

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012117796/04, 27.09.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
28.09.2009 EP 09171466.7

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2013 Бюл. № 32

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 28.04.2012(86) Заявка РСТ:  
IB 2010/054329 (27.09.2010)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2011/036651 (31.03.2011)Адрес для переписки:  
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО  
"Союзпатент", О.И.Воль

(71) Заявитель(и):

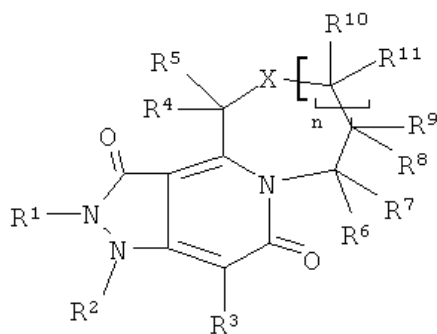
**ЖЕНКИОТЕКС СА (CH)**

(72) Автор(ы):

**ПАЖ Патрик (FR),  
ГАДЖИНИ Франческа (CH),  
ЛАЛЁ Бенуа (FR)**(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛИНДИОНА КАК ИНГИБИТОРЫ НАДФН-ОКСИДАЗЫ**

## (57) Формула изобретения

## 1. Пиразолиндионовое производное формулы (I):



(I)

в котором  $R^1$  выбран из водорода; возможно замещенного алкоксикарбонила; возможно замещенного  $C_1$ - $C_6$ алкила; возможно замещенного  $C_2$ - $C_6$ алкенила; возможно замещенного  $C_2$ - $C_6$ алкинила; возможно замещенной алкоксигруппы; возможно замещенного алкокси $C_1$ - $C_6$ алкила; возможно замещенного аминоалкила; возможно замещенного ацила; возможно замещенного арила; возможно замещенного  $C_1$ - $C_6$ алкиларила; возможно замещенного арил $C_1$ - $C_6$ алкила; возможно замещенного



замещенного  $C_2$ - $C_6$ алкенилгетероарила; возможно замещенного гетероарил $C_2$ - $C_6$  алкенила; возможно замещенного  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила; возможно замещенного гетероциклоалкила; возможно замещенного  $C_1$ - $C_6$ алкил $C_3$ - $C_8$ циклоалкила; возможно замещенного  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил $C_1$ - $C_6$ алкила; возможно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкилгетероциклоалкила и возможно замещенного гетероциклоалкил $C_1$ - $C_6$ алкила;  $R^{12}$  выбран из водорода;  $-Z-NR^{13}R^{14}$ ;  $-CHR^{17}R^{18}$ ; возможно замещенного алкоксикарбонила, возможно замещенного ацила; возможно замещенного  $C_1$ - $C_6$ алкила; возможно замещенного  $C_2$ - $C_6$ алкенила; возможно замещенного  $C_2$ - $C_6$ алкинила; возможно замещенной алкоксигруппы; возможно замещенного алкокси $C_1$ - $C_6$ алкила; возможно замещенного aminoалкила; возможно замещенного ацила; возможно замещенного арила; возможно замещенного  $C_1$ - $C_6$ алкиларила; возможно замещенного арил $C_1$ - $C_6$  алкила, возможно замещенного гетероарила; возможно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкилгетероарила; возможно замещенного гетероарил $C_1$ - $C_6$ алкила, возможно замещенного  $C_2$ - $C_6$ алкениларила; возможно замещенного арил $C_2$ - $C_6$ алкенила; возможно замещенного  $C_2$ - $C_6$ алкенилгетероарила; возможно замещенного гетероарил $C_2$ - $C_6$  алкенила; возможно замещенного  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила; возможно замещенного гетероциклоалкила; возможно замещенного  $C_1$ - $C_6$ алкил $C_3$ - $C_8$ циклоалкила; возможно замещенного  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил $C_1$ - $C_6$ алкила; возможно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкилгетероциклоалкила и возможно замещенного гетероциклоалкил $C_1$ - $C_6$ алкила;  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17}$  и  $R^{18}$  независимо выбраны из водорода; возможно замещенного  $C_1$ - $C_6$ алкила; возможно замещенного  $C_2$ - $C_6$ алкенила; возможно замещенного  $C_2$ - $C_6$ алкинила; возможно замещенного арила; возможно замещенного  $C_1$ - $C_6$ алкиларила; возможно замещенного арил- $C_1$ - $C_6$ алкила; возможно замещенного гетероарила; возможно замещенного  $C_1$ - $C_6$ алкилгетероарила; возможно замещенного гетероарил $C_1$ - $C_6$ алкила; возможно замещенного  $C_2$ - $C_6$ алкениларила; возможно замещенного арил $C_2$ - $C_6$ алкенила; возможно замещенного  $C_2$ - $C_6$ алкенилгетероарила; возможно замещенного гетероарил- $C_2$ - $C_6$ алкенила; возможно замещенного  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила; возможно замещенного гетероциклоалкила; возможно замещенного  $C_1$ - $C_6$ алкил- $C_3$ - $C_8$ циклоалкила; возможно замещенного  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил $C_1$ - $C_6$ алкила; возможно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкилгетероциклоалкила и возможно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкила; X выбран из O,  $NR^{12}$ , S,  $S=O$  и  $S(O)_2$ ; Z выбран из  $C(O)$ ;  $C(S)$  и  $SO_2$ . n является целым числом, выбранным из 0 и 1; а также его фармацевтически приемлемые соли и его фармацевтически активные производные.

2. Пиразолиндионовое производное по п.1, в котором  $R^1$  выбран из возможно замещенного арила и возможно замещенного гетероарила;  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ , X и n определены как в предыдущем пункте формулы изобретения.

3. Пиразолиндионовое производное по п.1, в котором X является  $NR^{12}$ ;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  и n определены как в любом из предыдущих пунктов формулы изобретения.

4. Пиразолиндионовое производное по п.2, в котором X является  $NR^{12}$ ;  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18}$  и n определены как в любом из предыдущих пунктов формулы изобретения.

5. Пиразолиндионовое производное по пп.1-4, в котором X является NH;  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  и n определены как в любом из предыдущих пунктов формулы изобретения.

6. Пиразолиндионовое производное по п.1 или 2, в котором X является кислородом;  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$  и n определены как в любом из предыдущих пунктов формулы изобретения.

7. Пиразолиндионовое производное по любому из пп.1-4, в котором  $R^{12}$  выбран из возможно замещенного арил- $C_1-C_6$ -алкила и возможно замещенного гетероарил- $C_1-C_6$ -алкила;  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}$ , X и n определены как в любом из предыдущих пунктов формулы изобретения.

8. Пиразолиндионовое производное по любому из пп.1-4, в котором  $R^{12}$  является возможно замещенным алкоксикарбонилем;  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}$ , X и n определены как в любом из предыдущих пунктов формулы изобретения.

9. Пиразолиндионовое производное по любому из пп.1-4, в котором  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$  и  $R^{11}$  являются водородом;  $R^1, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18}$ , X и n определены как в любом из предыдущих пунктов формулы изобретения.

10. Пиразолиндионовое производное по любому из пп.1-4, выбранное из следующей группы:

2-(2-хлорфенил)-10-(пиридин-2-илметил)-2,3,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиразоло[4',3':3,4]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-1,5(7H)-дион;

10-бензил-2-(2-метоксифенил)-2,3,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиразоло[4',3':3,4]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-1,5(7H)-дион;

10-бензил-2-(2-хлорфенил)-2,3,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиразоло[4',3':3,4]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-1,5(7H)-дион;

10-(2-хлорбензил)-2-(2-хлорфенил)-2,3,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиразоло[4',3':3,4]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-1,5(7H)-дион;

2-(2-хлорфенил)-10-(3-метоксибензил)-2,3,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиразоло[4',3':3,4]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-1,5(7H)-дион;

10-(3-хлорбензил)-2-(2-хлорфенил)-2,3,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиразоло[4',3':3,4]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-1,5(7H)-дион;

2-(2-хлорфенил)-2,3,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиразоло[4',3':3,4]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-1,5(7H)-дион;

трет-бутил-2-(2-хлорфенил)-1,5-диоксо-2,3,5,8,9,11-гексагидро-1H-пиразоло[4',3':3,4]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-10(7H)-карбоксилат;

10-(4-хлорбензил)-2-(2-хлорфенил)-2,3,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиразоло[4',3':3,4]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-1,5(7H)-дион;

2-(2-хлорфенил)-10-(метоксибензил)-2,3,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиразоло[4',3':3,4]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-1,5(7H)-дион;

2-(2-хлорфенил)-10-(4-метоксибензил)-2,3,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиразоло[4',3':3,4]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-1,5(7H)-дион;

2-(2-хлорфенил)-10-(фуран-3-илметил)-2,3,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиразоло[4',3':3,4]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-1,5(7H)-дион;

9-бензил-2-(2-хлорфенил)-2,3,7,8,9,10-гексагидропиразоло[4',3':3,4]пиридо[1,2-a]

пиразин-1,5-дион;

2-(2-хлорфенил)-2,3,7,8-тетрагидро-1H-пиразоло[4',3':3,4]пиридо[2,1-с][1,4]оксазин-1,5(10H)-дион;

2-(2-метоксифенил)-10-(пиридин-2-илметил)-2,3,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиразоло[4',3':3,4]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-1,5(7H)-дион;

10-(3-метоксибензил)-2-(2-метоксифенил)-2,3,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиразоло[4',3':3,4]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-1,5(7H)-дион;

2-(2-хлорфенил)-10-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-2,3,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиразоло[4',3':3,4]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-1,5(7H)-дион; и

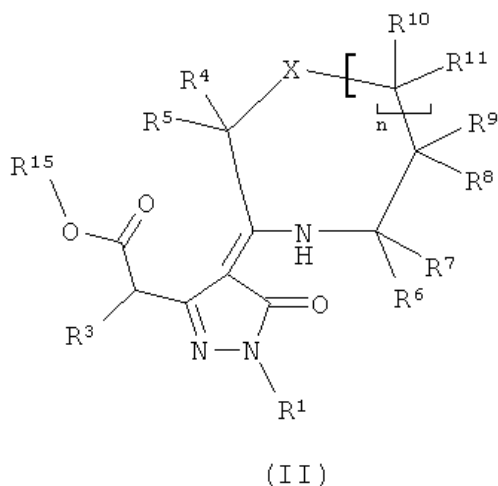
2-(2-хлорфенил)-10-(пиридин-3-илметил)-2,3,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиразоло[4',3':3,4]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-1,5(7H)-дион.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно пиразолиндионовое производное по любому из пп. 1-10 и фармацевтически приемлемый носитель, растворитель или наполнитель для него.

12. Пиразолиндионовое производное по любому из пп. 1-4 для использования в качестве лекарственного средства.

13. Пиразолиндионовое производное по любому из пп. 1-4 для лечения заболеваний и состояний из числа сердечно-сосудистых расстройств, респираторных расстройств, метаболических расстройств, поражений кожи, заболеваний костей, нейровоспалительных и/или нейродегенеративных заболеваний, заболеваний почек, заболеваний репродуктивной системы, заболеваний глаз и/или хрусталика и/или поражений внутреннего уха, воспалительных заболеваний, заболеваний печени, боли, раковых заболеваний, аллергических заболеваний, травматизма, септического, геморрагического и анафилактического шока, заболеваний и расстройств желудочно-кишечного тракта, ангиогенеза и ангиогенез-зависимых состояний и других заболеваний и/или расстройств, связанных с активностью никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидазы (НАДФН-оксидаза).

14. Интермедиат формулы (II):

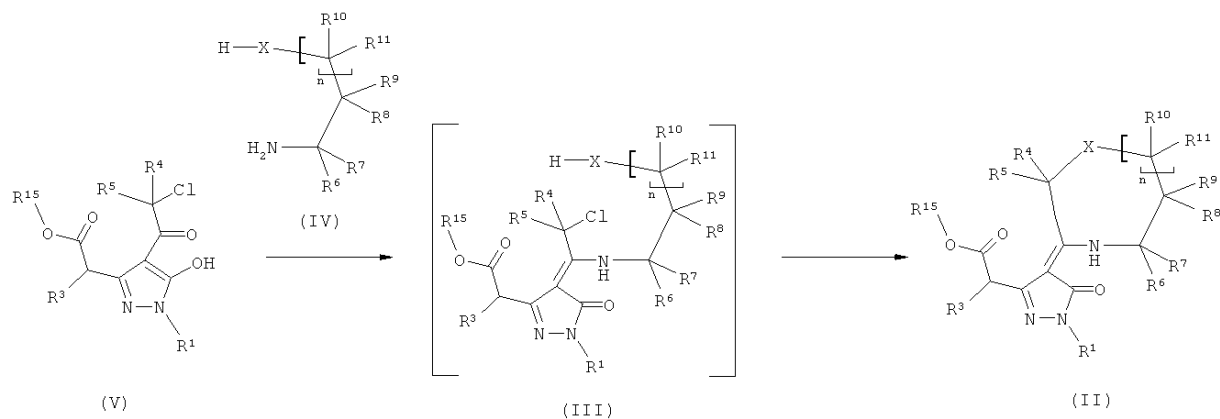


(II)

в котором R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, X и n определены как в любом из предыдущих пунктов формулы изобретения; R<sup>15</sup> является возможно замещенным C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

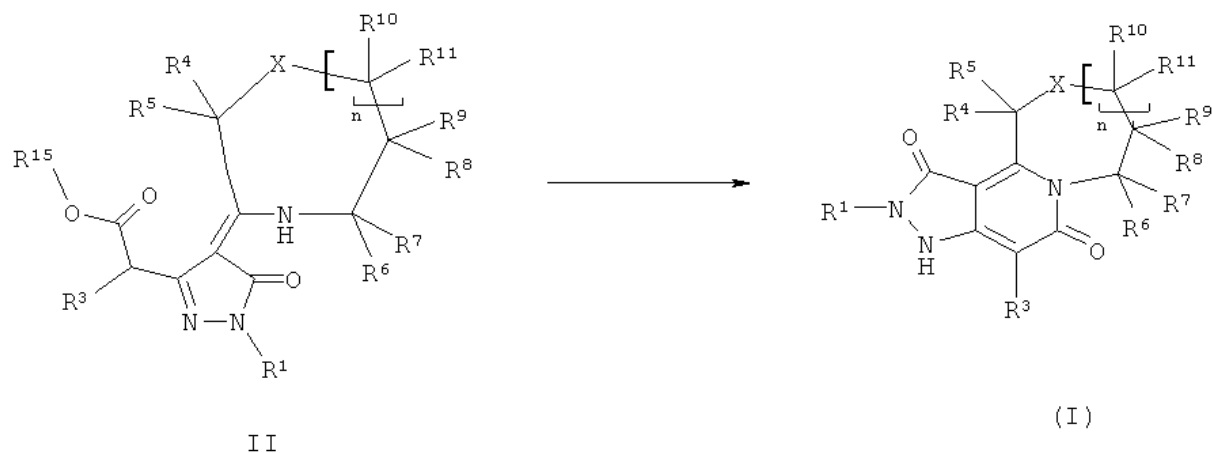
15. Интермедиат по п. 14, выбранный из группы, состоящей из следующих соединений: метил [(4Z)-4-(4-бензил-1,4-дiazепан-2-илиден)-1-(2-хлорфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]ацетат и метил [(4Z)-4-(4-бензил-1,4-дiazепан-2-илиден)-1-(2-метоксифенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]ацетат.

16. Способ получения интермедиата формулы (II), включающий этап взаимодействия между соединением формулы (V) и амином формулы (IV):



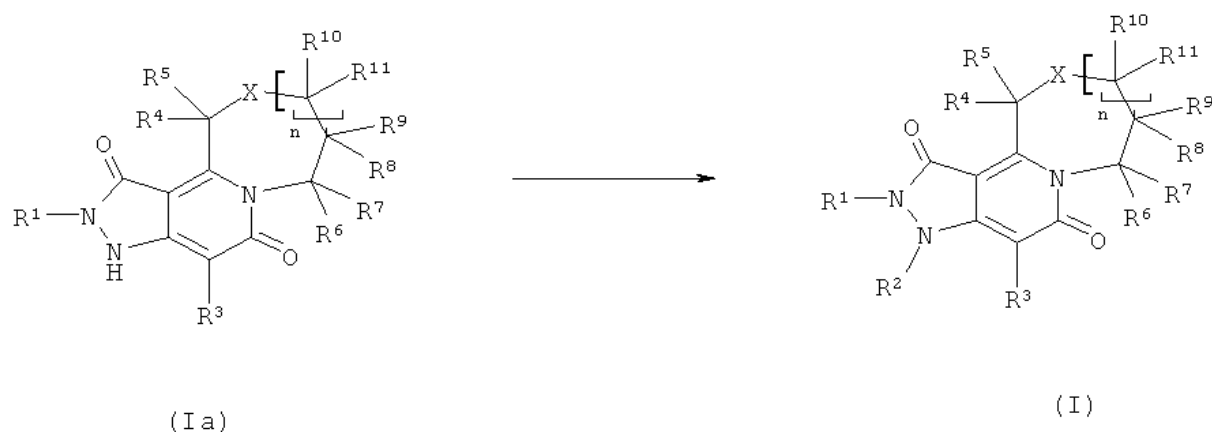
где  $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{17}, R^{18}$ , X и n определены как в любом из предыдущих пунктов формулы изобретения.

17. Способ получения соединения формулы (I), включающий этап циклизации соединения формулы (II) в присутствии основания:



где  $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{17}, R^{18}$ , X и n определены как в любом из предыдущих пунктов формулы изобретения;  $R^2$  является водородом.

18. Способ получения соединения формулы (I), включающий взаимодействие соединения формулы (Ia) с алкилирующим или связующим веществом в присутствии основания:



где  $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18}$ , X и n определены как в любом из предыдущих пунктов формулы изобретения;  $R^2$  определен как в любом из предшествующих пунктов формулы изобретения, но не является водородом.

19. Способ лечения больных, страдающих заболеванием или состоянием из числа сердечно-сосудистых расстройств, респираторных расстройств, метаболических расстройств, поражений кожи, заболеваний костей, нейровоспалительных и/или

нейродегенеративных заболеваний, заболеваний почек, заболеваний репродуктивной системы, заболеваний глаз и/или хрусталика и/или поражений внутреннего уха, воспалительных заболеваний, заболеваний печени, боли, раковых заболеваний, аллергических заболеваний, травматизма, септического, геморрагического и анафилактического шока, заболеваний и расстройств желудочно-кишечного тракта, ангиогенеза и ангиогенез-зависимых состояний и других заболеваний и расстройств, связанных с активностью никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы,

включающий введение соединения по любому из пп.1-10, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтически активного производного больному, нуждающемуся в них, где  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18}, X$  и  $n$  определены как в любом из предыдущих пунктов формулы изобретения.

20. Способ подавления ангиогенеза у больных, которые в этом нуждаются, заключающийся во введении ингибирующей ангиогенез дозы соединения по любому из пп.1-10, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтически активного производного больному, который в этом нуждается, где  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18}, X$  и  $n$  определены как в любом из предшествующих пунктов формулы изобретения.