



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011116232/04, 22.09.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
22.09.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
23.09.2008 EP 08164849.5

(43) Дата публикации заявки: 27.10.2012 Бюл. № 30

(45) Опубликовано: 10.04.2015 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: EP 1505068 A, 09.02.2055. RU 2270192  
C1, 20.02.2006(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 25.04.2011(86) Заявка РСТ:  
IB 2009/054155 (22.09.2009)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2010/035220 (01.04.2010)Адрес для переписки:  
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО  
"Союзпатент"

(72) Автор(ы):

ПАЖ Патрик (FR),  
ОЧАРД Майк (GB),  
ЛАЛЁ Бенуа (FR),  
ГАДЖИНИ Франческа (CH)

(73) Патентообладатель(и):

ЖЕНКИОТЕКС СА (CH)

## (54) ПИРАЗОЛОПИРИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАК ИНГИБИТОРЫ НАДФН-ОКСИДАЗЫ

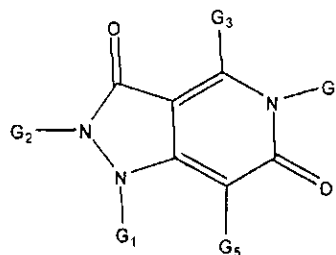
(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к новым производным пиразолопиридина формулы (I), а также к его таутомерам, геометрическим изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам и фармацевтически приемлемым солям, где  $G_1$  представляет собой H;  $G_2$  представляет собой  $-CHR^1R^2$ ;  $R^1$  и  $R^2$  независимо друг от друга выбирают из H;  $C_1C_6$ -алкокси- $C_1C_6$ -алкила;  $C_1C_6$ -алкила; необязательно замещенного фенила; необязательно замещенного фенил- $C_1C_6$ -алкила; необязательно замещенного

морфолин- $C_1C_6$ -алкила; или  $-CHR^1R^2$  вместе образуют кольцо, выбираемое из необязательно замещенного  $C_3C_8$ -циклоалкила и замещенного пиперидина;  $G_3$  выбирают из необязательно замещенного  $C_1C_6$ -алкокси- $C_1C_6$ -алкила;  $C_1C_6$ -алкила; замещенного фенила; замещенного фенил- $C_1C_6$ -алкила;  $G_4$  выбирают из замещенного ацил- $C_1C_6$ -алкила, где ацил представляет собой группу  $-CO-R$  и R означает H или морфолин; необязательно замещенного  $C_1C_6$ -алкила; необязательно замещенного фенила или индена;

замещенного фенил- $C_1-C_6$ -алкила; необязательно замещенного пиридин- или фуранил- $C_1C_6$ -алкила; морфолин- или пиперидин- $C_1-C_6$ -алкила;  $G_5$  представляет собой H; где термин «замещенный» обозначает группы, замещенные от 1 до 5 заместителями, выбираемыми из группы, которая включает " $C_1-C_6$ -алкил," "морфолин", " $C_1-C_6$ -алкилфенил", "ди- $C_1-C_6$ -алкиламино", "ациламино", который означает группу  $NRCOR'$ , где R представляет H и R' представляет  $C_1-C_6$ -алкил, "фенил", "фтор-замещенный фенил", " $C_1-C_6$ -алкокси", " $C_1-C_6$ -алкоксикарбонил", "галоген". Также изобретение относится к фармацевтической композиции на основе соединения формулы (I) и конкретным

соединениям. Технический результат: получены новые производные пиразолопиридина, полезные для лечения и/или профилактики нарушений или состояний, связанных с НАДФН-оксидазой. 3 н. и 9 з.п. ф-лы, 3 табл., 21 пр.



(I)

(51) МПК (продолжение)

R U 2 5 4 8 0 2 2 C 2

R U 2 5 4 8 0 2 2 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 548 022** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

*C07D* 471/04 (2006.01)

*A61P* 27/16 (2006.01)

*A61K* 31/444 (2006.01)

*A61K* 31/437 (2006.01)

*A61P* 3/00 (2006.01)

*A61P* 9/00 (2006.01)

*A61P* 11/00 (2006.01)

*A61P* 17/00 (2006.01)

*A61P* 19/08 (2006.01)

*A61P* 25/28 (2006.01)

*A61P* 27/02 (2006.01)

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2011116232/04, 22.09.2009

(24) Effective date for property rights:  
22.09.2009

Priority:

(30) Convention priority:  
23.09.2008 EP 08164849.5

(43) Application published: 27.10.2012 Bull. № 30

(45) Date of publication: 10.04.2015 Bull. № 10

(85) Commencement of national phase: 25.04.2011

(86) PCT application:  
IB 2009/054155 (22.09.2009)

(87) PCT publication:  
WO 2010/035220 (01.04.2010)

Mail address:  
109012, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO "Sojuzpatent"

(72) Inventor(s):

PAZh Patrik (FR),  
OChARD Majk (GB),  
LALE Benua (FR),  
GADZhINI Francheska (CH)

(73) Proprietor(s):

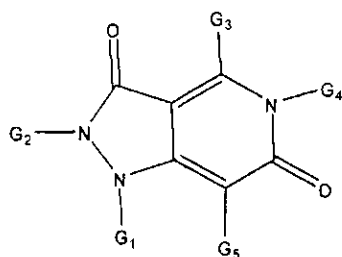
ZhENKIOTEKS SA (CH)

## (54) PYRAZOLE PYRIDINE DERIVATIVES AS NADPH-OXIDASE

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to the field of organic chemistry, namely to novel derivatives of pyrazole pyridine of formula



, as well as to

(I)

its tautomers, geometrical isomers, enantiomers, diastereomers, racemates and pharmaceutically acceptable salts, where  $G_1$  represents H;  $G_2$  represents

$-\text{CHR}^1\text{R}^2$ ;  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  independently on each other are selected from H;  $\text{C}_1\text{C}_6$ -alkoxy- $\text{C}_1\text{C}_6$ -alkyl;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkyl; optionally substituted phenyl; optionally substituted phenyl- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkyl; optionally substituted morpholine- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkyl; or  $-\text{CHR}^1\text{R}^2$  together form a ring, selected from an optionally substituted  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -cycloalkyl and substituted piperidine;  $G_3$  is selected from an optionally substituted  $\text{C}_1\text{C}_6$ -alkoxy- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkyl;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkyl; substituted phenyl; substituted phenyl- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkyl;  $G_4$  is selected from a substituted acyl- $\text{C}_1\text{C}_6$ -alkyl, where acyl represents a group  $-\text{CO}-\text{R}$  and R stands for H or morpholine; optionally substituted  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkyl; optionally substituted phenyl or indene; substituted phenyl- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkyl; optionally substituted pyridine- or furanyl- $\text{C}_1\text{C}_6$ -alkyl; morpholine- or

piperidine-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl; G<sub>5</sub> represents H; where the term "substituted" stands for the groups, substituted with 1 to 5 substituents, selected from the group, which includes a "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl," "morpholine", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylphenyl", "di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino", "acylamino", which stands for the group NRCOR", where R represents H and R" represents a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, "phenyl", "fluorine-substituted phenyl", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

-alkoxycarbonyl", "halogen". The invention also relates to a pharmaceutical composition based on the formula (I) compound and particular compounds.

EFFECT: obtained are the novel derivatives of pyrasole pyridine, useful for the treatment and/or prevention of disorders or states, associated with NADPH-oxidase.

12 cl, 3 tbl, 21 ex

(51) Int. Cl.

R U 2 5 4 8 0 2 2 C 2

R U 2 5 4 8 0 2 2 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается пиразолопиридиновых производных формулы (I), их фармацевтической композиции и их применения для приготовления лекарства для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, респираторных заболеваний, заболеваний, нарушающих метаболизм, болезней кожи и/или костей, нейродегенеративных заболеваний, болезней почек, нарушений репродуктивной системы, воспалительных заболеваний и разных видов рака. В особенности настоящее изобретение касается пиразолопиридиновых производных, пригодных для приготовления фармацевтической композиции для модуляции, в особенности ингибирования активности или функционирования никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидоредуктазы (НАДФН-оксидазы).

Уровень техники

НАДФН-оксидазы (NOX) представляют собой белки, которые переносят электроны через биологические мембраны. Обычно акцептором электрона является кислород, а продуктом реакции переноса электрона является супероксид. Таким образом, биологической функцией ферментов NOX является продукция из кислорода активных форм кислорода (АФК или ROS). Активные формы кислорода (АФК) представляют собой образующиеся из кислорода небольшие молекулы, включая кислородные радикалы (супероксид анион [ $\text{O}_2^{\bullet -}$ ], гидроксил радикал [ $\text{HO}^{\bullet}$ ], пероксил (перекисный) радикал [ $\text{ROO}^{\bullet}$ ], алкоксил-радикал [ $\text{RO}^{\bullet}$ ] и гидропероксил (гидроперекисный) радикал [ $\text{HOO}^{\bullet}$ ]), и определенные нерадикальные молекулы, которые представляют собой либо окисляющие агенты и/или легко превращаются в радикалы. Азотсодержащие окисляющие агенты, такие как оксид азота, также называют активными формами азота (АФА или RNS). Генерация АФК обычно представляет собой каскад реакций, которые начинаются с продукции супероксида. Супероксид быстро дисмутирует в перекись водорода либо спонтанно, особенно при низких значениях pH, либо с участием фермента супероксиддисмутаза. Другие события в каскаде реакций генерации АФК включают реакцию супероксида с оксидом азота с образованием пероксинитрита, катализируемое пероксидазой образование гипохлористой кислоты из перекиси водорода, и катализируемую железом реакцию Фентона, приводящую к генерации гидроксил радикала.

АФК жадно взаимодействуют с большим числом молекул, включая другие небольшие неорганические молекулы, а также ДНК, белки, липиды, углеводы и нуклеиновые кислоты. Эта начальная реакция может генерировать вторичный радикал, умножая, таким образом, потенциальное повреждение. АФК вовлечены не только в повреждение клеток и уничтожение патогенов, но также и в большое число обратимых регуляторных процессов практически во всех клетках и тканях. Однако, несмотря на важную роль АФК в регуляции фундаментальных физиологических процессов, продукция АФК может также необратимо повреждать или изменять функцию молекулы-мишени. Вследствие этого АФК все больше и больше идентифицируются как основные «вкладчики» в повреждение биологических организмов, в так называемый «окислительный стресс».

При воспалении НАДФН-оксидаза является одним из наиболее важных источников продукции АФК в клетках сосудов при воспалительных условиях (Thabut et al., 2002, J. Biol. Chem., 277:22814-22821).

В легких ткани постоянно экспонированы к окислителям, которые образуются либо эндогенно в метаболических реакциях (например, при дыхании в митохондриях или

при активации рекрутированных воспалительных клеток), либо экзогенно в воздухе (например, в дыме сигарет или за счет загрязнителей воздуха). Кроме того, легкие постоянно подвергаются действию высоких парциальных давлений кислорода по сравнению с другими тканями, имеют большую площадь поверхности и активно снабжаются кровью, и являются особенно чувствительными к повреждениям, опосредованным АФК (Brigham, 1986, *Chest*, 89(6): 859-863). Зависимая от НАДФН-оксидазы генерация АФК была описана в клетках эндотелия легких и в клетках гладких мышц. Предполагается, что активация НАДФН-оксидазы в ответ на стимулы вовлечена в развитие легочных заболеваний, таких как легочная гипертензия и сужение кровеносных сосудов в легких (Djordjevic et al., 2005, *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 25, 519-525; Liua et al., 2004, *Am. J. Physiol. Lung, Cell. Mol. Physiol.*, 287: L111-118). Кроме того, фиброз легких характеризуется легочным воспалением и избыточной генерацией АФК.

Остеокласты, которые представляют собой клетки, подобные макрофагам, и играют ключевую роль в перестройке костной ткани (например, в резорбции кости), генерируют АФК через зависимые от НАДФН-оксидазы механизмы (Yang et al., 2002, *J. Cell. Chem.* 84, 645-654).

Известно, что при диабете окислительный стресс увеличивается (например, наблюдается увеличенная генерация АФК за счет автоокисления глюкозы) как у людей, так и у животных, и известно, что увеличенный окислительный стресс играет важную роль в развитии осложнений, связанных с диабетом. Было показано, что повышенное накопление перекиси и нарушение функции центральной зоны сетчатки у диабетических крыс совпадают с областями активности НАДФН-оксидазы в клетках эндотелия сетчатки (Ellis et al., 2000, *Free Rad. Biol. Med.*, 28:91-101). Кроме того, было высказано предположение, что контролирование окислительного стресса (АФК) в митохондриях и/или в области воспаления может быть полезным подходом для лечения диабета (Pillarsetti et al., 2004, *Expert Opin. Ther. Targets*, 8(5): 401-408).

АФК также активно вовлечены в патогенез атеросклероза, пролиферацию клеток, гипертензию и в целом сердечно-сосудистые заболевания, связанные с повреждениями при реперфузии (Cai et al., 2003, *Trends Pharmacol. Sci.*, 24:471-478). При всех факторах риска атеросклероза увеличивается не только продукция супероксида, например, в стенке артерий, но АФК также индуцируют многие «проатерогенные» клеточные ответы *in vitro*. Важным последствием образования АФК в клетках сосудов является потребление оксида азота (NO). NO ингибирует развитие заболеваний сосудов и потеря NO является важным фактором в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Сообщалось об увеличении активности НАДФН-оксидазы в стенке сосуда после ее повреждения баллонным катетером (Shietal., 2001, *Throm. Vase. Biol.*, 2001, 21, 739-745).

Считается, что окислительный стресс или вызываемые свободными радикалами повреждения являются также основным фактором при нейродегенеративных заболеваниях. Такие повреждения могут включать митохондриальные аномалии, демиелинизацию нейронов, апоптоз, гибель нейронов и сниженные когнитивные способности, потенциально приводящие к развитию прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний (Nunomura et al., 2001, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 60: 759- 767; Girouard, 2006, *J. Appl. Physiol.* 100:328-33 J).

Кроме того, была продемонстрирована генерация АФК спермой большого числа видов, и было высказано предположение, что это связано с НАДФН-оксидазой, присутствующей в сперматозоидах (Vernet et al., *Biol. Reprod.*, 2001, 65:1102-1113). Предполагается, что повышенная генерация АФК участвует в развитии патологии спермы, включая мужское бесплодие, а также некоторых заболеваний полового члена

и рака простаты.

НАДФН-оксидазы представляют собой мультисубъединичные ферменты, состоящие из связанного с мембраной домена цитохрома b558 и трех цитоплазматических белковых субъединиц, p47phox, p67phox и малой ГТФазы Rac. Идентифицировано семь изоформ ферментов NOX, включая NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5 DUOX1 и DUOX2 (Leto et al., 2006, Antioxid Redox Signal, 8(9-10): 1549-61; Cheng et al., 2001, Gene, 16; 269(1-2): 131-40).

Таким образом, образуемые из НАДФН АФК вносят свой вклад в патогенез множества заболеваний, особенно сердечно-сосудистых заболеваний или нарушений, респираторного нарушения или заболевания, заболевания или нарушения, влияющего на метаболизм, заболеваний костей, нейродегенеративных заболеваний, воспалительных заболеваний, репродуктивного нарушения или заболевания, боли, рака и заболевания или нарушения желудочно-кишечного тракта. Таким образом, было бы очень желательно создать новые активные агенты, направленные на АФК-сигнальный каскад, особенно на НАДФН-оксидазы (NOX).

#### Раскрытие изобретения

Настоящее изобретение направлено на новые молекулы, пригодные для лечения и/или профилактики заболеваний, связанных с никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазой (НАДФН-оксидазой), таких как сердечно-сосудистые заболевания, респираторные заболевания, заболевания, нарушающие метаболизм, болезни кожи и/или костей, нейродегенеративные заболевания, болезни почек, нарушения репродуктивной системы, воспалительные заболевания, разные виды рака, аллергические заболевания, травмы, септический, геморрагический и анафилактический шок, заболевания и нарушения желудочно-кишечного тракта, ангиогенез и ангиогенез-зависимые состояния. В особенности настоящее изобретение касается новых молекул, пригодных для ингибирования или снижения продукции АФК в клетках.

Первый аспект настоящего изобретения предоставляет пиразолопиридиновое производное формулы (I), где G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> и G<sub>5</sub> являются такими, как определено ниже, а также его фармацевтически приемлемые соли и его фармацевтически активное производное.

Второй аспект настоящего изобретения касается пиразолопиридинового производного формулы (I), где G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> и G<sub>5</sub> являются такими, как определено ниже, а также его фармацевтически приемлемых солей и его фармацевтически активного производного для применения в качестве лекарства.

Третий аспект настоящего изобретения касается фармацевтической композиции, содержащей, по меньшей мере, одно пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, а также его фармацевтически приемлемые соли и его фармацевтически активное производное, и фармацевтически приемлемый для него носитель, растворитель или наполнитель.

Четвертый аспект настоящего изобретения касается применения пиразолопиридинового производного согласно настоящему изобретению, а также его фармацевтически приемлемых солей и его фармацевтически активного производного для получения фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболевания или состояния, выбираемого из сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний дыхательных путей, заболеваний, нарушающих метаболизм, заболеваний кожи, заболеваний костей, нейровоспалительных и/или нейродегенеративных заболеваний, заболеваний почек, заболеваний репродуктивной системы, заболеваний,

поражающих глаза и/или хрусталик, и/или состояний, поражающих внутреннее ухо, воспалительных заболеваний, заболеваний печени, боли, разных видов рака, аллергических заболеваний, травм, септических заболеваний, геморрагического и анафилактического шока, заболеваний или нарушений желудочно-кишечной системы, нарушений ангиогенеза и зависимых от ангиогенеза заболеваний и/или других заболеваний и нарушений, связанных с никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазой (НАДФН-оксидазой).

Пятый аспект настоящего изобретения касается способа лечения пациента, страдающего от заболевания или состояния, выбираемого из сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний дыхательных путей, заболеваний, нарушающих метаболизм, заболеваний кожи, заболеваний костей, нейровоспалительных и/или нейродегенеративных заболеваний, заболеваний почек, заболеваний репродуктивной системы, заболеваний, поражающих глаза и/или хрусталик, и/или состояний, поражающих внутреннее ухо, воспалительных заболеваний, заболеваний печени, боли, разных видов рака, аллергических заболеваний, травм, септического, геморрагического и анафилактического шока, заболеваний или нарушений желудочно-кишечного тракта, ангиогенеза и зависимых от ангиогенеза заболеваний и/или других заболеваний и нарушений, связанных с никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазой (НАДФН-оксидазой). Данный способ включает введение пиразолопиридинового производного формулы (I), где  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $g_4$  и  $G_5$  являются такими, как определено ниже, а также его фармацевтически приемлемых солей и его фармацевтически активного производного пациенту, который нуждается в таком лечении.

Шестой аспект настоящего изобретения касается пиразолопиридинового производного формулы (I), где  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $g_4$  и  $G_5$  являются такими, как определено ниже, а также его фармацевтически приемлемых солей и его фармацевтически активного производного, для лечения заболевания или состояния, выбираемого из сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний дыхательных путей, заболеваний, нарушающих метаболизм, заболеваний кожи, заболеваний костей, нейровоспалительных и/или нейродегенеративных заболеваний, заболеваний почек, заболеваний репродуктивной системы, заболеваний, поражающих глаза и/или хрусталик, и/или состояний, поражающих внутреннее ухо, воспалительных заболеваний, заболеваний печени, боли, разных видов рака, аллергических заболеваний, травм, септических заболеваний, геморрагического и анафилактического шока, заболеваний или нарушений желудочно-кишечной системы, нарушений ангиогенеза и зависимых от ангиогенеза заболеваний и других заболеваний и/или нарушений, связанных с никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазой (НАДФН-оксидазой).

Другие особенности и преимущества настоящего изобретения будут видны из приведенного ниже осуществления изобретения.

#### Осуществление изобретения

Следующие ниже абзацы дают определения для разнообразных химических компонентов, которые входят в состав соединений согласно настоящему изобретению, и предназначены для единообразного применения далее в тексте описания и в формуле изобретения, за исключением тех случаев, когда по-другому сформулированное определение предоставляет более широкое определение.

Термин «алкил», когда применяется сам по себе или в комбинации с другими терминами, включает неразветвленную цепь или разветвленный  $C_1$ - $C_{20}$ -алкил, который относится к одновалентным алкильным группам, имеющим от 1 до 20 атомов углерода.



Этот термин может быть проиллюстрирован группами, такими как метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, н-пентил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, н-гексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, н-гептил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил, тетрагидрогеранил, н-додецил, н-тридецил, н-тетрадецил, н-пентадецил, н-гексадецил, н-октадецил, н-нонадецил, и н-эйкозанил и тому подобное. Предпочтительно они включают  $C_1$ - $C_9$ алкил, более предпочтительно  $C_1$ - $C_6$ -алкил, особенно предпочтительно  $C_1$ - $C_4$ -алкил, которые, по аналогии, обозначают соответственно одновалентные алкильные группы, имеющие от 1 до 9 атомов углерода, одновалентные алкильные группы, имеющие от 1 до 6 атомов углерода, и одновалентные алкильные группы, имеющие от 1 до 4 атомов углерода. В особенности, они включают  $C_1$ - $C_6$ -алкил.

Термин «алкенил», когда применяется сам по себе или в комбинации с другими терминами, включает неразветвленную цепь или разветвленный  $C_2$ - $C_{30}$ -алкенил. Он может иметь любое возможное число двойных связей в любых возможных положениях, и конфигурация двойной связи может быть (E) или (Z) конфигурацией. Этот термин может быть проиллюстрирован группами, такими как винил, аллил, изопропенил, 1-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-этил-1-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-гептенил, 1-октенил, геранил, 1-деценил, 1-тетрад еценил, 1-октадеценил, 9-октадеценил, 1-эйкозенил и 3, 7, 11, 15-тетраметил-1-гексадеценил, и тому подобное. Предпочтительно они включают  $C_2$ - $C_8$ -алкенил, более предпочтительно  $C_2$ - $C_6$ -алкенил. Среди других наиболее предпочтительными являются винил или этенил ( $-CH=CH_2$ ), н-2-пропенил (аллил,  $-CH_2CH=CH_2$ ), изопропенил, 1-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, и 3-метил-2-бутенил и тому подобное.

Термин «алкинил», когда применяется сам по себе или в комбинации с другими терминами, включает неразветвленную цепь или разветвленный  $C_2$ - $C_{20}$ -алкинил. Он может иметь любое возможное число тройных связей в любых возможных положениях. Этот термин может быть проиллюстрирован группами, такими как алкинильные группы, которые могут иметь 2-20 углеродных атомов и, не обязательно, двойную связь, такими как этинил ( $-C\equiv CH$ ), 1-пропинил, 2-пропинил (пропаргил:  $-CH_2C\equiv CH$ ), 2-бутинил, 2-пентен-4-инил, и тому подобное. Предпочтительно они включают  $C_2$ - $C_8$ -алкинил, более предпочтительно  $C_2$ - $C_6$  алкинил и тому подобное.

Предпочтительно они включают  $C_2$ - $C_6$ -алкинил, который обозначает группы, имеющие от 2 до 6 атомов углерода и имеющие, по меньшей мере, 1 или 2 участка алкинильной ненасыщенности.

Термин «гетероалкил» обозначает  $C_1$ - $C_{12}$ -алкил, предпочтительно  $C_1$ - $C_6$ -алкил, в котором, по меньшей мере, один атом углерода заменен гетероатомом, выбираемым из O, N или S, включая 2-метоксиэтил и тому подобное.

Термин «арил» обозначает ненасыщенную ароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 6 до 14 атомов углерода и имеющую единственное кольцо (например, фенил) или несколько конденсированных колец (например, инденил, нафтил). Арил включает фенил, нафтил, антрил, фенантренил и тому подобное.

Термин « $C_1$ - $C_6$ -алкиларил» обозначает арильные группы, имеющие  $C_1$ - $C_6$ -алкильный

заместитель, включая метилфенил, этилфенил и тому подобное.

Термин «арил- $C_1$ - $C_6$ -алкил» обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкильные группы, имеющие арильный заместитель, включая 3-фенилпропанил, бензил и тому подобное.

5 Термин «гетероарил» обозначает моноциклическую гетероароматическую, или бициклическую или трициклическую гетероароматическую группу из конденсированных колец. Конкретные примеры гетероароматических групп включают необязательно  
замещенные пиридил, пирролил, пиримидинил, фурил, триенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,3,4-  
10 триазинил, 1,2,3-триазинил, бензофурил, [2,3-дигидро]бензофурил, изобензофурил, бензотиенил, бензотриазаол, изобензотиенил, индолил, изоиндолил, 3Н-индолил, бензимидазолил, имидазо[1,2-а]пиридил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолизинил, хиназолинил, фталазинил, хиноксалинил, циннолинил, нафтиридинил, пиридо[3,4-  
15 пиридил, пиридо[3,2-*b*]пиридил, пиридо[4,3-*b*]пиридил, хинолил, изохинолил, тетразолил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолил, пуринил, птеридинил, карбазолил, ксантенил или бензохинолил.

Термин « $C_1$ - $C_6$ -алкилгетероарил» обозначает гетероарильные группы, имеющие  $C_1$ - $C_6$ -алкильный заместитель, включая метилфурил и тому подобное.

20 Термин «гетероарил- $C_1$ - $C_6$ -алкил» обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкильные группы, имеющие гетероарильный заместитель, включая фурилметил и тому подобное.

Термин « $C_2$ - $C_6$ -алкениларил» обозначает арильные группы, имеющие  $C_2$ - $C_6$ -алкенильный заместитель, включая винилфенил и тому подобное.

25 Термин «арил- $C_2$ - $C_6$ -алкенил» обозначает  $C_2$ - $C_6$ -алкенильные группы, имеющие арильный заместитель, включая фенилвинил и тому подобное.

Термин « $C_2$ - $C_6$ -алкенилгетероарил» обозначает гетероарильные группы, имеющие  $C_2$ - $C_6$ -алкенильный заместитель, включая винилпиридинил и тому подобное.

30 Термин «гетероарил- $C_2$ - $C_6$ -алкенил» обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкенильные группы, имеющие гетероарильный заместитель, включая пиридинилвинил и тому подобное.

Термин « $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил» обозначает насыщенную карбоциклическую группу, состоящую из от 3 до 8 атомов углерода, имеющую единственное кольцо (например, циклогексил) или несколько конденсированных колец (например, норборонил).  
35  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил включает циклопентил, циклогексил, норборонил и тому подобное.

Термин «гетероциклоалкил» обозначает  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкильную группу согласно данному выше определению, в которой до 3 атомов углерода заменено на гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из O, S, NR, где R представляет собой водород или метил. Гетероциклоалкилы включают пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил,  
40 морфолинил, тетрагидрофуранил и тому подобное.

Термин « $C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил» обозначает  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкильные группы, имеющие  $C_1$ - $C_6$ -алкильный заместитель, включая метилциклопентил и тому подобное.

Термин « $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил- $C_1$ - $C_6$ -алкил» обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкильные группы, имеющие  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкильный заместитель, включая 3-циклопентилпропил и тому  
45 подобное.

Термин « $C_1$ - $C_6$ -алкилгетероциклоалкил» обозначает гетероциклоалкильные группы, имеющие  $C_1$ - $C_6$ -алкильный заместитель, включая 4-метилпиперидинил и тому подобное.

Термин «гетероциклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил» обозначает С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкильные группы, имеющие гетероциклоалкильный заместитель, включая (1-метилпиперидин-4-ил)метил и тому подобное.

Термин «карбокси» обозначает группу -C(O)OH.

5 Термин «карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил» обозначает С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкильные группы, имеющие карбокси-заместитель, включая 2-карбоксиэтил и тому подобное.

Термин «ацил» обозначает группу -C(O)R, где R включает H, «алкил», предпочтительно «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил», «арил», «гетероарил», «С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкил»,  
10 «гетероциклоалкил», «арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил», «гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил», «С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил» или «гетероциклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил», включая ацетил и тому подобное.

Термин "ацил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил" обозначает С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкильные группы, имеющие ацильный заместитель, включая 2-ацетилэтил и тому подобное.

15 Термин «ациларил» обозначает арильные группы, имеющие ацильный заместитель, включая 2-ацетилфенил и тому подобное.

Термин "ацилокси" обозначает группу -OC(O)R, где R включает H, «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил», «С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил», «С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинил», «С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкил», «гетероциклоалкил», «арил»,  
20 «гетероарил», «арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил», «гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил», «арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил», «гетероарил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил», «арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинил», «гетероарил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинил», «С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил» или «гетероциклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил», включая ацетилокси и тому подобное.

25 Термин «ацилокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил» обозначает С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкильные группы, имеющие ацилокси-заместитель, включая 2-(этилкарбонилокси)этил и тому подобное.

Термин «алкокси» обозначает группу -O-R, где R включает «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил», «арил», «гетероарил», «арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил» или «гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил». Предпочтительные алкокси-группы включают, например, метокси, этокси, фенокси и тому подобное.

30 Термин «алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил» обозначает С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкильные группы, имеющие алкокси-заместитель, включая метоксиэтил и тому подобное.

Термин «алкоксикарбонил» обозначает группу -C(O)OR, где R включает «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил», «арил», «гетероарил», «арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил», «гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил»  
35 или "гетероалкил".

Термин «алкоксикарбонил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил» обозначает С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкильные группы, имеющие алкоксикарбонильный заместитель, включая 2-(бензилоксикарбонил)этил и тому подобное.

Термин «аминокарбонил» обозначает группу -C(O)NRR', где R и R' представляют собой независимо друг от друга H, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил, арил, гетероарил, "арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил"  
40 или "гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил", включая N-фенилкарбонил и тому подобное.

Термин «аминокарбонил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил» обозначает алкильные группы, имеющие аминокарбонильный заместитель, включая 2-(диметиламинокарбонил)этил, N-этилацетамидил, N,N-диэтилацетамидил и тому подобное.

45 Термин «ациламино» обозначает группу -NRC(O)R', где R и R' представляют собой независимо друг от друга H, "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил," "С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил," "С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинил," "С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкил," "гетероциклоалкил," "арил," "гетероарил," "арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил",

"гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил," "арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил," "гетероарил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил," "арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинил," "гетероарил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub> алкинил," "циклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил" или "гетероциклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил", включая ацетиламино и тому подобное.

5 Термин "ацетиламино-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил" обозначает С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкильные группы, имеющие ацетиламино-заместитель, включая 2-(пропиониламино)этил и тому подобное.

Термин «уреидо» обозначает группу -NRC(O)NR'R", где R, R' и R" представляют собой независимо друг от друга Н, "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил," "алкенил," "алкинил," "С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкил," "гетероциклоалкил," "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-арил," "гетероарил," "арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил,"  
10 "гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил," "арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил," "гетероарил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил," "арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинил," "гетероарил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинил," "циклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил" или "гетероциклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил," и где R' и R," вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут не обязательно образовывать 3-8-членное гетероциклоалкильное  
15 кольцо.

Термин "уреидо-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил" обозначает С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкильные группы, имеющие уреидо-заместитель, включая 2-(N'-метилуреидо)этил и тому подобное.

Термин "карбамат" обозначает группу -NRC(O)OR', где R и R' представляют собой независимо друг от друга "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил," "С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил," "С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинил," "С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкил," "гетероциклоалкил," "арил," "гетероарил," "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкиларил",  
20 "гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил," "арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил," "гетероарил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил," "арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинил," "гетероарил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинил," "циклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил" или "гетероциклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил", и не обязательно R может также представлять собой  
25 водород.

Термин «амино» обозначает группу -NRR', где R и R' представляют собой независимо друг от друга Н, "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил", "арил", "гетероарил", "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкиларил",  
"С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилгетероарил," "циклоалкил" или "гетероциклоалкил," и где R и R' вместе с  
30 атомом азота, к которому они присоединены, могут не обязательно образовывать 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо.

Термин «аминоалкил» обозначает алкильные группы, имеющие амино-заместитель, включая 2-(1-пирролидинил)этил и тому подобное.

Термин «аммоний» обозначает положительно заряженную группу -N<sup>+</sup>RR'R", где R,  
35 R' и R" представляют собой независимо друг от друга "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил", "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкиларил", "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилгетероарил," "циклоалкил," или "гетероциклоалкил," и где R и R', вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут не обязательно образовывать 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо.

40 Термин «аммоний-алкил» обозначает алкильные группы, имеющие аммонийный заместитель, включая 1-этилпирролидиний и тому подобное.

Термин «галоген» обозначает атомы фтора, хлора, брома и йода.

Термин «сульфониокси» обозначает группу -OSO<sub>2</sub>-R, где R выбирается из "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила," "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила", замещенного галогенами, например, -OSO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> группу, "С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенила," "алкинила," "С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкила," "гетероциклоалкила," "арила,"  
45 "гетероарила," "арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила," "гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила," "арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенила," "гетероарил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенила," "арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинила," "гетероарил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинила,"

"циклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила" или "гетероциклоалкилалкила".

Термин «сульфонилокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил» обозначает алкильные группы, имеющие сульфонилокси-заместитель, включая 2-(метилсульфонилокси)этил и тому подобное.

Термин «сульфонил» обозначает группу "-SO<sub>2</sub>-R", где R выбирается из "арила," "гетероарила," "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила," "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила», замещенного галогенами, например, -SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> группу, "С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенила," "С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинила," "С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкила," "гетероциклоалкила," "арила," "гетероарила," "арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила", "гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила," "арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенила," "гетероарил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенила," "арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинила," "гетероарил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинила," "циклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила" или "гетероциклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила".

Термин «сульфонил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил» обозначает алкильные группы, имеющие сульфонильный заместитель, включая 2-(метилсульфонил)этил и тому подобное.

Термин «сульфинил» обозначает группу "-S(O)-R", где R выбирается из "алкила," "алкила", замещенного галогенами, например, -SO-CF<sub>3</sub> группу, "С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенила," "С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинила," "С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкила," "гетероциклоалкила," "арила," "гетероарила," "арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила", "гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила," "арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенила," "гетероарил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенила," "арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинила," "гетероарил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинила," "С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила" или "гетероциклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила".

Термин «сульфинилалкил» обозначает алкильные группы, имеющие сульфинильный заместитель, включая 2-(метилсульфинил)этил и тому подобное.

Термин "сульфанил" обозначает группы -S-R, где R включает H, "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил," "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил", замещенный галогенами, например, -S-CF<sub>3</sub> группу, "С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил," "С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинил," "С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкил," "гетероциклоалкил," "арил," "гетероарил," "арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил", "гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил," "арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил," "гетероарил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил," "арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинил," "алкинилгетероарил," "циклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил" или "гетероциклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил". Предпочтительные сульфанильные группы включают метилсульфанил, этилсульфанил и тому подобное.

Термин «сульфанил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил» обозначает С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>-алкильные группы, имеющие сульфанильный заместитель, включая 2-(этилсульфанил)этил и тому подобное.

Термин «сульфониламино» обозначает группу -NRSO<sub>2</sub>-R', где R и R' представляют собой независимо друг от друга "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил," "С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил," "С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинил," "С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкил," "гетероциклоалкил," "арил," "гетероарил," "арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил", "гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил," "арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил," "гетероарил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил," "арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинил," "гетероарил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинил," "С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил" или "гетероциклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил".

Термин «сульфониламино-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил» обозначает алкильные группы, имеющие сульфониламино-заместитель, включая 2-(этилсульфониламино)этил и тому подобное.

Термин «аминоссульфонил» обозначает группу -SO<sub>2</sub>-NRR', где R и R' представляют собой независимо друг от друга H, "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил," "С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил," "С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинил," "С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкил," "гетероциклоалкил," "арил," "гетероарил," "арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил", "гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил," "ариалкенил," "гетероарил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил," "арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-

-алкинил," "гетероарил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинил," "С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил" или "гетероциклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил", и где R и R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут не обязательно образовывать 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо. Аминосульфонильные группы включают циклогексиламиносульфонил, пиперидинилсульфонил и тому подобное.

Термин "аминосульфонил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил" обозначает С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкильные группы, имеющие аминосульфонильный заместитель, включая 2-(циклогексиламиносульфонил)этил и тому подобное.

Если не указано иначе в определении индивидуального заместителя, все приведенные выше заместители должны пониматься как не обязательно замещенные.

Если не указано иначе в определении индивидуального заместителя, термин «замещенный» обозначает группы, замещенные от 1 до 5 заместителями, выбираемыми из группы, которая включает "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил," "С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенил," "С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинил,"

"С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкил," "гетероциклоалкил," "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкиларил," "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилгетероарил," "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилциклоалкил," "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилгетероциклоалкил," "амино," "аминосульфонил," "аммоний," "ациламино," "аминокарбонил," "арил," "гетероарил," "сульфинил," "сульфонил," "алкокси," "алкоксикарбонил," "карбамат," "сульфанил," "галоген," тригалометил, циано, гидроксид, меркапто, нитро и тому подобное.

Термин «фармацевтически приемлемые соли или комплексы» обозначает соли или комплексы показанных ниже соединений формулы (I). Примеры таких солей включают, но ими не ограничиваются, основно-аддитивные соли, образуемые реакцией соединения формулы (I) с органическими или неорганическими основаниями, такими как гидроксид, карбонат или бикарбонат катиона металлов, таких как металлы, выбираемые из группы, состоящей из щелочных металлов (натрий, калий или литий), щелочноземельных металлов (например, кальций или магний), или с органическим первичным, вторичным или третичным алкиламином. Аминные соли, получаемые из метиламина, диметиламина, триметиламина, этиламина, диэтиламина, триэтиламина, морфолина, N-Me-D-глюкамина, N,N'-бис(фенилметил)-1,2-этандиамина, трометамина, этаноламина, диэтаноланамина, этилендиамина, N-метилморфолина, прокаина, пиперидина, пиперазина и тому подобного, рассматриваются как входящие в рамки настоящего изобретения.

Также в настоящее изобретение включаются соли, которые получаются из кислотно-аддитивных солей, образуемых с неорганическими кислотами (например, соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, азотной кислотой и тому подобное), а также соли, образуемые с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная (дигалловая) кислота, палмовая кислота (palmitic acid), альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталенсульфоновая кислота, нафталендисульфоновая кислота и полигалактуроновая кислота.

Термин «фармацевтически активное производное» обозначает любое соединение, которое при введении реципиенту способно, прямо или не прямо, обеспечивать раскрываемую здесь активность. Термин «не прямо» также включает в себя пролекарства, которые могут превращаться в активную форму лекарства под действием эндогенных ферментов или в процессе метаболизма. Пролекарство представляет собой производное соединения согласно настоящему изобретению, обеспечивающее ингибирование НАДФН-оксидазной активности, которое содержит химически или метаболически удаляемую группу, и является соединением, которое может быть

превращено в фармацевтически активное соединение *in vivo* путем расщепления растворителем (сольволиза) в физиологических условиях. Настоящее изобретение также включает любые таутомеры соединений согласно настоящему изобретению.

Термин "сердечно-сосудистое нарушение или заболевание" включает атеросклероз, в особенности заболевания или нарушения, связанные с дисфункцией эндотелия, включая, но ими не ограничиваясь, гипертонию, сердечно-сосудистые осложнения при диабетах Типа I или Типа II, гиперплазию интимы, коронарное заболевание сердца, спазмы сосудов головного мозга, коронарных сосудов или артерий, дисфункцию эндотелия, сердечную недостаточность, включая хроническую сердечную недостаточность, заболевание периферических артерий, рестеноз, травмы, вызванные стентом, инфаркт, ишемический инсульт, сосудистые осложнения, такие как возникающие после пересадки органов, инфаркта миокарда, гипертонии, образование атеросклеротических бляшек, агрегацию тромбоцитов, стенокардию, аневризму, расслаивающую аневризму аорты, ишемическую болезнь сердца, гипертрофию сердца, легочную эмболию, случаи тромбозов, включая тромбоз глубоких вен, повреждения, возникающие после ишемии в результате восстановления кровотока или снабжения кислородом, как в случае пересадки органов, операций на открытом сердце, ангиопластики, геморрагического шока, ангиопластики ишемических органов, включая сердце, мозг, печень, почки, сетчатку и кишечник.

Термин «респираторное нарушение или заболевание» включает бронхиальную астму, бронхит, аллергический ринит, респираторный синдром взрослых, муковисцидоз, вирусную инфекцию легких (грипп), легочную гипертонию, идиопатический легочный фиброз и хронические обструктивные заболевания легких (COPD).

Термин «аллергическое заболевание» включает сенную лихорадку и астму.

Термин «травматизм» включает политравматизм.

Термин «заболевание или нарушение, влияющее на метаболизм» включает ожирение, метаболический синдром и диабет Типа II.

Термин «заболевание кожи» или «нарушение» включает псориаз, экзему, дерматит, заживление ран и образование шрамов.

Термин «нарушение костей» включает остеопороз, остеопораз, остеосклероз, пародонтит и гиперпаратирозидизм.

Термин «нейродегенеративное заболевание или нарушение» включает заболевание или состояние, характеризующееся дегенерацией или изменением центральной нервной системы (ЦНС), в особенности на уровне нейронов, такое как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, амиотрофический латеральный склероз (болезнь Шарко), эпилепсию и мышечную дистрофию. Он также включает нейровоспалительные и связанные с демиелинизацией состояния или заболевания, такие как лейкоэнцефалопатии и лейкодистрофии.

Термин «демиелинизация» относится к состоянию или заболеванию ЦНС, включающему деградацию миелиновой оболочки аксонов. В контексте настоящего изобретения термин «связанное с демиелинизацией заболевание» предназначен для обозначения состояний, которые включают процесс, приводящий к демиелинизации клеток, такой как рассеянный склероз, прогрессирующая мультифокальная (многоочаговая) лейкоэнцефалопатия (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML), миелопатия, любое нейровоспалительное состояние, вовлекающее аутореактивные лейкоциты в пределах ЦНС, врожденное метаболическое нарушение, нейропатию с ненормальной миелинизацией, демиелинизацию, индуцированную лекарствами, демиелинизацию, индуцированную радиацией, наследственное состояние демиелинизации,

состояние демиелинизации, индуцированное прионами, демиелинизацию, индуцированную энцефалитом, или повреждение спинного мозга. Предпочтительно, состояние представляет собой рассеянный склероз.

Термин «заболевание или нарушение почек» включает диабетическую нефропатию, почечную недостаточность, гломерулонефрит, нефротоксичность аминогликозидов и соединений платины и гиперактивность мочевого пузыря. В определенном воплощении термин согласно настоящему изобретению включает хронические заболевания или нарушения почек.

Термин «нарушение или заболевание репродуктивной системы» включает эректильную дисфункцию, нарушения фертильности, гипертрофию простаты и доброкачественную гипертрофию простаты.

Термин «нарушение или заболевание, поражающее глаз и/или хрусталик» включает катаракту, включая диабетическую катаракту, повторное помутнение хрусталика после хирургического лечения катаракты, диабетическую и другие формы ретинопатии.

Термин «состояние, поражающее внутреннее ухо» включает пресбиакузис (старческую глухоту), тиннитус (звон в ушах), болезнь Меньера (водянку лабиринта внутреннего уха) и другие проблемы с равновесием, утрикулолитиазис, вестибулярную мигрень и индуцируемую шумом потерю слуха и индуцируемую лекарствами потерю слуха (ототоксичность).

Термин «воспалительное нарушение или заболевание» обозначает воспалительное заболевание кишечника, сепсис (общее заражение крови), септический шок, синдром острой дыхательной недостаточности у взрослых, панкреатит, шок, индуцированный травмой, бронхиальную астму, аллергический ринит, ревматоидный артрит, хронический ревматоидный артрит, атеросклероз, внутримозговое кровоизлияние, ишемический инсульт (церебральный инфаркт), сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, псориаз, муковисцидоз, инсульт, острый бронхит, хронический бронхит, острый бронхиолит, хронический бронхиолит, остеоартрит, подагру, миелит (воспаление спинного мозга), анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева-Штрюмпелля-Мари), синдром Рейтера, псориатический артрит, спондилоартрит (воспаление межпозвоночных суставов), хронический полиартрит детей (болезнь Стилла) или анкилозирующий спондилит детей, возвратный артрит, инфекционный артрит или артрит после перенесенной инфекции, гонококковый артрит, сифилитический артрит, болезнь Лайма, артрит, индуцированный «васкулитным синдромом», нодозный (узелковый) полиартериит (болезнь Куссмауля), анафилактический васкулит, грануломатоз Лейгенека, ревматоидную полимиалгию, ревматизм клеток суставов, артрит, связанный с отложением кристаллов кальция, псевдоподагру, не связанный с артритом ревматизм, бурсит, тендосиновит, воспаление надмышечка (бурсит локтевого сустава или «теннисный локоть»), туннельный синдром запястья, заболевания при повторяющихся действиях (печатание на машинке), смешанную форму артрита, нейропатическую артропатию, геморрагический артрит, пурпуру сосудов, гипертрофическую остеоартропатию, многоцентровый ретикулогистиоцитоз, артрит, индуцированный специфическими заболеваниями, пигментацию крови, серповидноклеточную анемию и другие аномалии гемоглобина, гиперлипотеинемия, дисгаммаглобулинемию, гиперпаратиреозидизм, акромегалию, семейную средиземноморскую лихорадку, болезнь Бечета, системное аутоиммунное заболевание эритематоз (волчанка), рассеянный склероз и болезнь Крона (гарулематоз) или заболевания, подобные рецидивирующему полихондриту (синдрому Мейенбурга-Альтхерра-Юлингера), хронические воспалительные заболевания кишечника (inflammatory bowel diseases, IBD) или



родственные заболевания, которые требуют введения млекопитающему терапевтически эффективной дозы соединения формулы (I) в количестве, достаточном для ингибирования НАДФН-оксидазы.

Термин «заболевания или нарушения печени» включает фиброз печени, алкогольный фиброз печени, жировое перерождение печени и неалкогольный стеатогепатит.

Термин «артрит» обозначает острый ревматоидный артрит, хронический ревматоидный артрит, хламидийный артрит, хронический абсорбирующий артрит, хилезный (лимфатический) артрит, артрит, связанный с заболеванием кишечника, филяриозный артрит, гонококковый артрит, подагрический артрит, гемофилический артрит, гипертрофический артрит, хронический артрит детей, артрит Лайма, артрит новорожденных жеребят, нодозный (узелковый) артрит, охронотический артрит, псориатический артрит или гнойный артрит, или родственные заболевания, которые требуют введения млекопитающему терапевтически эффективной дозы соединения формулы (I) в количестве, достаточном для ингибирования НАДФН-оксидазы.

Термин «боль» включает гиперальгезию (повышенную болевую чувствительность), связанную с болью при воспалении.

Термин «рак» обозначает карциному (например, фиброкарциному, миксосаркому, липосаркому, хондросаркому, остеогенную саркому, хордому, ангиосаркому, саркому эндотелия, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиому, периостеому (остеофит), мезотелиому, опухоль Юинга, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, карциному толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичников, рак почек, карциному простаты, плоскоклеточную карциному, базально-клеточную карциному, аденокарциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярную карциному, папиллярную аденокарциному, цистаденокарциному, медуллярную карциному, бронхогенную карциному, карциному клеток почек, гепатоклеточную карциному, холангиокарциному, хориокарциному, семиному, эмбриональную карциному, опухоль Вильмса, рак шейки матки, опухоль яичка, рак легких, мелкоклеточный рак легких, аденокарциному легких, рак мочевого пузыря или рак эпителия или родственные заболевания, которые требуют введения млекопитающему терапевтически эффективной дозы соединения формулы (I) в количестве, достаточном для ингибирования НАДФН-оксидазы.

Термин «заболевание или нарушения желудочно-кишечного тракта» включает нарушения слизистой оболочки желудка, возникающие при ишемическом заболевании кишечника, энтерите/колите, химиотерапии рака или нейтропении.

Термин «ангиогенез» включает образование новых сосудов за счет ветвления, интусусцептивный (intussusceptive) ангиогенез, васкулогенез, артериогенез и лимфоангиогенез. Ангиогенез представляет собой образование новых кровеносных сосудов из предсуществующих капилляров или пост-капиллярных венул и происходит при патологических состояниях, таких как разные виды рака, артрит и воспаление.

Большое количество тканей или органов, включающих развитые ткани, может поддерживать ангиогенез в условиях заболевания, включая кожу, мышцы, пищеварительный тракт, соединительную ткань, суставы, кости и подобные ткани, в которые кровеносные сосуды могут проникать под воздействием ангиогенных стимулов.

В используемом здесь значении термин «ангиогенез-зависимое условие» предназначен для обозначения условия, при котором процесс ангиогенеза или васкулогенеза поддерживает или усиливает патологическое состояние. Васкулогенез является результатом образования новых кровеносных сосудов, возникающих из ангиобластов, которые являются предшественниками эндотелиальных клеток. Оба процесса приводят

к образованию нового кровеносного сосуда и входят в значение термина «ангиогенез-зависимые условия». Подобным образом термин «ангиогенез» в используемом здесь значении включает образование сосудов *de novo*, как это происходит при васкулогенезе, а также процесс ветвления и разрастания уже существующих сосудов, капилляров и венул.

Термин «ингибирующий ангиогенез» означает, что соединение является эффективным в уменьшении степени, количества или скорости образования новых сосудов.

Обеспечение снижения степени, количества или скорости пролиферации или миграции эндотелиальных клеток в ткань представляет собой специфический пример

ингибирования ангиогенеза. Ингибирующая ангиогенез активность является особенно пригодной при лечении любого вида рака, поскольку она направлена на процесс роста опухоли и на отсутствие образования новых сосудов в опухолевой ткани, в результате чего опухолевая ткань не получает требуемых питательных веществ, замедляет свой рост, прекращает дополнительный рост, регрессирует и в конечном счете становится некротической, что приводит к гибели опухоли. Кроме того, ингибирующая ангиогенез активность является особенно пригодной при лечении любого вида рака, поскольку она особенно эффективна против образования метастазов, так как их образование также требует васкулизации первичной опухоли, чтобы метастатические раковые клетки могли существовать в первичной опухоли, а их распространение во вторичный участок требует образования новых сосудов для поддержания роста метастазов.

В используемом здесь значении термины «лечение», «лечить» и тому подобные в целом означают получение желаемого фармацевтического или физиологического эффекта. Эффект может быть профилактическим в терминах предотвращения или частичного предотвращения заболевания, симптома и состояния при этом заболевании,

и/или может быть терапевтическим в терминах частичного или полного излечения заболевания, состояния, симптома или нежелательного эффекта, связанного с болезнью.

Термин «лечение» в используемом здесь значении включает в себя любое лечение заболевания у млекопитающего, в особенности у человека, и включает: (а)

предотвращение появления заболевания у субъекта, который может быть

предрасположен к данному заболеванию, но оно у него еще не диагностировано; (б) подавление заболевания, то есть остановку развития или облегчение заболевания, то есть обеспечение регрессии заболевания, и/или его симптомов, или состояний.

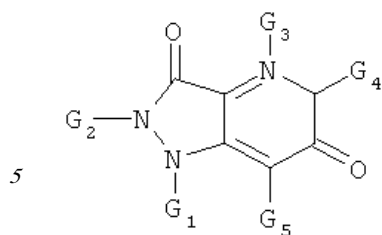
Термин «субъект» в используемом здесь значении обозначает млекопитающих.

Например, млекопитающие, рассматриваемые в настоящем изобретении, включают человека, приматов, домашних животных, таких как крупный рогатый скот, овцы, свиньи, лошади и тому подобное.

Термин «ингибитор», применяемый в контексте настоящего изобретения, определяется как молекула, которая полностью или частично ингибирует активность НАДФН-оксидазы и/или ингибирует или снижает генерацию активных форм кислорода (АФК).

Соединения согласно настоящему изобретению

В одном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное формулы (I):



(I)

10 где  $G_1$  выбирается из H; необязательно замещенного ацила; необязательно замещенного ацил- $C_1$ - $C_6$ -алкила, необязательно замещенного алкила, такого как аминокарбонилалкил (например, фенилацетамид), необязательно замещенного  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкилалкила, необязательно замещенного арилалкила, такого как необязательно замещенный

15 фенилалкил, такой как необязательно замещенный фенилметил (например, фенилметил, или 3-метилфенилметил, или 4-фторбензил, или 2-хлорбензил, или 4-хлорбензил, или 4-метилбензил, или 4-бромбензил); и необязательно замещенного гетероарилалкила, такого как необязательно замещенный пиридиналкил, такой как пиридин-2-илметил;

20  $G_2$  выбирается из  $-CHR^1R^2$  и необязательно замещенной насыщенной кольцевой системы, выбираемой из необязательно замещенного  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила, такого как необязательно замещенный циклогексил и необязательно замещенный гетероциклоалкил, такой как необязательно замещенный пиперидин (например, 1-метилпиперидин-4-ил);

25  $R^1$  и  $R^2$  независимо друг от друга выбираются из H; необязательно замещенного алкокси; необязательно замещенного алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкила, такого как необязательно замещенный метокси (например, 2-метоксиметил или 2-метокси-4-хлорфенил); необязательно замещенного амина; необязательно замещенного аминалкила, такого как необязательно замещенный аминметил (например, 2-диэтиламинметил);

30 необязательно замещенного ацила; необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкила, такого как метил, необязательно замещенный пропил (например, изопропил); необязательно замещенного  $C_2$ - $C_6$ -алкенила; необязательно замещенного  $C_2$ - $C_6$ -алкинила; необязательно замещенного арила, такого как необязательно замещенный фенил (например, фенил, 4-хлорфенил, или 2,5-дихлорфенил, или 2-хлор-4-фторфенил);

35 необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкиларила; необязательно замещенного арил- $C_1$ - $C_6$ -алкила, такого как необязательно замещенный фенил- $C_1$ - $C_6$ -алкил (например, необязательно замещенный фенилметил, такой как 2-фенилметил); необязательно замещенного гетероарила; необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкилгетероарила; необязательно замещенного гетероарил- $C_1$ - $C_6$ -алкила, такого как необязательно замещенный морфолинил- $C_1$ - $C_6$ -алкил (например, 2-морфолин-4-илэтил); необязательно замещенного  $C_2$ - $C_6$ -алкениларила; необязательно замещенного арил- $C_2$ - $C_6$ -алкенила; необязательно замещенного  $C_2$ - $C_6$ -алкенилгетероарила; необязательно замещенного гетероарил- $C_2$ - $C_6$ -алкенила; необязательно замещенного  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила, такого как необязательно замещенный циклогексил (например, циклогексил); необязательно замещенного гетероциклоалкила; необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила; необязательно замещенного  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил- $C_1$ - $C_6$ -алкила;

45

необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилгетероциклоалкила и optionally замещенного гетероциклоалкил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, такого как optionally замещенный морфолинил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил (например, optionally замещенный морфолинилметил, такой как 2-морфолин-4-илметил); или -CHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> вместе формируют optionally замещенное кольцо, выбираемое из optionally замещенного C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, такого как optionally замещенный циклогексил (например, циклогексил) и optionally замещенный гетероциклоалкил, такой как optionally замещенный пиперидин (например, 1-метилпиперидин-4-ил) или optionally замещенный пирролидин; G<sub>3</sub> выбирается из H; optionally замещенного amino; optionally замещенного aminoалкила, такого как бензил(метил)аминометил; optionally замещенного аминокарбонила; optionally замещенного алкокси; optionally замещенного алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, такого как optionally замещенный фенокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил (например, 4-фторфеноксиметил, или 4-хлорфеноксиметил, или 3-феноксипропил, или 4-бензилоксиметил); optionally замещенного ацила; optionally замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, такого как метил, этил, бутил (например, 4-бутил); optionally замещенного C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила; optionally замещенного C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила; optionally замещенного арила, такого как optionally замещенный фенил (например, фенил, 3-хлорфенил, 3,4-дихлорфенил, или 4-хлорфенил, или 3,5-дихлорфенил); optionally замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиларила; optionally замещенного арил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, такого как optionally замещенный фенил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, такой как optionally замещенный бензил (например, 3-метоксибензил); optionally замещенного гетероарила; optionally замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилгетероарила; optionally замещенного гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила; optionally замещенного C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкениларила; optionally замещенного арил-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила; optionally замещенного C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенилгетероарила; optionally замещенного гетероарил-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила; optionally замещенного C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила; optionally замещенного гетероциклоалкила, такого как optionally замещенный пиперидин (например, метилпиперидин-1-карбоксилат); optionally замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила; optionally замещенного C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила; optionally замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилгетероциклоалкила и optionally замещенного гетероциклоалкил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, такого как optionally замещенный морфолинил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил (например, морфолин-4-илметил); G<sub>4</sub> выбирается из H; optionally замещенного ацила; optionally замещенного ациламино; optionally замещенного ацил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, такого как optionally замещенный ацилметил (например, морфолино-4-ацетил-, пиперазин-1-ацетил-4-(фенилметил)-); optionally замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, такого как optionally замещенный метил (например, метил), или optionally замещенный пентил (например, изопентил), или optionally замещенный ациламино-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, такой как optionally замещенный бензамид-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил (например, 4-фторбензамидэтил), или optionally замещенный гетероалкил, такой как замещенный алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, такой как optionally замещенный метокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил (например, 2-

метоксиэтил), необязательно замещенный этокси- $C_1$ - $C_6$  алкил (например, 3-этоксипропил), необязательно замещенный фенокси- $C_1$ - $C_6$ -алкил (например, 3-феноксипропил); необязательно замещенного  $C_2$ - $C_6$ -алкенила; необязательно замещенного  $C_2$ - $C_6$ -алкинила; необязательно замещенного арила, такого как

5 необязательно замещенный фенил (например, три-фторметоксифенил или фенилацетамид); необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкиларила; необязательно замещенного арил- $C_1$ - $C_6$ -алкила, такого как необязательно замещенный фенилметил (например, метил или бензил бензойной кислоты (например, 2-бензил), или

10 диметоксибензил, или 3,5-диметоксибензил, или 3-метоксибензил, или 4-метоксибензил, или 4-хлорбензил, или морфолин-4-илметилбензил, или фенилацетамидметил), или необязательно замещенный фенилэтил (например, 2-фенилэтил, 4-метоксифенилэтил); необязательно замещенного гетероарила, такого как необязательно замещенный дигидроинденил (например, 2,3-дигидро-1H-инден-1-ил); необязательно замещенного

15  $C_1$ - $C_6$ алкилгетероарила; необязательно замещенного гетероарил- $C_1$ - $C_6$ -алкила, такого как необязательно замещенный тиофенил- $C_1$ - $C_6$ -алкил, такой как необязательно замещенный тиофенилметил (например, тиофен-2-илметил), или необязательно замещенный имидазолил- $C_1$ - $C_6$ -алкил, такой как необязательно замещенный

20 имидазолилэтил (например, имидазол-4-илэтил), или необязательно замещенный индолил- $C_1$ - $C_6$ -алкил, такой как необязательно замещенный индолилэтил (например, индол-3-ил этил), или необязательно замещенный фуранил- $C_1$ - $C_6$ -алкил, такой как необязательно замещенный фуранилметил (например, фуран-2-илметил), или

25 необязательно замещенный бензодиоксолил- $C_1$ - $C_6$ -алкил, такой как необязательно замещенный бензодиоксолилметил (например, 1,3-бензодиоксол-5-илметил), или необязательно замещенный пиридинил- $C_1$ - $C_6$ -алкил, такой как необязательно замещенный пиридинилметил (например, пиридин-3-илметил, или пиридин-2-илметил, или 1-ацетилпиперидин-4-илметил или трет-бутилпиперидин-1-карбоксилатметил), или

30 такой как необязательно замещенный пиридинилэтил (например, пиридин-2-илэтил), или необязательно замещенный морфолинил- $C_1$ - $C_6$ -алкил, такой как необязательно замещенный морфолинилметил (например, 4-бензилморфолин-2-илметил), или необязательно замещенный пирролидин- $C_1$ - $C_6$ -алкил, такой как необязательно замещенный пирролидинметил (например, 5-оксопирролидин-3-илметил); необязательно замещенного  $C_2$ - $C_6$ -алкениларила; необязательно замещенного арил- $C_2$ - $C_6$ -алкенила; необязательно замещенного алкенилгетероарила; необязательно замещенного гетероарил- $C_2$ - $C_6$ -алкенила; необязательно замещенного  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила; необязательно замещенного гетероциклоалкила, такого как необязательно замещенный морфолинил (например, 5-морфолин-4-ил), или необязательно замещенный пиперазинил (например, 4-метилпиперазинил), или необязательно замещенный пиперидинил (например, 4-метилбензил)пиперидин-4-ил); необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила; необязательно замещенного  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил- $C_1$ - $C_6$ -алкила; необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкилгетероциклоалкила и необязательно

45 замещенного гетероциклоалкил- $C_1$ - $C_6$ -алкила, такого как необязательно замещенный морфолинил- $C_1$ - $C_6$ -алкил, такой как необязательно замещенный морфолинилпропил (например, 3-(морфолин-4-ил)пропил)), необязательно замещенный морфолинилэтил

(например, 2-морфолин-4-илэтил); или необязательно замещенный пиперазинил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил, такой как необязательно замещенный пиперазинилэтил (например, 2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этил или 2-(4-гексаноилпиперазин-1-ил)этил), или необязательно замещенный пирролидинил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил, такой как необязательно замещенный пирролидинилпропил (например, 3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил), или необязательно замещенный тетрагидрофуранил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил, такой как необязательно замещенный тетрагидрофуранилметил (например, тетрагидрофуран-2-илметил); G<sub>5</sub> выбирается из Н; необязательно замещенного С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила; необязательно замещенного С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенила; необязательно замещенного С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинила; необязательно замещенного арила; необязательно замещенного С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкиларила; необязательно замещенного арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила; необязательно замещенного гетероарила; необязательно замещенного С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилгетероарила; необязательно замещенного гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила; необязательно замещенного С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкениларила; необязательно замещенного арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенила; необязательно замещенного С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенилгетероарила; необязательно замещенного гетероарил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенила; необязательно замещенного С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкила; необязательно замещенного гетероциклоалкила; необязательно замещенного С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил-С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкила; необязательно замещенного С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила; необязательно замещенного С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилгетероциклоалкила и необязательно замещенного гетероциклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила; а также его фармацевтически приемлемые соли и его фармацевтически активное производное.

#### Композиции

Настоящее изобретение предоставляет фармацевтические и терапевтические агенты в виде композиций и способы лечения пациента, предпочтительно пациента, являющегося млекопитающим, и наиболее предпочтительно пациента, являющегося человеком, который страдает от медицинского заболевания, и в особенности, от заболевания, опосредованного НАДФН-оксидазой, такого как сердечно-сосудистое нарушение или заболевание, респираторное нарушение или заболевание, заболевание или нарушение, влияющее на метаболизм, нарушение кожи, нарушение костей, нейровоспалительное нарушение, нейродегенеративное нарушение, заболевание почек, нарушение репродуктивной системы, заболевание или нарушение, влияющее на глаза и/или хрусталик, состояние, влияющее на внутреннее ухо, воспалительное нарушение или заболевание, заболевание печени, боль, рак, ангиогенез, ангиогенез-зависимые состояния и/или заболевание или нарушения желудочно-кишечного тракта.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут содержать одно или более пиразолопиридиновое производное в любой описанной здесь форме. Композиции настоящего изобретения могут, кроме того, включать один или более фармацевтически приемлемый дополнительный ингредиент(ы), такой как квасцы, стабилизаторы, противомикробные агенты, буферы, красители, ароматизаторы, вспомогательные вещества и тому подобное.

Соединения настоящего изобретения вместе с обычно применяемым адъювантом, носителем, растворителем или наполнителем могут помещаться в форму фармацевтических композиций и их дозированных лекарственных форм, и в такой форме могут применяться в твердом виде, в таком как таблетки или заполненные капсулы, или в жидких формах, таких как растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры, или наполненные ими капсулы, для их перорального применения, или в форме

стерильных растворов для инъекций для парентерального (включая подкожное) применения. Такие фармацевтические композиции и их дозированные лекарственные формы могут включать ингредиенты в обычных пропорциях, с добавлением или без добавления дополнительных активных соединений или составных частей, и такие дозированные лекарственные формы могут содержать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента, соответствующее диапазону применяемых ежедневных дозировок. Композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно являются композициями для инъекций.

Композиции настоящего изобретения могут также представлять собой жидкие лекарственные формы, включая, но ими не ограничиваясь, водные или масляные суспензии, растворы, эмульсии, сиропы и эликсиры. Жидкие формы, пригодные для перорального введения, могут включать подходящий водный или неводный носитель с буферами, суспендирующими и диспергирующими агентами, красителями, ароматизаторами и тому подобное. Композиции могут также быть приготовлены в виде сухого продукта для разведения его водой или другим подходящим носителем перед применением. Такие жидкие лекарственные формы могут содержать добавки, включая, но ими не ограничиваясь, суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные носители и консерванты. Суспендирующие агенты включают, но ими не ограничиваются, сорбитоловый сироп, метилцеллюлозу, глюкозный/сахарный сироп, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель стеарата алюминия и гидрогенированные пищевые жиры. Эмульгирующие агенты включают, но ими не ограничиваются, лецитин, сорбитанмоноолеат и гуммиарабик. Неводные носители включают, но ими не ограничиваются, пищевые масла, миндальное масло, фракционированное кокосовое масло, масляные эфиры, пропиленгликоль и этиловый спирт. Консерванты включают, но ими не ограничиваются, метил- или пропил-гидроксibenzoат и сорбиновую кислоту. Дополнительные материалы, а также способы производства и тому подобное приведены в Части 5 издания Remington's Pharmaceutical Sciences, 21<sup>st</sup> Edition, 2005, University of the Sciences in Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, которое включается в настоящее изобретение путем отсылки.

Твердые композиции настоящего изобретения могут быть в виде таблеток или лепешек, приготавливаемых обычным способом. Например, таблетки и капсулы для перорального введения могут содержать обычные наполнители, включая, но ими не ограничиваясь, связующие агенты, наполнители, смазки, дезинтегрирующие и увлажняющие агенты. Связующие агенты включают, но ими не ограничиваются, сироп, гуммиарабик, желатин, сорбитол, трагакант, растительный крахмальный клей и поливинилпирролидон. Наполнители включают, но ими не ограничиваются, лактозу, сахар(озу), микрокристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, фосфат кальция и сорбитол. Смазки включают, но ими не ограничиваются, стеарат магния, стеариновую кислоту, тальк, полиэтиленгликоль и кремнезем. Дезинтегрирующие агенты включают, но ими не ограничиваются, картофельный крахмал и гликолят натрия крахмала. Увлажняющие агенты включают, но ими не ограничиваются, лаурилсульфат натрия. Таблетки могут иметь покрытия, хорошо известные в данной области техники.

Композиции для инъекций обычно готовятся на стерильном растворе для инъекций или на фосфатном буферном растворе, или на других растворах для инъекций, которые известны в данной области техники.

Композиции настоящего изобретения могут также быть приготовлены в виде суппозиторий, которые могут содержать основы для суппозиторий, включая, но ими не ограничиваясь, масло какао или глицериды. Композиции настоящего изобретения

могут также быть приготовлены для ингаляций и быть в форме, включая, но ими не ограничиваясь, раствора, суспензии или эмульсии, которые могут вводиться в виде сухого порошка или в форме аэрозоля с применением сжатой жидкости, такой как дихлордифторметан или трихлорфторметан. Композиции настоящего изобретения  
 5 могут также быть приготовлены в виде композиций для трансдермального введения, включающих водные или неводные носители, включая, но ими не ограничиваясь, кремы, мази, лосьоны, пасты, медицинский пластырь, наклейку или мембрану.

Композиции настоящего изобретения могут также быть приготовлены для парентерального введения, включая, но ими не ограничиваясь, посредством инъекции  
 10 или непрерывного вливания. Композиции для инъекций могут быть в форме суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных носителях и могут содержать дополнительные агенты, включая, но ими не ограничиваясь, суспендирующие, стабилизирующие и диспергирующие агенты. Композиция может также предоставляться в виде порошка для растворения в подходящем носителе, включая, но этим не  
 15 ограничиваясь, стерильную, свободную от пирогенов воду.

Композиции настоящего изобретения могут также быть приготовлены в виде препаратов для депонирования (замедленного высвобождения), которые могут вводиться путем имплантации или путем внутримышечной инъекции. Композиции могут  
 20 быть приготовлены с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (в виде эмульсии в пригодном масле, например), ионообменными смолами или в виде плохо растворимых производных (в виде плохо растворимой соли, например).

Композиции настоящего изобретения могут также быть приготовлены в виде липосомных препаратов. Композиции в виде липосомных препаратов могут включать липосомы, которые проникают в интересующие клетки или сквозь роговой слой кожи  
 25 (stratum corneum) и сливаются с клеточной мембраной, обеспечивая доставку содержимого липосомы в клетку. В других пригодных композициях могут применяться ниосомы. Ниосомы представляют собой липидные везикулы, подобные липосомам, с мембранами, состоящими в значительной степени из неионных липидов, некоторые формы которых являются эффективными для транспортировки соединений через  
 30 роговой слой кожи.

Соединения настоящего изобретения могут также вводиться в формах для длительного высвобождения или с помощью систем для длительной доставки лекарств. Описание репрезентативных материалов для длительной доставки можно также найти во включенном путем отсылки источнике - Remington's Pharmaceutical Sciences.

#### 35 Способ введения

Композиции настоящего изобретения могут вводиться любым способом, включая, но ими не ограничиваясь, пероральное, парентеральное, введение под язык, трансдермальное, ректальное, трансмукозальное (через слизистые), топическое, путем ингаляции, буккальное или интраназальное введение или их комбинации.

40 Парентеральное введение включает, но ими не ограничивается, внутривенное, внутриартериальное, внутривентрикулярное, подкожное, внутримышечное, внутрибрюшное введение и введение в сустав. Композиции настоящего изобретения могут также вводиться в форме имплантата, который обеспечивает медленное высвобождение композиций, а также в виде медленного контролируемого внутривенного  
 45 вливания. В предпочтительном воплощении пиразолопиридиновые производные согласно настоящему изобретению вводятся внутривенно или подкожно.

Настоящее изобретение далее иллюстрируется с помощью следующих Примеров, которые никоим образом не ограничивают рамок настоящего изобретения.



Вводимая доза в виде однократных или множественных дозировок индивидууму будет варьироваться в зависимости от множества факторов, включая фармакокинетические свойства, состояние и характеристики пациента (пол, возраст, масса тела, состояние здоровья, размер), выраженность симптомов, одновременно проводящееся лечение, частоту введения и желаемый эффект.

#### Комбинация

Согласно одному воплощению настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтические композиции могут вводиться либо сами по себе, либо в комбинации с дополнительным агентом, пригодным для лечения рака, таким как вещества, применяемые в обычной химиотерапии, направленные против твердых опухолей и для контроля за образованием метастазов, или вещества, применяемые в гормонотерапии, или любая другая молекула, которая действует, запуская программируемую клеточную смерть, например дополнительный агент, выбираемый из категории лекарств, которые останавливают синтез строительных блоков молекулы пре-ДНК, такой как метотрексат (Abitrexate®), фторурацил (Adrucil®), гидроксимочевина (Hydrea®), и меркаптопурин (Purinethol®), например дополнительный агент, выбираемый из категории лекарств, которые прямо разрушают ДНК в ядре клетки, такой как цисплатин (Platinol®) и антибиотики - даунорубин (Cerubidine®), доксорубин (Adriamycin®) и этопозид (VePesid®), например дополнительный агент, выбираемый из категории лекарств, влияющих на синтез или распад митотического веретена, такой как Винбластин (Velban®), Винкристин (Oncovin®) и Пацитаксель (Taxol®).

Согласно другому воплощению настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтические композиции могут вводиться в комбинации с агентами, направленными на белки клеточной поверхности, такими как ген транспорта цепи рецептора цитокина, и могут вводиться с цитотоксином, направленным на рецептор.

Согласно другому воплощению настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтические композиции могут вводиться в комбинации с радиационной терапией.

Настоящее изобретение включает введение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтической композиции, где соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтическая композиция вводится индивидууму до, одновременно или последовательно по отношению к другим терапевтическим процедурам или к совместным агентам, пригодным для лечения разных видов рака (например, при множественных схемах приема лекарственных средств), в терапевтически эффективном количестве. Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтические композиции, которые вводятся одновременно с указанными совместными агентами, могут вводиться в виде одной и той же композиции, или в виде разных композиций, и одним и тем же путем, или разными путями введения.

В другом конкретном воплощении, соединения и способы настоящего изобретения предназначены для применения в лечении разных видов рака, где введение соединения согласно настоящему изобретению, как правило, проводится во время или после химиотерапии, гормонотерапии или радиотерапии.

В другом конкретном воплощении, соединения и способы настоящего изобретения предназначены для применения в лечении разных видов рака, где введение соединения согласно настоящему изобретению, как правило, проводится после курса химиотерапии, гормонотерапии или радиотерапии в те моменты времени, когда опухолевая ткань

будет отвечать на токсическую атаку путем индукции ангиогенеза для восстановления снабжения опухолевой ткани кровью и питательными веществами.

В другом воплощении, введение соединения согласно настоящему изобретению проводится после хирургической операции, во время которой были удалены твердые  
5 опухоли, и является профилактикой против метастазов.

#### Пациенты

В одном воплощении пациенты согласно настоящему изобретению являются пациентами, страдающими от сердечно-сосудистого нарушения или заболевания.

В другом воплощении пациенты согласно настоящему изобретению являются  
10 пациентами, страдающими от респираторного нарушения или заболевания.

В другом воплощении пациенты согласно настоящему изобретению являются пациентами, страдающими от заболевания или нарушения, влияющего на метаболизм.

В другом воплощении пациенты согласно настоящему изобретению являются пациентами, страдающими от нарушения кожи.

15 В другом воплощении пациенты согласно настоящему изобретению являются пациентами, страдающими от нарушения костей.

В другом воплощении пациенты согласно настоящему изобретению являются пациентами, страдающими от нейровоспалительного нарушения и/или нейродегенеративного нарушения.

20 В другом воплощении пациенты согласно настоящему изобретению являются пациентами, страдающими от заболевания почек.

В другом воплощении пациенты согласно настоящему изобретению являются пациентами, страдающими от нарушений репродуктивной функции.

В другом воплощении пациенты согласно настоящему изобретению являются  
25 пациентами, страдающими от заболевания или нарушения, поражающего глаза и/или хрусталик, и/или от состояния, поражающего внутреннее ухо.

В другом воплощении пациенты согласно настоящему изобретению являются пациентами, страдающими от воспалительного нарушения или заболевания.

В другом воплощении пациенты согласно настоящему изобретению являются  
30 пациентами, страдающими от заболевания печени.

В другом воплощении пациенты согласно настоящему изобретению являются пациентами, страдающими от боли, такой как боль при воспалении.

В другом воплощении пациенты согласно настоящему изобретению являются пациентами, страдающими от рака.

35 В другом воплощении пациенты согласно настоящему изобретению являются пациентами, страдающими от ангиогенеза или ангиогенез-зависимого состояния.

В другом воплощении пациенты согласно настоящему изобретению являются пациентами, страдающими от аллергических нарушений.

В другом воплощении пациенты согласно настоящему изобретению являются  
40 пациентами, страдающими от травматизма.

В другом воплощении пациенты согласно настоящему изобретению являются пациентами, страдающими от септического, геморрагического или анафилактического шока.

В другом воплощении пациенты согласно настоящему изобретению являются  
45 пациентами, страдающими от заболевания или нарушений желудочно-кишечного тракта.

#### Применение согласно настоящему изобретению

В другом воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое

производное формулы (I); а также его фармацевтически приемлемые соли и его фармацевтически активное производное для применения в качестве лекарства.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_1$  представляет собой H.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_1$  представляет собой необязательно замещенный ацил.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_2$  представляет собой  $-\text{CHR}^1\text{R}^2$ ;  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  являются такими, как определено в осуществлении изобретения.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_2$  является необязательно замещенной насыщенной системой колец.

В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_2$  представляет собой  $-\text{CHR}^1\text{R}^2$ ;  $\text{R}^1$  представляет собой H;  $\text{R}^2$  является таким, как определено в осуществлении изобретения.

В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_2$  представляет собой  $-\text{CHR}^1\text{R}^2$ ;  $\text{R}^1$  представляет собой необязательно замещенный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;  $\text{R}^2$  является таким, как определено в осуществлении изобретения.

В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_2$  представляет собой  $-\text{CHR}^1\text{R}^2$ ;  $\text{R}^1$  представляет собой необязательно замещенный арил;  $\text{R}^2$  является таким, как определено в осуществлении изобретения.

В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_2$  представляет собой  $-\text{CHR}^1\text{R}^2$ ;  $\text{R}^1$  представляет собой необязательно замещенный амино- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;  $\text{R}^2$  является таким, как определено в осуществлении изобретения.

В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_2$  представляет собой  $-\text{CHR}^1\text{R}^2$ ;  $\text{R}^1$  представляет собой необязательно замещенный  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил;  $\text{R}^2$  является таким, как определено в осуществлении изобретения.

В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_2$  представляет собой  $-\text{CHR}^1\text{R}^2$ ;  $\text{R}^1$  представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил;  $\text{R}^2$  является таким, как определено в осуществлении изобретения.

В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_2$

представляет собой  $-\text{CHR}^1\text{R}^2$ ;  $\text{R}^1$  представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;  $\text{R}^2$  является таким, как определено в осуществлении изобретения.

5 В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $\text{G}_2$  представляет собой  $-\text{CHR}^1\text{R}^2$ ;  $\text{R}^1$  представляет собой необязательно замещенный алкокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;  $\text{R}^2$  является таким, как определено в осуществлении изобретения.

10 В дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $\text{G}_2$  представляет собой  $-\text{CHR}^1\text{R}^2$ ;  $\text{R}^1$  представляет собой  $\text{H}$ ;  $\text{R}^2$  является таким, как определено в осуществлении изобретения.

15 В дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $\text{G}_2$  представляет собой  $-\text{CHR}^1\text{R}^2$ ;  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  представляют собой  $\text{H}$ .

В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $\text{G}_2$  20 представляет собой  $-\text{CHR}^1\text{R}^2$ ;  $-\text{CHR}^1\text{R}^2$  вместе формируют необязательно замещенное кольцо, выбираемое из необязательно замещенного  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -циклоалкила и необязательно замещенного гетероциклоалкила.

В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $\text{G}_3$  25 представляет собой необязательно замещенный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил.

В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $\text{G}_3$  30 представляет собой необязательно замещенный амино.

В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $\text{G}_3$  представляет собой необязательно замещенный амино- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил.

В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $\text{G}_3$  35 представляет собой необязательно замещенный аминокарбонил.

В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $\text{G}_3$  40 представляет собой необязательно замещенный ацил.

В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $\text{G}_3$  представляет собой необязательно замещенный алкокси.

В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $\text{G}_3$  45 представляет собой необязательно замещенный алкокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил.

В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $\text{G}_3$

представляет собой необязательно замещенный арил.

В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_3$  представляет собой необязательно замещенный гетероарил.

5 В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_3$  выбирается из необязательно замещенного гетероциклоалкила и  $C_2$ - $C_6$ -циклоалкила.

10 В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_4$  выбирается из необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкила; необязательно замещенного  $C_2$ - $C_6$ -алкенила и необязательно замещенного  $C_2$ - $C_6$ -алкинила.

15 В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_4$  представляет собой необязательно замещенный ациламино- $C_1$ - $C_6$ -алкил.

В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_4$  представляет собой необязательно замещенный алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкил.

20 В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_4$  представляет собой необязательно замещенный арил.

25 В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_4$  выбирается из необязательно замещенного арил- $C_1$ - $C_6$ -алкила и замещенного гетероарил- $C_1$ - $C_6$ -алкила.

30 В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_4$  представляет собой необязательно замещенный  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил- $C_1$ - $C_6$ -алкил и необязательно замещенный гетероциклоалкил- $C_1$ - $C_6$ -алкил.

35 В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_4$  представляет собой необязательно замещенный ацил.

В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_4$  представляет собой необязательно замещенный ациламино.

40 В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_4$  представляет собой необязательно замещенный ацил- $C_1$ - $C_6$ -алкил.

45 В другом дополнительном воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное согласно настоящему изобретению, в котором  $G_5$  представляет собой H.

В другом воплощении настоящее изобретение предоставляет применение пиразолопиридинового производного формулы (I), где  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$ , и  $G_5$  являются такими, как определено в осуществлении изобретения, а также его фармацевтически

приемлемых солей и его фармацевтически активного производного, для изготовления фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболевания или нарушения, выбираемого из сердечно-сосудистых нарушений, респираторных нарушений, нарушений метаболизма, нарушений кожи, нарушений костей, 5 нейровоспалительных и/или нейродегенеративных нарушений, заболеваний почек, нарушений репродуктивной системы, заболеваний, влияющих на глаза и/или хрусталик, и/или состояний, влияющих на внутреннее ухо, воспалительных нарушений, заболеваний печени, боли, разных видов рака, аллергических нарушений, травматизма, септического, геморрагического и анафилактического шока, нарушений желудочно-кишечного тракта, ангиогенеза, ангиогенез-зависимых состояний и других заболеваний и нарушений, 10 связанных с никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазой (НАДФН-оксидазой).

В другом воплощении настоящее изобретение предоставляет пиразолопиридиновое производное формулы (I), где G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub>, и G<sub>5</sub> являются такими, как определено в осуществлении изобретения, а также его фармацевтически приемлемые соли и его 15 фармацевтически активное производное, для лечения или профилактики заболевания или состояния, выбираемого из сердечно-сосудистых нарушений, респираторных нарушений, нарушений метаболизма, нарушений кожи, нарушений костей, нейровоспалительных и/или нейродегенеративных нарушений, заболеваний почек, нарушений репродуктивной системы, заболеваний, влияющих на глаза и/или хрусталик, 20 и/или состояний, влияющих на внутреннее ухо, воспалительных нарушений, заболеваний печени, боли, разных видов рака, аллергических нарушений, травматизма, септического, геморрагического и анафилактического шока, нарушений желудочно-кишечного тракта, ангиогенеза, ангиогенез-зависимых состояний и других заболеваний и нарушений, связанных с никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазой (НАДФН-оксидазой).

Соединения настоящего изобретения включают, в частности, таковые, которые 25 выбираются из следующей группы:

2-бензил-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2-(4-хлорбензил)-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6 30 (2Н,5Н)-дион;

2-бензил-4-метил-5-[3-(трифторметокси)фенил]-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2,4-диметил-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион

2,4,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-(фуран-2-илметил)-2,4-диметил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-(4-хлорбензил)-2,4-диметил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-бутил-5-(4-хлорбензил)-2-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-бутил-2-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-(4-хлорбензил)-4-метил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6 40 (2Н,5Н)-дион;

2-бензил-4-бутил-5-(3,5-диметоксибензил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2-бензил-4-бутил-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2-циклогексил-4-метил-5-[2-(морфолин-4-илметил)бензил]-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин- 45 3,6(2Н,5Н)-дион;

2,4-диметил-5-(2-пиридин-2-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2-(2-метоксиэтил)-4-метил-5-(2-пиридин-2-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6

(2H,5H)-дион; и

2,4-диметил-5-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион.

Соединения настоящего изобретения дополнительно включают, в частности, таковые, которые выбираются из следующей группы:

- 5 5-(2-метоксиэтил)-4-метил-2-(2-фенилэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;  
2-(2-метоксиэтил)-4-метил-5-[2-(морфолин-4-илметил)бензил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;  
N-{3-[2-(2-метоксиэтил)-4-метил-3,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил]фенил}ацетамид;  
10 2-(2-метоксиэтил)-4-метил-5-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;  
2-бензил-4-(3-метоксибензил)-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;  
15 2-бензил-4-(3-метоксибензил)-5-(2-метоксиэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;  
2-(2,5-дихлорбензил)-5-(2-метоксиэтил)-4-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;  
2-[2-(4-хлорфенокси)этил]-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-  
20 3,6(2H,5H)-дион;  
2-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-5-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;  
2-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-5-[2-(морфолин-4-илметил)бензил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;  
25 5-(3,5-диметоксибензил)-2-(2-метоксиэтил)-4-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;  
N-(3-{[4-метил-3,6-диоксо-2-(2-фенилэтил)-1,2,3,6-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил]метил}фенил)ацетамид;  
4-метил-5-(2-морфолин-4-илэтил)-2-(2-фенилэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион  
30 4-метил-5-[2-(морфолин-4-илметил)бензил]-2-(2-фенилэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;  
2-(2-метоксиэтил)-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;  
35 N-[2-(2-бензил-4-метил-3,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)этил]-4-фторбензамид;  
N-[3-(2-бензил-4-метил-3,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)фенил]ацетамид;  
N-(3-{[2-(2-хлор-4-фторбензил)-4-метил-3,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил]метил}фенил)ацетамид;  
40 5-[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]-2-(2-метоксиэтил)-4-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;  
2-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;  
45 2-(2-хлор-4-фторбензил)-4-метил-5-[2-(морфолин-4-илметил)бензил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;  
2-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-5-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

4-метил-2-(2-фенилэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2-(2-хлор-4-фторбензил)-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5 4-фтор-N-{2-[2-(2-метоксиэтил)-4-метил-3,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил]этил}бензамид;

5-[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]-2-(2-хлор-4-фторбензил)-4-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

10 5-бензил-4-метил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-метил-2-(2-метилпропил)-5-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-метил-2-(2-метилпропил)-5-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

15 5-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-2-(2-метилпропил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-(2,4-дихлорбензил)-4-метил-2-(2-метилпропил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

20 5-(2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)-4-метил-2-(2-метилпропил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-(3-хлорфенил)-5-(2-морфолин-4-илэтил)-2-(2-фенилэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2-бензил-4-(3-хлорфенил)-5-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

25 5-(4-хлорбензил)-4-[(4-фторфенокси)метил]-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-[(4-фторфенокси)метил]-5-(2-метоксиэтил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

30 5-(4-хлорбензил)-4-(3-хлорфенил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-(3-хлорфенил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-(4-хлорбензил)-4-(4-хлорфенил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

35 4-(4-хлорфенил)-5-(4-метоксибензил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-(4-хлорфенил)-5-(3-метоксибензил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

40 4-(4-хлорфенил)-2,5-бис(2-метоксиэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-(4-хлорбензил)-4-(4-хлорфенил)-2-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-(4-хлорфенил)-5-(2-метоксиэтил)-2-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

45 4-[(4-фторфенокси)метил]-5-(4-метоксибензил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-[(4-фторфенокси)метил]-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-(4-хлорфенил)-5-(2-морфолин-4-илэтил)-2-(2-фенилэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-



3,6(2H,5H)-дион;

4-(4-хлорфенил)-5-(3-метоксибензил)-2-(2-метоксиэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

4-(4-хлорфенил)-2-(2-метоксиэтил)-5-[2-(морфолин-4-илметил)бензил]-1H-пиразоло

5 [4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

4-(4-хлорфенил)-2-(2-метоксиэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

4-(4-хлорфенил)-5-(3-этоксипропил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

10 5-(2-метоксиэтил)-4-метил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

4-(4-хлорфенил)-5-(2-метоксиэтил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

4-(3,4-дихлорфенил)-2-(2-метоксиэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]

15 пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

4-(3,4-дихлорфенил)-5-(2-метоксиэтил)-2-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

4-(4-хлорфенил)-5-метил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

20 5-метил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-4-(3-феноксипропил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

5-(2-метоксиэтил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-4-(3-феноксипропил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

4-[(4-фторфенокси)метил]-2-(2-метоксиэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло

25 [4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

4-[(4-хлорфенокси)метил]-5-(2-метоксиэтил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

4-(4-хлорфенил)-2-(2-метоксиэтил)-5-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

30 4-(4-хлорфенил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

4-[(4-фторфенокси)метил]-5-(3-метоксибензил)-2-(2-метоксиэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

35 4-метил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

4-(4-хлорфенил)-5-метил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразоло [4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

4-(4-хлорфенил)-2-[2-(диметиламино)этил]-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

40 5-(3-метоксибензил)-4-метил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

2-(2-морфолин-4-илэтил)-4-(3-феноксипропил)-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

4-(3-хлорфенил)-5-(3-этоксипропил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]

45 пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

4-[(4-фторфенокси)метил]-5-метил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион;

4-[(4-хлорфенокси)метил]-5-(3-этоксипропил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло

[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион

4-[(бензилокси)метил]-5-(3-метоксибензил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло  
[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-[(бензилокси)метил]-5-(3-этоксипропил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло

5 [4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-(3-этоксипропил)-4-[(4-фторфенокси)метил]-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло  
[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-[(4-хлорфенокси)метил]-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-  
пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

10 4-(4-хлорфенил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(2-пиридин-2-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-  
с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-[(4-фторфенокси)метил]-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(2-пиридин-2-илэтил)-1Н-  
пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2,5-бис(2-метоксиэтил)-4-(3-феноксипропил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)  
15 -дион;

4-[(4-хлорфенокси)метил]-5-(3-метоксибензил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло  
[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-(3,5-дихлорфенил)-5-(2-метоксиэтил)-2-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)  
-дион;

20 5-[(4-бензилморфолин-2-ил)метил]-4-(4-хлорфенил)-2-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]  
пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил]-4-(4-хлорфенил)-2-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]  
пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

трет-бутил 4-{[4-(4-хлорфенил)-2-метил-3,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-5Н-пиразоло  
25 [4,3-с]пиридин-5-ил]метил}пиперидин-1-карбоксилат; и

4-(4-хлорфенил)-2-метил-5-[(5-оксопирролидин-3-ил)метил]-1Н-пиразоло[4,3-с]  
пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион.

В другом воплощении настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента,  
страдающего от заболевания или состояния, выбираемого из сердечно-сосудистых  
30 нарушений, респираторных нарушений, нарушений метаболизма, нарушений кожи,  
нарушений костей, нейровоспалительных и/или нейродегенеративных нарушений,  
заболеваний почек, нарушений репродуктивной системы, заболеваний, влияющих на  
глаза и/или хрусталик, и/или состояний, влияющих на внутреннее ухо, воспалительных  
нарушений, заболеваний печени, боли, разных видов рака, аллергических нарушений,  
35 травматизма, септического, геморрагического и анафилактического шока, нарушений  
желудочно-кишечного тракта, ангиогенеза, ангиогенез-зависимых состояний и других  
заболеваний и нарушений, связанных с никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазой  
(НАДФН-оксидазой). Способ включает введение соединения формулы (I) пациенту,  
который в этом нуждается.

40 В другом воплощении настоящее изобретение предоставляет способ ингибирования  
ангиогенеза у пациента, который в этом нуждается, где способ включает введение  
ингибирующей ангиогенез дозы соединения формулы (I) пациенту, который в этом  
нуждается.

В другом воплощении настоящее изобретение предоставляет способ ингибирования  
45 неоваскуляризации опухоли путем ингибирования ангиогенеза опухоли согласно  
настоящим способам. Аналогично этому настоящее изобретение предоставляет способ  
ингибирования роста опухоли путем применения ангиогенез-ингибирующих способов.

В конкретном воплощении соединения и способы настоящего изобретения

предназначены для применения в лечении опухолевой ткани у пациента с опухолью, твердой опухолью, метастазов, рака, меланомы, рака кожи, рака молочной железы, гемангиомы или ангиофибромы и подобных видов рака, и ингибирования ангиогенеза в опухолевой ткани, где наблюдается неоваскуляризация опухолевой ткани. Типичные

5 ткани с твердыми опухолями, которые подвержены лечению соединениями и способами настоящего изобретения, включают, но ими не ограничиваются, опухоли кожи, меланому, опухоли легких, поджелудочной железы, молочной железы, толстой кишки, гортани, яичников, простаты, колоректальные опухоли, опухоли головы, шеи, семенников, лимфоидной ткани, костного мозга, костей, саркому, опухоли почек,

10 потовых желез и подобных им тканей. Другими примерами видов рака, которые подвержены лечению, являются глиобластомы.

В другом конкретном воплощении соединения и способы настоящего изобретения предназначены для применения в лечении воспаленной ткани и ангиогенеза для ингибирования ангиогенеза в воспаленной ткани, где наблюдается неоваскуляризация

15 воспаленной ткани. В данном случае соединение и способ согласно настоящему изобретению предназначены для ингибирования ангиогенеза в пораженной артритом ткани, такой как у пациента с хроническим ревматизмом суставов, в воспаленных тканях при иммунных или неиммунных воспалениях, в ткани, пораженной псориазом, и тому подобное.

В своих воплощениях настоящее изобретение предназначено для ингибирования ангиогенеза в ткани. Степень ангиогенеза в ткани и, таким образом, степень ингибирования, достигаемая способами настоящего изобретения, может оцениваться

20 множеством методов, таких как здесь описано.

В другом воплощении настоящее изобретение предоставляет фармацевтическую композицию, содержащую, по меньшей мере, одно пиразолопиридиновое производное

25 формулы (I) и его фармацевтически приемлемый носитель, растворитель или наполнитель.

Соединения настоящего изобретения получили названия согласно стандартам IUPAC, применяемым в программе ACD/Name (product version 10.01).

Соединения согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (I), его таутомеры, его геометрические изомеры, его оптически активные формы в виде энантиомеров, диастереомеров и его рацематные формы, а также их фармацевтически приемлемые соли. Приведенные в настоящем изобретении в качестве примеров

30 производные могут быть получены из легкодоступных исходных материалов с применением приведенных ниже стандартных методов и процедур. Необходимо учитывать, что там, где приводятся типичные или предпочтительные экспериментальные условия (то есть, температуры реакций, время, моли реагентов, растворители и т.д.), могут также применяться и другие экспериментальные условия, если это не оговорено специально. Оптимальные реакционные условия могут варьировать в случае

35 использования конкретных реактивов или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники с применением рутинных способов оптимизации.

Приведенные в настоящем изобретении ссылки на литературу включаются в него путем отсылки во всей своей полноте. Настоящее изобретение не ограничивается

40 рамками конкретных воплощений, которые здесь описаны, поскольку они предназначены только для иллюстрации индивидуальных аспектов настоящего изобретения, поэтому функционально эквивалентные способы и компоненты находятся в рамках настоящего изобретения. Действительно, различные модификации настоящего

изобретения в дополнение к тем, которые здесь показаны и описаны, будут очевидны для специалиста в данной области техники из приведенного ниже описания и прилагаемых фигур и Схем. Такие модификации находятся в рамках прилагаемой формулы изобретения,

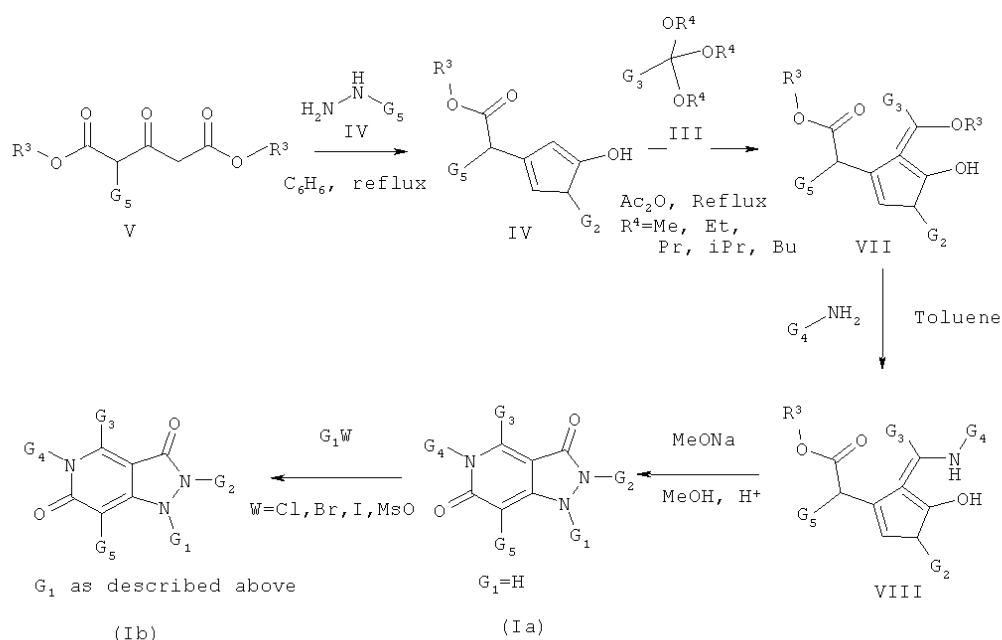
Настоящее изобретение уже описано, следующие примеры предназначены для иллюстрации и не ограничивают рамок настоящего изобретения.

Синтез соединений настоящего изобретения:

Новые производные формулы (I) могут быть получены из легкодоступных исходных материалов с применением обычных способов и процедур. Необходимо понимать, что там, где приводятся типичные или предпочтительные экспериментальные условия (то есть, температуры реакций, время, моли реагентов, растворители и т.д.), могут также применяться и другие экспериментальные условия, если это не оговорено специально. Оптимальные реакционные условия могут варьировать в случае использования конкретных реактивов или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники с применением рутинных способов оптимизации.

Общий подход к синтезу для получения соединений формулы (I) показан на приведенной ниже Схеме 1.

Схема 1



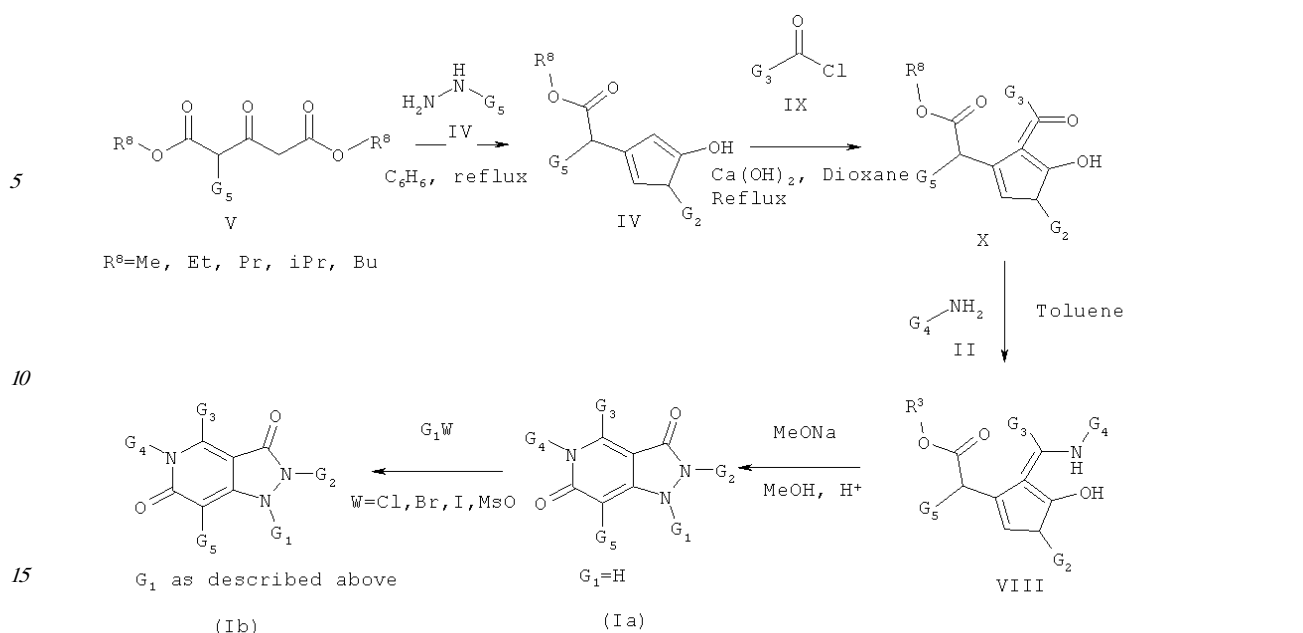
(Reflux - с обратным холодильником; Toluene - толуол;  $G_1$  as described above -  $G_1$  как описано выше)

Пиразолопиридиновые производные формулы (I), в которых заместители  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$ , и  $G_5$  являются такими, как определено выше, могут быть получены за три химические стадии из сделанных на заказ или коммерчески доступных замещенных производных гидразина формулы (VI), производных ацетондикарбоксилата формулы (V), производных первичного амина формулы (II) и производных триалкилортоэфира формулы (III), согласно протоколу синтеза, показанному выше на Схеме 1. В более конкретном методе производное гидразина формулы (VI), в котором  $G_2$  является таким, как определено выше, реагирует с производным ацетондикарбоксилата формулы (V), в котором  $G_5$  и  $R^3$  являются такими, как определено выше, в нейтральной среде и с дефлегматором в подходящем растворителе, таком как бензол, толуол или другие инертные растворители, в течение времени, которое зависит от собственной реакционной

способности соединений формулы (VI), с получением соответствующих 4-замещенных производных 2-гидроксипиразола формулы (IV). Промежуточные соединения формулы (IV) далее реагируют с производными триалкилортоэфира формулы (III), в которых  $G_3$  и  $R^4$  являются такими, как определено выше, в присутствии уксусной кислоты и с дефлегматором, с образованием интермедиата формулы (VII). Промежуточные соединения формулы (VII) далее обрабатываются производными первичного амина формулы (II), в которых  $G_4$  является таким, как определено выше, в растворителях, таких как толуол или бензол с дефлегматором, с получением промежуточных соединений формулы (VIII). Производные пиразола формулы (Ia), то есть формулы (I), в которых  $G_1$  представляет собой H, выделяются после циклизации промежуточных соединений формулы (VIII), предпочтительно в протонных растворителях в присутствии основания, такого как метанолят натрия, изопропанолят натрия или им подобных, с применением стандартных условий с дефлегматором, хорошо известных специалистам в данной области техники, как показано на Схеме 1.

Эта реакция может быть проведена в растворителях, таких как метанол, этанол, изопропанол или другие инертные растворители, при комнатной температуре в течение времени, которое зависит от собственной реакционной способности соединений формулы (VIII), но обычно реакция требует традиционных методов нагревания или использования микроволновой техники, с использованием стандартных условий, хорошо известных специалисту в данной области техники, как показано выше на Схеме 1. На следующей стадии пиразолопиридиновые производные формулы (Ia) были обработаны алкилирующим агентом, таким как алкилхлориды, бромиды, йодиды или мезилаты, где  $G_1$  является таким, как определено выше, в присутствии подходящего основания, например, триэтиламина, гидрида натрия или карбоната калия в качестве основания в подходящем растворителе, например в N,N-диметилформамиде или тетрагидрофуране, с помощью традиционного нагревания или с использованием микроволновой техники. Альтернативно этому, пиразолопиридиновые производные формулы (Ia) были обработаны ангидридами, ацилхлоридами или карбоновыми кислотами в присутствии связующих реагентов, где  $G_1$  является таким, как определено выше, в присутствии подходящего основания, например, триэтиламина, ацетата натрия в подходящем растворителе, например в N,N-диметилформамиде или тетрагидрофуране, дихлорметане, с помощью традиционного нагревания или с использованием микроволновой техники. После этого пиразолопиридиновые производные формулы (Ib) выделяются с использованием стандартных условий, хорошо известных специалистам в данной области техники, как показано на Схеме 1.

Схема 2



(Reflux - с обратным холодильником; Toluene - толуол; G1 as described above - G<sub>1</sub> как описано выше)

Пиразолопиридиновые производные формулы (I), в которых заместители G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub>, и G<sub>5</sub> являются такими, как определено выше, могут быть получены за четыре или пять химических стадий из сделанных на заказ или коммерчески доступных замещенных производных гидразина формулы (VI), производных ацетондикарбоксилата формулы (V), производных первичного амина формулы (II) и производных ацилхлорида формулы (IX) согласно протоколу синтеза, показанному выше на Схеме 2. В более конкретном методе производное гидразина формулы (VI), в котором G<sub>2</sub> является таким, как определено выше, реагирует с производным ацетондикарбоксилата формулы (V), в котором G<sub>5</sub> и R<sup>8</sup> являются такими, как определено выше, в нейтральной среде и с дефлегматором в подходящих растворителях, таких как бензол, толуол или другие инертные растворители, в течение времени, которое зависит от собственной реакционной способности соединений формулы (VI), с получением соответствующих 4-замещенных производных 2-гидроксила пиразола формулы (IV). Промежуточные соединения формулы (IV) далее реагируют с производными ацилхлорида формулы (IX), в которых G<sub>3</sub> является таким, как определено выше, в присутствии гидроксида кальция и с дефлегматором с образованием интермедиата формулы (X). Промежуточные соединения формулы (X) далее обрабатываются производными первичного амина формулы (II), в которых G<sub>4</sub> является таким, как определено выше, в растворителях, таких как толуол или бензол, с дефлегматором, с получением промежуточных соединений формулы (VIII). Производные пиразола формулы (Ia), то есть формулы (I), в которых G<sub>1</sub> представляет собой H, выделяются после циклизации промежуточных соединений формулы (VIII), предпочтительно в протонных растворителях в присутствии основания, такого как метанолят натрия, изопропанолят натрия или им подобных, с применением стандартных условий с дефлегматором, хорошо известных специалистам в данной области техники, как показано на Схеме 2.

На следующей стадии пиразолопиридиновые производные формулы (Ia) были обработаны алкилирующим агентом, таким как алкилхлориды, бромиды, йодиды или мезилаты, где G<sub>1</sub> является таким, как определено выше, в присутствии подходящего основания, например, триэтиламина, гидроксида натрия или карбоната калия в качестве

основания в подходящем растворителе, например N,N-диметилформамиде или тетрагидрофуране, с помощью традиционного нагревания или с использованием микроволновой техники. Альтернативно этому пиразолопиридиновые производные формулы (Ia) были обработаны ангидридами, ацилхлоридами или карбоновыми кислотами в присутствии связующих агентов, где G<sub>1</sub> является таким, как определено выше, в присутствии подходящего основания, например, триэтиламина, ацетата натрия в подходящем растворителе, например N,N-диметилформамиде или тетрагидрофуране, дихлорметане, с помощью традиционного нагревания или с использованием микроволновой техники. После этого пиразолопиридиновые производные формулы (Ib) выделяются с использованием стандартных условий, хорошо известных специалисту в данной области техники, как показано выше на Схеме 2.

Эти реакции могут проводиться в растворителях, таких как метанол, этанол, изопропанол или другие инертные растворители, при комнатной температуре в течение времени, которое зависит от собственной реакционной способности соединений формулы (VIII), но обычно реакция требует традиционных методов нагревания или использования микроволновой техники, с использованием стандартных условий, хорошо известных специалисту в данной области техники, как показано выше на Схемах 1 или 2.

Для приведенных ниже определений были использованы следующие сокращения:

Å (Ангстрем), Ac<sub>2</sub>O (Уксусный ангидрид), эк. (эквивалент), мин (минута), ч (час), г (грамм), МГц (Мегагерц), мл (миллилитр), мм (миллиметр), ммоль (миллимоль), mM (миллимолярный), нг (нанограмм), нм (нанометр), rt (комнатная температура), BLM (Блеомицин), БСА (Бычий сывороточный альбумин), DCF (2,7-дихлордигидрофлуоресцеин), DCM (дихлорметан), DIPEA (ди-изопропилэтиламин), ДМСО (Диметилсульфоксид), ДМФА (N,N-Диметилформамид), DAPI (4,6-Диамидино-2-фенилиндол), DPI (Дифенилйодоний), сHex (Циклогексан), ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), EGF (Эпидермальный фактор роста), EtOAc (Этилацетат), FC (Флэш-хроматография на силикагеле), HBSS (Буферный солевой раствор Хенкса), ВЭЖХ (Высокоэффективная жидкостная хроматография), HiDCF-DA (2',7'-дихлордигидрофлуоресцеиндиацетат), MEM (2-метоксиэтоксиметил), MS (Масс-спектрометрия), НАДФН (Никотинамидаденин-динуклеотидфосфат, восстановленная форма), NBT (Нитросиний тетразолий), ЯМР (Ядерный магнитный резонанс), PBS (Фосфатный буферный раствор), PetEther (Петролейный эфир), TEA (Триэтиламин), TFA (Трифторуксусная кислота), TGF- $\beta$  (Фактор роста опухолей бета), THF (Тetraгидрофуран), tBuOK (Треот-бутоксид калия), АФК (Активные формы кислорода), SOD (Супероксиддисмутаза), SPA (Сцинтилляционный анализ сближения). ТСХ (Тонкослойная хроматография), УФ (Ультрафиолет).

Если приведенный выше набор общих методов синтеза не подходит для получения соединений формулы (I) и/или необходимых промежуточных продуктов для синтеза соединений формулы (I), могут быть использованы подходящие методы их получения, известные специалисту в данной области техники. Как правило, пути синтеза любого индивидуального соединения формулы (I) будут зависеть от конкретных заместителей в каждой молекуле и от доступности необходимых промежуточных продуктов, опять же эти факторы вполне понятны специалисту среднего уровня квалификации в данной области техники. Для знакомства со всеми способами защиты групп и снятия защиты смотри Philip J. Kocienski, в книге "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005 и Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts в книге "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 4<sup>th</sup> Edition 2006.

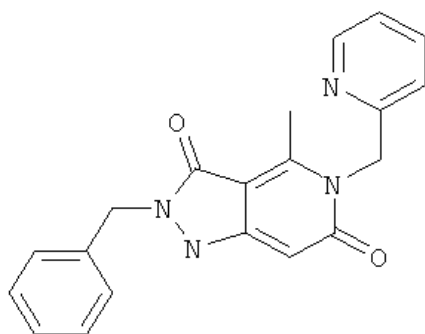
Соединения настоящего изобретения могут быть выделены в виде ассоциатов с молекулами растворителя путем кристаллизации при выпаривании подходящего растворителя. Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли соединений формулы (I), которые содержат основной центр, могут быть получены обычным способом. Например, раствор свободного основания может быть обработан подходящей кислотой либо в чистом виде, либо в подходящем растворе, и полученная соль может быть выделена либо путем фильтрации, либо путем выпаривания реакционного растворителя под вакуумом. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли могут быть получены аналогичным способом путем обработки раствора соединения формулы (I) подходящим основанием. Оба типа солей могут быть получены или превращены друг в друга с применением техник ионообменных смол.

Далее настоящее изобретение будет проиллюстрировано с помощью некоторых примеров, которые не должны рассматриваться как ограничивающие рамки настоящего изобретения.

Данные ВЭЖХ, ЯМР и MS, представленные в описанных ниже Примерах, были получены следующим образом: ВЭЖХ: колонка Waters Symmetry C8 50×4,6 мм, Условия: MeCN/H<sub>2</sub>O, от 5 до 100% (8 мин), регистрация поглощения в области 230-400 нм; Масс-спектры: PE-SCIEX API 150 EX (APCI и ESI), LC/MS спектры: Waters ZMD (ES); <sup>1</sup>H-ЯМР: Bruker DPX-300 МГц.

Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ проводилась с помощью ВЭЖХ Waters Prep LC 4000 System, снабженной колонками Prep Nova-Pak®HR C 186 мкм 60А, 40×30 мм (до 100 мг) или XTegga® Prep MS C8, 10 мкм, 50×300 мм (до 1 г). Все очистки проводились градиентной элюцией MeCN/H<sub>2</sub>O 0,09% TFA; УФ регистрация при 254 нм и 220 нм; скорость тока 20 мл/мин (до 50 мг). ТСХ анализ проводили на пластинах Merck Precoated 60 F<sub>254</sub>. Очистку методом флэш-хроматографии проводили на подложке SiO<sub>2</sub>, используя в качестве элюентов смеси циклогексан/EtOAc или DCM/MeOH.

Пример 1. Получение 2-бензил-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-диона (1) (Соединение Ia, Схема 1)



а) метил-(1-бензил-5-гидрокси-1H-пиразол-3-ил)ацетат (Соединение формулы (IV), Схема 1).

К суспензии бензиламиндигидрохлорида (1,000 г, 5,126 ммоль, 1 эквивалент) в безводном толуоле (25 мл) последовательно были добавлены диизопропилэтиламин (1,32 мл, 10,252 ммоль, 2 эквивалента) и диметил-3-оксопентандиоат (0,893 г, 5,126 ммоль, 1 эквивалент). Полученная смесь нагревалась с дефлегматором в течение 18 ч перед концентрированным под вакуумом. Полученное коричневое масло было очищено с помощью флэш-хроматографии над SiO<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 97:3). Было получено 0,810 г чистого метил-(1-бензил-5-гидрокси-1H-пиразол-3-ил)ацетата в виде твердого вещества



белого цвета. Выход составил 64%. MS(ESI<sup>+</sup>): 247,1; MS(ESI<sup>-</sup>): 245,1.

б) метил[(4E)-1-бензил-4-(1-этоксипропилиден)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]ацетат (Соединение формулы (VII), Схема 1).

Смесь полученного выше метил-(1-бензил-5-гидрокси-1H-пиразол-3-ил)ацетата (Соединение формулы (IV), 0,215 г, 0,873 ммоль, 1 эквивалент), ледяной уксусной кислоты (5 мкл, 0,1 эквивалент) и MeC(OEt)<sub>3</sub> (5,5 мл, 5,48 ммоль, 6,3 эквивалента) нагревалась при 75°C в течение 1 часа 15 мин. Полученный оранжевый раствор был сконцентрирован под вакуумом для получения оранжевого сиропа, который был промыт циклогексаном и затем высушен под вакуумом. Вследствие его относительной неустойчивости дальнейшей очистки метил[(4E)-1-бензил-4-(1-этоксипропилиден)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]ацетата не проводилось (0,276 г, количественный выход). MS(ESI<sup>+</sup>): 317,1.

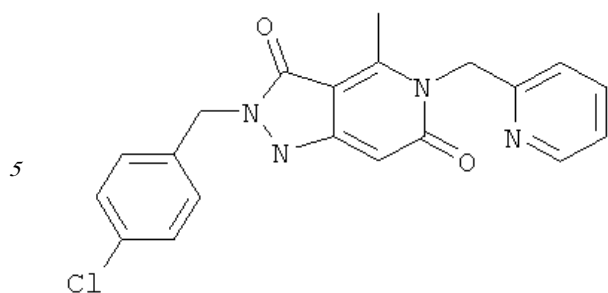
в) метил[(4E)-1-бензил-5-оксо-4-{1-[(пиридин-2-илметил)амино]этилиден}-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]ацетат (Соединение формулы (VIII), Схема 1).

Смесь полученного выше метил[(4E)-1-бензил-4-(1-этоксипропилиден)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]ацетата (Соединение формулы (VII), 0,276 г, 0,873 ммоль, 1 эквивалент) и 1-пиридин-2-илметанамина (0,061 мл, 0,873 ммоль, 1 эквивалент) перемешивалась при комнатной температуре в толуоле (8,0 мл) в течение 15 мин. Растворитель был удален под вакуумом. Полученный осадок был растворен в минимальном объеме CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и добавлялся по каплям к перемешиваемому раствору 150 мл циклогексана, в результате чего образовался бледно-желтый осадок, который был отфильтрован. Было установлено, что этот осадок представляет собой чистый метил[(4E)-1-бензил-5-оксо-4-{1-[(пиридин-2-илметил)амино]этилиден}-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]ацетат (0,278 г). Выход составил 84%. MS(ESI<sup>+</sup>): 379,2.

г) 2-бензил-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион (Соединение формулы (Ia), Схема 1)

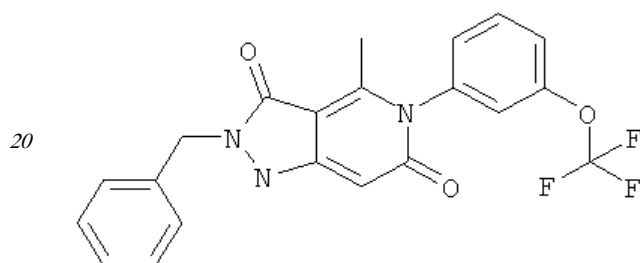
Раствор i-PrONa в изопропаноле, полученный при растворении натрия (0,017 г, 0,713 ммоль, 1 эквивалент) в i-PrOH (16 мл), был обработан метил[(4E)-1-бензил-5-оксо-4-{1-[(пиридин-2-илметил)амино]этилиден}-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]ацетатом (Соединение формулы (VIII)) (0,270 г, 0,713 ммоль, 1 эквивалент). Реакционная смесь выдерживалась с дефлегматором в течение 1 ч, после чего охлаждалась и нейтрализовалась до pH 7 добавлением 0,12 мл 20% водного раствора HCl. Под вакуумом было удалено 15 мл i-PrOH и было добавлено 10 мл H<sub>2</sub>O, после чего колбу помещали на ночь в холодильник. Образовавшийся белый осадок был отфильтрован, промыт водой (2×3 мл), затем циклогексаном и высушен под вакуумом. Было получено 0,240 г чистого продукта 2-бензил-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-диона. Выход составил 97%. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 2,78 (s, 3H), 4,81 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,59 (s, 1H), 7,31-7,26 (т, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,76 (td, 77,6, 1,9 Гц, 1H), 8,46 (dt, J<sub>4,2</sub>, 1,6 Гц, 1H), 10,34 (s, 1H); MS (ESI<sup>+</sup>)=347,2.

Пример 2. Получение 2-(4-хлорбензил)-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-диона (2) (Соединение Ia, Схема 1)



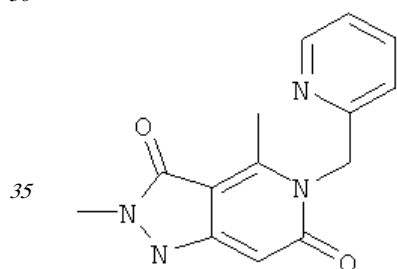
Согласно общим методам синтеза, как показано в примере 1, исходя из (4-хлорбензил) гидразина, диметил-3-оксопентандиоата, 1,1,1-триэтоксиэтана и 1-пиридин-2-илметанамина, титульное соединение (2) было выделено в виде твердого вещества бежевого цвета с выходом 48% (чистота 99% согласно ВЭЖХ). MS( $\text{ESI}^+$ ): 381,5; MS ( $\text{ESI}^-$ ): 379,8.

15 Пример 3. Получение 2-бензил-4-метил-5-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-пиразоло [4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-диона (3) (Соединение Ia, Схема 1)



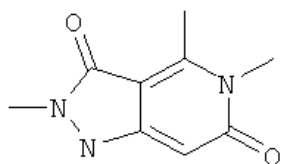
25 Согласно общим методам синтеза, как показано в примере 1, исходя из бензиламина, диметил-3-оксопентандиоата, 1,1,1-триэтоксиэтана и 3-(трифторметокси)анилина, титульное соединение (3) было выделено в виде твердого вещества белого цвета с выходом 43% (чистота 98% согласно ВЭЖХ). MS( $\text{ESI}^+$ ): 416,5; MS( $\text{ESI}^-$ ): 414,5.

30 Пример 4. Получение 2,4-диметил-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с] пиридин-3,6(2H,5H)-диона (4) (Соединение Ia, Схема 1)



40 Согласно общим методам синтеза, как показано в примере 1, исходя из метилгидразина, диметил-3-оксопентандиоата, 1,1,1-триэтоксиэтана и 1-пиридин-2-илметанамина, титульное соединение (4) было выделено в виде твердого вещества бежевого цвета с выходом 35% (чистота 99% согласно ВЭЖХ). MS( $\text{ESI}^+$ ): 271,3; MS ( $\text{ESI}^-$ ): 269,5.

45 Пример 5. Получение 2,4,5-триметил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-диона (5) (Соединение Ia, Схема 1)

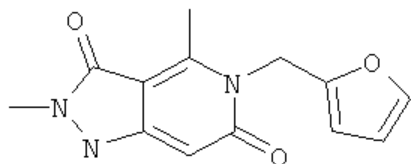


5

Согласно общим методам синтеза, как показано в примере 1, исходя из метилгидразина, диметил-3-оксопентандиоата, 1,1,1-триэтоксигетана и метиламина, титульное соединение (5) было выделено в виде твердого вещества бежевого цвета с выходом 40% (чистота 97% согласно ВЭЖХ). MS( $\text{ESI}^+$ ): 194,3; MS( $\text{ESI}^-$ ): 192,5.

10

Пример 6. Получение 5-(фуран-2-илметил)-2,4-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-диона (6) (Соединение Ia, Схема 1)

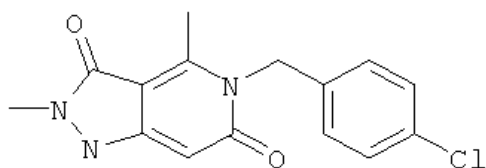


15

Согласно общим методам синтеза, как показано в примере 1, исходя из метилгидразина, диметил-3-оксопентандиоата, 1,1,1-триэтоксигетана и 1-фуран-2-илметанамина, титульное соединение (6) было выделено в виде твердого вещества бежевого цвета с выходом 38% (чистота 98% согласно ВЭЖХ). MS( $\text{ESI}^+$ ): 260,4; MS( $\text{ESI}^-$ ): 258,3.

20

Пример 7. Получение 5-(4-хлорбензил)-2,4-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-диона (7) (Соединение Ia, Схема 1)

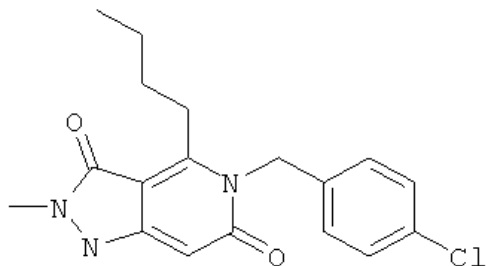


25

Согласно общим методам синтеза, как показано в примере 1, исходя из метилгидразина, диметил-3-оксопентандиоата, 1,1,1-триэтоксигетана и пара-хлорбензиламина, титульное соединение (7) было выделено в виде твердого вещества бежевого цвета с выходом 45% (чистота 97% согласно ВЭЖХ). MS( $\text{ESI}^+$ ): 304,8; MS( $\text{ESI}^-$ ): 302,7.

35

Пример 8: Получение 4-бутил-5-(4-хлорбензил)-2-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-диона (8) (Соединение Ia, Схема 1)



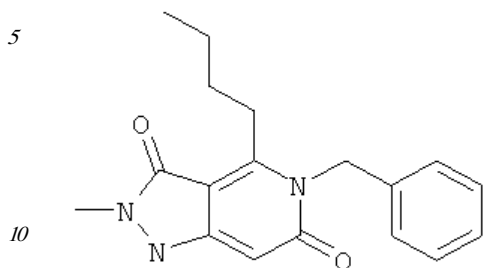
40

Согласно общим методам синтеза, как показано в Примере 1, исходя из метилгидразина, диметил-3-оксопентандиоата, 1,1,1-триэтоксипентана и пара-хлорбензиламина, титульное соединение (8) было выделено в виде твердого вещества бежевого цвета с выходом 49% (чистота 98% согласно ВЭЖХ). MS( $\text{ESI}^+$ ): 346,8; MS

45

(ESI<sup>-</sup>): 344,6.

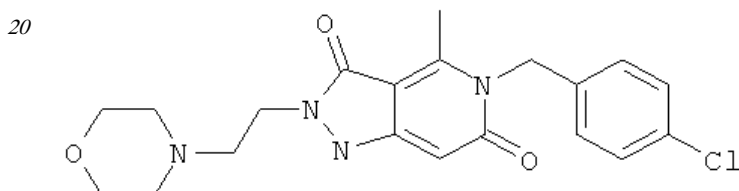
Пример 9. Получение 4-бутил-2-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-диона (9) (Соединение Ia, Схема 1)



Согласно общим методам синтеза, как показано в примере 1, исходя из метилгидразина, диметил-3-оксопентандиоата, 1,1,1-триэтоксипентана и 1-пиридин-2-илметанамина, титульное соединение (9) было выделено в виде твердого вещества

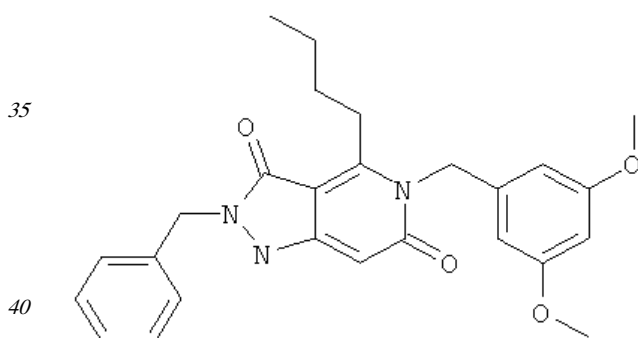
15 бежевого цвета с выходом 48% (чистота 96% согласно ВЭЖХ). MS(ESI<sup>+</sup>): 313,5; MS (ESI<sup>-</sup>): 311,4,

Пример 10. Получение 5-(4-хлорбензил)-4-метил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-диона (10) (Соединение Ia, Схема 1)



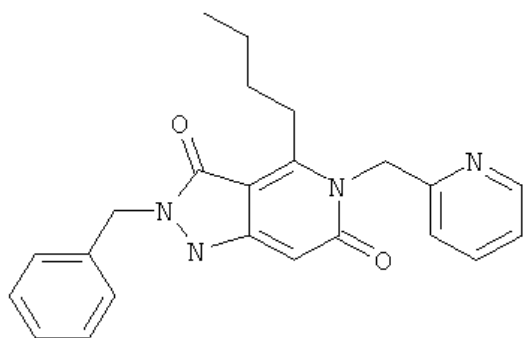
25 Согласно общим методам синтеза, как показано в примере 1, исходя из 4-(2-гидразинэтил)морфолина, диметил-3-оксопентандиоата, 1,1,1-триэтоксиэтана и пара-хлорбензиламина, титульное соединение (10) было выделено в виде твердого вещества белого цвета с выходом 33% (чистота 95% согласно ВЭЖХ). MS(ESI<sup>+</sup>): 403,9; MS(ESI<sup>-</sup>): 401,8.

30 Пример 11. Получение 2-бензил-4-бутил-5-(3,5-диметоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-диона (11) (Соединение Ia, Схема 1)



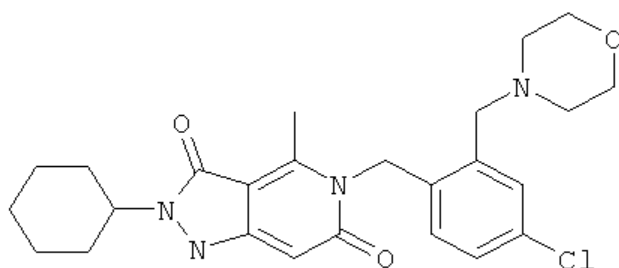
Согласно общим методам синтеза, как показано в примере 1, исходя из бензилгидразина, диметил-3-оксопентандиоата, 1,1,1-триэтоксипентана и 4,5-диметоксибензиламина, титульное соединение (11) было выделено в виде твердого вещества бежевого цвета с выходом 31% (чистота 99% согласно ВЭЖХ). MS(ESI<sup>+</sup>): 448,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 446,5.

Пример 12. Получение 2-бензил-4-бутил-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-диона (12) (Соединение Ia, Схема 1)



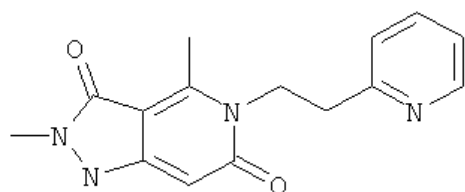
Согласно общим методам синтеза, как показано в примере 1, исходя из бензилгидразина, диметил-3-оксопентандиоата, 1,1,1-триэтоксипентана и 1-пиридин-2-илметанамина, титульное соединение (12) было выделено в виде твердого вещества белого цвета с выходом 38% (чистота 98% согласно ВЭЖХ). MS(ESI<sup>+</sup>): 389,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 387,6.

Пример 13. Получение 2-циклогексил-4-метил-5-[2-(морфолин-4-илметил)бензил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-диона (13) (Соединение Ia, Схема 1)



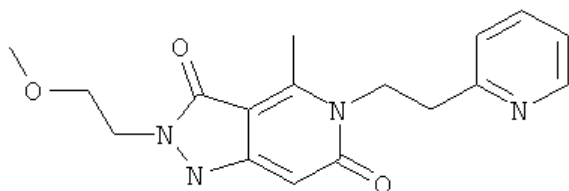
Согласно общим методам синтеза, как показано в примере 1, исходя из циклогексилгидразина, диметил-3-оксопентандиоата, 1,1,1-триэтоксипентана и 1-[2-(морфолин-4-илметил)фенил]метанамина, титульное соединение (13) было выделено в виде твердого вещества бежевого цвета с выходом 31% (чистота 99% согласно ВЭЖХ). MS(ESI<sup>+</sup>): 437,6; MS(ESI<sup>-</sup>): 435,6.

Пример 14. Получение 2,4-диметил-5-(2-пиридин-2-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-диона (14) (Соединение Ia, Схема 1)



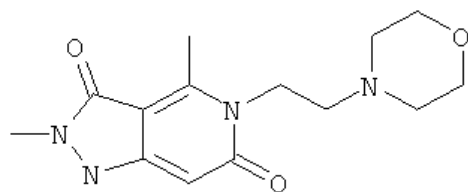
Согласно общим методам синтеза, как показано в примере 1, исходя из метилгидразина, диметил-3-оксопентандиоата, 1,1,1-триэтоксипентана и 2-пиридин-2-илэтанамина, титульное соединение (14) было выделено в виде твердого вещества желтого цвета с выходом 43% (чистота 96% согласно ВЭЖХ). MS(ESI<sup>+</sup>): 285,3; MS(ESI<sup>-</sup>): 283,5.

Пример 15. Получение 2-(2-метоксиэтил)-4-метил-5-(2-пиридин-2-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-диона (15) (Соединение Ia, Схема 1)



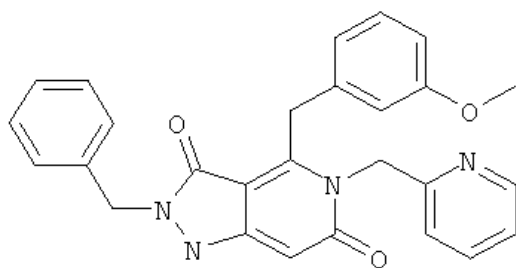
Согласно общим методам синтеза, как показано в примере 1, исходя из (2-метоксиэтил)гидразина, диметил-3-оксопентандиоата, 1,1,1-триэтоксигэтана и 2-пиридин-2-илэтанамина, титульное соединение (15) было выделено в виде твердого вещества бежевого цвета с выходом 47% (чистота 99% согласно ВЭЖХ). MS(ESI<sup>+</sup>): 329,5; MS(ESI<sup>-</sup>): 327,4.

Пример 16. Получение 2,4-диметил-5-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-диона (16) (Соединение Ia, Схема 1)

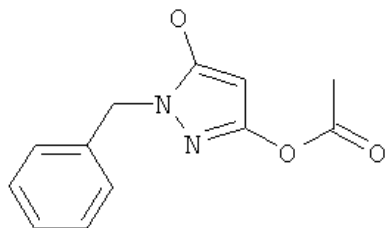


Согласно общим методам синтеза, как показано в примере 1, исходя из метилгидразина, диметил-3-оксопентандиоата, 1,1,1-триэтоксигэтана и 2-морфолин-4-илэтанамина, титульное соединение (16) было выделено в виде твердого вещества белого цвета с выходом 43% (чистота 99% согласно ВЭЖХ). MS(ESI<sup>+</sup>): 293,4; MS(ESI<sup>-</sup>): 291,3.

Пример 17. 2-бензил-4-(3-метоксибензил)-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-диона (21) (Соединение 1a, Схема 2)



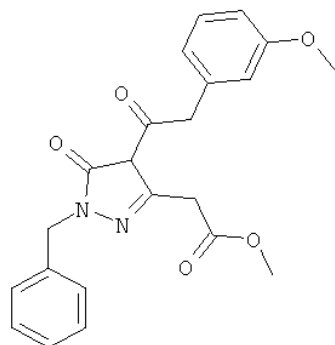
а) метил(1-бензил-5-гидрокси-1H-пиразол-3-ил)ацетат (Соединение формулы (IV), Схема 2).



К суспензии бензиламиндигидрохлорида (1,000 г, 5,126 ммоль, 1 эквивалент) в безводном толуоле (25 мл) последовательно были добавлены диизопропилэтиламин (1,32 мл, 10,252 ммоль, 2 эквивалента) и диметил-3-оксопентандиоат (0,893 г, 5,126 ммоль, 1 эквивалент). Полученная смесь нагревалась с дефлегматором в течение 18 ч перед концентрированием под вакуумом. Полученное коричневое масло было очищено с помощью флэш-хроматографии над SiO<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 97:3). Было получено 0,810

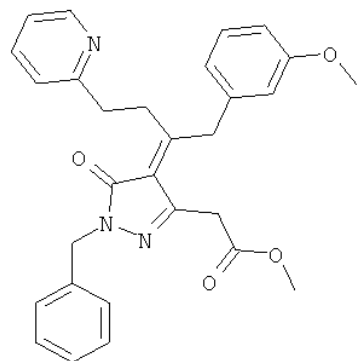
г чистого метил-(1-бензил-5-гидрокси-1Н-пиразол-3-ил)ацетата в виде твердого вещества белого цвета. Выход составил 64%. MS(ESI<sup>+</sup>): 247,1; MS(ESI<sup>-</sup>): 245,1.

б) метил{ 1-бензил-4-[(3-метоксифенил)ацетил]-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиразол-3-ил} ацетат (Соединение формулы (X), Схема 2).



Смесь полученного выше метил(1-бензил-5-гидрокси-1Н-пиразол-3-ил)ацетата (Соединение формулы (IV), 1 г, 3,76 ммоль, 1 эквивалент) и Ca(OH)<sub>2</sub> (2,78 г, 10 эквивалентов) была суспендирована в диоксане (30 мл). К суспензии в атмосфере азота был добавлен (3-метоксифенил)ацетилхлорид (0,761 г, 1,1 эквивалент). После этого смесь нагревалась при 100°C в течение 45-60 минут. Полученный красный раствор был сконцентрирован под вакуумом для получения красного сиропа, который был распределен между этилацетатом и холодной 0,1 М HCl. Органические фазы промывали соевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После выпаривания растворителя был получен метил { 1-бензил-4-[(3-метоксифенил)ацетил]-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиразол-3-ил} ацетат розового цвета (1,09 г). Выход составил 70%, чистота 89% согласно ВЭЖХ. MS(ESI<sup>+</sup>): 395,2; MS(ESI<sup>-</sup>): 393,2.

в) метил[(4Z)-1-бензил-4-{2-(3-метоксифенил)-1-[(пиридин-2-илметил)амино]этилиден}-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиразол-3-ил]ацетат (Соединение формулы (VIII), Схема 2).



Смесь полученного выше метил{ 1-бензил-4-[(3-метоксифенил)ацетил]-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиразол-3-ил}ацетата (Соединение формулы (X), 394 мг, 1 эквивалент), 1-пиридин-2-илметанамина (119 мг, 1,1 эквивалент) и AcOH (60 мг, 1 эквивалент) перемешивалась при 80°C в атмосфере азота в смеси толуол/НМР(10/1)(10 мл) в течение 2 часов. Растворитель был удален под вакуумом. Полученный осадок был распределен между этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органическую фазу промывали соевым раствором и затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После выпаривания растворителя был получен чистый метил[(4 г)-1-бензил-4-{2-(3-метоксифенил)-1-[(пиридин-2-илметил)амино]-этилиден}-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиразол-3-ил]ацетат (160 мг). Выход составил 33%, который использовался на следующей стадии без дополнительной очистки.

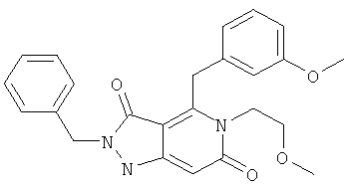
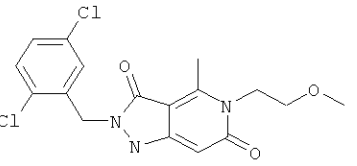
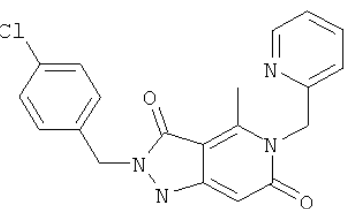
г) 2-бензил-4-(3-метоксибензил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион (Соединение формулы (Ia), Схема 2)

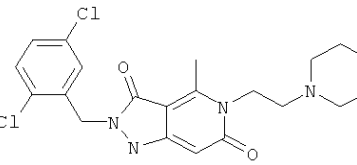
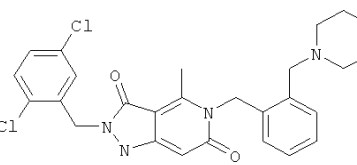
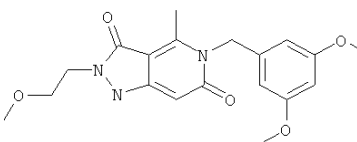
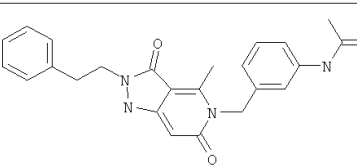
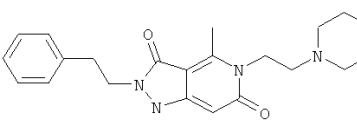
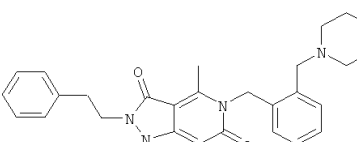
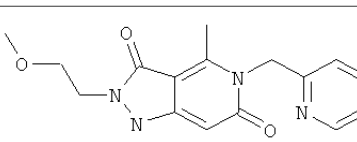
Полученный выше метил[(4Z)-1-бензил-4-{2-(3-метоксифенил)-1-[(пиридин-2-ил метил)амино]этилиден}-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиразол-3-ил]ацетат (Соединение формулы (VIII)) был обработан свежеприготовленным MeONa в MeOH (2 М, 20 мл). Раствор перемешивался при комнатной температуре до исчезновения исходного енамина (t=0,5-2 ч). Реакционная смесь была сконцентрирована под вакуумом для удаления MeOH, и неочищенный продукт был растворен в этилацетате (80 мл) и проэкстрагирован водой (30 мл×3). Объединенный органический слой был подкислен до pH=6, проэкстрагирован этилацетатом (30 мл×3), высушен над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и очищен с помощью ТСХ для получения конечного продукта 2-бензил-4-(3-метоксибензил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-диона в виде масла желтого цвета (65 мг, выход составил 43%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 3,635 (s, 3H); 4,702 (s, 2H); 4,860 (s, 2H); 5,274 (s, 2H), 5,696 (s, 1H); 6,646-6,716 (m, 3H), 7,104-7,144 (m, 2H); 7,277-7,416 (m, 6H); 7,823-7,859 (t, 1H); 8,492-8,501 (d, 1H), MS(ESr): 453,2; MS(ESI): 451,2.

Структуры других соединений, которые были синтезированы, приведены ниже в таблице 1.

Таблица 1				
Соединение	Структура	Название	Данные	Способ
17		5-(2-метоксиэтил)-4-метил-2-(2-фенилэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 328,5	Пример 1, Схема 1
18		2-(2-метоксиэтил)-4-метил-5-[2-(морфолин-4-илметил)бензил]-1Н-пиразоло[4,3-с]Пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 413,7	Пример 1, Схема 1
19		N-{3-[2-(2-метоксиэтил)-4-метил-3,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил]фенил}ацетамид	MS(ESI <sup>+</sup> ): 357,6	Пример 1, Схема 1
20		2-(2-метоксиэтил)-4-метил-5-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-1Н-пиразоло 4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESf); 351,4	Пример 1, Схема 1
21		2-бензил-4-(3-метоксибензил)-5-(пиридин-2-ил метил)-1Н-пиразоло[4,3-с],пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 453,6	Пример 17, Схема 2

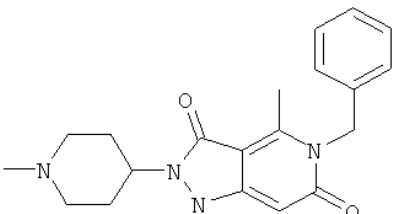
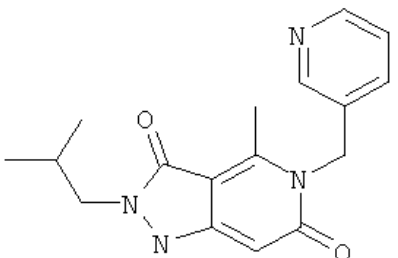
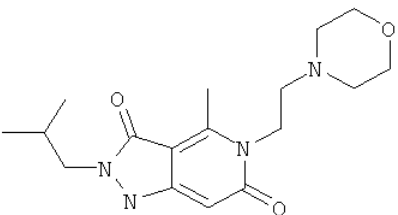


22		2-бензил-4-(3-метоксибензил)-5-(2-метоксиэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 420,5	Пример 17, Схема 2
23		2-(2,5-дихлорбензил)-5-(2-метоксиэтил)-4-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 383,4	Пример 1, Схема 1
24		2-[2-(4-хлорфенокси)этил]-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 411,9	Пример 1, Схема 1

Соединение	Структура	Название	Данные	Способ
25		2-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-5-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 438,9	Пример 1, Схема 1
26		2-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-5-[2-(морфолин-4-илметил)бензил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 514,6	Пример 1, Схема 1
27		5-(3,5-диметоксибензил)-2-(2-метоксиэтил)-4-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 374,6	Пример 1, Схема 1
28		N-(3-{{[4-метил-3,6-диоксо-2-(2-фенилэтил)-1,2,3,6-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил]метил}фенил}ацетамид	MS(ESI <sup>+</sup> ): 417,5	Пример 1, Схема 1
29		4-метил-5-(2-морфолин-4-илэтил)-2-(2-фенилэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 383,5	Пример 1, Схема 1
30		4-метил-5-[2-(морфолин-4-илметил)бензил]-2-(2-фенилэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 459,7	Пример 1, Схема 1
31		2-(2-метоксиэтил)-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 315,3	Пример 1, Схема 1

32		N-[2-(2-бензил-4-метил-3,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)этил]-4-фторбензамид	MS(ESI <sup>+</sup> ): 421,4	Пример 1, Схема 1
33		N-[3-(2-бензил-4-метил-3,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)фенил]ацетамид	MS(ESI <sup>+</sup> ): 389,5	Пример 1, Схема 1
34		N-(3-{[2-(2-хлор-4-фторбензил)-4-метил-3,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил] метил}фенил)ацетамид	MS(ESI <sup>+</sup> ): 456,0	Пример 1, Схема 1
35		5-[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]-2-(2-метоксиэтил)-4-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 440,6	Пример 1, Схема 1

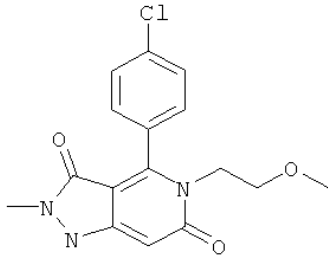
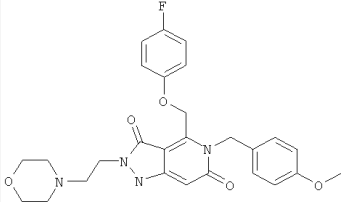
Соединение	Структура	Название	Данные	Способ
36		2-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 416,4	Пример 1, Схема 1
37		2-(2-хлор-4-фторбензил)-4-метил-5-[2-(морфолин-4-илметил)бензил]-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 498,0	Пример 1, Схема 1
38		2-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-5-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 452,9	Пример 1, Схема 1
39		4-метил-2-(2-фенилэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 361,4	Пример 1, Схема 1
40		2-(2-хлор-4-фторбензил)-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 400,1	Пример 1, Схема 1
41		4-фтор-N-{2-[2-(2-метоксиэтил)-4-метил-3,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил]этил}бензамид	MS(ESI <sup>+</sup> ): 389,5	Пример 1, Схема 1
42		5-[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]-2-(2-хлор-4-фторбензил)-4-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 525,1	Пример 1, Схема 1

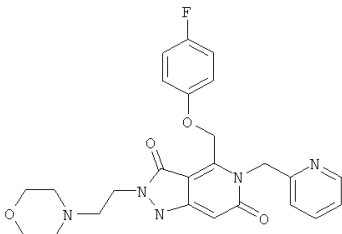
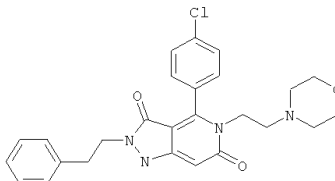
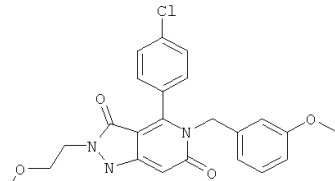
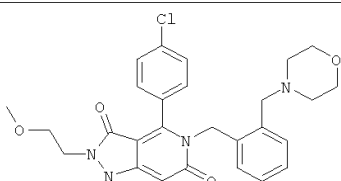
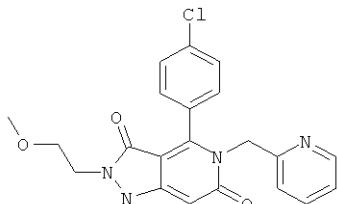
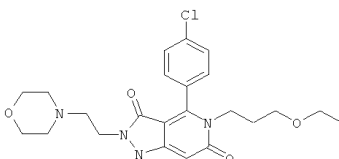
5	43		5-бензил-4-метил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 353,5	Пример 1, Схема 1
10	44		4-метил-2-(2-метилпропил)-5-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 313,5	Пример 1, Схема 1
15	45		4-метил-2-(2-метилпропил)-5-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 335,6	Пример 1, Схема 1

Соединение	Структура	Название	Данные	Способ
46		5-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-2-(2-метилпропил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 381,3	Пример 1, Схема 1
47		5-(2,4-дихлорбензил)-4-метил-2-(2-метилпропил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 381,3	Пример 1, Схема 1
48		5-(2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)-4-метил-2-(2-метилпропил)-1Н-пиразоло[4,3-с пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 338,5	Пример 1, Схема 1
49		4-(3-хлорфенил)-5-(2-морфолин-4-илэтил)-2-(2-фенилэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]Пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 480,2	Пример 17, Схема2
50		2-бензил-4-(3-хлорфенил)-5-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 411,1	Пример 17, Схема2

5	51		5-(4-хлорбензил)-4-[(4-фторфенокси)метил]-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 514,2	Пример 17, Схема2
10	52		4-[(4-фторфенокси)метил]-5-(2-метоксиэтил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 447,6	Пример 17, Схема2
15	53		5-(4-хлорбензил)-4-(3-хлорфенил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 500,8	Пример 17, Схема2

Соединение	Структура	Название	Данные	Способ
54		4-(3-хлорфенил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 467,2	Пример 17, Схема 2
55		5-(4-хлорбензил)-4-(4-хлорфенил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 500,7	Пример 17, Схема 2
56		4-(4-хлорфенил)-5-(4-метоксибензил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 496,1	Пример 17, Схема2
57		4-(4-хлорфенил)-5-(3-метоксибензил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 496,2	Пример 17, Схема 2
58		4-(4-хлорфенил)-2,5-бис(2-метоксиэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 378,9	Пример 17, Схема 2
59		5-(4-хлорбензил)-4-(4-хлорфенил)-2-(2-метокси этил)-1Н-пиразоло[4,3-с] пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 445,8	Пример 17, Схема 2

5	60		4-(4-хлорфенил)-5-(2-метоксиэтил)-2-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 334,9	Пример 17, Схема 2
10	61		4-[(4-фторфенокси)метил]-5-(4-метоксибензил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 509,7	Пример 17, Схема 2

15	Соединение	Структура	Название	Данные	Способ
20	62		4-[(4-фторфенокси)метил]-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 480,6	Пример 17, Схема 2
25	63		4-(4-хлорфенил)-5-(2-морфолин-4-илэтил)-2-(2-фенилэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 480,1	Пример 17, Схема 2
30	64		4-(4-хлорфенил)-5-(3-метоксибензил)-2-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 441,1	Пример 17, Схема 2
35	65		4-(4-хлорфенил)-2-(2-метоксиэтил)-5-[2-(морфолин-4-илметил)бензил]-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 510,2	Пример 17, Схема 2
40	66		4-(4-хлорфенил)-2-(2-метоксиэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 411,9	Пример 17, Схема 2
45	67		4-(4-хлорфенил)-5-(3-этоксипропил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 462,0	Пример 17, Схема 2

68		5-(2-метоксиэтил)-4-метил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с] пиридин-3,6 (2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ):337,5	Пример 1, Схема 1
69		4-(4-хлорфенил)-5-(2-метоксиэтил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6 (2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 433,9	Пример 17, Схема 2

Соединение	Структура	Название	Данные	Способ
70		4-(3,4-дихлорфенил)-2-(2-метоксиэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 446,4	Пример 17, Схема 2
71		4-(3,4-дихлорфенил)-5-(2-метоксиэтил)-2-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 369,7	Пример 17, Схема 2
72		4-(4-хлорфенил)-5-метил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 390,1	Пример 17, Схема 2
73		5-метрш-2-(2-морфолин-4-илэтил)-4-(3-фенок-си пропил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6 (2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 413,5	Пример 17, Схема 2

5	74		5-(2-метоксиэтил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-4-(3-феноксипропил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESr): 457,6	Пример 17, Схема 2
10	75		4-[(4-фторфенокси)метил]-2-(2-метоксиэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ) 425,5	Пример 17, Схема 2

Соединение	Структура	Название	Данные	Способ
76		4-[(4-хлорфенокси)метил]-5-(2-метоксиэтил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 464,1	Пример 17, Схема 2
77		4-(4-хлорфенил)-2-(2-метоксиэтил)-5-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 334,9	Пример 17, Схема 2
78		4-(4-хлорфенил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 466,8	Пример 17, Схема 2
79		4-[(4-фторфенокси)метил]-5-(3-метоксибензил)-2-(2-метоксиэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 454,6	Пример 17, Схема 2

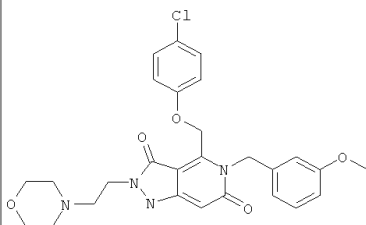
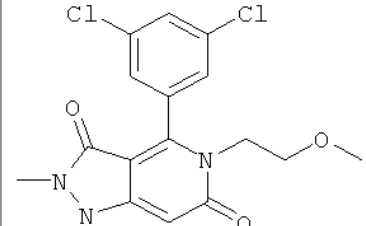
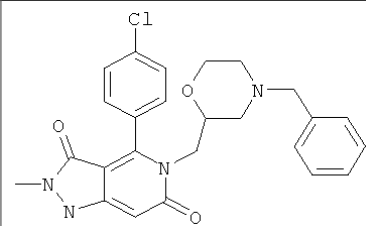
80		4-метил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 370,5	Пример 1, Схема 1
81		4-(4-хлорфенил)-5-метил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 373,9	Пример 17, Схема 2
82		4-(4-хлорфенил)-2[2-(диметиламино)этил]-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ) 425,3	Пример 17, Схема 2

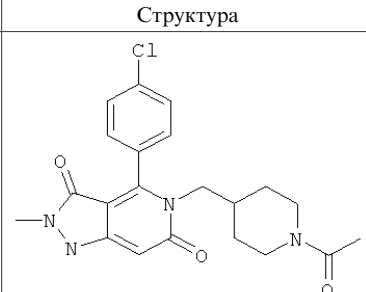
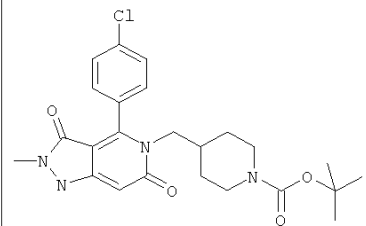
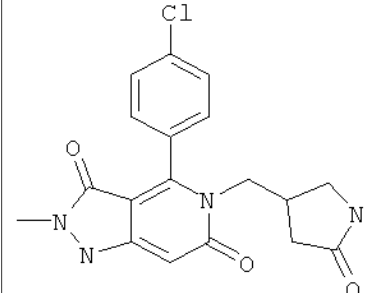
Соединение	Структура	Название	Данные	Способ
83		5-(3-метоксибензил)-4-метил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 399,6	Пример 1, Схема 1
84		2-(2-морфолин-4-илэтил)-4-(3-феноксипропил)-5-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 490,7	Пример 17, Схема 2
85		4-(3-хлорфенил)-5-(3-этоксипропил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 462,0	Пример 17, Схема 2
86		4-[(4-фторфенокси)метил]-5-метил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 403,5	Пример 17, Схема 2
87		4-[(4-хлорфенокси)метил]-5-(3-этоксипропил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 492,0	Пример 17, Схема 2



5	88		4-[(бензилокси)метил]-5-(3-метоксибензил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 505,6	Пример 17, Схема 2
10	89		4-[(бензилокси)метил]-5-(3-этоксипропил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESr): 471,7	Пример 17, Схема 2
15	90		5-(3-этоксипропил)-4-[(4-фторфенокси)метил]-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 475,6	Пример 17, Схема 2

Соединение	Структура	Название	Данные	Способ
91		4-[(4-хлорфенокси)метил]-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 497,0	Пример 17, Схема 2
92		4-(4-хлорфенил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(2-пиридин-2-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 481,2	Пример 17, Схема 2
93		4-[(4-фторфенокси)метил]-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(2-пиридин-2-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 494,6	Пример 17, Схема 2
94		2,5-бис(2-метоксиэтил)-4-(3-феноксипропил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 402,5	Пример 17, Схема 2

5	95		4-[(4-хлорфенокси)метил]-5-(3-метоксибензил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 526,4	Пример 17, Схема 2
10	96		4-(3,5-дихлорфенил)-5-(2-метоксиэтил)-2-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 369,8	Пример 17, Схема 2
15	97		5-[(4-бензилморфолин-2-ил)метил]-4-(4-хлорфенил)-2-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]Пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 466,1	Пример 17, Схема 2

20	Соединение	Структура	Название	Данные	Способ
25	98		5-[(1 -ацетилпиперидин-4-ил)метил]-4-(4-хлорфенил)-2-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 415,9	Пример 17, Схема 2
30	99		трет-бутил 4- {[4-(4-хлорфенил)-2-метил-3,6-дioxo-1,2,3,6-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил] метил} пиперидин-1-карбоксилат	MS(ESI <sup>+</sup> ): 474,2	Пример 17, Схема 2
35	100		4-(4-хлорфенил)-2-метил-5-[(5-оксопирролидин-3-ил)метил]-1Н-пиразоло[4,3-с]пирвдин-3,6(2Н,5Н)-дион	MS(ESI <sup>+</sup> ): 373,7	Пример 17, Схема 2

Пример 18. Измерение уровней активных форм кислорода в разных культурах клеток

Активность соединений согласно настоящему изобретению может быть

протестирована по их активности в ингибировании или снижении продукции активных форм кислорода (АФК) из кислорода в клетках. Активность соединений тестировалась в указанных ниже культурах клеток с помощью разных методов, таких как с использованием нитросинего тетразолия, Amplex Red, Хемилюминисценции (Люминола)

и 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеиндиацетата (H<sub>2</sub>DCF-DA) согласно приведенным ниже подробным протоколам.

Линия клеток микроглии человека

Линия клеток микроглии человека (НМСЗ, микроглия человека клон 3) (Janabi et al., 1995, *Neurosci. Lett.* 195:105) культивировалась в среде MEM (минимальная достаточная среда Игла), содержащей 10% FBS с 50 U/мл натриевой соли пенициллина G и 50 мкг/мл сульфата стрептомицина, и инкубировалась при 37°C в течение 24 часов. В культуральную среду был добавлен IFN-γ (IFN-γ человека, Roche. 11040596001) до конечной концентрации 10 нг/мл за 24 ч перед определением образования O<sub>2</sub><sup>-</sup>.

Эндотелиальные клетки пупочной вены человека (HUVEC)

Клетки HUVEC культивировали в минимальной эндотелиальной среде, в которую были добавлены гидрокортизон (1 мкг/мл, CalbioChem), экстракт мозга быка (12 мкг/мл), гентамицин (50 мкг/мл, CalbioChem), амфотерицин B (50 нг/мл, CalBioChem), EGF (10 нг/мл) и 10% FCS, до четвертого пассажа. Начиная с пятого пассажа, клетки культивировали при более низкой концентрации FCS (2%) в отсутствие EGF, если не указано иначе. Все эксперименты проводили с клетками на пятом пассаже. Клетки инкубировали с OxLDL (окисленный липопротеид низкой плотности) или в соответствующем буфере в качестве контроля в течение 24 ч перед определением образования O<sub>2</sub><sup>-</sup>.

Клетки HL-60

Клеточную линию острой миелоидной лейкемии человека HL-60 культивировали в среде RPMI 1640 (Invitrogen), обогащенной 10% термоинактивированной сывороткой теленка, 2 мм глутамина, 100 U/мл пенициллина (Sigma) и 100 мкг стрептомицина (Sigma) при 37°C во влажной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. Дифференцировка HL-60 в фенотип нейтрофилов запускалась добавлением в культуральную среду MezSO (конечная концентрация 1,25% (по объему) в течение 6 дней).

1. Нитросиний тетразолий (NBT)

Внутриклеточный и внеклеточный супероксид измеряли с использованием колориметрического метода с помощью количественного теста с использованием нитросинего тетразолия (NBT). Ингибируемое SOD превращение NBT в формазан, тонкий синий осадок, в присутствии супероксиданиона измеряли на спектрометре Fluostar Optima spectrometer (BMG labtech). После инкубации с подходящим стимулом клетки обрабатывались трипсином (IX Трипсин-ЭДТА), собирались центрифугированием и промывались PBS для удаления культуральной среды. В 48-луночные планшеты помещали по 5×10<sup>5</sup> клеток и инкубировали их в сбалансированном солевом растворе Хенкса, содержащем 0,5 мг/мл NBT с добавлением или без добавления 800 U/мл SOD, в присутствии или в отсутствие соединений согласно настоящему изобретению. В качестве контроля вводили DPI в конечной концентрации 10 мкМ. Через 2,5 ч клетки фиксировали и промывали метанолом для удаления оставшегося не восстановленным NBT. После этого восстановленный формазан был растворен в 230 мкл 2 М гидроксида калия и в 280 мкл диметилсульфоксида. Поглощение измеряли при 630 нм. Для расчетов поглощение при 630 нм нормализовали для каждой индивидуальной лунки планшета. Среднее значение четырех пустых лунок вычитали из каждого скорректированного значения для каждой временной точки. Активность НАДФН-оксидазы выражали в % от активности в контрольных клетках. Остаточная активность DPI-обработанных клеток обычно была <10%.

## 2. Amplex Red

Внеклеточную перекись водорода измеряли с использованием Amplex UltraRed (Molecular Probes). Клетки обрабатывали трипсином (IX Трипсин-ЭДТА), собирали центрифугированием и ресуспендировали в среде HBSS, обогащенной 1% глюкозы.

Клетки высевали в черные 96-луночные планшеты с плотностью 50000 клеток в 200 мкл тестового буфера (HBSS 1% глюкоза, содержащий 0,005 U/мл пероксидазы хрена (Roche) и 50 мкМ Amplex Red) в присутствии или в отсутствие соединений согласно настоящему изобретению. В качестве контроля вводили DPI в конечной концентрации 10 мкМ. Планшеты помещали в флуоресцентный Optima Fluorescent plate reader и выдерживали при 37°C в течение 20 мин. Флуоресценцию измеряли в течение 15 мин (часов?) при длинах волн возбуждающего и испускаемого света 544 нм и 590 нм соответственно. Активность НАДФН-оксидазы выражали в % от активности в контрольных клетках. Остаточная активность DPI-обработанных клеток обычно была <10%.

В приведенной ниже таблице 2 показан процент ингибирования активности НАДФН-оксидазы, измеренный с помощью Amplex Red с использованием дифференцированных под действием ДМСО клеток HL-60, как описано выше:

Таблица 2	
Соединение №	Ингибирование (%)
(1)	67
(2)	61
(3)	63
(4)	65
(5)	48
(6)	74
(8)	79
(10)	77
(13)	56
(15)	72
(16)	74
(18)	75
(19)	73
(20)	75
(21)	74
(24)	79
(28)	78
(30)	77
(35)	72
(44)	78
(48)	91
(51)	76
(58)	95
(74)	95
(77)	90
(83)	89
(86)	87
(89)	86
Соединение №	Ингибирование (%)
(94)	90
(97)	89
(98)	92
(100)	90

В приведенной ниже таблице 3 показаны значения IC<sub>50</sub> для активности НАДФН-

оксидазы, измеренные с помощью Amplex Red с использованием дифференцированных под действием ДМСО клеток HL-60, как описано выше:

Таблица 3

Соединение №	IC <sub>50</sub> (мкМ)
(1)	<5
(2)	<5
(3)	<5
(4)	<5
(5)	<5
(6)	<5
(8)	<5
(10)	<5
(13)	<5
(15)	<5
(16)	<5
(18)	<5
(19)	<5
(20)	<5
(21)	<5
(24)	<5
(28)	<5
(30)	<5
(35)	<5
(44)	<5
(48)	<5
(51)	<5
(58)	<5
(74)	<5
(77)	<5
(83)	<5
(86)	<5
(89)	<5
(94)	<5

### 3. Хемилюминесценция (Люминол)

АФК измеряли с использованием хемилюминесцентного зонда люминола. Клетки культивировали и помещали в планшеты так, как это описано для Amplex Red, за исключением того, что Amplex Red был заменен 10 мкг/мл люминола (Sigma 09235). Эмиссию света регистрировали непрерывно при 37°C в течение 60 мин, используя режим люминесценции на приборе FluoStar Optima fluorescent plate reader. Среднее значение четырех пустых лунок вычитали из каждого скорректированного значения для каждой временной точки. Активность НАДФН-оксидазы выражали в % от активности в контрольных клетках. Остаточная активность DPI-обработанных клеток обычно была <10%.

### 4. 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин диацетат (H2DCF-DA)

Клетки HUVEC помещали на покровное стекло и оставляли в покое в течение ночи в 0,5% БСА до начала стимулирования TGF- $\beta$ . Клетки нагружали в течение 10 мин с 5 мкМ CM-H2DCFDA в свободной от фенолового красного среде в темноте, после чего обрабатывали TGF-(3 (R&D Systems) в присутствии или в отсутствие соединений согласно настоящему изобретению. Затем клетки визуализировали с помощью иммунофлуоресцентной микроскопии после фиксации и окрашивания ядер DAPI или оценки живого состояния с помощью конфокальной микроскопии. Флуоресценцию DCF визуализировали при длине волны возбуждающего света 488 нм и испускании при

515-540 нм. Чтобы избежать фотоокисления красителя, изображения получали с одного быстрого сканирования, используя идентичные параметры для всех образцов. Для расчетов поглощение при 540 нм нормализовали к поглощению при 540 нм для каждой индивидуальной лунки. Среднее значение четырех пустых лунок вычитали из каждого скорректированного значения для каждой временной точки. Активность НАДФН-оксидазы выражали в % от активности в контрольных клетках. Остаточная активность DPI-обработанных клеток обычно была <10%.

Пример 19. Измерение давления крови у Спонтанно Гипертензивных Крыс (SHR)

Для оценки возможности применения соединений согласно настоящему изобретению для лечения гипертонии был проведен следующий эксперимент.

Были использованы крысы линии SHR возрастом 11 недель с систолическим давлением крови выше 170 мм Нг. Соединение согласно настоящему изобретению вводили крысам перорально в дозе примерно 3, 10, 30 и 100 мг/кг в промежутке времени примерно от 10:00 до 12:00 ч. Среднее, систолическое и диастолическое давление крови и частоту сердечных сокращений измеряли через 2, 4, 6, 8 и 24 после первого введения соединения согласно настоящему изобретению для проведения кинетического анализа в течение одного дня. После этого давление измеряли каждые два дня в течение двух недель по утрам в точке 24 часа после введения и в точке, соответствующей периоду полувыведения соединения.

После последней инъекции контролировалась точка 24 часа. Животных контролировали в течение дополнительной недели без лечения для оценки выведения соединения. Животных обрабатывали один раз в день в течение двух недель с помощью зонда со специальной иглой, адаптированной для зонда, в дозе 5 мл/кг. Перед взятием в эксперимент животных акклиматизировали в течение двух дней, после чего тренировали в течение одной недели. Давление измеряли у бодрствующих крыс с помощью плетизмографии с хвостовой манжетой (Coda6, Kent). Животных включали в группы после тренировки в течение нескольких дней и если изменение систолического давления у них было  $\leq 40$  мм Нг, то есть  $\pm 20$  мм Нг. Измерения базовой линии проводили, по меньшей мере, за два дня до эксперимента. Перед началом эксперимента животных рандомизировали для получения гомогенных групп.

Пример 20. Индуцируемое блеомицином поражение легких у мышей

Для оценки возможности применения соединений согласно настоящему изобретению для профилактики или лечения респираторного нарушения или заболевания был проведен следующий эксперимент.

Для того чтобы получить повреждение легких, которое сравнимо с таковым при респираторном нарушении или заболевании, таком как идиопатический фиброз легких, животным вводили в трахею однократную сублетальную дозу блеомицина (BLM) (2,5 U/кг веса тела, растворенный в 0,25 мл 0,9% Nad). Контрольные животные подвергались аналогичной обработке, но вместо блеомицина им в трахею вводили такой же объем физиологического раствора. Вливание в трахею проводили под анестезией с применением кетамина (80 мг/кг веса тела, внутривбрюшинно) и ксилазина (20 мг/кг веса тела, внутривбрюшинно).

Через 2 недели после введения в трахею BLM или физиологического раствора животных умерщвляли летальной инъекцией фенобарбитала натрия с последующим выпусканьем крови из брюшной аорты. Была проведена бронхоальвеолярная промывка, легкие взвешивали и использовали по отдельности для биохимических (гомогенат правого легкого, n=10) и гистологических (левое легкое, n=10) исследований, как описано ниже. Животных случайным образом разделяли на четыре группы: контроль -

физиологический раствор (n=8) и контроль + BLM (n=10); и Соединение Доза 1+BLM (n=10) и Соединение Доза 2+BLM (N=10). Носитель или соединения вводили в течение 2 недель.

Мышам в ходе лечения ежедневно перорально вводили соединение согласно настоящему изобретению или физиологический/контрольный раствор начиная с дня 0 в течение двух недель. Накопление в целых легких кислоторастворимого коллагена анализировали с помощью метода Sircol assay.

Пример 21. Животные модели рака

Для оценки возможности применения соединений согласно настоящему изобретению для лечения рака, в частности для замедления роста опухоли и/или ангиогенеза, были проведены следующие эксперименты.

Исследование ангиогенеза In vivo

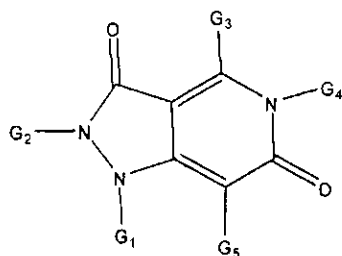
Самкам мышей линии C57BL6/J возрастом от 7 до 10 недель подкожно вводили 400 мкл наполненного фактором роста геля Матригель (Matrigel) с добавлением 500 нг/мл ангиогенного фактора (b-FGF или VEGF). Через неделю после инъекции мышам сканировали с помощью MicroCT (Skyscan). Мышам ретро-орбитально путем инъекции вводили индикатор (400 мкл меченых йодом липосом) для визуализации плотности сосудов. Изображения сканов затем реконструировали с помощью программы Reson, и плотность затемнения в области введенного Матригеля была подсчитана с каждой стороны уплотнения. Соединения настоящего изобретения вводили перорально в подходящих дозах 1 и 2 один раз в день в течение 10 дней. Результаты выражены в плотности затемнения, которая коррелирует с плотностью сосудов. Матрицу Матригеля также замораживали и прокрашивали на CD31 для визуализации сосудов.

Измерение роста опухоли

Клетки карциномы легких Льюиса (LLC1) в количестве  $5 \times 10^5$  вводили путем подкожной инъекции в спину мышам. Мышам ежедневно вводили соединение согласно настоящему изобретению перорально в дозе 40 мг/кг. Когда контрольная опухоль достигала примерно 1 см в длину, мышей умерщвляли, а опухоли вырезали, взвешивали и замораживали. Для анализа терапевтического действия мышам путем инъекции вводили клетки LLC1, и после того, как опухоли достигали размера примерно 0,5 см, мышей лечили и ежедневно контролировали размер опухоли. После умерщвления мышей опухоли и срезы замороженных опухолей прокрашивали антителами против CD31, а также анализировали уровень АФК.

Формула изобретения

1. Пиразолопиридиновое производное формулы (I):



(I)

где  $G_1$  представляет собой H;  $G_2$  представляет собой  $-CHR^1R^2$ ;  $R^1$  и  $R^2$  независимо друг от друга выбирают из H;  $C_1C_6$ -алкокси- $C_1C_6$ -алкила;  $C_1$ - $C_6$ -алкила; необязательно

замещенного фенила; необязательно замещенного фенил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила; необязательно замещенного морфолин-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила; или -CHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> вместе образуют кольцо, выбираемое из необязательно замещенного С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкила и замещенного пиперидина; G<sub>3</sub> выбирают из необязательно замещенного С<sub>1</sub>С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила; С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила; замещенного фенила; замещенного фенил-С<sub>1</sub>С<sub>6</sub>-алкила; G<sub>4</sub> выбирают из замещенного ацил-С<sub>1</sub>С<sub>6</sub>-алкила, где ацил представляет собой группу -CO-R и R означает Н или морфолин; необязательно замещенного С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила; необязательно замещенного фенила или индена; замещенного фенил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила; необязательно замещенного пиридин- или фуранил-С<sub>1</sub>С<sub>6</sub>-алкила; морфолин- или пиперидин-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила; G<sub>5</sub> представляет собой Н; а также его таутомеры, его геометрические изомеры, его оптически активные формы, как энантиомеры, его диастереомеры и его рацематы и фармацевтически приемлемые соли этого,

где термин «замещенный» обозначает группы, замещенные от 1 до 5 заместителями, выбираемыми из группы, которая включает "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил", "морфолин", "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилфенил", "ди-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкиламино", "ациламино", который означает группу NRCOR', где R представляет Н и R' представляет С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил, "фенил", "фтор-замещенный фенил", "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси", "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкоксикарбонил", "галоген".

2. Производное по п.1, в котором G<sub>2</sub> представляет собой -CHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; R<sup>1</sup> представляет собой Н; R<sup>2</sup> является таким, как определено в предшествующих пунктах.

3. Производное по п.1, в котором R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой Н.

4. Производное по п.1, в котором R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный фенил.

5. Производное по п.1, в котором R<sup>1</sup> представляет собой морфолин-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил.

6. Производное по п.1, в котором R<sup>1</sup> представляет собой С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил.

7. Производное по п.1, в котором G<sub>2</sub> представляет собой -CHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, и -CHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> вместе образуют кольцо, выбираемое из необязательно замещенного С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкила и замещенного пиперидина.

8. Производное по любому из предшествующих пунктов, в котором G<sub>3</sub> представляет собой С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил.

9. Пиразолопиридиновое производное, выбираемое из следующей группы:

2-бензил-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2-(4-хлорбензил)-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2-бензил-4-метил-5-[3-(трифторметокси)фенил]-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2,4-диметил-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион

2,4,5-триметил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-(фуран-2-илметил)-2,4-диметил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-(4-хлорбензил)-2,4-диметил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-бутил-5-(4-хлорбензил)-2-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;



4-бутил-2-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-(4-хлорбензил)-4-метил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5 2-бензил-4-бутил-5-(3,5-диметоксибензил)-1Н-пиразоло[4,3-с] пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2-бензил-4-бутил-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

10 2-циклогексил-4-метил-5-[2-(морфолин-4-илметил)бензил]-1Н-пиразоло[4,3-с] пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2,4-диметил-5-(2-пиридин-2-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2-(2-метоксиэтил)-4-метил-5-(2-пиридин-2-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2,4-диметил-5-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

15 5-(2-метоксиэтил)-4-метил-2-(2-фенилэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2-(2-метоксиэтил)-4-метил-5-[2-(морфолин-4-илметил)бензил]-1Н-пиразоло[4,3-с] пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

20 N-{3-[2-(2-метоксиэтил)-4-метил-3,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с] пиридин-5-ил]фенил}ацетамид;

2-(2-метоксиэтил)-4-метил-5-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с] пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2-бензил-4-(3-метоксибензил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

25 2-бензил-4-(3-метоксибензил)-5-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2-(2,5-дихлорбензил)-5-(2-метоксиэтил)-4-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

30 2-[2-(4-хлорфенокси)этил]-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с] пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-5-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-5-[2-(морфолин-4-илметил)бензил]-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

35 5-(3,5-диметоксибензил)-2-(2-метоксиэтил)-4-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

N-(3-{[4-метил-3,6-диоксо-2-(2-фенилэтил)-1,2,3,6-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с] пиридин-5-ил]метил}фенил)ацетамид;

40 4-метил-5-(2-морфолин-4-илэтил)-2-(2-фенилэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-метил-5-[2-(морфолин-4-илметил)бензил]-2-(2-фенилэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с] пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2-(2-метоксиэтил)-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

45 N-[2-(2-бензил-4-метил-3,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)этил]-4-фторбензамид;

N-[3-(2-бензил-4-метил-3,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)фенил]ацетамид;

N-(3-{[2-(2-хлор-4-фторбензил)-4-метил-3,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил]метил}фенил)ацетамид;

5-[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]-2-(2-метоксиэтил)-4-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5 2-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2-(2-хлор-4-фторбензил)-4-метил-5-[2-(морфолин-4-илметил)бензил]-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

10 2-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-5-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион

4-метил-2-(2-фенилэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-Ш-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2-(2-хлор-4-фторбензил)-4-метил-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

15 4-фтор-К-{2-[2-(2-метоксиэтил)-4-метил-3,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил]этил}бензамид;

5-[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]-2-(2-хлор-4-фторбензил)-4-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

20 5-бензил-4-метил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-метил-2-(2-метилпропил)-5-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-метил-2-(2-метилпропил)-5-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

25 5-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-2-(2-метилпропил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-(2,4-дихлорбензил)-4-метил-2-(2-метилпропил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

30 5-(2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)-4-метил-2-(2-метилпропил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-(3-хлорфенил)-5-(2-морфолин-4-илэтил)-2-(2-фенилэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

2-бензил-4-(3-хлорфенил)-5-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

35 5-(4-хлорбензил)-4-[(4-фторфенокси)метил]-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-[(4-фторфенокси)метил]-5-(2-метоксиэтил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

40 5-(4-хлорбензил)-4-(3-хлорфенил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-(3-хлорфенил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-(4-хлорбензил)-4-(4-хлорфенил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

45 4-(4-хлорфенил)-5-(4-метоксибензил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-(4-хлорфенил)-5-(3-метоксибензил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-(4-хлорфенил)-2,5-бис(2-метоксиэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-(4-хлорбензил)-4-(4-хлорфенил)-2-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5 4-(4-хлорфенил)-5-(2-метоксиэтил)-2-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-[(4-фторфенокси)метил]-5-(4-метоксибензил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

10 4-[(4-фторфенокси)метил]-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-(4-хлорфенил)-5-(2-морфолин-4-илэтил)-2-(2-фенилэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-(4-хлорфенил)-5-(3-метоксибензил)-2-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

15 4-(4-хлорфенил)-2-(2-метоксиэтил)-5-[2-(морфолин-4-илметил)бензил]-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-(4-хлорфенил)-2-(2-метоксиэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

20 4-(4-хлорфенил)-5-(3-этоксипропил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-(2-метоксиэтил)-4-метил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-(4-хлорфенил)-5-(2-метоксиэтил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

25 4-(3,4-дихлорфенил)-2-(2-метоксиэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-(3,4-дихлорфенил)-5-(2-метоксиэтил)-2-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

30 4-(4-хлорфенил)-5-метил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-метил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-4-(3-феноксипропил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-(2-метоксиэтил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-4-(3-феноксипропил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

35 4-[(4-фторфенокси)метил]-2-(2-метоксиэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-[(4-хлорфенокси)метил]-5-(2-метоксиэтил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-(4-хлорфенил)-2-(2-метоксиэтил)-5-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

40 4-(4-хлорфенил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-[(4-фторфенокси)метил]-5-(3-метоксибензил)-2-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

45 4-метил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-(4-хлорфенил)-5-метил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-(4-хлорфенил)-2-[2-(диметиламино)этил]-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло-[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-(3-метоксибензил)-4-метил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5 2-(2-морфолин-4-илэтил)-4-(3-феноксипропил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-(3-хлорфенил)-5-(3-этоксипропил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

10 4-[(4-фторфенокси)метил]-5-метил-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-[(4-хлорфенокси)метил]-5-(3-этоксипропил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-[(бензилокси)метил]-5-(3-метоксибензил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

15 4-[(бензилокси)метил]-5-(3-этоксипропил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-(3-этоксипропил)-4-[(4-фторфенокси)метил]-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

20 4-[(4-хлорфенокси)метил]-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-(4-хлорфенил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(2-пиридин-2-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-[(4-фторфенокси)метил]-2-(2-морфолин-4-илэтил)-5-(2-пиридин-2-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

25 2,5-бис(2-метоксиэтил)-4-(3-феноксипропил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

4-[(4-хлорфенокси)метил]-5-(3-метоксибензил)-2-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

30 4-(3,5-дихлорфенил)-5-(2-метоксиэтил)-2-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-[(4-бензилморфолин-2-ил)метил]-4-(4-хлорфенил)-2-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

5-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил]-4-(4-хлорфенил)-2-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион;

35 трет-бутил-4-{[4-(4-хлорфенил)-2-метил-3,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил]метил}пиперидин-1-карбоксилат; и

4-(4-хлорфенил)-2-метил-5-[(5-оксопирролидин-3-ил)метил]-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2Н,5Н)-дион.

10. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать  
40 НАДФН-оксидазу, содержащая, по меньшей мере, одно производное по любому из пп.1-9 и фармацевтически приемлемый носитель, растворитель или наполнитель.

11. Производное по любому из пп.1-9 для применения в качестве лекарственного средства, обладающего свойствами ингибитора НАДФН-оксидазы.

12. Пиразолопиридиновое производное по любому из пп.1-9 для лечения заболевания  
45 или состояния, выбираемого из сердечно-сосудистых нарушений, респираторных нарушений, нарушений метаболизма, нарушений кожи, нарушений костей, нейровоспалительных и/или нейродегенеративных нарушений, заболеваний почек, репродуктивных нарушений, заболеваний, поражающих глаза и/или хрусталик, и/или

состояний, поражающих внутреннее ухо, воспалительных нарушений, заболеваний печени, боли, разных видов рака, аллергических нарушений, травматизма, септического, геморрагического и анафилактического шока, заболеваний или нарушений желудочно-кишечного тракта, ангиогенеза, ангиогенез-зависимых состояний и других заболеваний и/или нарушений, связанных с никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазой (НАДФН-оксидазой).

10

15

20

25

30

35

40

45