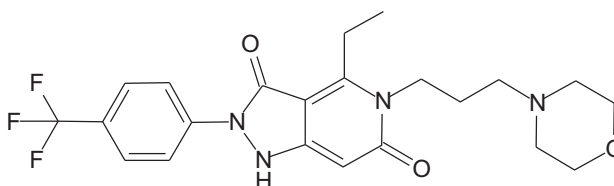
5 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a),
utgående fra (2-klorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-
trietoksypropan og 1-pyridin-3-ylmetanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(54)**
som et gult fast stoff i 74% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 381,8;
MS(ESI⁻): 379,6.

10 **Eksempel 55: Dannelse av 4-metyl-2-(2-metylfenyl)-5-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (55) (forbindelse Ia, skjema 1)**



15 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a),
utgående fra (2-metylfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-
trietoksyetan og 1-pyridin-2-ylmetanamin, isolerte man tittelforbindelsen **(55)** som
et gult fast stoff i 63% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺): 347,5;
MS(ESI⁻): 345,6.

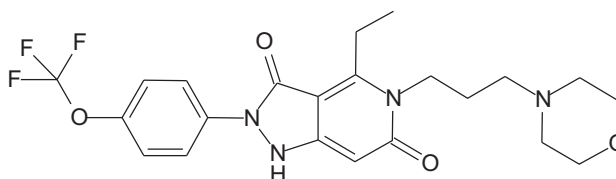
20 **Eksempel 56: Dannelse av 4-etyl-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (56) (forbindelse Ia, skjema 1)**



Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a),
 utgående fra [4-(trifluormetyl)fenyl]hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-
 trietoksypropan og 3-morfolin-4-ylpropan-1-amin, isolerte man tittelforbindelsen
(56) som et gult fast stoff i 59% utbytte (96% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺):

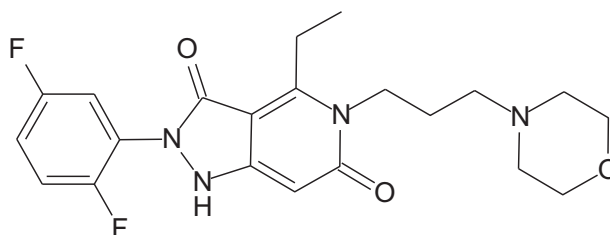
5 451,5; MS(ESI⁻): 449,4.

Eksempel 57: Dannelse av 4-etyl-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-2-[4-(trifluormetoksy)fenyl]-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (57)
(forbindelse Ia, skjema 1)



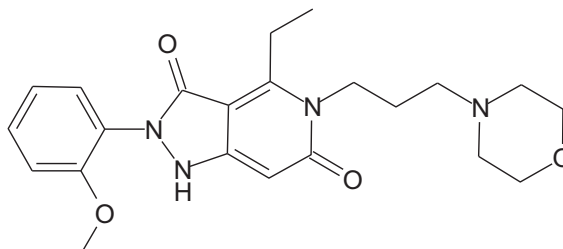
10 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a),
 utgående fra [4-(trifluormetoksy)fenyl]hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-
 trietoksypropan og 3-morfolin-4-ylpropan-1-amin, isolerte man tittelforbindelsen
(57) som et gult fast stoff i 67% utbytte (97% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺):
 467,4; MS(ESI⁻): 465,6.

15 **Eksempel 58: Dannelse av 2-(2,5-difluorfenyl)-4-etyl-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (58) (forbindelse Ia, skjema 1)**



20 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a),
 utgående fra (2,5-difluorfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-
 trietoksypropan og 3-morfolin-4-ylpropan-1-amin, isolerte man tittelforbindelsen
(58) som et gult fast stoff i 71% utbytte (98% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺):
 419,7; MS(ESI⁻): 417,3.

Eksempel 59: Dannelse av 4-etyl-2-(2-metoksyfenyl)-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion (59) (forbindelse Ia, skjema 1)



5 Ved å følge de generelle metoder som ble beskrevet i eksempel 7 a),
utgående fra (2-metoksyfenyl)hydrazin, dimetyl-3-oksopentandioat, 1,1,1-
trietoksypropan og 3-morfolin-4-ylpropan-1-amin, isolerte man tittelforbindelsen
(59) som et gulaktig fast stoff i 67% utbytte (99% renhet ifølge HPLC). MS(ESI⁺):
413,6; MS(ESI⁻): 411,7.

10 **Eksempel 60: Måling av nivået av reaktive oksygenforbindelser i forskjellige cellekulturer**

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

Human mikrogliacellelinje

Human mikrogliacellelinje (HMC3, human mikrogliaklon 3) (*Janabi et al,*
20 *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 O₂⁻-dannelse.

25 **Human navlestrengene-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
30 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 O_2^- -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 μ g streptomycin (Sigma) ved 37°C under en befuktet atmosfære med 5% CO_2 . HL60-differensiering i den neutrofile fenotype ble utløst ved å tilsette Me_2SO (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-inhiberbar 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. 5×10^5 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 μ M. 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 μ l 2M kaliumhydroksid og i 280 μ l 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. 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 HBSS supplementert med 1% glukose. Cellene ble podet inn i sorte 96-brønners plater i tettheten 50'000 celler i 200 μ l testbuffer (HBSS 1% glukose som inneholdt 0,005 U/mL pepperrotperoksidase (Roche) og 50 μ M Amplex Red i nærvær eller fravær av forbindelser ifølge oppfinnelsen. Som kontroll inkluderte man DPI i den endelige konsentrasjon 10 μ M. Platene ble plassert i fluorescerende Optima Fluorescent-plateleser og holdt ved 37°C i 20 min. Fluorescensen 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 inhiberingsprosenten av NOX-aktiviteten målt med Amplex Red ved bruk av DMSO-differensierte HL60-celler slik som det ble beskrevet ovenfor:

Tabell 1

Forbindelse nr	Inhibering (%)
(1)	53
(9)	51
(12)	60

5 Den følgende tabell 2 sammenfatter IC₅₀-verdien av NOX-aktiviteten som ble 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)	1,1
(9)	8,4
(10)	4,0
(12)	6,4
(14)	13,8
(21)	13,4
(23)	14,5
(30)	12,9
(31)	14,5
(36)	4,3
(44)	4,3
(46)	2,7
(53)	4,4

3. Kjemiluminescens (Luminol)

10 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 kontinuertlig ved 37°C i 60 minutter ved bruk av luminescensfunksjonen av FluoStar Optima fluorescerende plateleser. Middelverdien
15 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%.

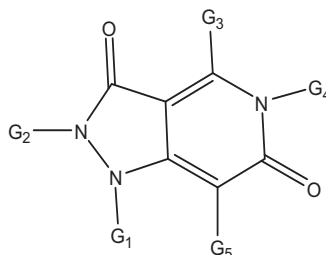
4. 2',7'-Diklordihydrofluoresceindiacetat (H₂DCF-DA)

HUVEC ble strøket på dekkglass og gjort hvilende over natten i 0,5% BSA
20 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-
25 fluorescensen ble visualisert ved eksitasjonsbølglengde 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%.

Patentkrav

1. Pyrazolpyridinderivat i henhold til formel (I):

**(I)**

- hvor G_1 er H; G_2 er valgfritt substituert fenyl; G_3 er valgt fra H, valgfritt substituert
 5 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
 arylalkyl, valgfritt substituert heteroaryl, valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylheteroaryl,
 valgfritt substituert heteroarylalkyl, valgfritt substituert C_2 - C_6 -alkenylaryl, valgfritt
 substituert arylalkenyl, valgfritt substituert C_2 - C_6 -alkenylheteroaryl, valgfritt
 10 substituert heteroarylalkenyl, 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 -cykloalkylalkyl, valgfritt substituert C_1 - C_6 -
 alkylheterocykloalkyl og valgfritt substituert heterocykloalkylalkyl; G_4 er valgt fra H,
 valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkyl, valgfritt substituert C_2 - C_6 -alkenyl, valgfritt
 15 substituert C_2 - C_6 -alkynyl, aryl, valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkylaryl, valgfritt
 substituert arylalkyl, valgfritt substituert heteroaryl, valgfritt substituert C_1 - C_6 -
 alkylheteroaryl, valgfritt substituert heteroarylalkyl, valgfritt substituert C_2 - C_6 -
 alkenylaryl, valgfritt substituert arylalkenyl, valgfritt substituert C_2 - C_6 -
 alkenylheteroaryl, valgfritt substituert heteroarylalkenyl, valgfritt substituert C_3 - C_8 -
 20 cykloalkyl, valgfritt substituert heterocykloalkyl, valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkyl-
 C_3 - C_8 -cykloalkyl, valgfritt substituert C_3 - C_8 -cykloalkylalkyl, valgfritt substituert C_1 -
 C_6 -alkylheterocykloalkyl og valgfritt substituert heterocykloalkylalkyl; G_5 er H;

- tauomerer, geometriske isomerer, optisk aktive former som enantiomerer,
 diastereomerer og racematformer, samt farmasøytisk akseptable salter derav, for
 25 anvendelse som et legemiddel;

- hvor begrepet "substituert" viser til grupper som er substituert med fra 1 til 5
 substituenten valgt fra gruppen omfattende "alkyl," "alkenyl," "alkynyl," " C_3 - C_8 -
 cykloalkyl," "heterocykloalkyl," "alkylaryl," "alkylheteroaryl," "alkylcykloalkyl,"
 "alkylheterocykloalkyl," "amino," "aminosulfonyl," "ammonium," "acylamino,"
 30 "aminokarbonyl," "aryl," "heteroaryl," "sulfinyl," "sulfonyl," "alkoksy,"

"alkoksykarbonyl," "karbamat," "sulfanyl," "halogen," trihalometyl, cyano, hydroksy, merkpto og nitro.

2. Derivat for anvendelse ifølge krav 1 hvor G_2 er valgt fra fenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksyfenyl, 4-nitrofenyl, 2-klorfenyl, 2-metylphenyl, 4-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 2,5-difluorfenyl og 2-metoksyfenyl.
3. Derivat for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor G_3 er valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkyl.
4. Derivat for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor G_3 er metyl.
5. Derivat for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor G_3 er valgfritt substituert fenyl.
6. Derivat for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor G_4 er valgt fra valgfritt substituert C_1 - C_6 -alkyl, valgfritt substituert C_2 - C_6 -alkenyl og valgfritt substituert C_2 - C_6 -alkynyl.
7. Derivat for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor G_4 er valgt fra valgfritt substituert arylalkyl og valgfritt substituert heteroarylalkyl.
8. Derivat for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor G_4 er valgt fra valgfritt substituert morfolinylalkyl, valgfritt substituert piperazinylalkyl, valgfritt substituert pyrrolidinylalkyl og valgfritt substituert tetrahydrofuranylalkyl.
9. Derivat for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor G_4 er valgt fra valgfritt substituert morfolinylpropyl, valgfritt substituert morfolinyletyl, valgfritt substituert piperazinyletyl, valgfritt substituert pyrrolidinylpropyl og valgfritt substituert tetrahydrofuranylmetyl.
10. Derivat for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, valgt fra den følgende gruppe:
 - 4-metyl-2-fenyl-5-(tiofen-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
 - 5-(furan-2-ylmetyl)-4-metyl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
 - 4-metyl-2-fenyl-5-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
 - 4-metyl-2-fenyl-5-(2-fenyletyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;

- 5-[2-(1H-indol-3-yl)etyl]-4-metyl-1-(3-metylbenzyl)-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 1-(4-fluorbenzyl)-5-[2-(1H-indol-3-yl)etyl]-4-metyl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 5 1-(2-klorbenzyl)-4-metyl-5-[3-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)propyl]-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 1-(4-klorbenzyl)-5-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]-4-metyl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 5-(1,3-benzodioksol-5-ylmetyl)-4-metyl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-
- 10 (2H,5H)dion;
- 5-benzyl-4-metyl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 5-benzyl-2-(4-fluorfenyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 5-benzyl-2-(4-metoksyfenyl)-4-metyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 5-benzyl-4-metyl-2-(4-nitrofenyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 15 4-metyl-2-fenyl-5-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-
- (2H,5H)dion;
- 5-[2-(1H-indol-3-yl)etyl]-4-metyl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 4-metyl-5-morfolin-4-yl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 5-benzyl-4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 20 4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-5-(2-fenyletyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-5-morfolin-4-yl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 4-metyl-5-(2-morfolin-4-yletyl)-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 4-etyl-5-morfolin-4-yl-2-fenyl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 2-(2-klorfenyl)-4-metyl-5-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)-
- 25 dion;
- 4-metyl-2-(2-metylfenyl)-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-
- (2H,5H)dion;
- 4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-5-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)-
- dion;
- 30 4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-
- (2H,5H)dion;
- 4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-5-(2-metoksyetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)-
- dion;
- 2,4-difenyl-5-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;
- 35 2-(2-klorfenyl)-4-etyl-5-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)-
- dion;
- 4-metyl-2-(2-metylfenyl)-5-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-
- (2H,5H)dion;

4-etyl-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6(2H,5H)dion;

4-etyl-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-2-[4-(trifluormetoksy)fenyl]-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6(2H,5H)dion;

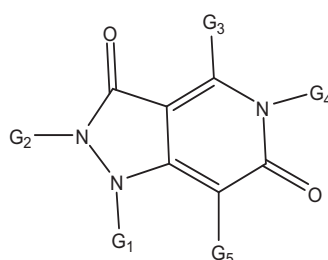
5 2-(2,5-difluorfenyl)-4-etyl-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)dion; og

4-etyl-2-(2-metoksyfenyl)-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)dion,

10 tautomerer, geometriske isomerer, optisk aktive former så som enantiomerer, diastereomerer og racematformer.

11. Farmasøytisk sammensetning som inneholder minst ett derivat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 og en farmasøytisk akseptabel bærer, et fortynningsmiddel eller en eksipiens derav.

12. Pyrazolpyridinderivat i henhold til formel (I),



(I)

15

hvor G_1 , G_2 , G_3 , G_4 og G_5 har betydningene som oppgis i et hvilket som helst av de forutgående krav, valgt fra den følgende gruppe:

5-benzyl-4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-1H-pyrazol[4,3c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;

4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-5-(2-fenyletyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;

20 4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-5-morfolin-4-yl-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)dion;

2-(2-klorfenyl)-4-metyl-5-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)-dion;

4-metyl-2-(2-metylphenyl)-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)dion;

25 4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-5-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)-dion;

- 4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-(2H,5H)dion;
 4-etyl-2-(4-fluorfenyl)-5-(2-metoksyetyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6(2H,5H)-dion;
 5 4-etyl-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6(2H,5H)dion;
 4-etyl-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-2-[4-(trifluormetoksy)fenyl]-1H-pyrazol[4,3-c]-pyridin-3,6(2H,5H)dion; og
 2-(2,5-difluorfenyl)-4-etyl-5-(3-morfolin-4-ylpropyl)-1H-pyrazol[4,3-c]pyridin-3,6-
 10 (2H,5H)dion,

tautomerer, geometriske isomerer, optisk aktive former så som enantiomerer, diastereomerer og racematformer, samt farmasøytisk akseptable salter derav.

13. Pyrazolpyridinderivat i henhold til formel (I), hvor G₁, G₂, G₃, G₄ og G₅ har betydningen som angis i et hvilket som helst av de forutgående krav, tautomerer,
 15 geometriske isomerer, optisk aktive former så som enantiomerer, diastereomerer og racematformer, samt farmasøytisk akseptable salter derav, for anvendelse ved profylakse eller behandling av en sykdom eller tilstand valgt fra kardiovaskulære forstyrrelser, respiratoriske forstyrrelser, metabolske forstyrrelser, hudforstyrrelser, benforstyrrelser, nevroinflammatoriske og/eller nevrodegenerative forstyrrelser,
 20 nyresykdommer, reproduksjonsforstyrrelser, sykdommer som rammer øyet og/eller linsen og/eller tilstander som rammer indre øre, inflammatoriske forstyrrelser, leversykdommer, smerte, kreft, allergiske forstyrrelser, traumatismer, septisk, hemorrhagisk og anafylaktisk sjokk, sykdommer eller forstyrrelser i mage/tarm-systemet og andre sykdommer og/eller forstyrrelser forbundet med
 25 nikotinamidadenindinukleotidfosfatoksidase (NADPH-oksidas).

14. Pyrazolpyridinderivat for anvendelse ifølge krav 13, hvor nyresykdommen eller -forstyrrelsen er valgt fra diabetisk nefropati, nyresvikt, glomerulonefritt, nefrotoksisitet av aminoglykosider og platinumforbindelser og hyperaktiv blære.

- 15 Pyrazolpyridinderivat for anvendelse ifølge krav 13, hvor leversykdommen
 30 eller -forstyrrelsen er valgt fra leverfibrose, alkoholindusert fibrose, steatose og ikke-alkoholsk steatohepatitt.

16. Pyrazolpyridinderivat for anvendelse ifølge krav 13, hvor den respiratoriske forstyrrelse er valgt fra bronkial asthma, bronkitt, allergisk rhinitt, respiratorisk

syndrom i voksne, viral infeksjon i lungen (influensa), pulmonær hypertensjon og kronisk obstruktive pulmonære sykdommer (COPD).

17. Pyrazolpyridinderivat for anvendelse ifølge krav 13, hvor forstyrrelsen forbundet med nikotinamidadenindinukleotidfosfatoksidase (NADPH-oksidasen) er
- 5 pulmonær fibrose.