(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 104829535 A
(43)申请公布日 2015.08.12

(21)申请号 201510197776.1

(22)申请日 2011.01.24

(30)优先权数据
10151785.2 2010.01.27 EP

(62)分案原申请数据
201180016294.1 2011.01.24

(71)申请人 贝林格尔·英格海姆国际有限公司
地址 德国英格海姆

(72)发明人 T·奥斯特 R·安德斯克维茨
D·W·哈姆普莱克特 C·霍恩克
D·马蒂雷斯 W·里斯特 P·塞瑟

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 张平元

(51)Int.Cl.
C07D 231/12(2006.01)
C07D 401/06(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 405/12(2006.01)
A61K 31/415(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
A61K 31/4155(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 37/08(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)

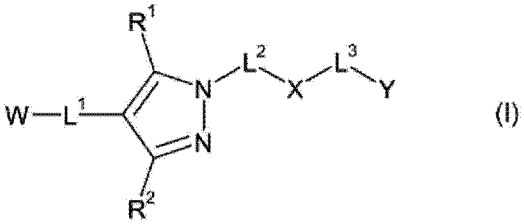
权利要求书3页 说明书111页

(54)发明名称

作为CRTH2拮抗剂的吡唑化合物

(57)摘要

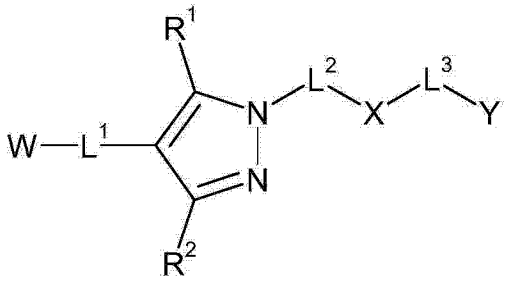
本发明涉及具有CRTH2活性的式(I)的吡唑化合物及其药学上可接受的盐，其中W、L^1、L^2、X、L^3、Y、R^1及R^2如说明书及权利要求书中所定义；涉及其作为药物的用途且涉及含有所述化合物或含有所述化合物与一种或多种活性物质的组合的药物制剂。



(I)

CN 104829535 A

1. 式 (I) 的吡唑化合物及其药学上可接受的盐，



(I)

其中

W 选自羟基羰基、-C(O)-NH-S(O)$_2$-R^a、四唑 -5- 基、1,2,4- 噁二唑 -5(4H)- 酮 -3- 基及 1,3,4- 噁二唑 -2(3H)- 酮 -5- 基，其中 R^{a}选自 C$_1$-C$_6$- 烷基、C$_1$-C$_6$- 卤代烷基、环丙基、苯基及甲苯基；

L^{1}为亚甲基、亚乙基、亚乙烯基或亚乙炔基，其中亚甲基或亚乙基中的每一碳原子未经取代或带有 1 个或 2 个彼此独立地选自羟基、卤素、C$_1$-C$_6$- 烷基、C$_1$-C$_6$- 卤代烷基、C$_1$-C$_6$- 烷氧基、C$_1$-C$_6$- 卤代烷氧基及 C$_3$-C$_8$- 环烷基的基团，且

其中两个结合至亚甲基或亚乙基中同一碳原子的基团可连同该碳原子一起形成 3- 至 8 元环，其中该环可含有 1 个或 2 个选自 O、N 及 S 的杂原子作为环成员且其中该环的环成员可任选独立地经羟基、卤素、C$_1$-C$_6$- 烷基、C$_1$-C$_6$- 卤代烷基、C$_1$-C$_6$- 烷氧基、C$_1$-C$_6$- 卤代烷氧基及 C$_3$-C$_8$- 环烷基取代，和 / 或

其中两个结合至亚甲基或亚乙基中同一碳原子的基团可连同该碳原子一起形成羰基；

L^{2}为亚甲基或亚乙基，其中亚甲基或亚乙基中的每一碳原子未经取代或带有 1 个或 2 个彼此独立地选自羟基、卤素、C$_1$-C$_6$- 烷基、C$_1$-C$_6$- 卤代烷基及 C$_3$-C$_8$- 环烷基的基团，且其中两个结合至亚甲基或亚乙基中同一碳原子的基团可与该碳原子一起形成羰基，且

其中两个结合至亚甲基或亚乙基中同一碳原子的基团可与该碳原子一起形成 3- 至 8 元环，其中该环可含有 1 个或 2 个选自 O、N 及 S 的杂原子作为环成员且

其中该环的环成员可任选独立地经羟基、卤素、C$_1$-C$_6$- 烷基、C$_1$-C$_6$- 卤代烷基、C$_1$-C$_6$- 烷氧基、C$_1$-C$_6$- 卤代烷氧基及 C$_3$-C$_8$- 环烷基取代；

X 为 6 元碳环或杂环部分，其选自苯 -1,4- 亚基、吡啶 -2,5- 亚基、哒嗪 -3,6- 亚基、嘧啶 -2,5- 亚基及吡嗪 -2,5- 亚基，其中上述部分 X 未经取代或可带有 1 个、2 个或 3 个彼此独立地选自羟基、卤素、C$_1$-C$_6$- 烷基、C$_1$-C$_6$- 卤代烷基、C$_1$-C$_6$- 烷氧基、C$_1$-C$_6$- 卤代烷氧基及 C$_3$-C$_8$- 环烷基的基团；

L^{3}选自 -CH = CH-、-C ≡ C-、-CR^{b}R^c-CH(OH)-、-CR^{b}R^c-C(O)-、-CR^{b}R^c-O-、-CR^{b}R^c-NR^d-、-CR^{b}R^c-S(O)$_m$-、-CH(OH)-、-C(O)-、-C(O)-NR^d-、-O-、-NR^d-、-NR^d-C(O)-、-NR^{d}C(O)-O-、-NR^d-C(O)-NR^e-、-NR^d-S(O)$_n$-、-S(O)$_p$- 及 -S(O)$_q$-NR^d-，其中 m、n 及 p 为 0、1 或 2 且 q 为 1 或 2，且其中

R^{b}及 R^{c}彼此独立地选自 H、C$_1$-C$_6$- 烷基、C$_3$-C$_8$- 环烷基，且其中两个结合至同一碳原子的基团 R^{b}及 R^{c}可连同该碳原子一起形成 3- 至 8 元环，其中该环可含有 1 个或 2 个选自 O、N 及 S 的杂原子作为环成员且其中该环的环成员可任选独立地经羟基、卤素、C$_1$-C$_6$- 烷基、C$_1$-C$_6$- 卤代烷基、C$_1$-C$_6$- 烷氧基、C$_1$-C$_6$- 卤代烷氧基及 C$_3$-C$_8$- 环烷基取代，且其中

R^d及R^e彼此独立地为H或C_1-C_6-烷基；

Y选自H、C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷基、C_3-C_8-环烷基-C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷基-C_2-C_6-烯基、苯基、苯基-C_1-C_6-烷基、苯基-C_2-C_6-烯基、萘基、萘基-C_1-C_6-烷基、萘基-C_2-C_6-烯基、杂环基、杂环基-C_1-C_6-烷基及杂环基-C_2-C_6-烯基，其中

上述基团Y中的C_1-C_6-烷基及C_2-C_6-烯基部分为未经取代或带有至少一个选自羟基、卤素、氰基、硝基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_1-C_6-烷基氨基、二-C_1-C_6-烷基氨基及C_1-C_6-烷基磺酰基的取代基，且其中所述取代基中两个结合至C_1-C_6-烷基部分中同一碳原子的取代基可连同该碳原子一起形成3-至8元环，其中该环可含有1个或2个选自O、N及S的杂原子作为环成员，且

其中上述基团Y中的C_3-C_8-环烷基、苯基、萘基或杂环基部分未经取代或带有至少一个选自下列的取代基：羟基、卤素、氰基、硝基、SF_5、-C(O)NR^fR^g、C_1-C_6-烷基、羟基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基-C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-烷氧基-C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_3-C_8-环烷氧基、C_1-C_6-烷基氨基、二-C_1-C_6-烷基氨基、C_1-C_6-烷基磺酰基、苯基、苯氧基、5-或6元杂环基及5-或6元杂环基氧基，其中R^f及R^g彼此独立地选自H、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_3-C_8-环烷基、C_3-C_8-环烯基及5-或6元杂环基，或R^f及R^g连同其所结合的氮原子一起形成环状胺，其可包含另外的选自O、N及S的杂原子作为环成员，和/或

其中两个结合至上述基团Y中的C_3-C_8-环烷基或杂环基部分中同一碳原子的基团可连同该碳原子一起形成羰基，和/或

其中上述基团Y中的C_3-C_8-环烷基、苯基、萘基或杂环基部分可带有稠合的碳环或杂环部分，其中该稠合的碳环或杂环部分未经取代或带有至少一个选自羟基、卤素、氰基、硝基、C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_1-C_6-烷基氨基、二-C_1-C_6-烷基氨基、C_1-C_6-烷基磺酰基、苯基及5-或6元杂芳基的取代基，和/或

其中两个结合至该稠合的碳环或杂环部分中同一碳原子的基团可连同该碳原子一起形成羰基；且其中

R^1及R^2彼此独立地选自H、卤素、C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-烷基硫基、-NR^fR^g、C_3-C_8-环烷基、C_3-C_8-环烷基-C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷基-C_2-C_6-烯基、C_3-C_8-环烯基、C_3-C_8-环烯基-C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烯基-C_2-C_6-烯基、苯基、苯基-C_1-C_6-烷基、苯基-C_2-C_6-烯基、萘基、萘基-C_1-C_6-烷基、萘基-C_2-C_6-烯基、杂环基、杂环基-C_1-C_6-烷基及杂环基-C_2-C_6-烯基，其中

上述基团R^1及R^2中的C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基及C_2-C_6-炔基部分未经取代或带有至少一个选自羟基、卤素、氰基、硝基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_1-C_6-烷基氨基、二-C_1-C_6-烷基氨基及C_1-C_6-烷基磺酰基的取代基，和/或

其中两个结合至上述基团R^1及R^2中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基及C_2-C_6-炔基部分中同一碳原子的基团可连同该碳原子一起形成羰基，且其中

上述基团R^1及R^2中的C_3-C_8-环烷基、环烯基、苯基、萘基及杂环基部分未经取代或带有至少一个选自羟基、卤素、氰基、硝基、C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_1-C_6-烷基氨基、二-C_1-C_6-烷基氨基、C_1-C_6-烷基磺酰基、苯基及5-或6元杂芳基的取代基，和/或

其中两个结合至基团 R^1 及 R^2 的所述 C_3-C_8- 环烷基、C_3-C_8- 环烯基及杂环基部分中同一碳原子的基团可连同该碳原子一起形成羰基，且其中

R^f 及 R^g 彼此独立地选自 H、C_1-C_6- 烷基、C_1-C_6- 卤代烷基、C_3-C_8- 环烷基、C_3-C_8- 环烯基及杂环基，或

R^f 及 R^g 连同其所结合的氮原子一起形成环状胺，其可包含选自 O、N 及 S 的另外的杂原子作为环成员。

2. 如权利要求 1 的式 (I) 的吡唑化合物，其中 W 为羟基羰基。

3. 如前述权利要求中任一项的式 (I) 的吡唑化合物，其中 L^1 为亚甲基，其未经取代或带有 1 个或 2 个如权利要求 1 中所定义的基团。

4. 如权利要求 3 的式 (I) 的吡唑化合物，其中 L^1 为未经取代的亚甲基。

5. 如前述权利要求中任一项的式 (I) 的吡唑化合物，其中 L^2 为亚甲基，其未经取代或带有 1 个或 2 个如权利要求 1 中所定义的基团。

6. 如前述权利要求中任一项的式 (I) 的吡唑化合物用作药物的用途。

7. 如权利要求 1 至 5 中任一项的式 (I) 的吡唑化合物在制备用于治疗与 CRTH2 活性相关疾病的药物中的用途。

8. 如权利要求 1 至 5 中任一项的式 (I) 的吡唑化合物在制备用于预防和 / 或治疗炎性、传染性及免疫调节性病症、呼吸或胃肠疾病或病状、关节炎性疾病及鼻咽、眼睛及皮肤的过敏性疾病的药物中的用途。

9. 药物制剂，其含有一种或多种如权利要求 1 至 5 中任一项的式 (I) 的吡唑化合物。

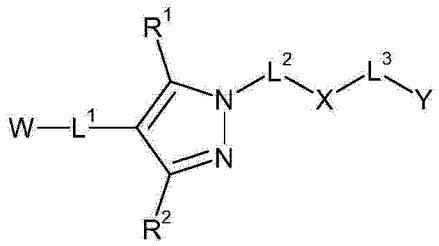
10. 药物制剂，其含有一种或多种如权利要求 1 至 5 中任一项的式 (I) 的吡唑化合物与一种或多种选自下列的活性物质的组合：β 模拟物、抗胆碱能药、皮质类固醇、PDE4 抑制剂、LTD4 拮抗剂、EGFR 抑制剂、CCR3 拮抗剂、CCR5 拮抗剂、CCR9 拮抗剂、5-LO 抑制剂、组胺 - 受体拮抗剂、SYK 抑制剂及磺胺类。

作为 CRTH2 拮抗剂的吡唑化合物

[0001] 本申请是中国发明申请（发明名称：作为 CRTH2 拮抗剂的吡唑化合物；申请号：201180016294.1；申请日：20110124）的分案申请。

[0002] 本发明涉及具有 CRTH2 拮抗活性的式（I）的吡唑化合物及其药学上可接受的盐，

[0003]



(I)

[0004] 其中 W、L^1、L^2、L^3、Y、R^1及 R^2具有说明书中所给出的一种含义，涉及所述化合物作为药物的用途；涉及含有所述化合物的药物制剂，且涉及含有所述化合物与一种或多种活性物质的组合的药物制剂。

[0005] 发明背景

[0006] 前列腺素 D2(PGD_2) 为在炎性细胞受到过敏原刺激、炎性刺激或受到组织损伤时由花生四烯酸代谢产生的类花生酸。PGD_2主要由肥大细胞释放，其中 Th2 细胞、树突细胞及巨噬细胞为次级源。PGD_2是在受到过敏原激发时由肥大细胞产生的主要花生四烯酸代谢产物 (Lewis 等人，J.Immunol.1982,129:1627-1631) 且在哮喘患者呼吸道中已检测到高浓度的 PGD_2(Murray 等人，N Engl J Med,1986,315:800-804；Liu 等人，Am Rev Respir Dis,1990,142126-132；Zehr 等人,Chest,1989,95:1059-63；Wenzel 等人,J Allergy Clin Immunol,1991,87540-548)。在患有全身性肥大细胞增多症 (Roberts N.Engl.J.Med.1980,303,1400-1404；Butterfield 等 人，Int Arch Allergy Immunol,2008,147:338-343)、过敏性鼻炎 (Naclerio 等人，Am Rev Respir Dis,1983,128:597-602；Brown 等人，Arch Otolaryngol Head Neck Surg,1987,113:179-183；Lebel 等人,J Allergy Clin Immunol,1988,82:869-877)、荨麻疹 (Heavy 等人，J Allergy Clin Immunol,1986,78:458-461)、慢性鼻及鼻窦炎 (Yoshimura 等人，Allergol Int,2008,57:429-436)、慢性阻塞性肺病 (Csanky 等人,Electrophoresis,2009,30:1228-1234) 的患者中及在过敏反应期间 (Ono 等人,Clin Exp Allergy,2009,39:72-80)PGD_2生成亦会增加。

[0007] 向呼吸道中滴注 PGD_2可引起哮喘反应的特征，包括支气管收缩 (Hardy 等人，1984，N Engl J.Med 311:209-213；Sampson 等人,1997，Thorax 52:513-518) 及嗜酸性粒细胞累积 (Emery 等人,1989,J.Applied Physiol 67:959-962)。PGD_2引发炎性反应的潜力已通过人 PGD_2合酶在小鼠中的过表达证实，该过表达导致响应于过敏原的嗜酸性粒细胞肺部炎症及 Th2 细胞因子生成增多 (Fujitani 等人,2002J.Immunol.168:443-449)。

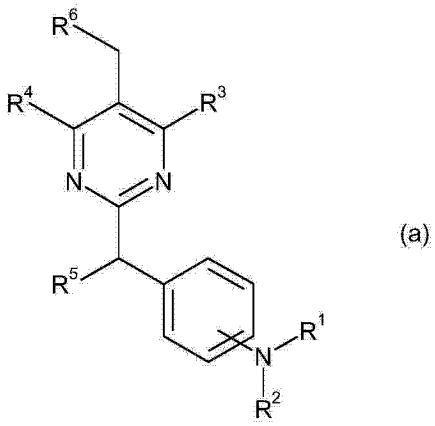
[0008] PGD_2为两种 7 次跨膜型 G 蛋白偶联受体，即 PGD_2受体 DP1(Boie 等人，J Biol Chem,1995,270:18910-6) 及最近鉴定的 CRTH2（化学引诱物受体 - 表达于 Th2 细胞上的同源分子）受体（亦称为 DP2 受体）的激动剂 (Nagata 等人，J.Immunol.,1999,162:1278-86)。

[0009] CRTH2 表达于 Th2 细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞及肥大细胞上 (Nagata 等人，

FEBS Lett,1999,459:195-199 ;Nagata 等人, J Immunol,1999,162:1278-1286 ;Cosmi 等人,Eur J Immunol,2000,30:2972-2979 ;Boehme 等人,Int Immunol,2009,21:621-32)。使用选择性 CRTH2 激动剂 (例如 13,14- 二氢 -15- 酮 -PGD_2(DK-PGD_2) 及 15R- 甲基 -PGD_2) 已证实 CRTH2 活化会引起可导致炎性细胞的募集及活化的细胞过程 (Spik 等人,J. Immunol.,2005 ;174:3703-8 ;Shiraishi, J. Pharmacol. Exp. Ther.,2005,312:954-60 ;Monneret 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther.,2003,304:349-355)。使用 CRTH2 选择性拮抗剂已证实可减少在例如哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎及 COPD 等疾病的动物模型中的炎性反应及病理生理变化 (Uller 等人, Respir Res. 2007,8:16 ;Lukacs 等人, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2008,295:L767-79 ;Stearns,Bioorg. Med Chem Lett. 2009,19:4647-51 ;Nomiya, J Immunol,2008,180:5680-5688 ;Boehme 等人,Int Immunol,2009,21:1-17 ;Boehme 等人, Int Immunol,2009,21:81-93 ;Takeshita 等人, Int Immunol,2004,16:947-59 ;Stebbins 等人, J Pharmacol Exp Ther. 2009)。此外,小鼠中 CRTH2 的遗传缺失可减少在过敏症动物模型中的炎性反应 (Shiraishi 等人, J Immunol. 2008 ;180:541-549 ;Oiwa, Clin Exp Allergy,2008,38:1357-66 ;Satoh 等人, J Immunol,2006,177:2621-9)。相反,选择性 DP1 激动剂 BW245C 不能促进炎性反应,例如 Th2 淋巴细胞、嗜碱性粒细胞或嗜酸性粒细胞的迁移或活化 (Yoshimura-Uchiyama 等人, Clin Exp Allergy,2004,34:1283-90 ;Xue 等人, Immunol,2005,175:6531-6 ;Gervais 等人,J Allergy Clin Immunol,2001,108:982-8)。因此,拮抗 PGD_2 在 CRTH2 受体处的效果的试剂应可用于治疗呼吸或胃肠病状以及关节炎性疾病及鼻咽、眼睛及皮肤的过敏性疾病。

[0010] WO 2004/096777 教导式 (a) 的嘧啶衍生物及其盐,

[0011]

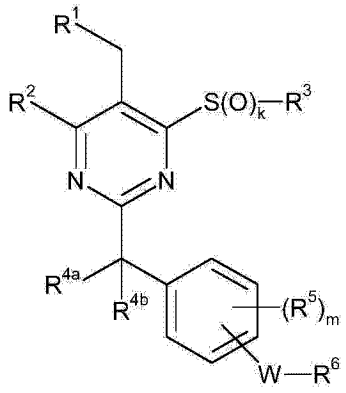


(a)

[0012] 其中 R^6 为羧基、甲酰胺、腈或四唑基,所述衍生物具有 CRTH2 拮抗活性且可用于预防及治疗与 CRTH2 活性相关的疾病。

[0013] WO 2009/042138 要求保护经烷基硫基取代的式 (b) 的嘧啶化合物,

[0014]

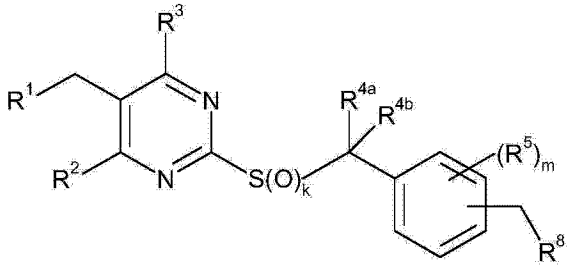


(b)

[0015] 所述化合物具有 CRTH2 拮抗活性。

[0016] WO 2009/042139 要求保护式 (c) 的 2-S- 苄基嘧啶化合物，

[0017]

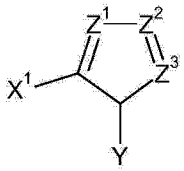


(c)

[0018] 所述化合物具有 CRTH2 拮抗活性。

[0019] EP 0 480 659 要求保护通式 (d) 的化合物，

[0020]

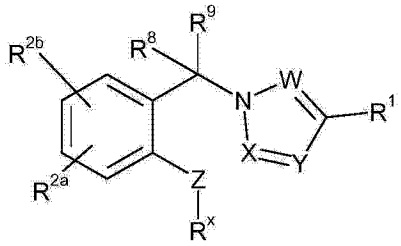


(d)

[0021] 其中 Z2 尤其可为羧基 $-C_1-C_{10}-$ 烷基 -C ＝，且 Y 可为经取代的苄基，所述化合物可用于治疗高尿酸血症。

[0022] WO 2005/040128 要求保护通式 (e) 的化合物，

[0023]

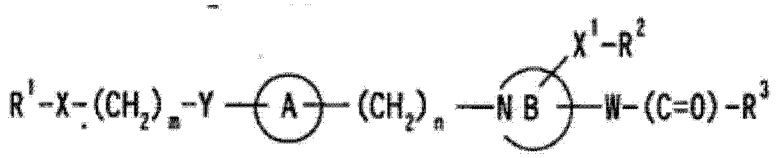


(e)

[0024] 所述化合物可用于治疗例如疼痛等病况、或炎性、免疫性、骨性、神经退化性或肾脏病症。

[0025] WO 01/38325 要求保护通式 (f) 的化合物，

[0026]



(f)

[0027] 其中 A 为芳香族环且 B 为可进一步经取代的含氮 5 元杂环，所述化合物具有降血糖及降血脂活性。

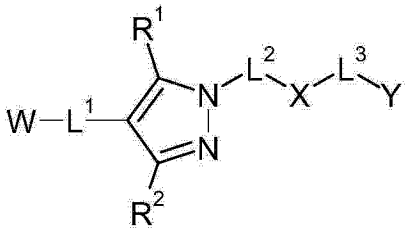
[0028] 本发明的目的是提供其他具有 CRTH2 拮抗活性的化合物。

[0029] 优选地，在全细胞分析中本发明化合物具有增强的化学稳定性、增强的药物代谢动力学性质 (PK) 和 / 或增强的活性。

发明内容

[0030] 本发明涉及式 (I) 的吡唑化合物或其药学上可接受的盐，

[0031]



(I)

[0032] 其中

[0033] W 选自羟基羰基、-C(O)-NH-S(O)$_2$-R^a、四唑 -5- 基、1,2,4- 噁二唑 -5(4H)- 酮 -3- 基及 1,3,4- 噁二唑 -2(3H)- 酮 -5- 基，其中 R^a 选自 C$_1$-C$_6$- 烷基、C$_1$-C$_6$- 卤代烷基、环丙基、苯基及甲苯基；

[0034] L^1 为亚甲基、亚乙基、亚乙烯基或亚乙炔基，其中亚甲基或亚乙基中的每一碳原子未经取代或带有 1 个或 2 个彼此独立地选自羟基、卤素、C$_1$-C$_6$- 烷基、C$_1$-C$_6$- 卤代烷基、C$_1$-C$_6$- 烷氧基、C$_1$-C$_6$- 卤代烷氧基及 C$_3$-C$_8$- 环烷基的基团，且

[0035] 其中两个结合至亚甲基或亚乙基中同一碳原子的基团可连同该碳原子一起形成 3- 至 8 元环，其中该环可含有 1 个或 2 个选自 O、N 及 S 的杂原子作为环成员且其中该环的环成员可任选独立地经羟基、卤素、C$_1$-C$_6$- 烷基、C$_1$-C$_6$- 卤代烷基、C$_1$-C$_6$- 烷氧基、C$_1$-C$_6$- 卤代烷氧基及 C$_3$-C$_8$- 环烷基取代，和 / 或

[0036] 其中两个结合至亚甲基或亚乙基中同一碳原子的基团可连同该碳原子一起形成羰基；

[0037] L^2 为亚甲基或亚乙基，其中亚甲基或亚乙基中的每一碳原子未经取代或带有 1 个或 2 个彼此独立地选自羟基、卤素、C$_1$-C$_6$- 烷基、C$_1$-C$_6$- 卤代烷基及 C$_3$-C$_8$- 环烷基的基团，且其中两个结合至亚甲基或亚乙基中同一碳原子的基团可与该碳原子一起形成羰基，且

[0038] 其中两个结合至亚甲基或亚乙基中同一碳原子的基团可与该碳原子一起形成 3- 至 8 元环，其中该环可含有 1 个或 2 个选自 O、N 及 S 的杂原子作为环成员且

[0039] 其中该环的环成员可任选独立地经羟基、卤素、C$_1$-C$_6$- 烷基、C$_1$-C$_6$- 卤代烷基、C$_1$-C$_6$- 烷氧基、C$_1$-C$_6$- 卤代烷氧基及 C$_3$-C$_8$- 环烷基取代；

[0040] X 为 6 元碳环或杂环部分，其选自苯 -1,4- 亚基、吡啶 -2,5- 亚基、哒嗪 -3,6- 亚

基、嘧啶-2,5-亚基及吡嗪-2,5-亚基，其中上述部分X未经取代或可带有1个、2个或3个彼此独立地选自羟基、卤素、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-卤代烷氧基及C_3-C_8-环烷基的基团；

[0041] L^3选自-CH=CH-、-C≡C-、$-CR^bR^c-CH(OH)-$、$-CR^bR^c-C(O)-$、$-CR^bR^c-O-$、$-CR^bR^c-NR^d-$、$-CR^bR^c-S(O)_m-$、-CH(OH)-、-C(O)-、$-C(O)-NR^d-$、-O-、$-NR^d-$、$-NR^d-C(O)-$、$-NR^dC(O)-O-$、$-NR^d-C(O)-NR^e-$、$-NR^d-S(O)_n-$、$-S(O)_p-$及$-S(O)_q-NR^d-$，其中m、n及p为0、1或2且q为1或2，且其中

[0042] R^b及R^c彼此独立地选自H、C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷基，且其中两个结合至同一碳原子的基团R^b及R^c可连同该碳原子一起形成3-至8元环，其中该环可含有1个或2个选自O、N及S的杂原子作为环成员且其中该环的环成员可任选独立地经羟基、卤素、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-卤代烷氧基及C_3-C_8-环烷基取代，且其中

[0043] R^d及R^e彼此独立地为H或C_1-C_6-烷基；

[0044] Y选自H、C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷基、C_3-C_8-环烷基-C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷基-C_2-C_6-烯基、苯基、苯基-C_1-C_6-烷基、苯基-C_2-C_6-烯基、萘基、萘基-C_1-C_6-烷基、萘基-C_2-C_6-烯基、杂环基、杂环基-C_1-C_6-烷基及杂环基-C_2-C_6-烯基，其中

[0045] 上述基团Y中的C_1-C_6-烷基及C_2-C_6-烯基部分为未经取代或带有至少一个选自羟基、卤素、氰基、硝基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_1-C_6-烷基氨基、二-C_1-C_6-烷基氨基及C_1-C_6-烷基磺酰基的取代基，且其中所述取代基中两个结合至C_1-C_6-烷基部分中同一碳原子的取代基可连同该碳原子一起形成3-至8元环，其中该环可含有1个或2个选自O、N及S的杂原子作为环成员，且

[0046] 其中上述基团Y中的C_3-C_8-环烷基、苯基、萘基或杂环基部分未经取代或带有至少一个选自下列的取代基：羟基、卤素、氰基、硝基、SF_5、$-C(O)NR^fR^g$、C_1-C_6-烷基、羟基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基-C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-烷氧基-C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_3-C_8-环烷氧基、C_1-C_6-烷基氨基、二-C_1-C_6-烷基氨基、C_1-C_6-烷基磺酰基、苯基、苯氧基、5-或6元杂环基及5-或6元杂环基氧基，其中R^f及R^g彼此独立地选自H、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_3-C_8-环烷基、C_3-C_8-环烯基及杂环基或R^f及R^g连同其所结合的氮原子一起形成环状胺，其可包含另外的选自O、N及S的杂原子作为环成员，和/或

[0047] 其中两个结合至上述基团Y中的C_3-C_8-环烷基或杂环基部分中同一碳原子的基团可连同该碳原子一起形成羰基，和/或

[0048] 其中上述基团Y中的C_3-C_8-环烷基、苯基、萘基或杂环基部分可带有稠合的碳环或杂环部分，其中该稠合的碳环或杂环部分未经取代或带有至少一个选自羟基、卤素、氰基、硝基、C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_1-C_6-烷基氨基、二-C_1-C_6-烷基氨基、C_1-C_6-烷基磺酰基、苯基及5-或6元杂芳基的取代基，和/或

[0049] 其中两个结合至该稠合的碳环或杂环部分中同一碳原子的基团可连同该碳原子一起形成羰基；且其中

[0050] R^1及R^2彼此独立地选自H、卤素、C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-烷基硫基、$-NR^fR^g$、C_3-C_8-环烷基、C_3-C_8-环烷基-C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷

基 -C_2-C_6- 烯基、C_3-C_8- 环烯基、C_3-C_8- 环烯基 -C_1-C_6- 烷基、C_3-C_8- 环烯基 -C_2-C_6- 烯基、苯基、苯基 -C_1-C_6- 烷基、苯基 -C_2-C_6- 烯基、萘基、萘基 -C_1-C_6- 烷基、萘基 -C_2-C_6- 烯基、杂环基、杂环基 -C_1-C_6- 烷基及杂环基 -C_2-C_6- 烯基，其中

[0051] 上述基团 R^1 及 R^2 中的 C_1-C_6- 烷基、C_2-C_6- 烯基及 C_2-C_6- 炔基部分未经取代或带有至少一个选自羟基、卤素、氰基、硝基、C_1-C_6- 烷氧基、C_1-C_6- 卤代烷氧基、C_1-C_6- 烷基氨基、二 -C_1-C_6- 烷基氨基及 C_1-C_6- 烷基磺酰基的取代基，和 / 或

[0052] 其中两个结合至上述基团 R^1 及 R^2 中所述 C_1-C_6- 烷基、C_2-C_6- 烯基及 C_2-C_6- 炔基部分中同一碳原子的基团可连同该碳原子一起形成羰基，且其中

[0053] 上述基团 R^1 及 R^2 中的 C_3-C_8- 环烷基、环烯基、苯基、萘基及杂环基部分未经取代或带有至少一个选自羟基、卤素、氰基、硝基、C_1-C_6- 烷基、C_3-C_8- 环烷基、C_1-C_6- 卤代烷基、C_1-C_6- 烷氧基、C_1-C_6- 卤代烷氧基、C_1-C_6- 烷基氨基、二 -C_1-C_6- 烷基氨基、C_1-C_6- 烷基磺酰基、苯基及 5- 或 6 元杂芳基的取代基，和 / 或

[0054] 其中两个结合至基团 R^1 及 R^2 的所述 C_3-C_8- 环烷基、C_3-C_8- 环烯基及杂环基部分中同一碳原子的基团可连同该碳原子一起形成羰基，且其中

[0055] R^f 及 R^g 彼此独立地选自 H、C_1-C_6- 烷基、C_1-C_6- 卤代烷基、C_3-C_8- 环烷基、C_3-C_8- 环烯基及杂环基，或

[0056] R^f 及 R^g 连同其所结合的氮原子一起形成环状胺，其可包含选自 O、N 及 S 的另外的杂原子作为环成员。

[0057] 令人惊奇的是，已发现本发明式 (I) 化合物具有显著 CRTH2 拮抗活性。此外，已发现在全细胞分析中所述化合物通常具有增强的化学稳定性、增强的药物代谢动力学性质 (PK) 及 / 增强的活性。

[0058] 因此，本发明式 I 的吡唑化合物适用于治疗与 CRTH2 活性相关的疾病。

[0059] 因此，本发明进一步涉及本发明式 (I) 的吡唑化合物作为药物的用途。

[0060] 此外，本发明涉及式 (I) 化合物用于制备用于治疗与 CRTH2 活性相关的疾病的药物的用途。更特定而言，本发明涉及式 (I) 的吡唑化合物在制备用于预防和 / 或治疗炎性、传染性及免疫调节性病症、呼吸或胃肠疾病或病状、关节炎性疾病及鼻咽、眼睛及皮肤的过敏性疾病的药物中的用途。

[0061] 此外，本发明涉及式 (I) 化合物作为用于治疗与 CRTH2 活性相关的疾病的药物的用途。更特定而言，本发明涉及式 (I) 的吡唑化合物作为用于预防和 / 或治疗炎性、传染性及免疫调节性病症、呼吸或胃肠疾病或病状、关节炎性疾病及鼻咽、眼睛及皮肤的过敏性疾病的药物的用途。

[0062] 此外，本发明涉及药物制剂，其含有一种或多种任一本发明式 (I) 的吡唑化合物作为单独活性物质或与选自下列的一种或多种活性物质组合：β 模拟物、抗胆碱能药、皮质类固醇、PDE4 抑制剂、LTD4 拮抗剂、EGFR 抑制剂、CCR3 拮抗剂、CCR5 拮抗剂、CCR9 拮抗剂、5-LO 抑制剂、组胺 - 受体拮抗剂、SYK 抑制剂及磺胺类。

[0063] 本发明化合物在全细胞嗜酸性粒细胞形状变化分析中的活性可根据 (例如) 下列参考文献测定：(i)Mathiesen JM, Ulven T, Martini L, Gerlach LO, Heinemann A, Kostenis E. Identification of indol derivatives exclusively interfering with a G protein-independent signalling pathway of the prostaglandin D2receptor CRTH2.

Mol Pharmacol.2005Aug;68(2):393-402;(ii)Schuligoi R,Schmidt R,Geisslinger G,Kollroser M,Peskar BA,Heinemann A.PGD_2metabolism in plasma:kinetics and relationship with bioactivity on DP1and CRTH2receptors.Biochem Pharmacol.2007Jun 30;74(1):107-17;(iii)Royer JF,Schratl P,Carrillo JJ,Jupp R,Barker J,Weyman-Jones C,Beri R,Sargent C,Schmidt JA,Lang-Loidolt D,Heinemann A.A novel antagonist of prostaglandin D2blocks the locomotion of eosinophils and basophils.Eur J Clin Invest.2008Sep;38(9):663-71。

[0064] 本发明化合物的化学稳定性可在（例如）下列条件下测定：(i) 在60℃在0.1N HCl中培育3天（在酸性条件下的水解稳定性）；(ii) 在60℃在pH 4.0缓冲溶液中3天培育（在弱酸性条件下的水解稳定性）；(iii) 在60℃在pH 7.4缓冲溶液中培育3天（在生理pH下的水解稳定性）；(iv) 在20℃在0.3％过氧化氢中培育3天（对氧化剂的稳定性）；(v) 在UV-辐射下（λ ＝ 300-800nm,P ＝ 250W/m2) 在水中培育24小时（对光的稳定性）。降解动力学可（例如）通过HPLC分析来测定。

[0065] 本发明化合物的药物代谢动力学性质 (PK) 可在临床前动物品种（例如,小鼠、大鼠、犬、豚鼠、迷你猪、短尾猴、恒河猴）中测定。化合物的药物代谢动力学性质可通过（例如）下列参数来阐述：平均滞留期、半衰期、分布体积、AUC(曲线下面积)、清除率、口服给予后的生物利用度。

[0066] 所用术语及定义

[0067] 鉴于本公开内容及上下文,应给予本文未明确定义的术语本领域技术人员将给予的含义。然而,如说明书中所使用,除非另有说明,否则下列术语具有所指出的含义且遵守下列惯例。

[0068] 在下文所定义的基团、基团或部分中,通常在基团前说明碳原子个数。举例而言,“C_1-C_6-烷基”是指具有1个至6个碳原子的烷基或烷基团。

[0069] 一般而言,对于包含两个或更多个子基团的基团而言,最后命名的基团为基团连接点。

[0070] 除非另有说明,否则在所有式及基团中假定且达成术语对照的常规定义及常规稳定原子化合价。

[0071] 一般而言,除非在化合物名称或结构中明确指出特定立体化学或异构形式,否则包含所有互变异构形式及异构形式及混合物,无论异构体、化学结构或化合物的单独几何异构体或光学异构体或外消旋或非外消旋混合物。

[0072] 本文所用术语“经取代”是指指定原子、部分或基团上的任一个或多个氢经选自所指出基团的基团替代,条件是不超过该指定原子的正常化合价且该取代产生稳定化合物。

[0073] 本文所公开化合物可以以药学上可接受的盐形式存在。本发明包括呈盐（包括酸加成盐）形式的化合物。适宜的盐包括那些由有机酸及无机酸二者所形成的盐。所述酸加成盐将通常是药学上可接受的。然而,非药学上可接受的盐的盐可用于制备及纯化所述化合物。亦可形成碱加成盐且其是药学上可接受的。有关盐的制备及选择的更完整论述参见Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use(Stahl,P.Heinrich.Wiley-VCH,Zurich,Switzerland,2002)。

[0074] 本文所用术语“药学上可接受的盐”代表本文所公开化合物的盐或两性离子形式,

如本文所定义其是水或油可溶或可分散且药学上可接受的。盐可在化合物的最后分离及纯化期间或单独通过使呈游离碱形式的适当化合物与适宜酸反应来制备。代表性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、L- 抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐（苯磺酸盐）、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、二葡糖酸盐、甲酸盐、富马酸盐、龙胆酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、羟乙酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2- 羟基乙磺酸盐（羟乙基磺酸盐）、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、DL- 扁桃酸盐、均三甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2- 萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3- 苯基丙酸盐、膦酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、焦谷氨酸盐、琥珀酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、L- 酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对 - 甲苯磺酸盐（对 - 甲苯磺酸盐）及十一烷酸盐。此外，本文所公开化合物中的碱性基团可利用下列进行季铵化：甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物；二甲基、二乙基、二丁基、及二戊基硫酸盐；癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物；及苄基及苯乙基溴化物。可用于形成治疗上可接受的酸加成盐的酸的实施例包括无机酸（例如盐酸、氢溴酸、硫酸及磷酸）及有机酸（例如草酸、马来酸、琥珀酸及柠檬酸）。亦可通过使所述化合物与碱金属或碱土金属离子配位来形成盐。因此，本发明包含本文所公开化合物的钠、钾、镁及钙盐等。

[0075] 碱加成盐可通过使羧基与适宜碱（例如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐）或与氨水或一级、二级或三级有机胺在所述化合物的最终分离及纯化期间反应进行制备。药学上可接受的盐的阳离子包括锂、钠、钾、钙、镁及铝，以及无毒四级胺阳离子，例如铵、四甲基铵、四乙基铵、甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、三乙基胺、二乙基胺、乙基胺、三丁基胺、吡啶、N,N- 二甲基苯胺、N- 甲基哌啶、N- 甲基吗啉、二环己基胺、普鲁卡因 (procaine)、二苄基胺、N,N- 二苄基苯乙基胺、1- 二苯羟甲胺及 N,N'- 二苄基亚乙基二胺。其他可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶及哌嗪。

[0076] 尽管本发明化合物可能以粗化学品形式给予，但其亦能以药物制剂形式存在。因此，本文提供药物制剂，其包含一种或多种本文所公开特定化合物或其一种或多种药学上可接受的盐、酯、前药、酰胺或溶剂合物、以及一种或多种药学上可接受的载剂及任选一种或多种其他治疗成分。载剂必须在与制剂其它成分相容且不损害其接受者的意义上是“可接受的”。适宜制剂视所选给予途径而定。可在适宜时且如本领域所了解使用任何熟知技术、载剂及赋形剂；例如，在Remington's Pharmaceutical Sciences中所述。本文所公开的药物组合物可以任一本领域公知的方式制造，例如，借助常规混合、溶解、颗粒化、制糖衣、研磨、乳化、囊封、包裹或压缩工艺。

[0077] 本文所用术语“卤素”表示选自氟、氯、溴或碘的卤素取代基。

[0078] 本文所用术语“C_1-C_6- 烷基”（包括 C_1-C_6- 烷氧基、C_1-C_6- 烷基氨基、二 -C_1-C_6- 烷基氨基、C_1-C_6- 烷基硫基等的烷基部分）表示在烷基链任一位置连接至剩余化合物的具有 1 个至 6 个碳原子的支链及非支链烷基部分。术语“C_1-C_4- 烷基”相应地表示具有 1 个至 4 个碳原子的支链或非支链烷基部分。“C_1-C_4- 烷基”通常是优选的。“C_1-C_6- 烷基”的实施例包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基或己基。除非另有说明，否则定义丙基、丁基、戊基及己基包括所讨论基团的所有可能的异构体形式。因此，举例而言，丙基包括正丙基及异丙基，丁基包括异丁基、仲丁基及叔丁基等。

[0079] 本文所用术语“C_1-C_6- 卤代烷基”（包括 C_1-C_6- 卤代烷氧基、C_1-C_6- 卤代烷基氨基、二 -C_1-C_6- 卤代烷基氨基、C_1-C_6- 卤代烷基硫基等的烷基部分）表示具有 1 个至 6 个碳原子的支链及非支链烷基部分，其中一个或多个氢原子经选自氟、氯或溴的卤素原子替代，优选氟及氯，尤其优选氟。术语“C_1-C_4- 卤代烷基”相应地表示具有 1 个至 4 个碳原子的支链及非支链烷基部分，其中一个或多个氢原子以与上文所说明类似的方式被替代。C_1-C_4- 卤代烷基通常是优选的。优选实施例包括 :CH_2F、CHF_2及 CF_3。

[0080] 本文所用术语“C_2-C_6- 烯基”（包括其他基团的烯基部分）表示在烯基链任一位置连接至剩余化合物且具有至少一个双键的具有 2 个至 6 个碳原子的支链及非支链烯基。术语“C_2-C_4- 烯基”相应地表示具有 2 个至 4 个碳原子的支链及非支链烯基部分。优选的是具有 2 个至 4 个碳原子的烯基部分。实施例包括 :乙烯基或乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基。除非另有说明，否则定义丙烯基、丁烯基、戊烯基及己烯基包括所讨论部分的所有可能的异构形式。因此，举例而言，丙烯基包括 1- 丙烯基及 2- 丙烯基，丁烯基包括 1-、2- 及 3- 丁烯基、1- 甲基 -1- 丙烯基、1- 甲基 -2- 丙烯基等。

[0081] 本文所用术语“C_2-C_6- 炔基”（包括其他基团的炔基部分）表示在炔基链任一位置连接至剩余化合物且具有至少一个叁键的具有 2 个至 6 个碳原子的支链及非支链炔基。术语“C_2-C_4- 炔基”相应地表示具有 2 个至 4 个碳原子的支链及非支链炔基部分。具有 2 至 4 个碳原子的炔基部分是优选的。实施例包括 :乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基。除非另有说明，否则定义丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基包括相应部分的所有可能的异构形式。因此，举例而言，丙炔基包括 1- 丙炔基及 2- 丙炔基，丁炔基包括 1-、2- 及 3- 丁炔基、1- 甲基 -1- 丙炔基、1- 甲基 -2- 丙炔基等。

[0082] 本文所用术语“C_3-C_8- 环烷基”（包括其他基团的环烷基部分）表示环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基及环辛基。优选的是具有 3 个至 6 个碳原子的环状烷基，例如环丙基、环戊基及环己基。

[0083] 本文所用术语“C_3-C_8- 环烯基”（包括其他基团的环烯基部分）表示具有 3 个至 8 个碳原子且含有至少一个、优选一个或两个非共轭双键的碳环基团。实施例为环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基及环己二烯基。

[0084] 本文所用术语“杂环基”（包括其他基团的杂环基部分）表示含有一个、两个或三个选自 O、N 及 S 的杂原子作为环成员的 5- 至 7 元杂环基团及 5- 至 10 元二环杂环基团。杂环基可经碳原子或（若存在）经氮原子连接至分子。本文所用术语“杂环基”涵盖饱和或部分不饱和杂环基以及杂芳基。

[0085] 本文所用术语“饱和或部分不饱和杂环基”（包括其他基团的杂环基部分）表示如上文所定义含有多个双键而未形成芳香族系统的 5- 至 7 元单环杂环基团以及如上文所定义含有多个双键而在所述环中的至少一个中未形成芳香族系统的 5- 至 10 元二环杂环基团。

[0086] 单环饱和或部分不饱和杂环基的实施例包括吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噻唑烷基、二氧杂环戊烷基、哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、二氮杂环庚烷基等。

[0087] 二环饱和或部分不饱和杂环基的实施例包括二氢吡咯嗪基 (dihydropyrrolizine)、吡咯嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、四氢咪唑并吡啶基、四氢吡

唑并吡啶基、苯并吡喃基、苯并二氮䓬基等。

[0088] 本文所用术语“杂芳基”(包括其他基团的杂环基部分)表示如上文所定义含有多个双键以形成芳香族系统的5-至7元单环杂环基团以及如上文所定义含有多个双键以在两个环中均形成芳香族系统的5-至10元二环杂环基团。

[0089] 单环芳香族杂环基的实施例包括呋喃基、噻唑基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基等。

[0090] 二环芳香族杂环基的实施例包括吡咯嗪基、吲哚基、吲嗪基、异吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、吡啶并嘧啶基、蝶啶基、嘧啶并嘧啶基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基等。

[0091] 本文所用术语“稠合的碳环或杂环部分”表示如上文所定义的C_3-C_8-环烷基、C_3-C_8-环烯基、苯及杂环基部分,其中所述部分与其所结合的环状部分共用至少一个键。举例而言,稠合至苯的苯为萘。优选的是与其所稠合的环状部分共用一个键的稠合环状部分。其他优选的稠合部分为苯。

[0092] 本文所用术语“由两个基团连同其所结合的碳原子一起形成的3-至8元环,其中该环可含有1个或2个选自O、N及S的杂原子作为环成员”表示如上文所定义的C_3-C_8-环烷基、C_3-C_8-环烯基及杂环基部分。

[0093] 本文所用术语“由两个基团连同其所结合的氮原子一起形成的环状胺,其中该环可包含另外的选自O、N及S的杂原子作为环成员”表示具有3个至8个、优选5个或6个环成员的环状胺。如此形成的胺的实施例为吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、吡咯、咪唑等。

[0094] 本文所用术语“杂环基-C_1-C_6-烷基”、“C_3-C_8-环烷基-C_1-C_6-烷基”、“苯基-C_1-C_6-烷基”及“萘基-C_1-C_6-烷基”表示如上文所定义具有1个至6个碳原子的烷基部分,其中所述氢原子中的任一者经如上文所定义的环状部分替代。在所述术语中,烷基部分优选具有1个至4个碳原子(C_1-C_4-烷基)。更优选地,烷基部分为甲基或乙基,且最优选为甲基。苯基-C_1-C_6-烷基的优选实施例为苄基或苯乙基。

[0095] 本文所用术语“杂环基-C_2-C_6-烯基”、“C_3-C_8-环烷基-C_2-C_6-烯基”、“苯基-C_2-C_6-烯基”及“萘基-C_2-C_6-烯基”表示如上文所定义具有2个至6个碳原子的烯基部分,其中所述氢原子中的任一者经如上文所定义的环状部分替代。在所述术语中,烯基部分优选具有2个至4个碳原子(C_2-C_4-烯基)。更优选地,烯基部分为乙烯基。苯基-C_2-C_6-烯基的优选实施例为苯乙烯基。

[0096] 下文个别基团及部分W、L^1、L^2、X、L^3、Y、R^1及R^2所给出的特定及优选定义对其自身以及组合有价值。应了解,优选的是式(I)化合物,其中个别基团及部分W、L^1、L^2、X、L^3、Y、R^1及R^2中的一者或多者具有如优选下文所给出的一种含义且其中剩余基团及部分如上文所说明。最优选的是式(I)化合物,其中所有个别基团及部分W、L^1、L^2、X、L^3、Y、R^1及R^2均具有如优选下文所给出的一种含义。

[0097] 优选的是本发明式(I)的吡唑化合物,其中W为羟基羰基及-C(O)-NH-$S(O)_2$-R^a。在基团W中基团R^a优选选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、环丙基、苯基及甲苯基。更特定而言,基团R^a选自甲基、乙基、三氟甲基、环丙基、苯基及甲苯基。

[0098] 本发明更优选的是其中W为羟基羰基的式(I)的化合物。

[0099] 亦优选的是本发明式(I)的吡唑化合物，其中L^1为亚甲基，其未经取代或带有1个或2个如上文所定义的基团。

[0100] 部分L^1所带有的基团（若存在）优选选自C_1-C_4-烷基及C_3-C_6-环烷基或结合至L^1同一碳原子的所述基团中的两者连同该碳原子一起形成3-至6元环。更优选地，所述基团（若存在）选自C_1-C_4-烷基。

[0101] 更优选的是式(I)的吡唑化合物，其中L^1未经取代，尤其其中L^1为未经取代的亚甲基。

[0102] 亦优选的是本发明式(I)的吡唑化合物，其中L^2为亚甲基，其未经取代或带有1个或2个如上文所定义的基团。

[0103] 部分L^2所带有的基团（若存在）优选选自C_1-C_4-烷基及C_3-C_6-环烷基或结合至L^2同一碳原子的所述基团中的两者连同该碳原子一起形成3-至6元环。更优选地，所述基团（若存在）选自C_1-C_4-烷基。

[0104] 更优选的是本发明式(I)的吡唑化合物，其中L^2未经取代，尤其其中L^2为未经取代的亚甲基。

[0105] 亦优选的是本发明式(I)的吡唑化合物，其中X为苯-1,4-亚基或吡啶-2,5-亚基，其未经取代或带有1个、2个或3个如上文所定义的基团。

[0106] 部分X所带有的基团（若存在）优选选自卤素、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-卤代烷基及C_3-C_8-环烷基。更优选地，X所带有的基团为C_1-C_4-烷基、C_1-C_2-卤代烷基或C_3-C_6-环烷基。

[0107] 更优选的是本发明式(I)的吡唑化合物，其中X为苯-1,4-亚基，其未经取代或带有1个、2个或3个如上文所定义的基团。具体而言，X为未经取代的苯-1,4-亚基。

[0108] 亦优选的是本发明式(I)的吡唑化合物，其中L^3选自-CH=CH-、-C≡C-、$-CR^bR^c-O-$、$-CR^bR^c-S(O)_m-$、-CH(OH)-、-C(O)-、-C(O)-NR^d-、-O-、$-NR^d-$、$-NR^d-C(O)-$、$-NR^dC(O)O-$、$-NR^d-C(O)-NR^e-$、$-NR^d-S(O)_n-$、$-S(O)_p-$及$-S(O)_q-NR^d-$，其中m、n、p、q、R^b、R^c、R^d及R^e如上文所定义。

[0109] 更优选的是式(I)的吡唑化合物，其中L^3选自$-CR^bR^c-O-$、$-C(O)-NR^d-$、-O-、$-NR^d-C(O)-$、$-NR^dC(O)O-$、$-NR^dC(O)-NR^e-$、$-NR^d-S(O)_n-$及$-S(O)_q-NR^d-$，其中n、q、及R^b、R^c、R^d及R^e如上文所定义。

[0110] 尤其优选的是本发明式(I)的吡唑化合物，其中L^3为$-C(O)-NR^d-$、$-NR^d-C(O)-$、$-NR^dC(O)O-$或$-S(O)_2-NR^d-$，其中R^d如上文所定义。

[0111] 在上文所提及的部分L^3中，基团R^b、R^c优选为H或C_1-C_6-烷基。更优选地，R^b及R^c为H或C_1-C_4-烷基。具体而言，R^b及R^c为H。

[0112] 在上文所提及的部分L^3中，基团R^d、R^e优选为H或C_1-C_6-烷基。更优选地，R^d及R^e为H或C_1-C_4-烷基。具体而言，R^d及R^e为H。

[0113] 本发明的一个具体实施方案涉及本发明式(I)的吡唑化合物，其中L^3为$-C(O)-NR^d-$，其中R^d如上文所定义。

[0114] 本发明的另一具体实施方案涉及本发明式(I)的吡唑化合物，其中L^3为$-NR^d-C(O)-$，其中R^d如上文所定义。

[0115] 本发明的另一具体实施方案涉及本发明式(I)的吡唑化合物，其中L^3为$-NR^dC(O)O-$，其中R^d如上文所定义。

[0116] 本发明的另一具体实施方案涉及本发明式(I)的吡唑化合物，其中L^3为$-S(O)_2-NR^d-$，其中R^d如上文所定义。

[0117] 亦优选的是本发明式(I)的吡唑化合物，其中Y选自苯基、苯基$-C_1-C_6-$烷基、苯基$-C_2-C_6-$烯基、萘基、萘基$-C_1-C_6-$烷基、萘基$-C_2-C_6-$烯基，其中

[0118] 上述基团Y中的苯基或萘基部分未经取代或带有至少一个如上文所定义的取代基，和/或

[0119] 其中上述基团Y中的苯基或萘基部分可带有稠合的碳环或杂环部分，其中该稠合的碳环或杂环部分未经取代或带有至少一个选自羟基、卤素、氰基、硝基、C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_1-C_6-烷基氨基、二$-C_1-C_6-$烷基氨基、C_1-C_6-烷基磺酰基、苯基及5-或6元杂芳基的取代基，和/或

[0120] 其中两个结合至该稠合的碳环或杂环部分中同一碳原子的基团可连同该碳原子一起形成羰基。

[0121] 更优选的是本发明式(I)的吡唑化合物，其中Y选自苯基、苄基、苯乙基、苯乙烯基、萘基、萘基甲基、萘基乙基、萘基乙烯基，其中

[0122] 上述基团Y中的苯基及萘基部分未经取代或带有至少一个选自如上文所定义的取代基。

[0123] 尤其优选的是本发明式(I)的吡唑化合物，其中Y选自苯基及萘基，其中上述基团Y中的苯基及萘基部分未经取代或带有至少一个如上文所定义的取代基。

[0124] 部分Y带有的基团(若存在)优选选自羟基、卤素、氰基、硝基、C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_1-C_6-烷基氨基、二$-C_1-C_6-$烷基氨基、C_1-C_6-烷基磺酰基、苯基及5-或6元杂环基。

[0125] 更优选地，部分Y带有的基团(若存在)选自卤素、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_2-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、C_1-C_4-烷基氨基及二$-C_1-C_4-$烷基氨基。

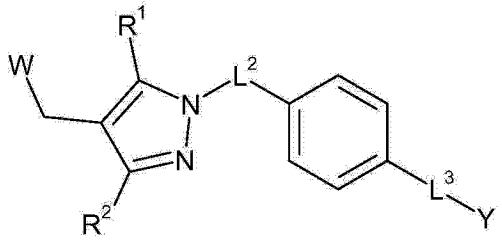
[0126] 亦优选的是本发明式(I)的吡唑化合物，其中R^1及R^2彼此独立地选自C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷基、苯基及萘基。

[0127] 更优选的是本发明式(I)的吡唑化合物，其中R^1及R^2彼此独立地选自C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基及苯基。

[0128] 尤其优选的是本发明式(I)的吡唑化合物，其中基团R^1及R^2中的至少一个为C_1-C_4-烷基。更具体而言，基团R^1及R^2中的至少一个为甲基。

[0129] 本发明的一个具体实施方案涉及式(I)的吡唑化合物，其中L^1表示亚甲基，X为1,4-亚苯基，且L^2、L^3、W、Y、R^1、R^2具有上文所指出含义中的一者(式(I.A)的吡唑化合物)。

[0130]

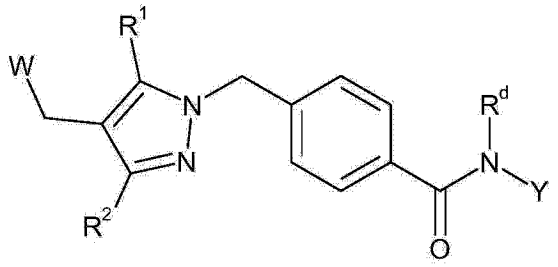


(I.A)

[0131] 本发明的一个具体实施方案涉及式(I)的吡唑化合物，其中L^1及L^2为未经取代的亚甲基，X为1,4-亚苯基，且L^3为$-C(O)-NR^d-$，其中R^d为H或C_1-C_6-烷基，且W、Y、R^1、R^2具

有上文所指出含义中的一者（式（I.A1）的吡唑化合物）。

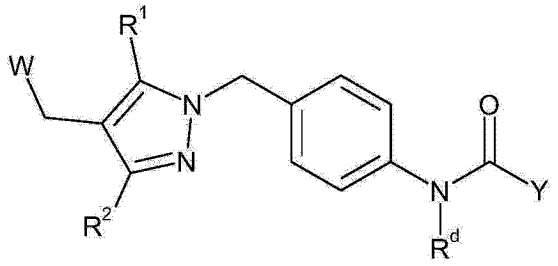
[0132]



(I.A1)

[0133] 本发明的另一具体实施方案涉及式（I）的吡唑化合物，其中 L^1 及 L^2 为未经取代的亚甲基，X 为 1,4- 亚苯基，L^3 为 $-NR^d-C(O)-$，其中 R^d 为 H 或 C_1-C_6- 烷基，且 W、Y、R^1 及 R^2 具有上文所指出含义中的一者（式（I.A2）的吡唑化合物）。

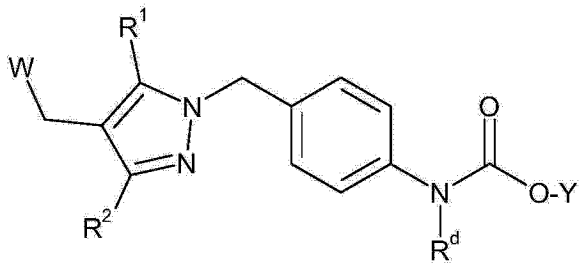
[0134]



(I.A2)

[0135] 本发明的另一具体实施方案涉及式（I）的吡唑化合物，其中 L^1 及 L^2 为未经取代的亚甲基，X 为 1,4- 亚苯基，L^3 为 $-NR^d-C(O)O-$，其中 R^d 为 H 或 C_1-C_6- 烷基，且 W、Y、R^1 及 R^2 具有上文所指出含义中的一者（式（I.A3）的吡唑化合物）。

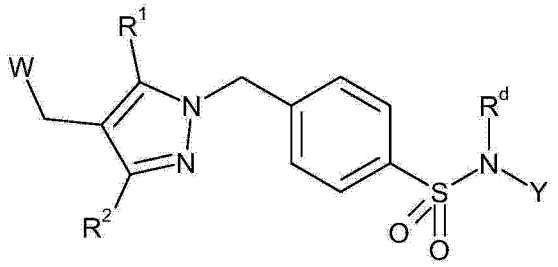
[0136]



(I.A3)

[0137] 本发明的另一具体实施方案涉及式（I）的吡唑化合物，其中 L^1 及 L^2 为未经取代的亚甲基，X 为 1,4- 亚苯基，L^3 为 $-S(O)_2-NR^d-$，其中 R^d 为 H 或 C_1-C_6- 烷基，且 W、Y、R^1 及 R^2 具有上文所指出含义中的一者（式（I.A4）的吡唑化合物）。

[0138]



(I.A4)

[0139] 优选的是式（I.A1）、（I.A2）、（I.A3）或（I.A4）的吡唑化合物，其中 Y 选自苯基及萘基，其中上述基团 Y 中的苯基及萘基部分未经取代或带有至少一个如上文所定义的取代

基。

[0140] 亦优选的是式 (I.A1)、(I.A2)、(I.A3) 或 (I.A4) 的吡唑化合物，其中 W 为羟基羰基。

[0141] 亦优选的是式 (I.A1)、(I.A2)、(I.A3) 或 (I.A4) 的吡唑化合物，其中 R^1 及 R^2 彼此独立地选自 C_1-C_4- 烷基、C_3-C_6- 环烷基及苯基。

[0142] 亦优选的是式 (I.A1)、(I.A2)、(I.A3) 或 (I.A4) 的吡唑化合物，其中基团 R^1 及 R^2 中的至少一个为 C_1-C_4- 烷基。

[0143] 尤其优选的是式 (I.A1)、(I.A2)、(I.A3) 或 (I.A4) 的吡唑化合物，其中 Y 选自苯基及萘基，其中上述基团 Y 中的苯基及萘基部分未经取代或带有至少一个如上文所定义的取代基，W 为羟基羰基，R^1 及 R^2 彼此独立地选自 C_1-C_4- 烷基、C_3-C_6- 环烷基及苯基，且其中基团 R^1 及 R^2 中的至少一个为 C_1-C_4- 烷基。

[0144] 本发明的又一实施方案涉及式 (I) 化合物，其中式 (I) 化合物以单独光学异构体、各对映异构体混合物或外消旋体形式存在，优选以对映异构体纯化合物形式存在。

[0145] 本发明的又一实施方案涉及式 (I) 化合物，其中式 (I) 化合物以其与药理上可接受的酸的酸加成盐及任选以溶剂合物和 / 或水合物形式存在。

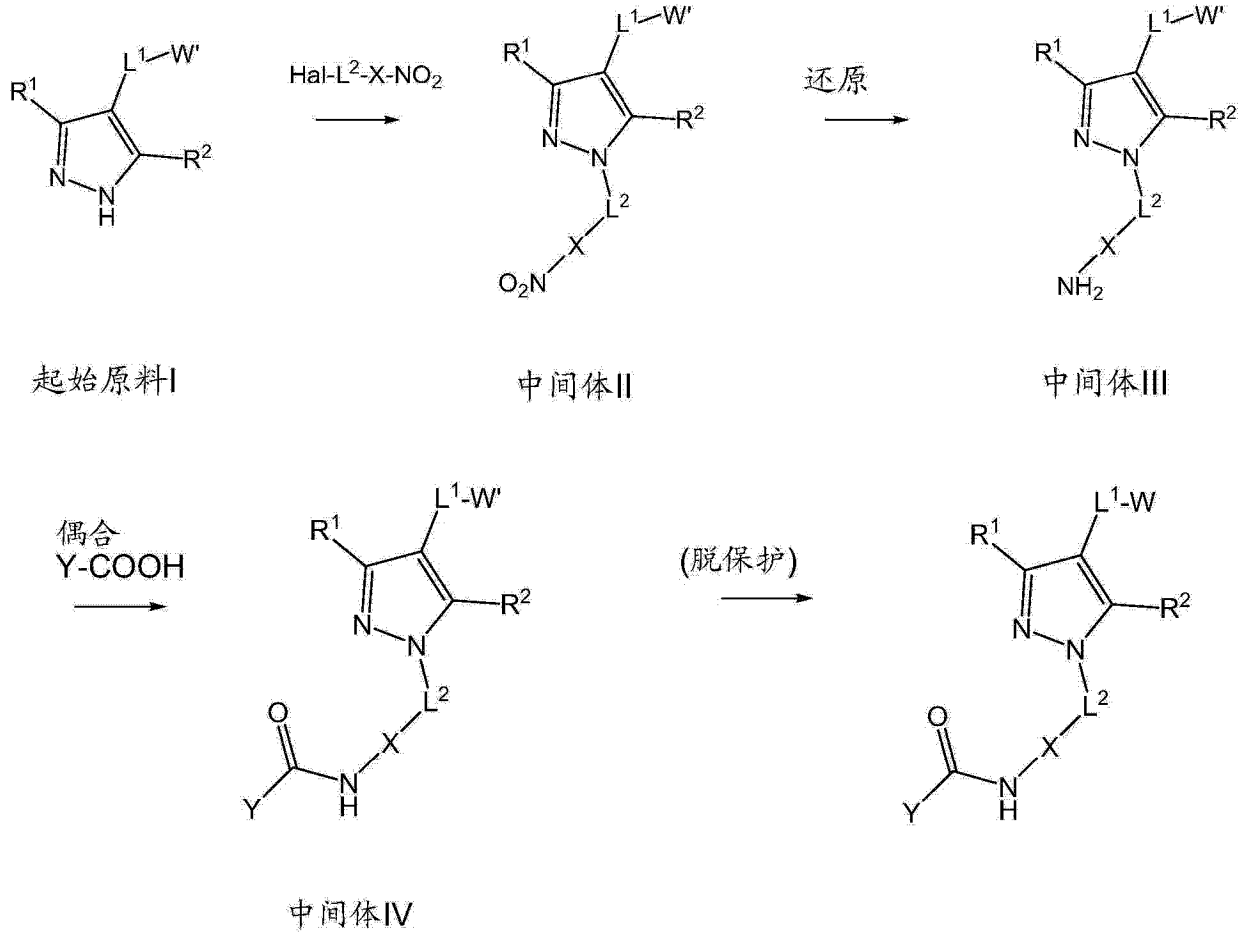
[0146] 制备

[0147] 本发明化合物可使用本领域技术人员公知且有机合成文献中所述的合成方法来获得。优选地，所述化合物以类似于下文更充分阐释 (具体而言如实验部分中所述) 的制备方法来获得。

[0148] 其中 L^3 为 $-NR^d-C(O)-$ 的本发明化合物可根据反应方程式 1 进行制备，

[0149] 反应方程式 1

[0150]



[0151] 根据反应方程式 1，本发明化合物可使用经取代基 R^1、R^2 且经 L^1-W' 取代的 (1H- 吡唑 -4- 基）衍生物作为起始材料进行制备，其中 W' 为 W 的适宜的受保护衍生物。在一些情形下，所述化合物可自商业供应商获得或可根据文献操作（例如 WO2007/141267）制得。适宜保护基团可选自 T.W.Greene，Protective Groups in Organic Synthesis，Wiley，第 3 版，1999。W 为羟基羰基时，优选保护基团为甲基、乙基、叔丁基。中间体 II 可通过在碱存在下利用硝基取代的卤化物（例如 4- 硝基苄基卤化物，更特定而言 4- 硝基苄基溴）对起始材料 I 实施烷基化来获得。适宜碱为无机碱，例如碳酸盐，尤其碳酸钾。该反应优选在有机溶剂（例如二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷或溶剂混合物）中实施。该反应通常在 1 至 48 小时内发生。优选反应温度介于 0℃与反应混合物沸点之间。当 R^1 与 R^2 不同时，烷基化反应可产生区域异构体混合物。单独异构体可通过本领域技术人员公知的方法（例如使用适宜溶剂或溶剂混合物以适宜的溶剂梯度实施硅胶色谱或制备型反相色谱、或自适宜溶剂或溶剂混合物研磨或结晶）加以分离。

[0152] 胺中间体 III 可自中间体 II 通过使硝基还原（例如通过在催化剂（例如钯炭）存在下实施氢解）来制备。该反应优选在惰性有机溶剂（例如甲醇、乙醇、乙酸、乙酸乙酯或溶剂混合物）中实施。该反应通常在 1 至 48 小时内发生。优选反应温度介于 0℃与 50℃之间。优选反应压力介于大气压力与 100 巴之间。亦可根据 J.March，Advanced Organic Chemistry，Wiley，第 4 版，1992，第 1216 页至第 1217 页中所述的替代方法来实施中间体 II 中硝基的还原。

[0153] 酰胺中间体 IV 可自胺中间体 III 通过与羧酸 Y-COOH 在偶联试剂（例如 2-(1H- 苯

并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TBTU)) 及碱 (例如二异丙基乙基胺) 存在下偶联来制备。该反应优选在惰性有机溶剂 (例如二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氯甲烷或溶剂混合物) 中实施。该反应通常在 1 至 48 小时内发生。优选反应温度介于 0℃与 30℃之间。亦可根据 J.March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 第 4 版, 1992, 第 419 页至第 421 页中所述的替代方法使羧酸偶联至中间体 III 的氨基。或者, 可使用相应酰氯 Y-CO-Cl 或酸酐 Y-CO-O-CO-Y 代替羧酸 Y-COOH 及偶联试剂。

[0154] 具有氨基甲酸酯键代替酰胺键的式 (I) 化合物可自中间体 III 通过与氯甲酸酯 Y-O-CO-Cl 在碱 (例如二异丙基乙基胺) 存在下反应来制备。该反应优选在惰性有机溶剂 (例如四氢呋喃、二氯甲烷或溶剂混合物) 中实施。该反应通常在 1 至 48 小时内发生。优选反应温度介于 0℃与 30℃之间。

[0155] 具有脲键代替酰胺键的式 (I) 化合物可自中间体 III 通过与异氰酸酯 Y-N = C = O 反应来制备。该反应优选在惰性有机溶剂 (例如四氢呋喃、二氯甲烷或溶剂混合物) 中实施。该反应通常在 1 至 48 小时内发生。优选反应温度介于 0℃与 30℃之间。

[0156] 具有磺酰胺键代替酰胺键的式 (I) 化合物可自中间体 III 通过与磺酰氯 Y-SO_2Cl 在碱 (例如二异丙基乙基胺或三乙胺) 存在下反应来制备。该反应优选在惰性有机溶剂 (例如四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基甲酰胺或溶剂混合物) 中实施。该反应通常在 1 至 48 小时内发生。优选反应温度介于 0℃与 30℃之间。

[0157] 具有氨基亚甲基键代替酰胺键的式 (I) 化合物可自中间体 III 通过与醛 Y-CHO 在还原剂 (例如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠) 存在下反应来制备。该反应优选在惰性有机溶剂 (例如四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基甲酰胺或溶剂混合物) 中实施。该反应通常在 1 至 48 小时内发生。优选反应温度介于 0℃与 30℃之间。还原胺化亦可根据 J.March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 第 4 版, 1992, 第 898 页至第 900 页中所述的替代方法来实施。

[0158] 式 (I) 化合物可自中间体 IV 通过去除保护基团来获得。在羟基羰基受 CH_3 或 C_2H_5 保护的情形下, 此转化可在水性条件下在无机碱 (例如 NaOH 或 LiOH) 存在下实施。该反应优选在水或水与 CH_3OH、C_2H_5OH、四氢呋喃或二噁烷的混合物中实施。该反应通常在 1 至 48 小时内发生。优选反应温度介于 0℃与反应混合物沸点之间。保护基团的脱除亦可根据 J.March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 第 4 版, 1992, 第 378 页至第 383 页中或 T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 第 3 版, 1999 中所述的替代方法来实施。

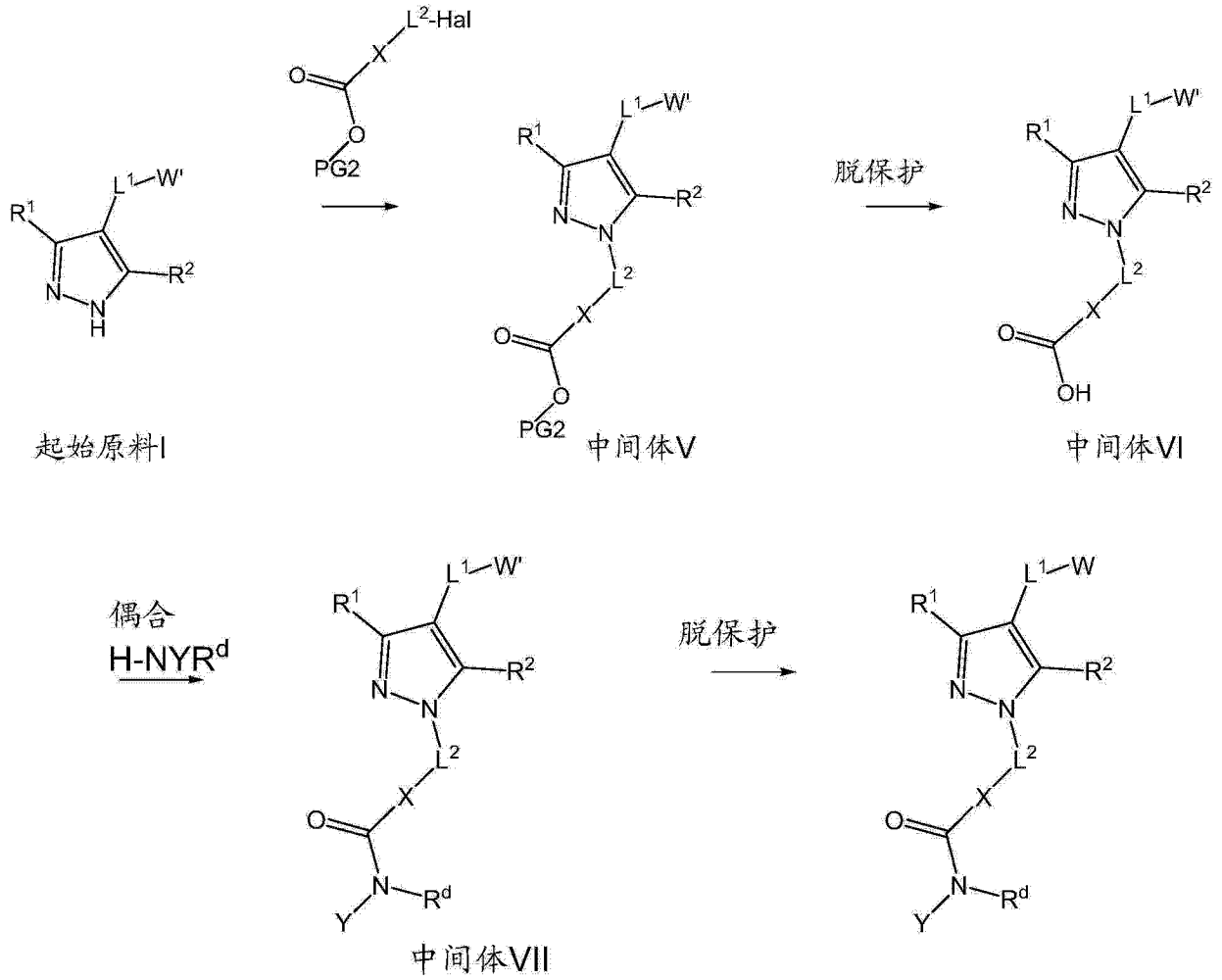
[0159] 具有 (1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸衍生物部分的式 (I) 化合物可根据反应方程式 1 中所描述的途径自相应 (1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸衍生物开始制备。

[0160] 具有 (1H- 吡唑 -4- 基)- 丙酸衍生物部分的式 (I) 化合物可根据反应方程式 1 中所描述的途径自相应 (1H- 吡唑 -4- 基)- 丙酸衍生物开始制备。

[0161] 其中 L^3 为 -C(O)NR^d- 的本发明化合物 (I) 可根据反应方程式 2 进行制备。

[0162] 反应方程式 2

[0163]



[0164] 其中 L^3为 -C(O)NR^d- 的本发明化合物 (I) 可使用经 R^1、R^2及部分 -L^1-W' 取代的 1H- 吡唑 -4- 基衍生物作为起始材料进行制备，其中 W' 为 W 的受保护形式。

[0165] 中间体 V 可通过在碱存在下利用适宜卤化物（例如 4- 溴甲基 - 苯甲酸烷基酯）对起始材料 I 实施烷基化来获得。适宜碱系无机碱，例如碳酸盐，尤其碳酸钾。该反应优选在有机溶剂（例如二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷或溶剂混合物）中实施。该反应通常在 1 至 48 小时内发生。优选反应温度介于 0℃与反应混合物沸点之间。当 R^1与 R^2不同时，烷基化反应可产生区域异构体混合物。单独异构体可通过本领域技术人员公知的方法（例如使用适宜溶剂或溶剂混合物以适宜的溶剂梯度实施硅胶色谱或制备型反相色谱、或自适宜溶剂或溶剂混合物研磨或结晶）加以分离。

[0166] 根据 T.W.Greene，Protective Groups in Organic Synthesis，Wiley，第 3 版，1999，用于反应方程式 2 中 W' 及 PG2 的保护基团应“垂直 (orthogonal)”，这意味着一个保护基团可在另一个仍完整的情况下去除（反之亦然）。

[0167] 中间体 VI 可自中间体 V 通过选择性去除保护基团 PG2 来偶联制备。在 PG2 = Me 或 Et 的情形下，此转化可在水性条件下在无机碱（例如 NaOH 或 LiOH）存在下实施。该反应优选在水或水与 MeOH、EtOH、四氢呋喃或二噁烷的混合物中实施。该反应通常在 1 至 48 小时内发生。优选反应温度介于 0℃与反应混合物沸点之间。在 PG2 = 叔丁基的情形下，脱保护可在酸性条件下实施，例如使用三氟乙酸。该反应可在纯三氟乙酸中或在惰性溶剂（例如二氯甲烷）中实施。该反应通常在 1 至 48 小时内发生。优选反应温度介于 0℃与 30℃之

间。保护基团PG2的脱除亦可根据J.March,Advanced Organic Chemistry,Wiley,第4版,1992,第378页至第383页中或T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,Wiley,第3版,1999中所述的替代方法实施。

[0168] 酰胺中间体VII可自羧酸中间体VI通过与胺H-NYR^{d}在偶联试剂(例如TBTU)及碱(例如二异丙基乙基胺)存在下偶联来制备。该反应优选在惰性有机溶剂(例如二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氯甲烷或溶剂混合物)中实施。该反应通常在1至48小时内发生。优选反应温度介于0℃与30℃之间。胺与羧酸的偶联亦可根据J.March,Advanced Organic Chemistry,Wiley,第4版,1992,第419页至第421页中所述的替代方法来实施。

[0169] 本发明化合物可自中间体VII通过去除保护基团W来获得。保护基团W的脱除亦可根据J.March,Advanced Organic Chemistry,Wiley,第4版,1992,第378页至第383页中或T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,Wiley,第3版,1999中所述的替代方法来实施。

[0170] 适应症

[0171] 本发明式(I)化合物尤其可用于制造用于预防和/或治疗涉及CRTH2-受体活性的疾病的药物。

[0172] 本发明的一个实施方案涉及制造用于预防和/或治疗多种炎性、传染性及免疫调节性病症、呼吸或胃肠疾病或病状、关节炎性疾病及鼻咽、眼睛及皮肤的过敏性疾病的药物。所述病症、疾病及病状包括哮喘及过敏性疾病、嗜酸性粒细胞疾病、慢性阻塞性肺病、由病原性微生物引起的感染(就定义而言其包括病毒)、以及自身免疫性疾病(例如类风湿性关节炎及动脉粥样硬化)。

[0173] 优选的是制造用于预防和/或治疗炎性或过敏性疾病及病况的药物,所述炎性或过敏性疾病及病况包括过敏性或非过敏性鼻炎或鼻窦炎、慢性鼻窦炎或鼻炎、鼻息肉、慢性鼻及鼻窦炎、急性鼻及鼻窦炎、哮喘、儿童哮喘、过敏性支气管炎、肺泡炎、农民病(Farmer's disease)、高反应性气道、过敏性结膜炎、由感染(例如由细菌或病毒或蠕虫或真菌或原生动物或其他病原体)引起的支气管炎或肺炎、支气管扩张症、成人呼吸窘迫综合征、支气管及肺水肿、由不同原因(例如误吸、吸入有毒气体、蒸气)引起的支气管炎或肺炎或间质性肺炎、由心脏衰弱、X-射线、辐射、化学疗法引起的支气管炎或肺炎或间质性肺炎、与胶原性疾病(例如红斑狼疮、全身性硬皮病、肺纤维化、特发性肺纤维化(IPF))相关的支气管炎或肺炎或间质性肺炎、不同起因(包括石棉沉着病、硅肺、m.Boeck症或肉样瘤病、肉芽肿病、囊性纤维化或黏液黏稠病或α1-抗胰蛋白酶缺乏)引起的间质性肺病或间质性肺炎、嗜酸性粒细胞蜂窝织炎(例如,韦尔斯氏综合征(Well's syndrome))、嗜酸性粒细胞肺炎(例如,吕弗勒氏综合征(Loeffler's syndrome)、慢性嗜酸性粒细胞肺炎)、嗜酸性粒细胞筋膜炎(例如,舒尔曼氏综合征(Shulman's syndrome))、迟发型过敏症、非过敏性哮喘;运动引起的支气管收缩;慢性阻塞性肺病(COPD)、急性支气管炎、慢性支气管炎、咳嗽、肺气肿;全身性过敏反应或超敏性反应、药物过敏(例如,对青霉素、头孢菌素过敏)、因摄入受污染色氨酸引起的嗜酸性细胞增多性肌痛综合征、由昆虫叮咬引起的过敏症;自身免疫性疾病,例如类风湿性关节炎、银屑病关节炎、多发性硬化、全身性红斑狼疮、重症肌无力、免疫性血小板减少症(成人ITP、新生儿血小板减少症、儿童ITP)、免疫性溶血性贫血(自身免疫型及药物诱导型)、埃文斯综合征(Evans syndrome)(血小板及红细胞免疫性血球减

少）、新生儿Rh病、古德帕斯丘氏综合征(Goodpasture's syndrome)（抗GBM疾病）、腹腔自身免疫性心肌病青少年型糖尿病；肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、贝切特病(Behcet's disease)；移植物排斥（例如，在移植中），包括同种异体移植物排斥或移植物抗宿主疾病；炎性肠病，例如克罗恩氏病(Crohn's disease)及溃疡性结肠炎；脊椎关节病；硬皮病；银屑病（包括T-细胞介导的银屑病）及炎性皮肤病（例如皮炎、湿疹、特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、荨麻疹）；血管炎（例如，坏死性、皮肤性及过敏性血管炎）；结节性红斑；嗜酸性粒细胞肌炎、嗜酸性粒细胞筋膜炎、伴随皮肤或器官白细胞渗入的癌症。

[0174] 治疗方法

[0175] 因此，本发明式(I)化合物可用于预防和/或治疗多种炎性、传染性及免疫调节性病症及疾病。所述病症及疾病包括（但不限于）哮喘及过敏性疾病、慢性阻塞性肺病、由病原性微生物（就定义而言其包括病毒）引起的感染、自身免疫性疾病（例如类风湿性关节炎及动脉粥样硬化）。

[0176] 举例而言，可给予抑制哺乳动物CRTH2受体（例如，人CRTH2受体）的一种或多种功能的即溶式(I)化合物以抑制（即，减少或阻止）炎症及支气管收缩。由此抑制一种或多种炎性过程，例如白细胞迁出、黏附、趋化、胞吐（例如，酶、生长因子、组胺、细胞毒性蛋白的胞吐）、炎性介质释放、CRTH2表达细胞的存活或增殖。举例而言，可根据本发明方法抑制炎性部位（例如，在哮喘或过敏性鼻炎中）Th2细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞及嗜酸性粒细胞的活化或募集。

[0177] 具体而言，在上述分析中使用适当CRTH2激动剂使得下列实施例的化合物具有阻断表达CRTH2受体的细胞活化及迁移的活性。

[0178] 可利用CRTH2受体功能抑制剂治疗的人疾病或病况包括（但不限于）炎性或过敏性疾病及病况，包括过敏性或非过敏性鼻炎或鼻窦炎、慢性鼻窦炎或鼻炎、鼻息肉、慢性鼻及鼻窦炎、急性鼻及鼻窦炎、哮喘、儿童哮喘、过敏性支气管炎、肺泡炎、农民病(Farmer's disease)、高反应性气道、过敏性结膜炎、由感染（例如由细菌或病毒或蠕虫或真菌或原生动物或其他病原体）引起的支气管炎或肺炎、支气管扩张症、成人呼吸窘迫综合征、支气管及肺水肿、由不同原因（例如误吸、吸入有毒气体、蒸气）引起的支气管炎或肺炎或间质性肺炎、由心脏衰弱、X-射线、辐射、化学疗法引起的支气管炎或肺炎或间质性肺炎、与胶原性疾病（例如红斑狼疮、全身性硬皮病、肺纤维化、特发性肺纤维化(IPF)）相关的支气管炎或肺炎或间质性肺炎、不同起因（包括石棉沉着病、硅肺、m.Boeck症或肉样瘤病、肉芽肿病、囊性纤维化或黏液黏稠病或α1-抗胰蛋白酶缺乏）引起的间质性肺病或间质性肺炎、嗜酸性粒细胞蜂窝织炎（例如，韦尔斯氏综合征(Well's syndrome)）、嗜酸性粒细胞肺炎（例如，吕弗勒氏综合征(Loeffler's syndrome)、慢性嗜酸性粒细胞肺炎）、嗜酸性粒细胞筋膜炎（例如，舒尔曼氏综合征(Shulman's syndrome)）、迟发型过敏症、非过敏性哮喘；运动引起的支气管收缩；慢性阻塞性肺病(COPD)、急性支气管炎、慢性支气管炎、咳嗽、肺气肿；全身性过敏反应或超敏性反应、药物过敏（例如，对青霉素、头孢菌素过敏）、因摄入受污染色氨酸引起的嗜酸性细胞增多性肌痛综合征、由昆虫叮咬引起的过敏症；自身免疫性疾病，例如类风湿性关节炎、银屑病关节炎、多发性硬化、全身性红斑狼疮、重症肌无力、免疫性血小板减少症（成人ITP、新生儿血小板减少症、儿童ITP）、免疫性溶血性贫血（自身免疫型及药物诱导型）、埃文斯综合征(Evans syndrome)（血小板及红细胞免疫性血球减

少）、新生儿Rh病、古德帕斯丘氏综合征(Goodpasture's syndrome)（抗GBM疾病）、腹腔自身免疫性心肌病青少年型糖尿病；肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、贝切特病(Behcet's disease)；移植物排斥（例如，在移植中），包括同种异体移植物排斥或移植物抗宿主疾病；炎性肠病，例如克罗恩氏病(Crohn's disease)及溃疡性结肠炎；脊椎关节病；硬皮病；银屑病（包括T-细胞介导的银屑病）及炎性皮肤病（例如皮炎、湿疹、特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、荨麻疹）；血管炎（例如，坏死性、皮肤性及过敏性血管炎）；结节性红斑；嗜酸性粒细胞肌炎、嗜酸性粒细胞筋膜炎、伴随皮肤或器官白细胞渗入的癌症。

[0179] 组合

[0180] 本发明式(I)化合物可单独或与其他式(I)化合物组合使用。式(I)化合物亦可任选与其他药理学活性物质组合。

[0181] 可用于含有本发明式(I)化合物的药物组合物的所述药理学活性物质可选自（但不限于）由下列组成的类别：β2-肾上腺素受体-激动剂（短效及长效β模拟物）、抗胆碱能药（短效及长效）、抗炎类固醇（口服及局部用皮质类固醇）、经解离的糖皮质激素模拟物、PDE3抑制剂、PDE4抑制剂、PDE7抑制剂、LTD4拮抗剂、EGFR抑制剂、PAF拮抗剂、Lipoxin A4衍生物、FPRL1调节剂、LTB4-受体(BLT1、BLT2)拮抗剂、组胺-受体拮抗剂、PI3-激酶抑制剂、非受体酪氨酸激酶（例如LYN、LCK、SYK、ZAP-70、FYN、BTK或ITK）的抑制剂、MAP激酶（例如p38、ERK1、ERK2、JNK1、JNK2、JNK3或SAP）的抑制剂、NF-κB信号转导途径的抑制剂（例如IKK2激酶抑制剂）、iNOS抑制剂、MRP4抑制剂、白三烯生物合成抑制剂（例如5-脂氧合酶(5-LO)抑制剂、cPLA2抑制剂、白三烯A4水解酶抑制剂或FLAP抑制剂）、非甾体抗炎药(NSAID)、DP1-受体调节剂、血栓素受体拮抗剂、CCR1拮抗剂、CCR2拮抗剂、CCR3拮抗剂、CCR4拮抗剂、CCR5拮抗剂、CCR6拮抗剂、CCR7拮抗剂、CCR8拮抗剂、CCR9拮抗剂、CCR10拮抗剂、CXCR1拮抗剂、CXCR2拮抗剂、CXCR3拮抗剂、CXCR4拮抗剂、CXCR5拮抗剂、CXCR6拮抗剂、CX3CR1拮抗剂、神经激肽(NK1、NK2)拮抗剂、鞘胺醇1-磷酸盐受体调节剂、鞘胺醇1-磷酸盐-裂解酶抑制剂、腺苷受体调节剂（例如A2a-激动剂）、嘌呤能受体的调节剂（例如P2X7抑制剂）、组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)活化剂、缓激肽(BK1、BK2)拮抗剂、TACE抑制剂、PPARγ调节剂、Rho-激酶抑制剂、白介素1-β转化酶(ICE)抑制剂、Toll样受体(TLR)调节剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、VLA-4拮抗剂、ICAM-1抑制剂、SHIP激动剂、GABAa受体拮抗剂、ENaC-抑制剂、黑皮质素受体(MC1R、MC2R、MC3R、MC4R、MC5R)调节剂、CGRP拮抗剂、内皮缩血管肽拮抗剂、粘液调节剂、免疫治疗剂、呼吸道消肿化合物、止咳化合物、CB2激动剂、类视黄醇、免疫抑制剂、肥大细胞稳定剂、甲基黄嘌呤、阿片样受体激动剂、轻泻剂、止泡剂、镇痉剂、5-HT4激动剂，以及两种或三种活性物质的组合。

[0182] 优选的是两种或三种活性物质的组合，即：本发明CRTH2拮抗剂与下列的组合：β模拟物、抗胆碱能药、皮质类固醇、PDE4抑制剂、LTD4拮抗剂、EGFR抑制剂、CCR3拮抗剂、CCR5拮抗剂、CCR9拮抗剂、5-LO抑制剂、组胺受体拮抗剂、SYK抑制剂及磺胺类，或即：

[0183] •CRTH2拮抗剂与β模拟物及皮质类固醇、PDE4抑制剂、CCR3拮抗剂或LTD4拮抗剂的组合，

[0184] •CRTH2拮抗剂与抗胆碱能药及β模拟物、皮质类固醇、PDE4抑制剂、CCR3拮抗剂或LTD4拮抗剂的组合，

[0185] •CRTH2拮抗剂与皮质类固醇及PDE4抑制剂、CCR3拮抗剂或LTD4拮抗剂的组合，

[0186] • CRTH2 拮抗剂与 PDE4 抑制剂及 CCR3 拮抗剂或 LTD4 拮抗剂的组合。

[0187] 视个别化合物而定，式 (I) 的 CRTH2 拮抗剂可以以选自互变异构体、光学异构体、对映异构体、外消旋体、非对映异构体、药理上可接受的酸加成盐、溶剂合物或水合物的形式（只要所述形式存在）包含于本发明药物组合物中。本发明药物组合物优选包含一种或多种、优选一种呈基本上纯对映异构体形式的化合物 1。

[0188] 在本发明药物组合物中，可存在一种以上式 (I) 的 CRTH2 拮抗剂及一种以上其他药理学活性化合物。

[0189] 医药形式

[0190] 用于给予式 (I) 化合物的适宜制剂包括（例如）片剂、胶囊、栓剂、溶液及粉末等。药学活性化合物的含量以总组成计应介于 0.05 重量％至 90 重量％之间，优选 0.1 重量％至 50 重量％。

[0191] 可通过将活性物质与已知赋形剂混合来获得适宜片剂，所述赋形剂为（例如）惰性稀释剂，例如碳酸钙、磷酸钙或乳糖；崩解剂，例如玉米淀粉或海藻酸；黏合剂，例如淀粉或明胶；润滑剂，例如硬脂酸镁或滑石，和 / 或延迟释放试剂，例如羧甲基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素或聚乙酸乙烯酯。片剂亦可包含一些层。

[0192] 因此，可通过用通常用于片剂包衣的物质（例如可力酮 (collidone) 或虫胶、阿拉伯树胶、滑石、二氧化钛或糖）将以类似于片剂的方式制备的核芯包衣来制备包衣片剂。为达成延时释放或防止不相容性，该核芯亦可由多层组成。同样，片剂包衣可由多层组成以达成延迟释放，可使用上文所述用于片剂的赋形剂。

[0193] 含有本发明活性物质或其组合的糖浆或酏剂可另外含有甜味剂（例如糖精、甜精、甘油或糖）及增味剂（例如调味剂，例如香草醛或柑橘萃取物）。其亦可包含助悬剂或增稠剂（例如羧甲基纤维素钠），湿润剂（例如，举例而言脂肪醇与环氧乙烷的缩合产物）或防腐剂（例如对羟基苯甲酸酯）。

[0194] 溶液系以常规方式制备，例如添加等渗剂、防腐剂（例如对 - 羟基苯甲酸酯）或稳定剂（例如乙二胺四乙酸的碱金属盐），任选使用乳化剂和 / 或分散剂，同时（举例而言）若将水用作稀释剂，则可任选将有机溶剂用作增溶剂或助溶剂，并可将溶液转移至注射小瓶或安瓿或输注瓶中。

[0195] 含有一种或多种活性物质或活性物质组合的胶囊可通过（例如）将活性物质与惰性载剂（例如乳糖或山梨醇）混合并将其装入明胶胶囊中来制备。

[0196] 适宜栓剂可通过（例如）将其与出于此目的提供的载剂（例如中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物）混合来制备。

[0197] 可用的赋形剂包括（但不限于）水；药学上可接受的有机溶剂，例如石蜡（例如石油馏份）、植物油（例如花生油或芝麻油）、单官能或多官能醇（例如乙醇或甘油）；载剂，例如（举例而言）天然矿物粉末（例如高岭土、黏土、滑石、白垩）、合成矿物粉末（例如高分散硅酸及硅酸盐）、糖类（例如蔗糖、乳糖及葡萄糖）、乳化剂（例如木脂素、亚硫酸盐废液、甲基纤维素、淀粉及聚乙烯基吡咯烷酮）及润滑剂（例如硬脂酸镁、滑石、硬脂酸及月桂基硫酸钠）。

[0198] 对于口服用途而言，片剂中除所说明的载剂外，当然亦可含有例如柠檬酸钠、碳酸钙及磷酸二钙等添加剂，以及例如淀粉（优选为马铃薯淀粉）、明胶等等各种添加物质。例

如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠及滑石等润滑剂亦可用于制造片剂。在水性悬浮液的情形下，除上述赋形剂外，所述活性物质亦可与各种增味剂或着色剂组合。

[0199] 式 (I) 化合物亦可呈适用于吸入的制剂或药物制剂形式给予。可吸入制剂包括可吸入粉末、含推进剂的计量式剂量气雾剂或不含推进剂的可吸入溶液。在本发明范围内，术语不含推进剂的可吸入溶液亦包括浓缩物或即用型无菌可吸入溶液。可用于本发明范围内的制剂更详细地阐述于说明书的下一部分中。

[0200] 本发明可用的可吸入粉末可含有 (I) 本身或其与适宜生理学上可接受的赋形剂的混合物。

[0201] 若活性物质 (I) 系以与生理学上可接受的赋形剂的混合物形式存在，则可使用下列生理学上可接受的赋形剂制备本发明所述可吸入粉末：单糖（例如葡萄糖或阿拉伯糖）、二糖（例如乳糖、蔗糖、麦芽糖）、寡糖及多糖（例如右旋糖酐）、多元醇（例如山梨醇、甘露醇、木糖醇）、盐（例如氯化钠、碳酸钙）或所述赋形剂的混合物。优选地，使用单糖或二糖，而尤其优选使用乳糖或葡萄糖，但其形式特别是（但不限于）水合物形式。出于本发明的目的，乳糖是尤其优选的赋形剂，而乳糖一水合物尤其是最优选的。

[0202] 在本发明的可吸入粉末的范围内，赋形剂的最大平均粒径高达 250 μm，优选介于 10 μm 与 150 μm 之间，最优选介于 15 μm 与 80 μm 之间。向上文所提及的赋形剂中添加平均粒径为 1 μm 至 9 μm 的较细赋形剂部分有时似乎是合适的。所述较细赋形剂亦选自上文所列举的可能赋形剂。最后，为制备本发明的可吸入粉末，优选向所述赋形剂混合物中添加平均粒径优选为 0.5 μm 至 10 μm、更优选 1 μm 至 5 μm 的微粉化活性物质 1。通过研磨及微粉化并最终将各成分混合在一起的制造本发明的可吸入粉末的工艺是现有技术公知的。

[0203] 可使用现有技术公知的吸入器给予本发明的可吸入粉末。

[0204] 本发明的含有气体推进剂的吸入式气雾剂可含有溶于气体推进剂中或呈分散形式的式 (I) 化合物。式 (I) 化合物可以以单独制剂形式或以普通制剂形式获得，其中式 (I) 化合物二者均溶解、二者均分散或在每一情形下仅一种组份溶解且其他分散。可用于制备吸入式气雾剂的气体推进剂是现有技术公知的。适宜的气体推进剂选自烃（例如正丙烷、正丁烷或异丁烷）及卤代烃（例如甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、环丙烷或环丁烷的氟化衍生物）。上述气体推进剂可单独或一起混合使用。尤其优选的气体推进剂选自 TG134a 及 TG227 及其混合物的卤代烷烃衍生物。

[0205] 推进剂驱动的吸入式气雾剂亦可含有其他成分，例如共溶剂、稳定剂、表面活性剂、抗氧化剂、润滑剂及 pH 调节剂。所有所述成分均为本领域所公知。

[0206] 可使用本领域公知的吸入器 (MDI ＝计量式剂量吸入器）给予上文所提及的本发明的推进剂驱动的吸入式气雾剂。

[0207] 此外，本发明式 (I) 的活性物质可以不含推进剂的可吸入溶液及悬浮液形式给予。所用溶剂可呈水性或醇性，优选为乙醇溶液。溶剂可为单独的水或水与乙醇的混合物。不限制与于水与乙醇的相对比例，但最大优选至多 70％体积、更尤其至多 60％体积且最优选至多 30％体积。其余体积由水补足。使用适宜酸将含有式 (I) 化合物的溶液或悬浮液调节至 pH 2 至 7，优选 2 至 5。可使用选自无机酸或有机酸的酸来调节 pH。尤其适宜无机酸的实施例包括盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸和 / 或磷酸。尤其适宜有机酸的实施例包括抗坏血酸、柠檬酸、苹果酸、酒石酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、乙酸、甲酸和 / 或丙酸等。优选无机酸

为盐酸及硫酸。亦能使用早已与一种活性物质形成酸加成盐的酸。在有机酸中，抗坏血酸、富马酸及柠檬酸是优选的。若需要，可使用上述酸的混合物，尤其是在除酸化性质外还具有其他性质的酸的情形下，例如作为调味剂、抗氧化剂或络合剂（例如柠檬酸或抗坏血酸）。根据本发明，尤其优选使用盐酸来调节 pH。

[0208] 若需要，在所述制剂中可省略添加乙二胺四乙酸 (EDTA) 或其常规盐之一的乙二胺四乙酸钠作为稳定剂或络合剂。其他实施方案可含有所述化合物。在优选实施方案中，含量以乙二胺四乙酸钠计小于 100mg/100ml、优选小于 50mg/100ml、更优选小于 20mg/100ml。通常，乙二胺四乙酸钠的含量为 0-10mg/100ml 的可吸入溶液是优选的。

[0209] 可将共溶剂和 / 或其他赋形剂添加至不含推进剂的可吸入溶液中。优选共溶剂是那些含有羟基或其他极性基团者，例如醇（尤其是异丙醇）、二醇（尤其是丙二醇）、聚乙二醇、聚丙二醇、二醇醚、甘油、聚氧乙烯醇及聚氧乙烯脂肪酸酯。在本文中术语赋形剂及添加剂表示任一药理上可接受的物质，其并非活性物质但可将其与一种或多种活性物质在生理学上适宜的溶剂中进行调配以改良活性物质制剂的定性性质。优选地，所述物质无药理效果或与期望疗法联合时无可观或至少无不期望的药理效果。赋形剂及添加剂包括（例如）表面活性剂（例如大豆卵磷脂、油酸、脱水山梨醇酯（例如聚山梨醇酯）、聚乙烯基吡咯烷酮）、其他稳定剂、络合剂、抗氧化剂和 / 或防腐剂（其保证或延长最终药物制剂的保质期）、调味剂、维生素和 / 或其他本领域公知的添加剂。添加剂亦包括药理上可接受的盐（例如氯化钠）作为等渗剂。

[0210] 举例而言，优选赋形剂包括例如抗坏血酸等抗氧化剂，条件是其尚未用于调节人体内存在的 pH、维生素 A、维生素 E、生育酚及类似维生素及维生素原。

[0211] 防腐剂可用于保护制剂不受病原体污染。适宜防腐剂是那些本领域公知的，尤其是鲸蜡基吡啶鎓盐酸盐、苯扎氯铵或苯甲酸或苯甲酸盐（例如苯甲酸钠），其呈自现有技术所获知的浓度。上文所提及的防腐剂优选以最多 50mg/100ml 的浓度存在，更优选介于 5mg/100ml 与 20mg/100ml 之间。

[0212] 本发明化合物的剂量本质上极大地取决于给予方法及所治疗的病状。当通过吸入给予时，式 (I) 化合物的特征在于即使在剂量处于 μg 范围内时仍具有高效力。式 (I) 化合物超过 μg 范围使用亦可能有效。举例而言，剂量则可处于克范围内。

[0213] 在另一方面中，本发明涉及特征在于含有式 (I) 化合物的上述药物制剂本身，尤其涉及可通过吸入给予的上述药物制剂。

[0214] 下列制剂实施例阐释本发明而非限制其范围：

[0215] 药物制剂的实施例：

[0216]

A)片剂	/片剂
活性物质(I)	100 mg
乳糖	140 mg
玉米淀粉	240 mg
聚乙烯基吡咯烷酮	15 mg
硬脂酸镁	5 mg

[0217]

Σ	500 mg

[0218] 将细致研磨的活性物质、乳糖及一些玉米淀粉混合在一起。使该混合物过筛，随后用聚乙烯基吡咯烷酮的水溶液将其润湿，捏合，湿法制粒并干燥。将所述颗粒、剩余玉米淀粉及硬脂酸镁筛分并混合在一起。将混合物压制成适宜形状及尺寸的片剂。

[0219]

B)片剂	/片剂
活性物质(I)	80 mg
乳糖	55 mg
玉米淀粉	190 mg
微晶纤维素	35 mg
聚乙烯基吡咯烷酮	15 mg
羧甲基淀粉钠	23 mg
硬脂酸镁	2 mg
Σ	400 mg

[0220] 将细致研磨的活性物质、部分玉米淀粉、乳糖、微晶纤维素及聚乙烯基吡咯烷酮混合在一起，筛分混合物并将其与剩余玉米淀粉及水一起处理以形成颗粒，干燥并筛分该颗粒。添加羧甲基淀粉钠及硬脂酸镁并加以混合并压制混合物以形成适宜尺寸的片剂。

[0221] C) 安瓿溶液

[0222] 活性物质 (I) 50mg

[0223] 氯化钠 50mg

[0224] 注射用水 5ml

[0225] 将活性物质溶于水中，其 pH 为水自身的 pH 或任选为 pH 5.5 至 6.5，并添加氯化钠使溶液具有等渗性。过滤所得溶液以去除致热源并将滤液在无菌条件下转移至安瓿中，然后将其灭菌并热密封。安瓿含有 5mg、25mg 及 50mg 活性物质。

[0226] D) 计量式气雾剂

[0227]

活性物质(I)	0.005

[0228]

脱水山梨醇三油酸酯	0.1
单氟三氯甲烷及	
TG134a : TG227 2:1	补足至 100

[0229] 利用计量阀将悬浮液转移至常规气雾剂容器中。优选地，每次致动时释放 50 μl 悬浮液。若需要，活性物质亦可以以更高剂量释放（例如 0.02 重量%）。

[0230] E) 溶液（以 mg/100ml 计）

[0231]

活性物质(I)	333.3 mg
苯扎氯铵	10.0 mg
EDTA	50.0 mg
HCl (1N)	补足至 pH 2.4

[0232] 该溶液可以以常规方式制备。

[0233] F) 可吸入粉末

[0234] 活性物质 (I) 12 μg

[0235] 乳糖一水合物 补足至 25mg

[0236] 所述可吸入粉末以常规方式通过混合单独成分来制备。

[0237] 下列实施例用于进一步阐释本发明而非限制其范围。

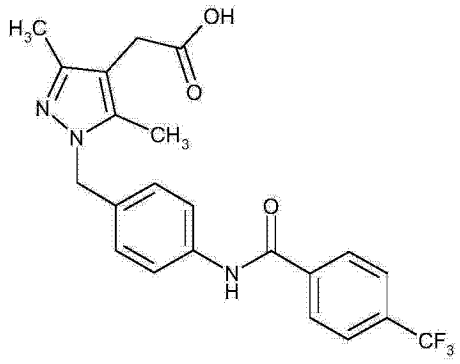
实施例

[0238] 合成实施例

[0239] 实施例 1.1

[0240] {3,5- 二甲基 -1-[4-(4- 三氟甲基 - 苯甲酰基氨基)- 苄基]-1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0241]



[0242] 中间体 1.1.1

[0243] (1- 苄基 -3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸甲基酯

[0244] 将 (1- 苄基 -3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸 (1.00g,4.1mmol) 溶于 3N 甲醇 HCl(7.5mL) 中，并在室温搅拌 18 小时。用 $NaHCO_3$ 水溶液中和反应混合物并用二氯甲烷

萃取。有机层经 $MgSO_4$ 干燥并在减压下浓缩。

[0245] 产量 :963mg

[0246] ESI 质谱 :$[M+H]^+$ = 259

[0247] 保留时间 HPLC :2.05 分钟 (方法 A)

[0248] 中间体 1.1.2(经由硝化)

[0249] [3,5- 二甲基 -1-(4- 硝基 - 苄基)-1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸甲基酯

[0250] 在冷却下,将 (1- 苄基 -3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸甲基酯 (中间体 1.1.1,3.10g,12.0mmol) 溶于浓 H_2SO_4(7mL) 中。将混合物冷却至 -7℃,并在搅拌下逐滴添加 HNO_3(65%,0.77mL),保持温度低于 0℃。使反应混合物恢复至室温并在室温搅拌 20 分钟。将反应混合物倒入冰水中,用二氯甲烷萃取并在减压下浓缩有机层。所得产物为区域异构体混合物,其中 4- 硝基异构体为主要产物。

[0251] 产量 :3.90g

[0252] ESI 质谱 :$[M+H]^+$ = 304

[0253] 保留时间 HPLC :2.08 分钟 (方法 A)

[0254] 或者,中间体 1.1.2 可根据以下操作进行制备 :

[0255] 中间体 1.1.2(经由烷基化反应)

[0256] [3,5- 二甲基 -1-(4- 硝基 - 苄基)-1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸甲基酯

[0257] 向 (3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸甲基酯 (3.90g,23mmol, Enamine EN300-15247) 及 4- 硝基苄基溴 (4.60g,20.7mmol) 于乙腈中的溶液中添加 K_2CO_3(2.76g, 19.9mmol),并在室温将混合物搅拌 1 小时。将反应混合物倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机相经 $MgSO_4$ 干燥并在减压下蒸发。

[0258] 产量 :7.50g(定量)

[0259] ESI 质谱 :$[M+H]^+$ = 304

[0260] 中间体 1.1.3

[0261] [1-(4- 氨基 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸甲基酯

[0262] 向 [3,5- 二甲基 -1-(4- 硝基 - 苄基)-1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸甲基酯 (中间体 1.1.2,3.90g,10.3mmol) 于甲醇 (10mL) 中的溶液中添加 10% 钯炭 (500mg),并将混合物氢化。滤掉催化剂并在减压下浓缩滤液。经由制备型反相 HPLC(梯度为甲醇的水溶液 +0.1% NH_3) 来纯化混合物。

[0263] 产量 :1.18g

[0264] ESI 质谱 :$[M+H]^+$ = 274

[0265] 保留时间 HPLC : 2.13 分钟 (方法 B)

[0266] 实施例 1.1

[0267] {3,5- 二甲基 -1-[4-(4- 三氟甲基 - 苯甲酰基氨基)- 苄基]-1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0268] 偶联 :向 [1-(4- 氨基 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸甲基酯 (中间体 1.1.3,85mg,0.26mmol) 于二甲基甲酰胺 (1mL) 中的溶液中添加 4-(三氟甲基) 苯甲酸 (62mg,0.32mmol)、二异丙基乙基胺 (90 μL,0.53mmol) 及 TBTU(94mg,0.29mmol)。将反应混合物在室温搅拌 18 小时。用 K_2CO_3 水溶液 (2M,0.15mL) 处理反应混合物并经 Alox B 过

滤，用 10％甲醇的二氯甲烷溶液洗脱。皂化：在减压下去除挥发物，并用 NaOH 水溶液（4M，0.2mL）处理剩余残余物。经由制备型反相 HPLC（梯度为甲醇的水溶液 +0.1％ NH_3）来纯化混合物。

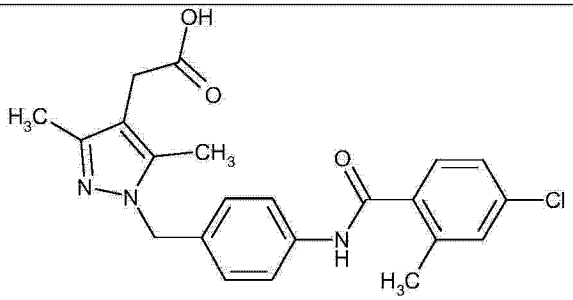
[0269] 产量：44mg

[0270] ESI 质谱：$[M+H]^+$ = 432

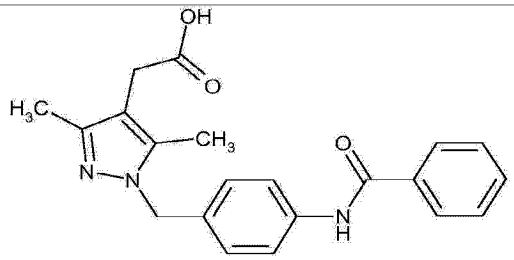
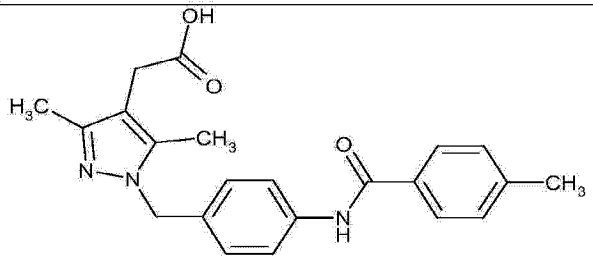
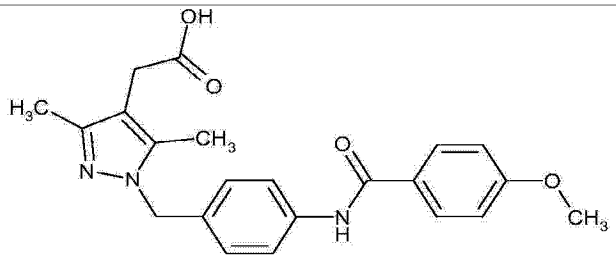
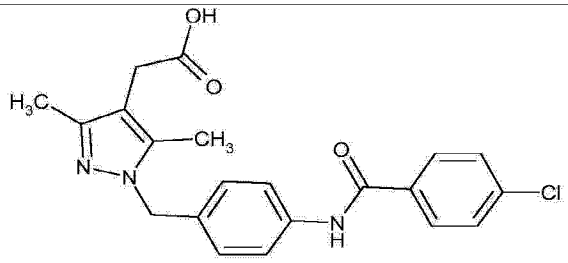
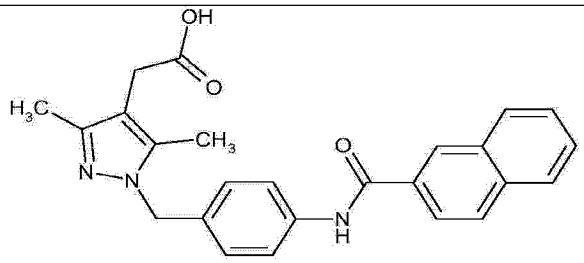
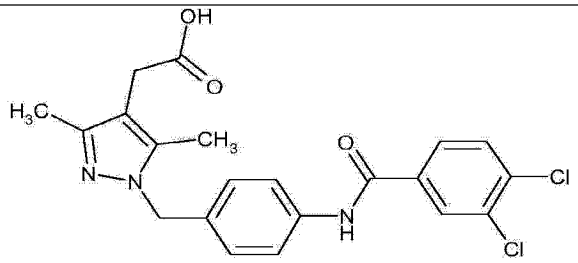
[0271] 保留时间 HPLC：1.94 分钟（方法 A）

[0272] 下列实施例根据实施例 1.1 所述的方法进行制备，使用相应羧酸作为偶联片段。

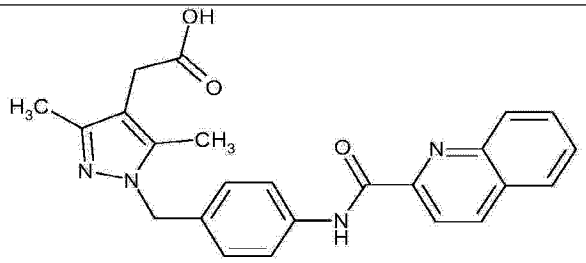
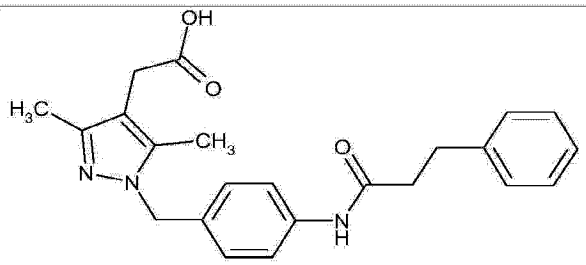
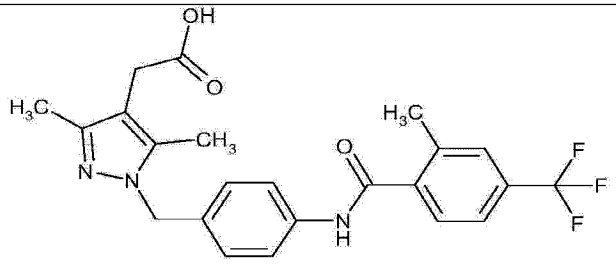
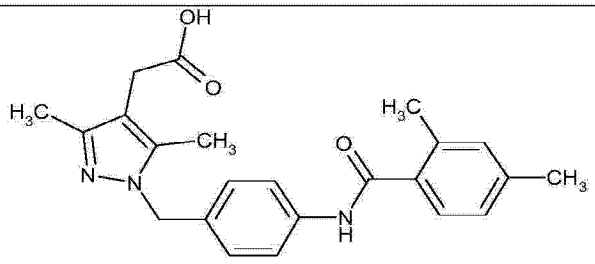
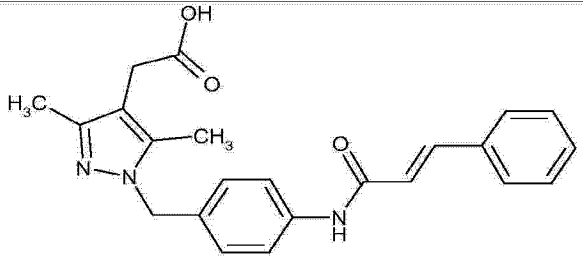
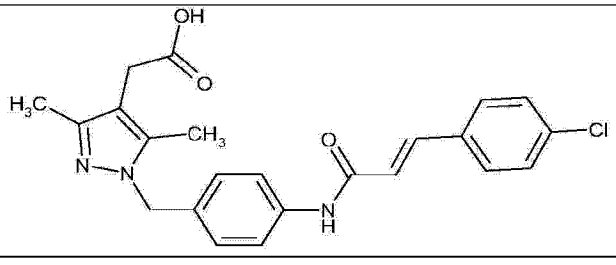
[0273]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
1.2		412/414 (Cl) $(M+H)^+$	1.86 分钟 方法 A

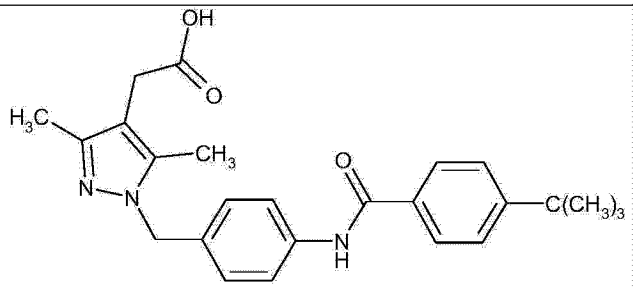
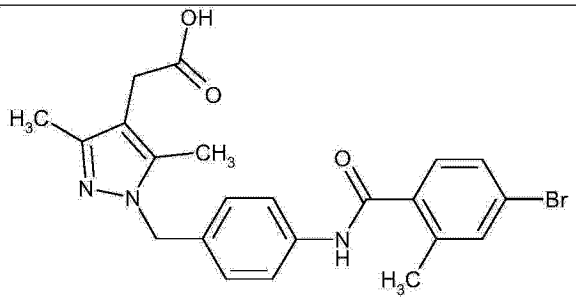
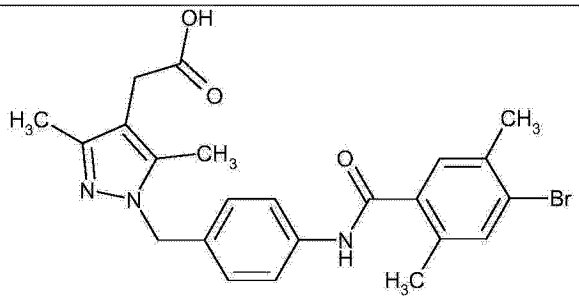
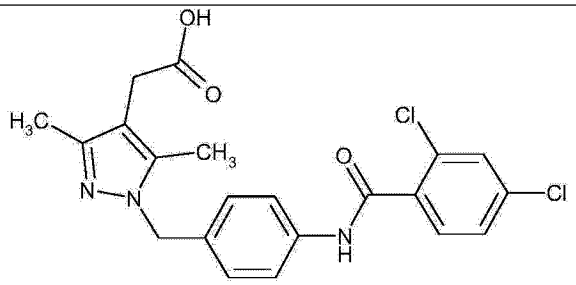
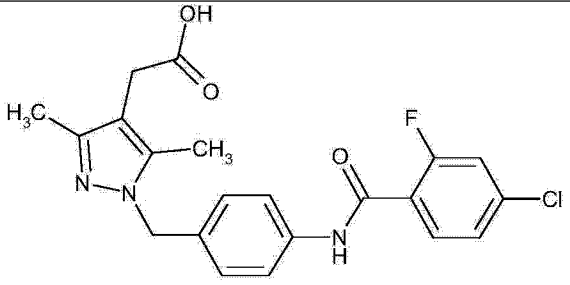
[0274]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
1.3		364 $(M+H)^+$	1.63 分钟 方法 A
1.4		378 $(M+H)^+$	1.75 分钟 方法 A
1.5		394 $(M+H)^+$	1.68 分钟 方法 A
1.6		398/400 (Cl) $(M+H)^+$	1.82 分钟 方法 A
1.7		414 $(M+H)^+$	1.90 分钟 方法 A
1.8		432/434/436 (Cl_2) $(M+H)^+$	1.99 分钟 方法 A

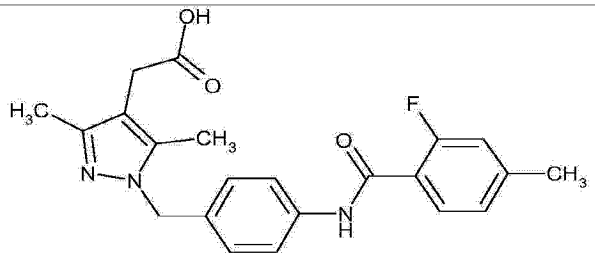
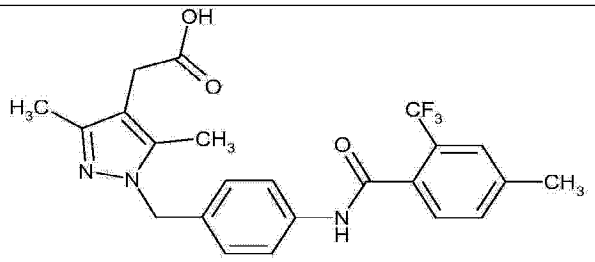
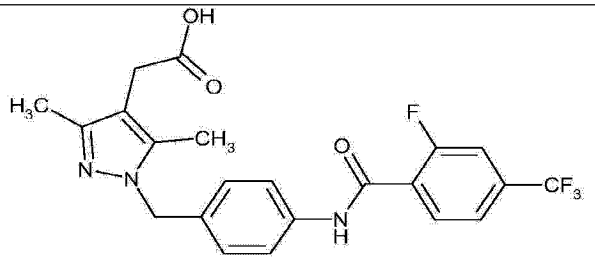
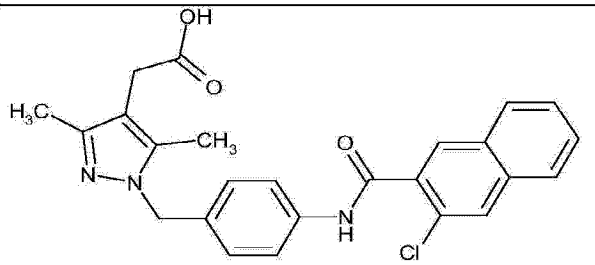
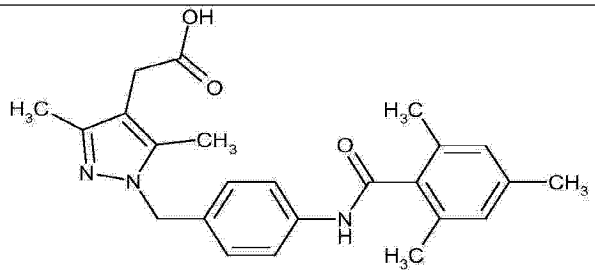
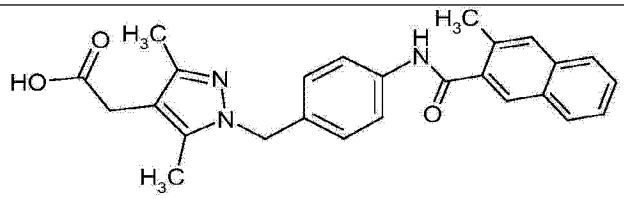
[0275]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
1.9		415 $(M+H)^+$	1.94 分钟 方法 A
1.10		392 $(M+H)^+$	1.76 分钟 方法 A
1.11		446 $(M+H)^+$	2.12 分钟 方法 A
1.12		392 $(M+H)^+$	1.78 分钟 方法 B
1.13		390 $(M+H)^+$	1.84 分钟 方法 A
1.14		424/426 (Cl) $(M+H)^+$	1.97 分钟 方法 A

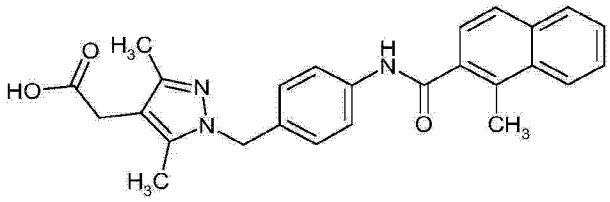
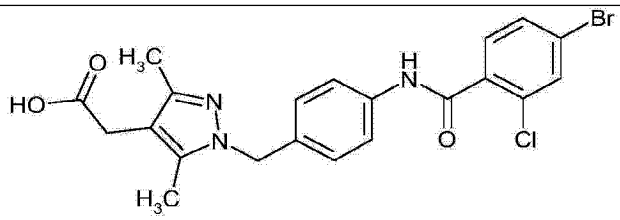
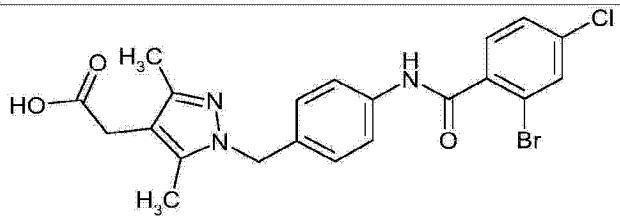
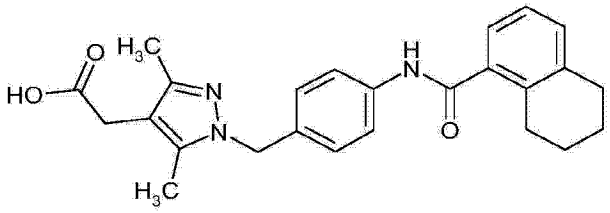
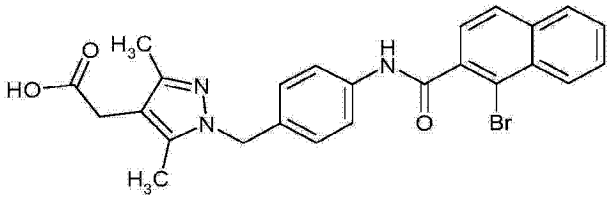
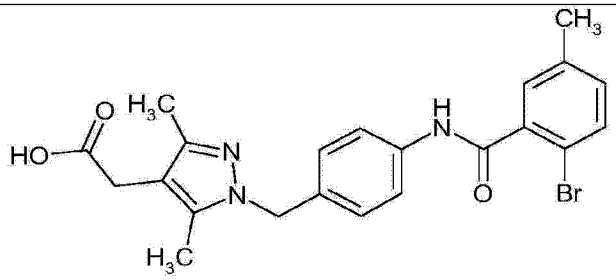
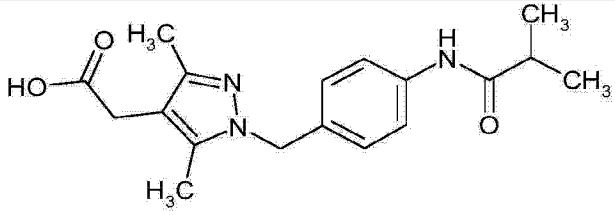
[0276]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
1.15		420 $(M+H)^+$	2.04 分钟 方法 B
1.16		456/458 (Br) $(M+H)^+$	1.87 分钟 方法 B
1.17		470/472 (Br) $(M+H)^+$	1.99 分钟 方法 B
1.18		432/434/436 (Cl_2) $(M+H)^+$	1.80 分钟 方法 B
1.19		416/418 (Cl) $(M+H)^+$	1.81 分钟 方法 B

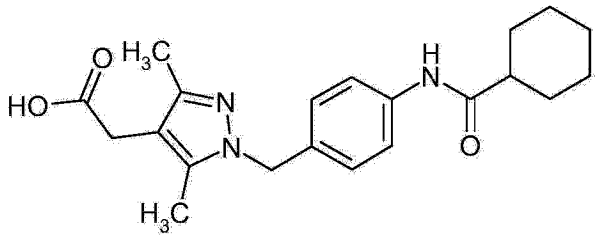
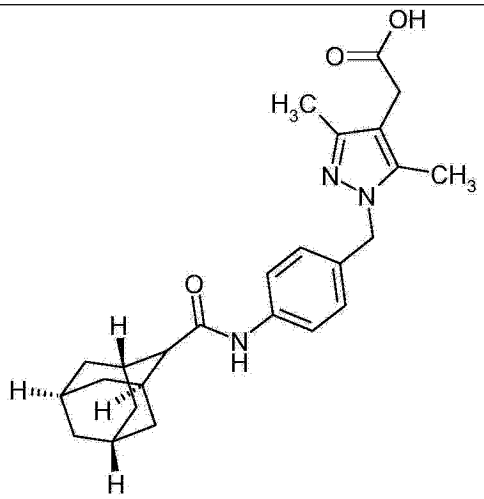
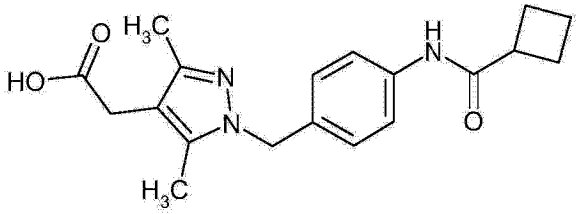
[0277]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
1.20		396 $(M+H)^+$	1.78 分钟 方法 B
1.21		446 $(M+H)^+$	1.79 分钟 方法 B
1.22		450 $(M+H)^+$	1.68 分钟 方法 B
1.23		448/450 (Cl) $(M+H)^+$	1.88 分钟 方法 B
1.24		406 $(M+H)^+$	1.80 分钟 方法 B
1.25		428	0.99 分钟 方法 J

[0278]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
1.26		428	0.98 分钟 方法 J
1.27		476	0.97 分钟 方法 J
1.28		476	0.95 分钟 方法 J
1.29		418	0.98 分钟 方法 J
1.30		492	0.99 分钟 方法 J
1.31		456	0.92 分钟 方法 J
1.32		330	0.73 分钟 方法 J

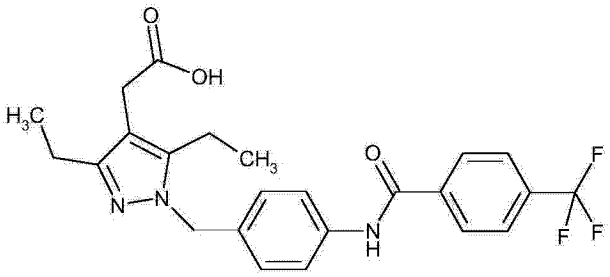
[0279]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
1.33		370	0.88 分钟 方法 J
1.34		422	1.44 分钟 方法 D
1.35		342	0.77 分钟 方法 J

[0280] 实施例 2.1

[0281] {3,5- 二乙基 -1-[4-(4- 三氟甲基 - 苯甲酰基氨基)- 苄基]-1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0282]



[0283] 中间体 2.1.1

[0284] [3,5- 二乙基 -1-(4- 硝基 - 苄基)-1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸叔丁基酯

[0285] [3,5- 二乙基 -1-(4- 硝基 - 苄基)-1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸叔丁基酯根据中间体 1.1.2 的而制备，在烷基化反应中使用 (3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯 (根

据 WO2007/141267 制备）代替 (3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸甲基酯。

[0286] 中间体 2.1.2

[0287] [1-(4- 氨基 - 苄基)-3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸叔丁基酯

[0288] [1-(4- 氨基 - 苄基)-3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸叔丁基酯根据中间体 1.1.3 的而制备，在氢化反应中使用中间体 2.1.1 代替中间体 1.1.2。

[0289] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 344

[0290] 保留时间 HPLC :1.90 分钟（方法 A)

[0291] 实施例 2.1

[0292] {3,5- 二乙基 -1-[4-(4- 三氟甲基 - 苯甲酰基氨基)- 苄基]-1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0293] 偶联 :向 [1-(4- 氨基 - 苄基)-3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸叔丁基酯（中间体 2.1.2,99mg,0.29mmol）于二甲基甲酰胺 (1.5mL) 中的溶液中添加 4-（三氟甲基）苯甲酸 (67mg,0.34mmol)、二异丙基乙基胺 (90μL,0.53mmol) 及 TBTU(82mg,0.25mmol)。将反应混合物在室温搅拌 18 小时。用 K_2CO_3 水溶液 (2M,0.15mL) 处理反应混合物并经 Alox B 过滤，用 10％甲醇的二氯甲烷溶液洗脱。叔丁基酯的裂解 :在减压下去除挥发物，并用三氟乙酸 (2mL) 处理残余物。42 小时后，在减压下浓缩混合物并经由制备型反相 HPLC（梯度为甲醇的水溶液 +0.1％ NH_3）实施纯化。

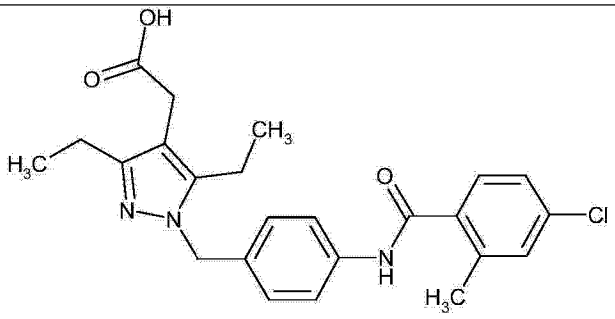
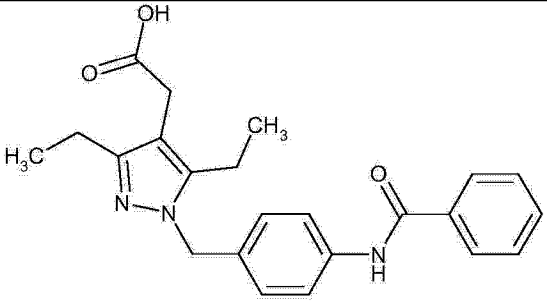
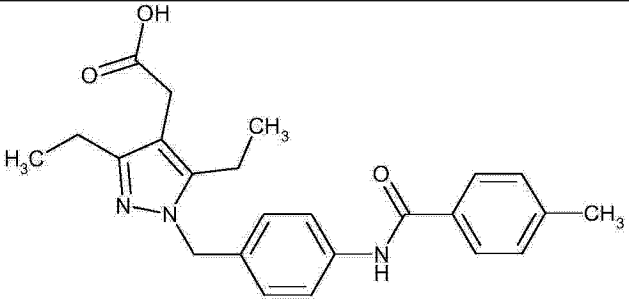
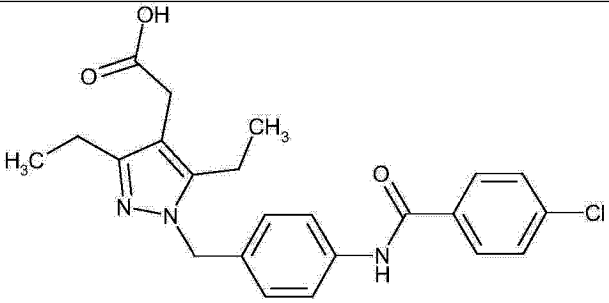
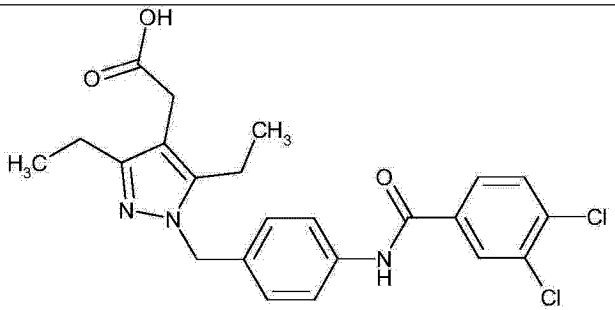
[0294] 产量 :39mg

[0295] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 460

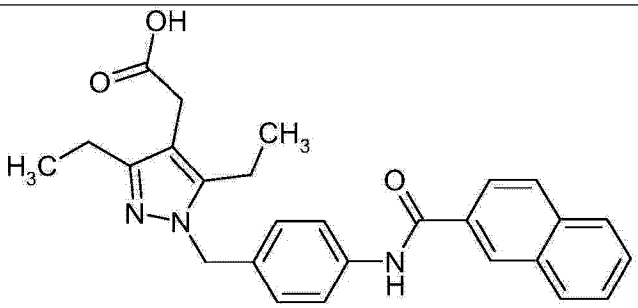
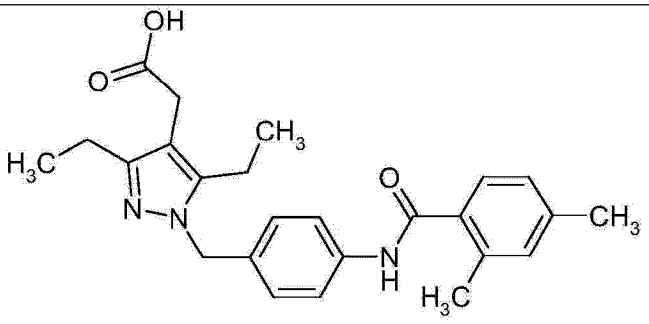
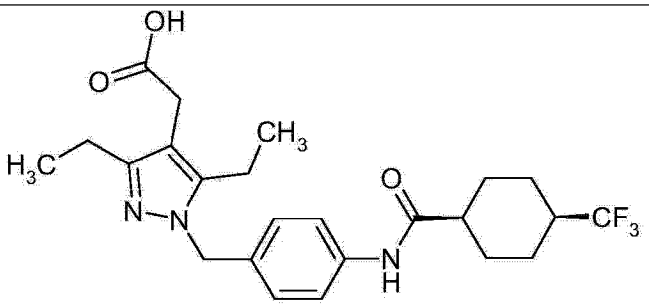
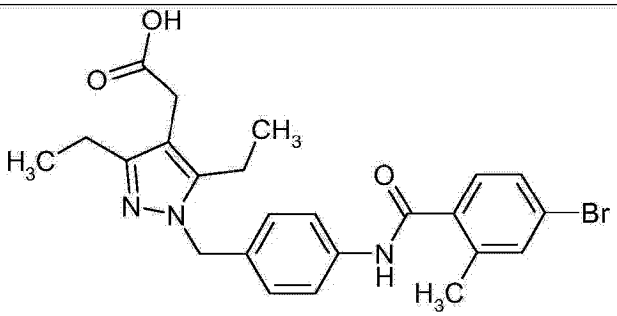
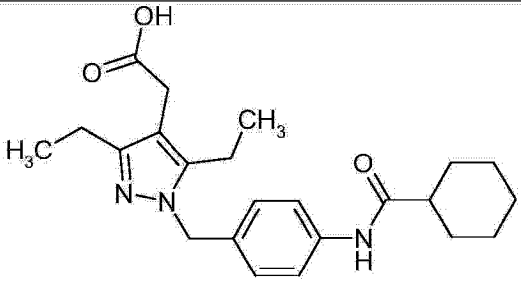
[0296] 保留时间 HPLC :2.03 分钟（方法 B)

[0297] 下列实施例根据实施例 2.1 所述的方法进行制备，使用相应羧酸作为偶联片段。

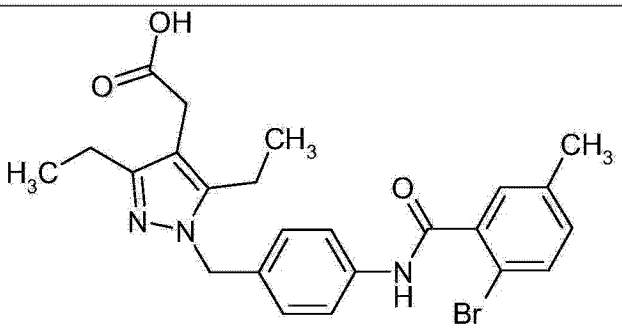
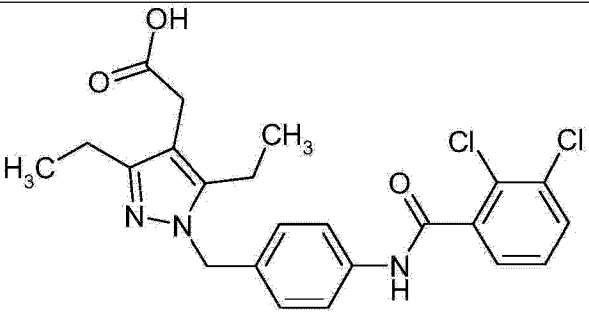
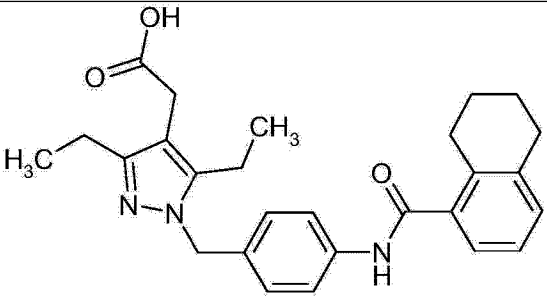
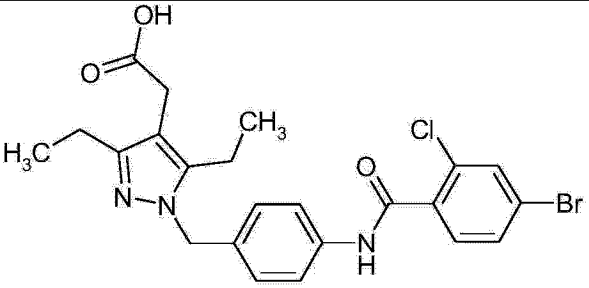
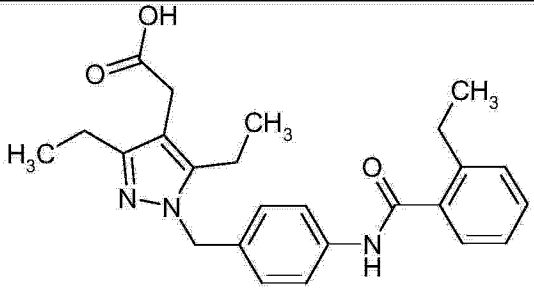
[0298]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.2		440/442 (Cl) $(M+H)^+$	1.95 分钟 方法 B
2.3		392 $(M+H)^+$	1.76 分钟 方法 B
2.4		406 $(M+H)^+$	1.87 分钟 方法 B
2.5		426/428 (Cl) $(M+H)^+$	1.92 分钟 方法 B
2.6		460/462/464 (Cl_2) $(M+H)^+$	2.06 分钟 方法 B

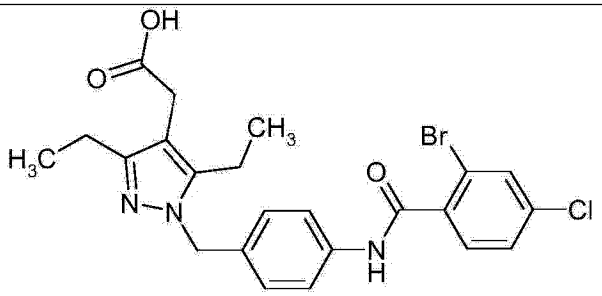
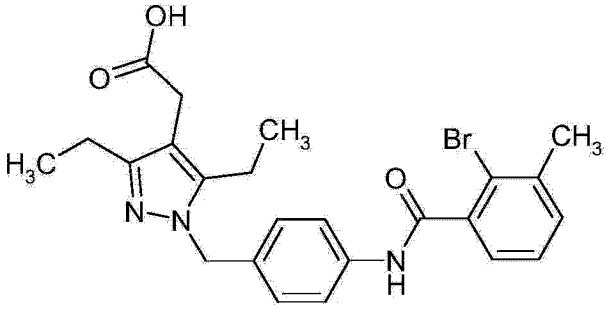
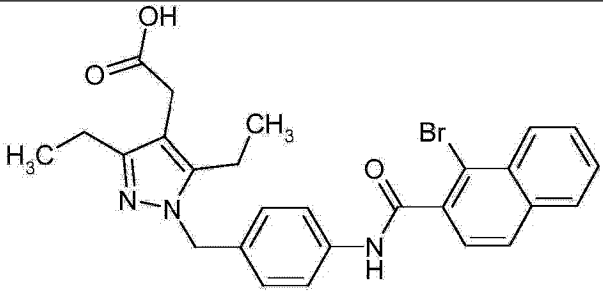
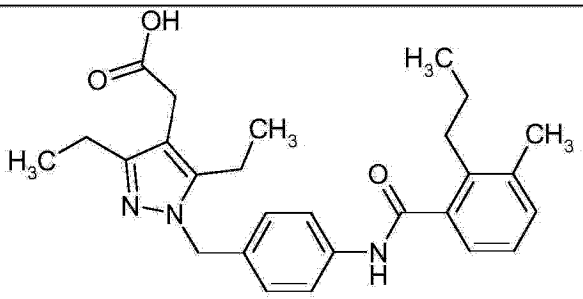
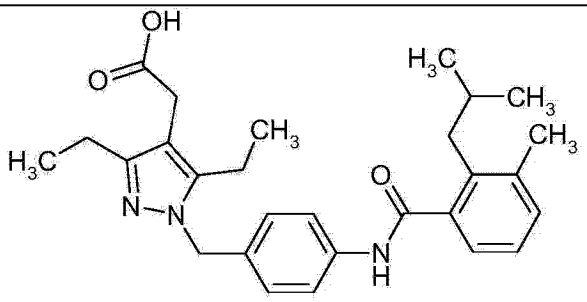
[0299]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.14		442	1.04 分钟 方法 J
2.15		420	0.99 分钟 方法 J
2.16		466	1.3 分钟 方法 J
2.17		484	1.04 分钟 方法 J
2.18		398	0.95 分钟 方法 J

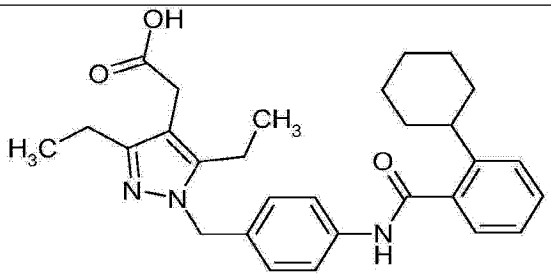
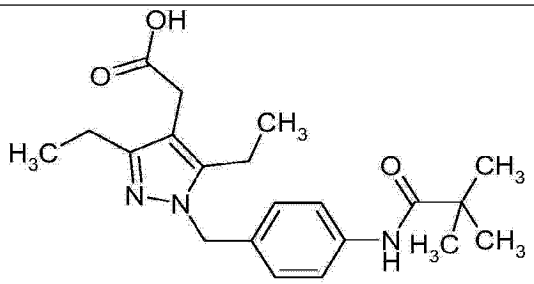
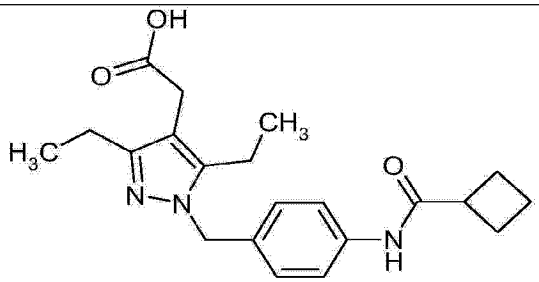
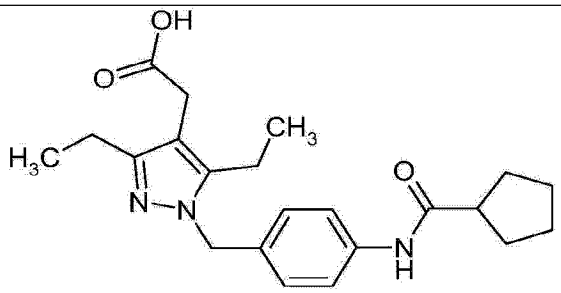
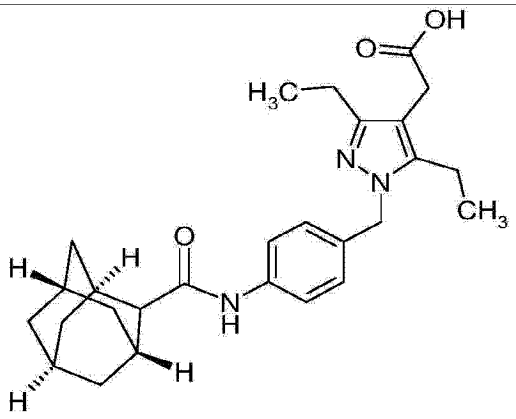
[0300]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.19		484	1.00 分钟 方法 J
2.20		460	1.01 分钟 方法 J
2.21		446	1.04 分钟 方法 J
2.22		504	1.03 分钟 方法 J
2.23		420	0.98 分钟 方法 J

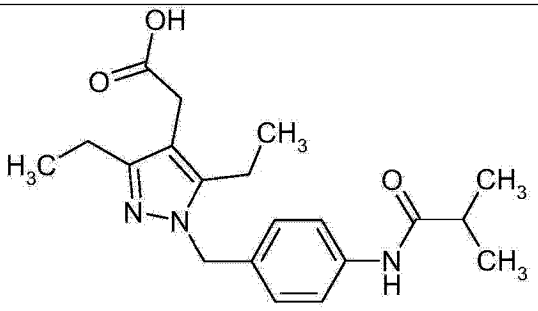
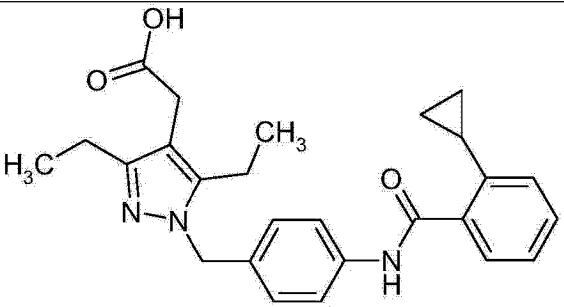
[0301]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.24		504	1.02 分钟 方法 J
2.25		484	0.99 分钟 方法 J
2.26		520	1.05 分钟 方法 J
2.27		448	1.09 分钟 方法 J
2.28		462	1.12 分钟 方法 J

[0302]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.29		474	1.16 分钟 方法 J
2.30		372	0.88 分钟 方法 J
2.31		370	0.85 分钟 方法 J
2.32		384	0.9 分钟 方法 J
2.33		450	1.12 分钟 方法 J

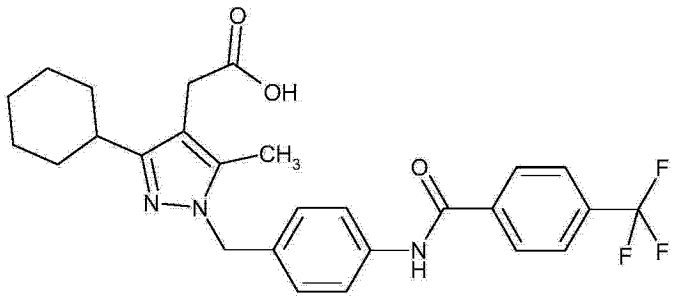
[0303]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.34		358	0.81 分钟 方法 J
2.35		432	0.99 分钟 方法 J

[0304] 实施例 2.7

[0305] {3- 环己基 -5- 甲基 -1-[4-(4- 三氟甲基 - 苯甲酰基氨基)- 苄基]-1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0306]



[0307] 中间体 2.7.1

[0308] [3- 环己基 -5- 甲基 -1-(4- 硝基 - 苄基)-1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸叔丁基酯

[0309] [3- 环己基 -5- 甲基 -1-(4- 硝基 - 苄基)-1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸叔丁基酯根据中间体 1.1.2 的制备而制备，在烷基化反应中使用 (3- 环己基 -5- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯 (根据 WO2007/141267 中 (3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯的制备，使用 1- 环己基 - 丁烷 -1,3- 二酮代替庚烷 -3,5- 二酮进行制备) 代替 (3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸甲基酯。

[0310] 中间体 2.7.2

[0311] [1-(4- 氨基 - 苄基)-3- 环己基 -5- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸叔丁基酯

[0312] [1-(4- 氨基 - 苄基)-3- 环己基 -5- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸叔丁基酯根据中间体 1.1.3 的而制备，在氢化反应中使用中间体 2.7.1 代替中间体 1.1.2。

[0313] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 384

[0314] 实施例 2.7

[0315] {3- 环己基 -5- 甲基 -1-[4-(4- 三氟甲基 - 苯甲酰基氨基)- 苄基]-1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0316] 实施例 2.7 根据实施例 2.1 的操作进行制备,在偶联反应中使用中间体 2.7.2 代替中间体 2.1.2。

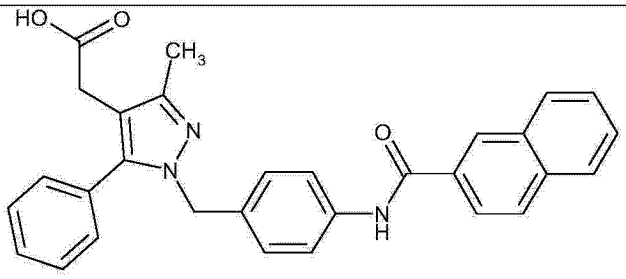
[0317] 产量 :35mg(理论值的 30%)

[0318] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 500

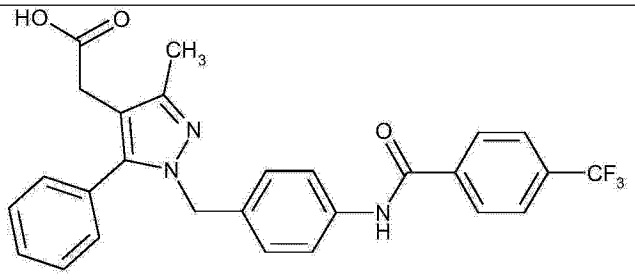
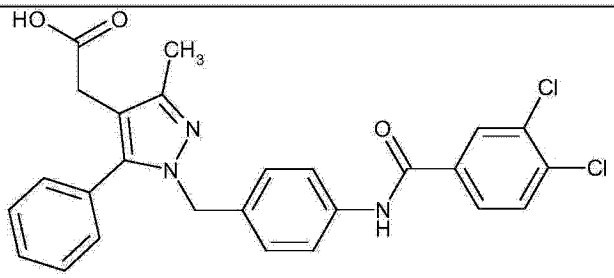
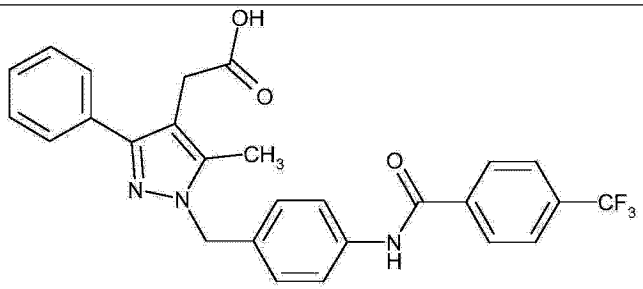
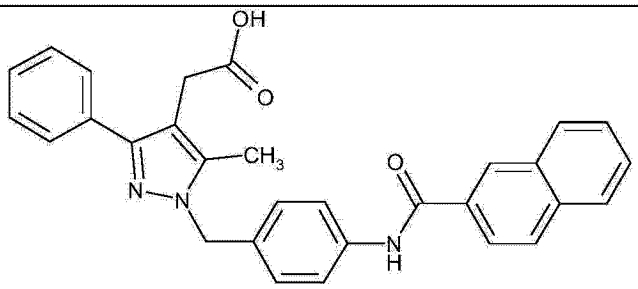
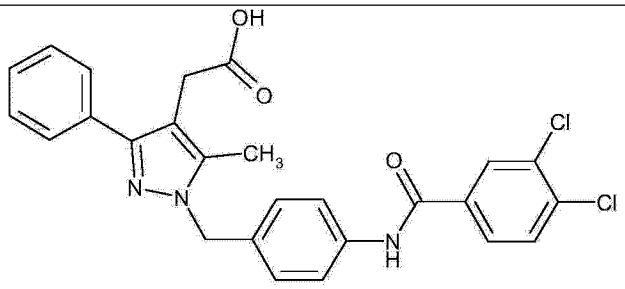
[0319] 保留时间 HPLC :1.50 分钟 (方法 D)

[0320] 下列实施例可以以与实施例 2.7 类似的方式进行制备,在烷基化步骤中使用 (3- 甲基 -5- 苯基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯 (根据 WO2007/141267 中 (3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯的制备,使用 1- 苯基 - 丁烷 -1,3- 二酮代替庚烷 -3,5- 二酮进行制备) 代替 (3- 环己基 -5- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯并在酰胺偶联中使用相应羧酸作为偶联片段。

[0321]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.8		476	1.47 方法 D

[0322]

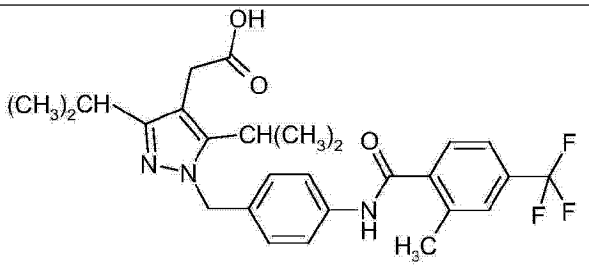
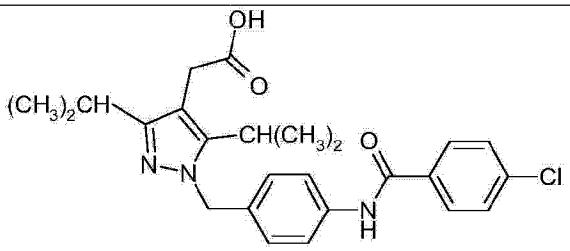
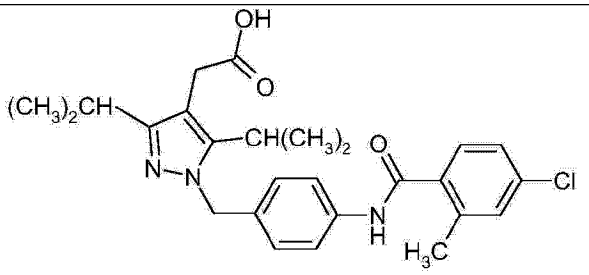
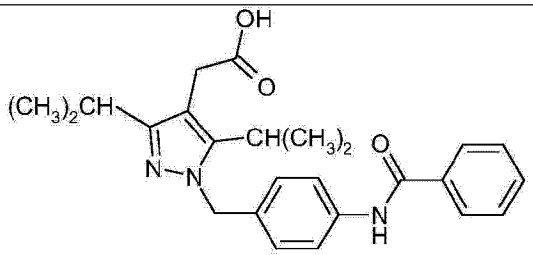
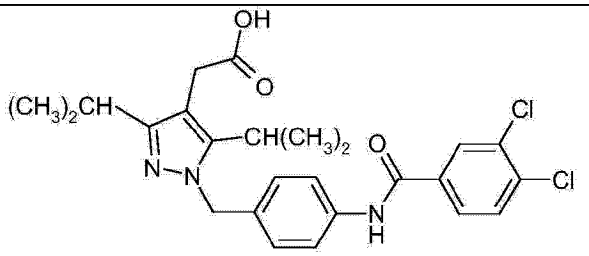
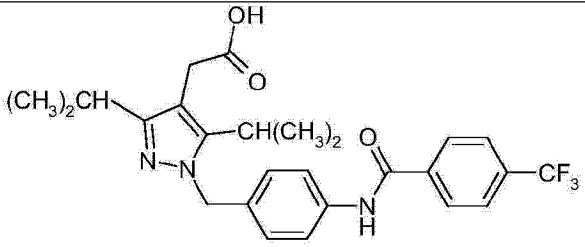
实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.9		494	1.47 方法 D
2.10		494	1.53 分钟 方法 D
2.11		494	1.46 分钟 方法 D
2.12		476	1.48 分钟 方法 D
2.13		494	方法 D

[0323] 合成实施例 2.36-2.42

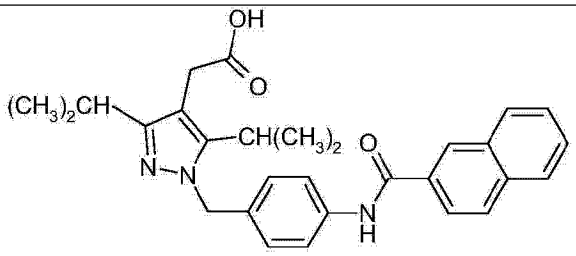
[0324] 下列实施例可以以与实施例 2.7 类似的方式进行制备，在烷基化步骤中使用 (3,5- 二异丙基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯 (根据 WO2007/141267 中 (3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯的制备，使用 2,6- 二甲基 - 庚烷 -3,5- 二酮代替庚烷 -3,5- 二酮进行制备) 代替 (3- 环己基 -5- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯并在

酰胺偶联中使用相应羧酸作为偶联片段。

[0325]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.36		502	1.13 分钟 方法 J
2.37		454	1.06 分钟 方法 J
2.38		468	1.09 分钟 方法 J
2.39		420	0.97 分钟 方法 J
2.40		488	1.15 分钟 方法 J
2.41		488	1.11 分钟 方法 J

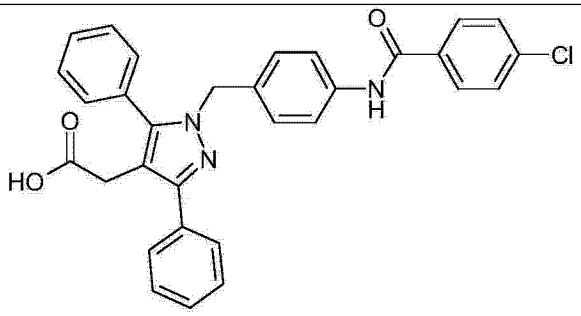
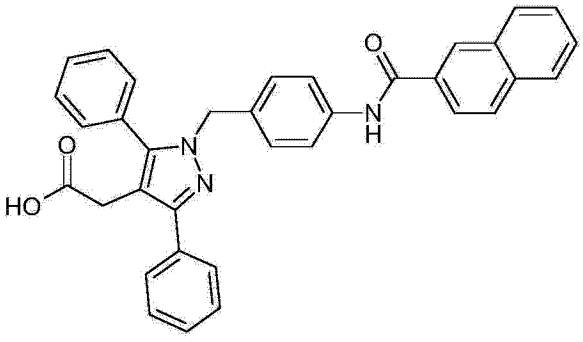
[0326]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.42		470	1.1 分钟 方法 J

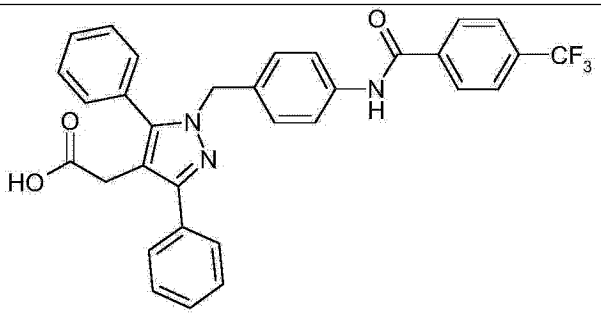
[0327] 合成实施例 2.43-2.45

[0328] 下列实施例可以以与实施例 2.7 类似的方式进行制备，在烷基化步骤中使用 (3,5- 二苯基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸乙基酯（根据 WO2007/141267 中 (3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯的制备，使用 2,6- 二苯基 - 庚烷 -3,5- 二酮代替庚烷 -3,5- 二酮且用溴乙酸乙基酯代替溴乙酸叔丁基酯进行制备) 代替 (3- 环己基 -5- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯并在酰胺偶联中使用相应羧酸作为偶联片段。

[0329]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.43		522	1.27 分钟 方法 J
2.44		538	1.31 分钟 方法 J

[0330]

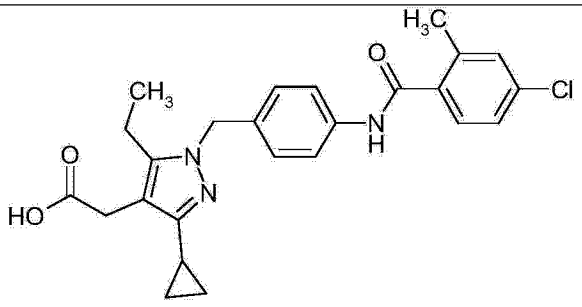
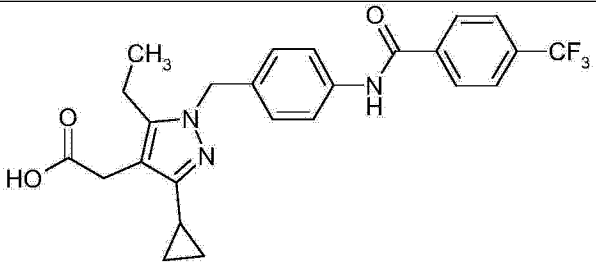
实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.45		556	1.31 分钟 方法 J

[0331] 合成实施例 2.46-2.51

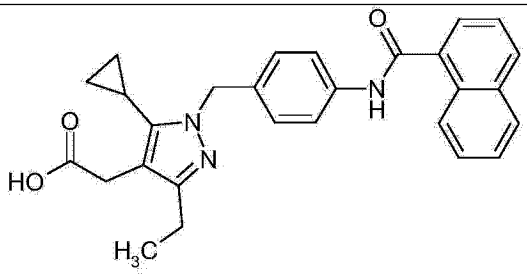
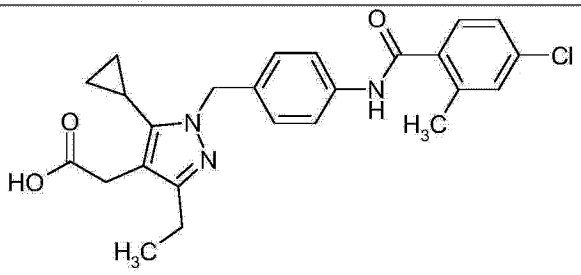
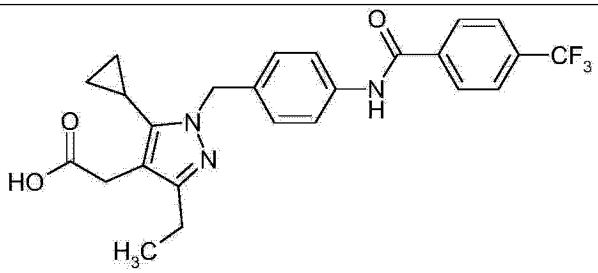
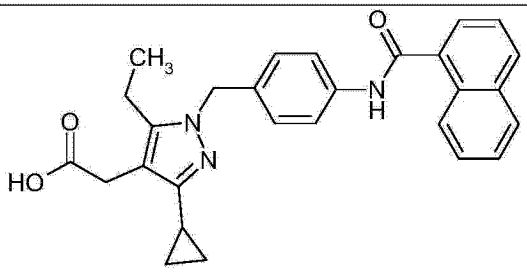
[0332] 下列实施例可以以与实施例 2.7 类似的方式进行制备，在烷基化步骤中使用 (3- 环丙基 -5- 乙基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸乙基酯 (根据 WO2007/141267 中 (3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯的制备，使用 2- 环丙基 -6- 乙基 -3,5- 二酮代替庚烷 -3,5- 二酮进行制备) 代替 (3- 环己基 -5- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯并在酰胺偶联中使用相应羧酸作为偶联片段。

[0333] 每一实施例为单一区域异构体 ;所需中间体 [1-(4- 氨基 - 苄基)-3- 环丙基 -5- 乙基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸及 [1-(4- 氨基 - 苄基)-5- 环丙基 -3- 乙基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸是在单一反应中获得且可通过 MPLC 加以分离。

[0334]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.46		452	1.06 分钟 方法 J
2.47		472	1.08 分钟 方法 J

[0335]

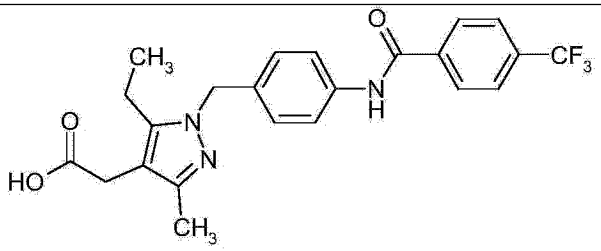
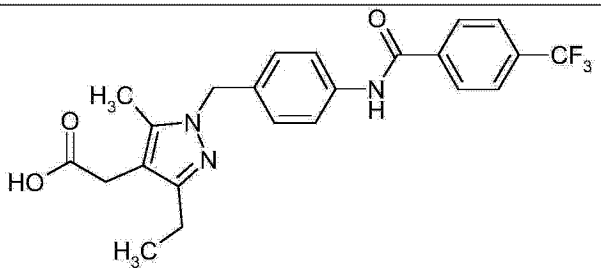
实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.48		454	1.03 分钟 方法 J
2.49		452	1.05 分钟 方法 J
2.50		472	1.08 分钟 方法 J
2.51		454	1.04 分钟 方法 J

[0336] 合成实施例 2.52-2.53

[0337] 下列实施例可以以与实施例 2.7 类似的方式进行制备，在烷基化步骤中使用 (3- 甲基 -5- 乙基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯（根据 WO2007/141267 中 (3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯的制备，使用己烷 -2,4- 二酮代替庚烷 -3,5- 二酮进行制备）代替 (3- 环己基 -5- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯并在酰胺偶联中使用相应羧酸作为偶联片段。

[0338] 每一实施例为所获得的单一区域异构体。

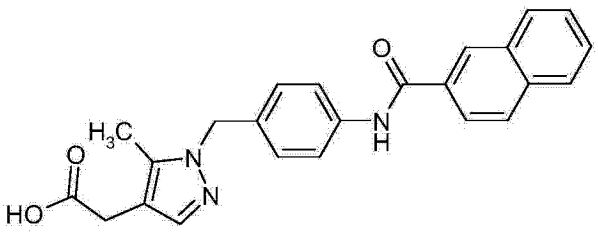
[0339]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.52		446	1.01 分钟 方法 J
2.53		446	1.01 分钟 方法 J

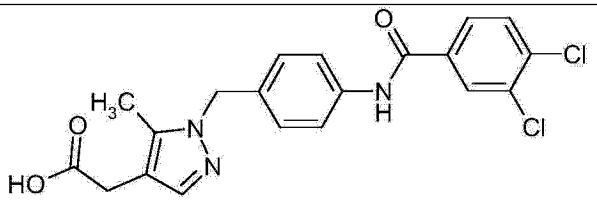
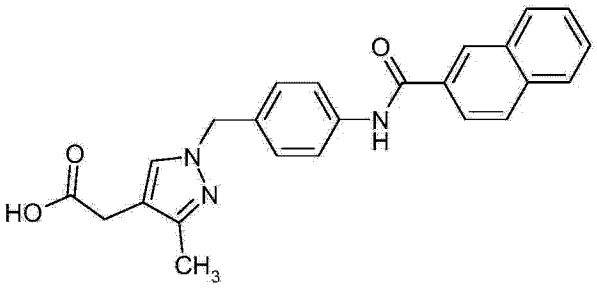
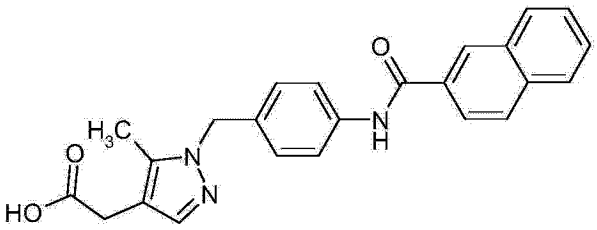
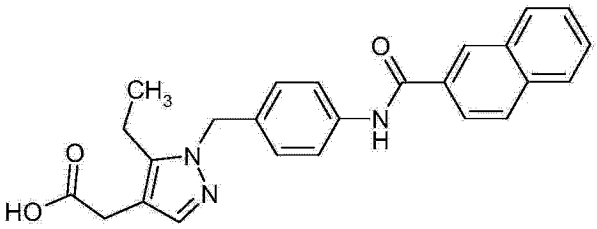
[0340] 合成实施例 2.55-2.59

[0341] 下列实施例可以以与实施例 1.1 类似的方式进行制备，在还原步骤中使用 [5- 甲基 -1-(4- 硝基 - 苄基)-1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸叔丁基酯或在实施例 2.59 的情形下使用 [5- 乙基 -1-(4- 硝基 - 苄基)-1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸叔丁基酯 (根据 WO2008/138876 进行制备) 代替 [3,5- 二甲基 -1-(硝基苄基)-1H- 吡唑 -4- 基 - 乙酸甲基酯并在酰胺偶联中使用相应羧酸作为偶联片段。除实施例 2.59 外的每一实施例均为单一区域异构体 ;所需中间体 [1-(4- 氨基 - 苄基)-3- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸叔丁基酯及 [1-(4- 氨基 - 苄基)-5- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸叔丁基酯是在单一反应中获得且可通过 MPLC 加以分离。

[0342]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.55		400	1.01 分钟 方法 J

[0343]

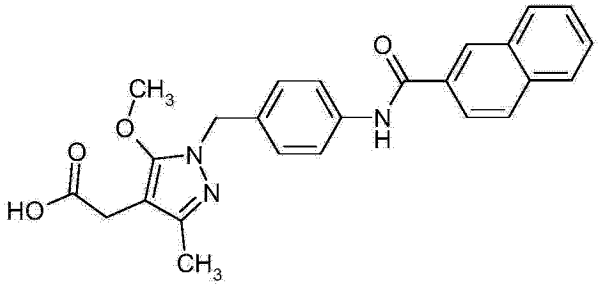
实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.56		418	1.05 分钟 方法 J
2.57		400	1.00 分钟 方法 J
2.58		400	1.01 分钟 方法 J
2.59		414	1.05 分钟 方法 J

[0344] 合成实施例 2.60

[0345] 下列实施例可以以与实施例 2.7 类似的方式进行制备，在烷基化步骤中使用 (3- 甲氧基 -5- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸甲基酯（根据 WO2007/141267 中 (3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯的制备，使用 3- 氧代 - 丁酸甲基酯代替庚烷 -3,5- 二酮进行制备）代替 (3- 环己基 -5- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯并在酰胺偶联中使用相应羧酸作为偶联片段。

[0346] 该实施例获得区域异构体混合物。

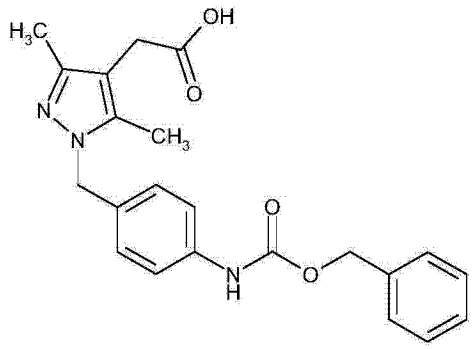
[0347]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.60		430	1.06 分钟 方法 J

[0348] 实施例 3.1

[0349] [1-(4- 苄基氧基羰基氨基 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸

[0350]



[0351] 氨基甲酸酯形成 :向 [1-(4- 氨基 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸甲基酯 (中间体 1.1.3,70mg,0.26mmol) 于二氯甲烷 (1mL) 中的溶液中添加二异丙基乙基胺 (55μL,0.32mmol) 及氯甲酸苄基酯 (55μL,0.39mmol)。将反应混合物在室温搅拌 18 小时。反应混合物经 Alox B 过滤,用 10% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱。皂化 :在减压下去除挥发物后,将剩余残余物溶于甲醇 (1mL) 中,并用 NaOH 水溶液 (4M,0.2mL) 处理。用 HCl 水溶液中和混合物并经由制备型反相 HPLC(梯度为甲醇的水溶液 +0.1% NH_3) 实施纯化。

[0352] 产量 :34mg

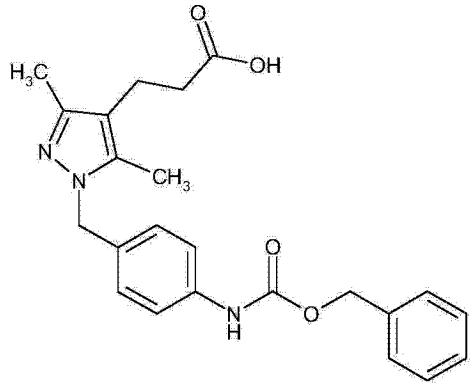
[0353] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 394

[0354] 保留时间 HPLC :1.84 分钟 (方法 B)

[0355] 实施例 3.2

[0356] 3-[1-(4- 苄基氧基羰基氨基 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 丙酸

[0357]



[0358] 实施例 3.2 根据方法 3.1 所述的方法进行制备，使用中间体 8.1.2 代替中间体 1.1.3。

[0359] 产量 :100mg(理论值的 45％)

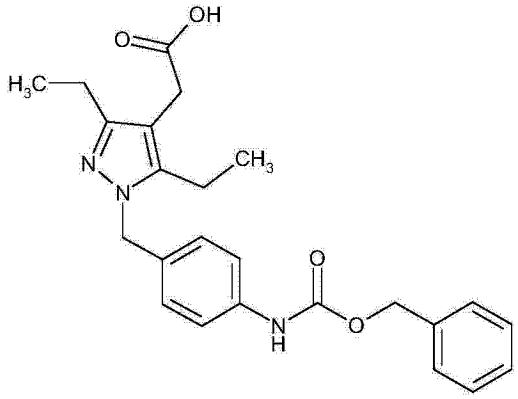
[0360] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 408

[0361] 保留时间 HPLC :1.27 分钟 (方法 D)

[0362] 实施例 3.3

[0363] [1-(4- 苄基氧基羰基氨基 - 苄基)-3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸

[0364]



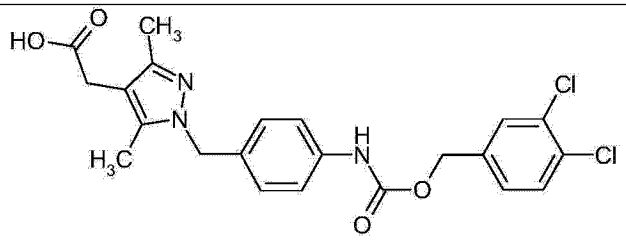
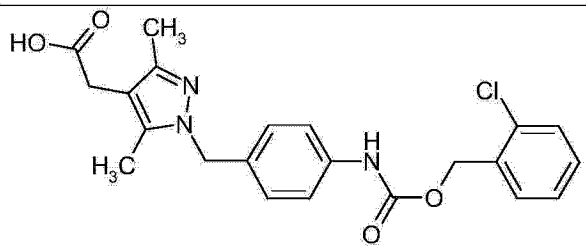
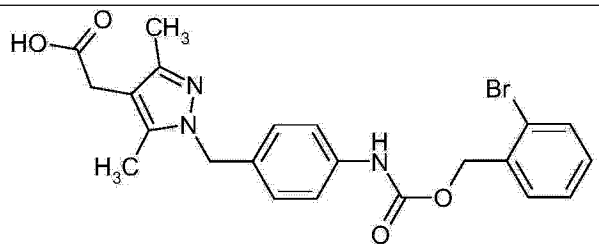
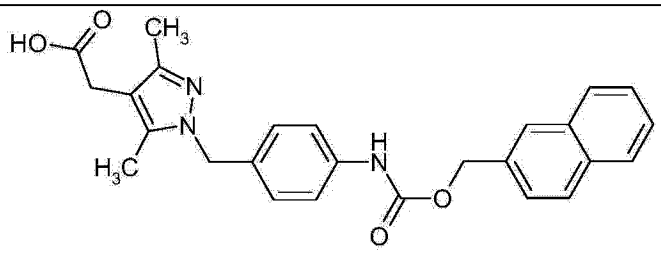
[0365] 实施例 3.3 为根据方法 3.1 所述的方法进行制备，在氨基甲酸酯形成步骤中使用中间体 2.1.2 代替中间体 1.1.3。如实施例 2.1 所述在酸性条件下实施叔丁基酯的后续脱除。

[0366] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 422

[0367] 保留时间 HPLC :1.93 分钟 (方法 B)

[0368] 下列实施例可以以与实施例 3.1 类似的方式进行制备，在氨基甲酸酯形成步骤中使用相应氯甲酸酯作为偶联片段。

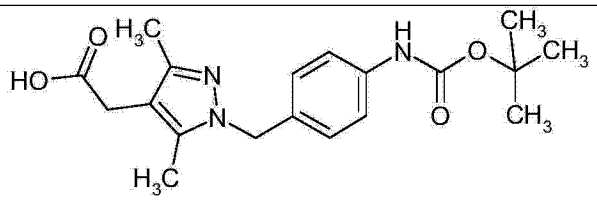
[0369]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
3.4		462	1.06 分钟 方法 J
3.5		428	1.00 方法 J
3.6		472	1.02 分钟 方法 J
3.7		444	1.04 分钟 方法 J

[0370] 合成实施例 3.8

[0371] 下列实施例可以以与实施例 3.1 类似的方式进行制备，其中 [1-(4- 氨基 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸叔丁基酯经 Boc 保护。

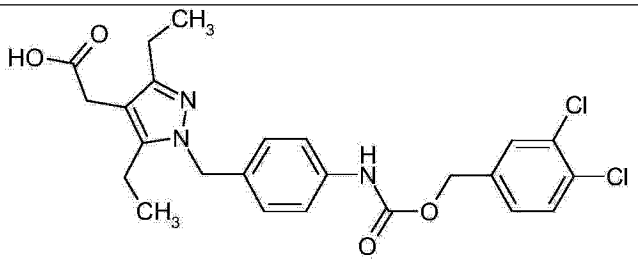
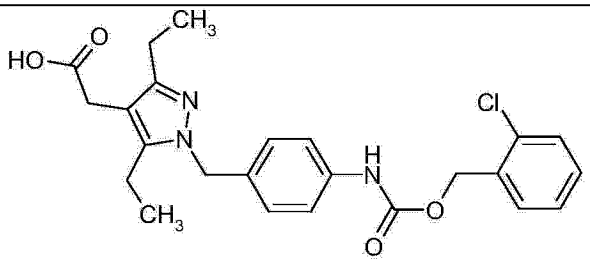
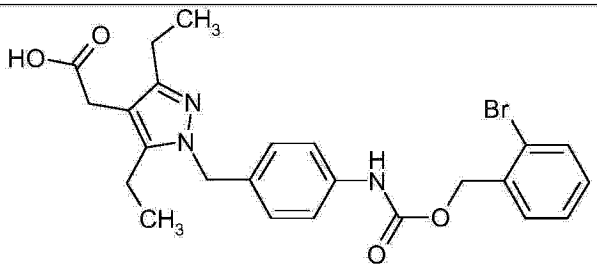
[0372]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
3.8		360	0.89 分钟 方法 J

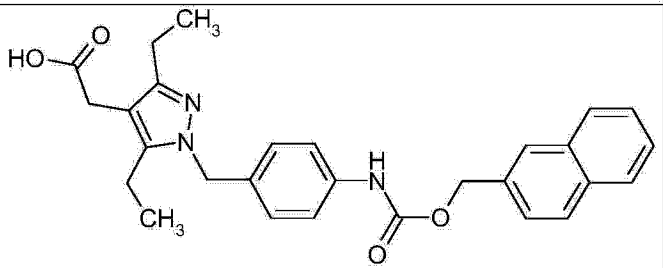
[0373] 合成实施例 3.9-3.12

[0374] 下列实施例可以以与实施例 3.3 类似的方式进行制备，在氨基甲酸酯形成步骤中使用相应氯甲酸酯作为偶联片段。

[0375]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
3.9		490	1.14 分钟 方法 J
3.10		456	1.07 分钟 方法 J
3.11		500	1.08 分钟 方法 J

[0376]

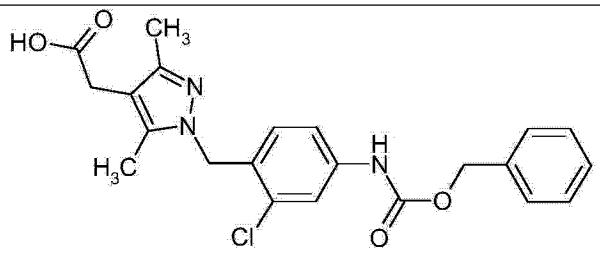
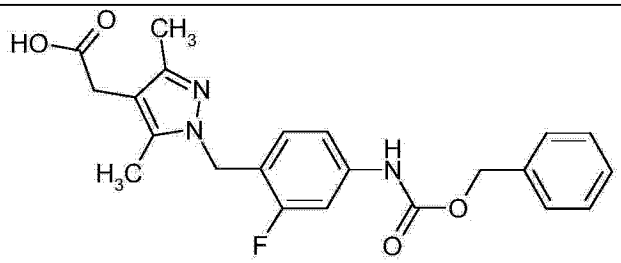
实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
3.12		472	1.11 分钟 方法 J

[0377] 合成实施例 3.13-3.14

[0378] 实施例 3.13 根据方法 3.1 所述的方法进行制备，在氨基甲酸酯形成步骤中使用中间体 7.6.2 代替中间体 1.1.3。

[0379] 实施例 3.14 根据方法 3.1 所述的方法进行制备，在氨基甲酸酯形成步骤中使用中间体 7.16.2 代替中间体 1.1.3。

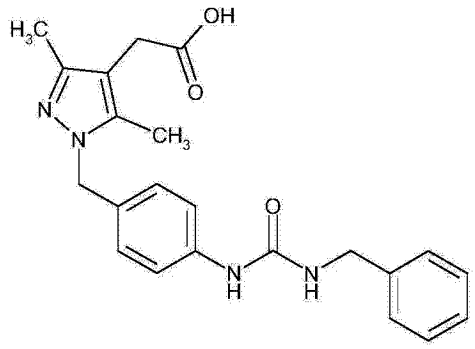
[0380]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
3.13		428	1.03 分钟 方法 J
3.14		412	0.98 分钟 方法 J

[0381] 实施例 4.1

[0382] {1-[4-(3- 苄基 - 脲基)- 苄基]-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0383]



[0384] 脲形成 :向 [1-(4- 氨基 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸甲基酯 (中间体 1.1.3,160mg,0.59mmol) 于二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中添加异氰酸苄基酯 (94μL, 0.76mmol)。将反应混合物在室温搅拌 1 小时。皂化 :在减压下去除挥发物后，将剩余残余物溶于甲醇 (1mL) 中，并用 LiOH 水溶液 (1M,1.5mL) 处理。18 小时后，中和混合物并经由制备型反相 HPLC(梯度为甲醇的水溶液 +0.1% NH_3) 实施纯化。

[0385] 产量 :39mg

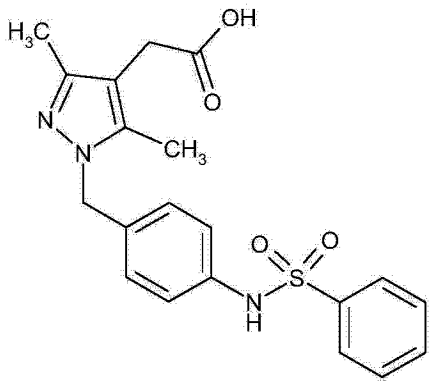
[0386] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 393

[0387] 保留时间 HPLC :1.95 分钟 (方法 A)

[0388] 实施例 5.1

[0389] [1-(4- 苯磺酰基氨基 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸

[0390]



[0391] 磺酰胺形成 :向 [1-(4- 氨基 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸甲基酯 (中间体 1.1.3,54mg,0.20mmol) 于二氯甲烷 (1mL) 中的溶液中添加三乙胺 (72 μ L, 0.51mmol) 及苯磺酰氯 (36 μ L,0.25mmol)。将反应混合物在室温搅拌 1 小时。反应混合物经 Alox B 过滤,用 10% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱。皂化 :在减压下去除挥发物后,将剩余残余物溶于甲醇 (0.5mL) 中,并用 LiOH 水溶液 (1M,0.4mL) 处理。1.5 小时后,中和混合物并经由制备型反相 HPLC(梯度为甲醇的水溶液 +0.1% 三氟乙酸) 实施纯化。

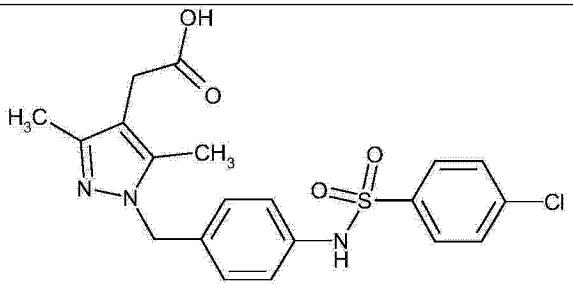
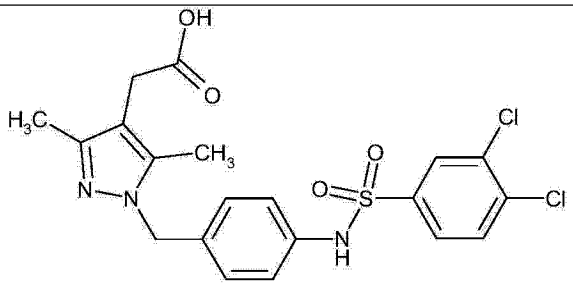
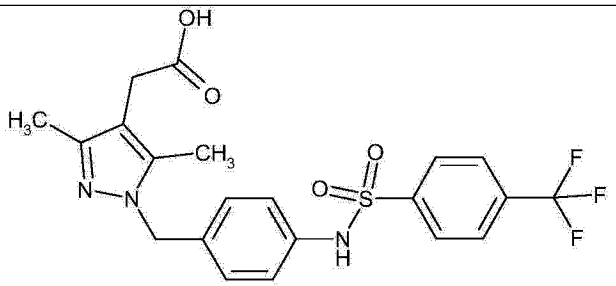
[0392] 产量 : 16mg

[0393] ESI 质谱 :$[M+H]^+$ = 400

[0394] 保留时间 HPLC :1.92 分钟 (方法 A)

[0395] 下列实施例根据实施例 5.1 所述的方法进行制备,使用相应磺酰基氯。

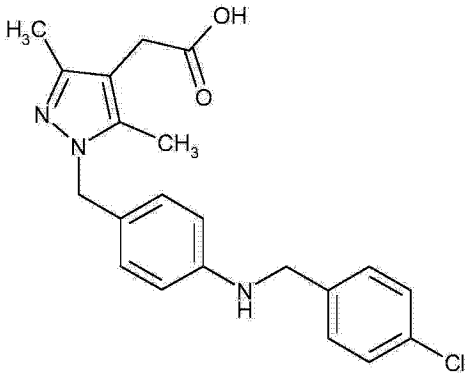
[0396]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
5.2		434/436 (Cl) $(M+H)^+$	1.41 分钟 方法 B
5.3		468/470/472 (Cl_2) $(M+H)^+$	2.16 分钟 方法 A
5.4		468 $(M+H)^+$	1.48 分钟 方法 B

[0397] 实施例 6.1

[0398] {1-[4-(4- 氯 - 苄基氨基)- 苄基]-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0399]



[0400] 还原胺化 :向 [1-(4- 氨基 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸甲基酯 (中间体 1.1.3,100mg,0.37mmol) 于四氢呋喃 (1mL) 中的溶液中添加 4- 氯苯甲醛 (185mg, 1.32mmol) 及三乙酰氧基硼氢化钠 (240mg,1.13mmol)。将反应混合物在室温搅拌 18 小时。反应混合物经 Alox B 过滤,用 10% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱。皂化 :在减压下去除挥发物后,将剩余残余物溶于甲醇 (1mL) 中,并用 NaOH 水溶液 (4M,0.6mL) 处理。4 小时后,中和混

合物并经由制备型反相 HPLC(梯度为甲醇的水溶液 +0.1% NH_3) 实施纯化。

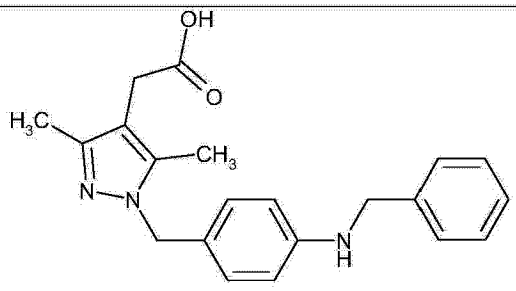
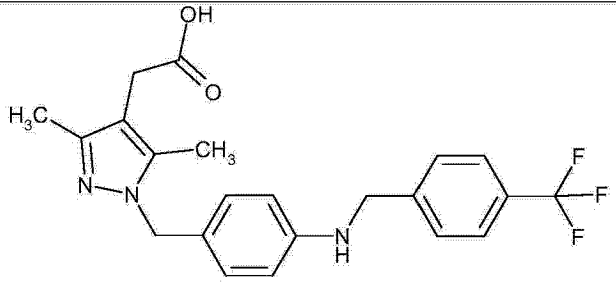
[0401] 产量 :48mg

[0402] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 384/386(Cl)

[0403] 保留时间 HPLC :2.00 分钟 (方法 B)

[0404] 下列实施例根据实施例 6.1 所述的方法进行制备,在还原胺化反应中使用相应醛。

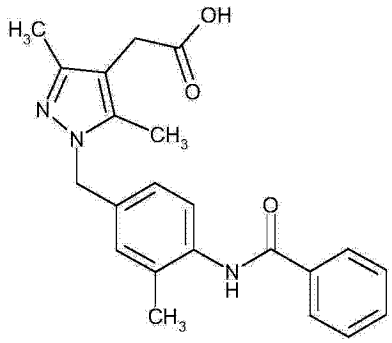
[0405]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
6.2		350 $(M+H)^+$	1.86 分钟 方法 B
6.3		418 $(M+H)^+$	2.05 分钟 方法 B

[0406] 实施例 7.1

[0407] [1-(4- 苯甲酰基氨基 -3- 甲基 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸

[0408]



[0409] 中间体 7.1.1

[0410] [3,5- 二甲基 -1-(3- 甲基 -4- 硝基 - 苄基)-1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸甲基酯

[0411] 中间体 7.1.1 根据中间体 1.1.2 的操作进行制备,在烷基化反应中使用 3- 甲基 -4- 硝基苄基溴代替 4- 硝基苄基溴。

[0412] 产量 :0.33g(理论值的 35%)

[0413] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 318

[0414] 中间体 7.1.2

[0415] [1-(4- 氨基 -3- 甲基 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸甲基酯

[0416] 中间体 7.1.2 根据中间体 1.1.3 的操作在氢化反应中进行制备,使用中间体 7.1.1 代替中间体 1.1.2。

[0417] 产量 :0.33g(定量)

[0418] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 288

[0419] 保留时间 HPLC :0.85 分钟 (方法 D)

[0420] 实施例 7.1

[0421] [1-(4- 苯甲酰基氨基 -3- 甲基 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸

[0422] 实施例 7.1 根据实施例 1.1 的操作进行制备,使用中间体 7.1.2 代替中间体 1.1.3 且用苯甲酸代替 (三氟甲基) 苯甲酸。

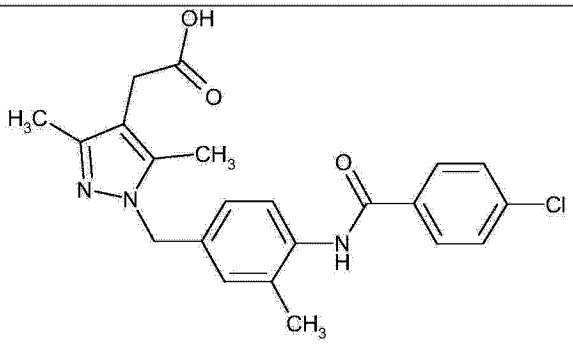
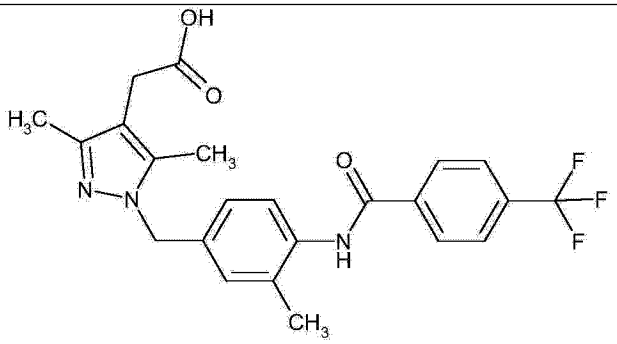
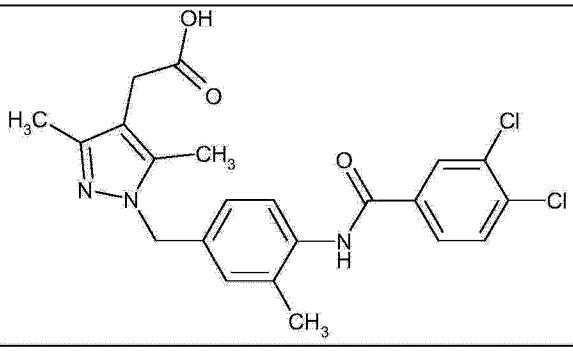
[0423] 产量 :47mg(理论值的 39％)

[0424] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 378

[0425] 保留时间 HPLC :0.91 分钟 (方法 C)

[0426] 下列实施例根据实施例 7.1 所述的方法进行制备,使用相应羧酸作为偶联片段。

[0427]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
7.2		412/414 (Cl) $(M+H)^+$	1.04 分钟 方法 C
7.3		446 $(M+H)^+$	1.09 分钟 方法 C
7.4		446/448/450 (Cl_2) $(M+H)^+$	1.13 分钟 方法 C

[0428] 合成实施例 7.5

[0429] 中间体 7.5.1

[0430] 4- 氨基 -2- 甲基 - 苯甲酸

[0431] 向 4- 乙酰基氨基 -2- 甲基 - 苯甲酸 (25.5g) 于甲醇 (250ml) 中的经搅拌的溶液中逐滴添加浓 H_2SO_4(19ml),并将反应加热至回流。2.5 小时后,将反应冷却至室温。添加 $NaHCO_3$(水溶液) 直至呈碱性,并用 EtOAc 萃取所获得混合物。将有机萃取物用 NaOH(水溶液)(2M) 洗涤 3 次,然后干燥并浓缩,得到 17.6g 标题化合物。

[0432] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 166

[0433] 中间体 7.5.2

[0434] 4- 叔丁氧基羰基氨基 -2- 甲基 - 苯甲酸甲基酯

[0435] 在 10℃向中间体 7.5.1(1.5g) 于二噁烷 (15ml) 中的经搅拌的溶液中逐滴添加 Boc 酸酐 (2.2g) 于二噁烷 (15ml) 中的溶液,并使反应升温至室温。3 小时后,添加二甲基氨基吡啶 (催化量)。在搅拌过夜后,浓缩混合物,并通过快速色谱 (二氯甲烷,其中乙醇梯

度为 0 至 4％）来纯化残余物，得到 0.69g 标题化合物。

[0436] ESI 质谱：$[M+H]^+$ = 266

[0437] 中间体 7.5.3

[0438] 4- 叔丁氧基羰基氨基 -2- 甲基苯甲酸

[0439] 在室温向中间体 7.5.2(0.7g) 于甲醇 (10ml) 中的经搅拌的溶液中添加 NaOH(1M，5.1ml)。5 小时后，再添加 NaOH(1M,5.1ml) 及四氢呋喃 (3ml)。在搅拌过夜后，再添加 NaOH(1M,5.1ml)。5 小时后，浓缩混合物，添加水并在冰冷却下利用 $KHSO_4$（水溶液）调节为酸性 pH。0.5 小时后，滤出沉淀，用少量的冰水洗涤并在 50℃干燥，得到 0.55g 标题化合物。

[0440] ESI 质谱：$[M-H]^-$ = 250

[0441] 中间体 7.5.4

[0442] (4- 羟基甲基 -3- 甲基 - 苯基)- 氨基甲酸叔丁基酯

[0443] 在室温向中间体 7.5.3(0.6g) 于四氢呋喃 (10ml) 中的经搅拌的溶液中添加羰基二咪唑 (0.4g)。0.5 小时后，将该溶液逐滴添加至 $NaBH_4$(0.25g) 于水 (5ml) 中的溶液中。在过夜搅拌后，通过添加 $KHSO_4$（水溶液）将反应调节为酸性 pH 且然后用乙醚萃取 3 次。用 NaOH（水溶液）(1M) 及水洗涤有机层，然后干燥并浓缩，得到 0.28g 标题化合物。

[0444] ESI 质谱：$[M+H]^+$ = 238

[0445] 中间体 7.5.5

[0446] 甲磺酸 4- 叔丁氧基羰基氨基 -2- 甲基 - 苄基酯

[0447] 在室温向中间体 7.5.4(0.73g) 于四氢呋喃 (7ml) 中的经搅拌的溶液中添加三乙胺 (0.52g)。在冷却至 0℃后，逐滴添加甲磺酰氯 (0.31ml)。2 小时后，添加水并用乙酸乙酯萃取混合物。分离出有机层，干燥并浓缩，得到 0.8g 标题化合物，其未经纯化即使用。

[0448] 中间体 7.5.6

[0449] [1-(4- 叔丁氧基羰基氨基 -2- 甲基 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸甲基酯

[0450] 在室温向中间体 7.5.5(0.8g) 于 CH_3CN(7ml) 中的经搅拌的溶液中添加 (3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸甲基酯 (0.4g) 及 K_2CO_3(0.57g)。3 天后，过滤该反应，并浓缩滤液，并将残余物分配于二氯甲烷与水之间。分离出有机层，干燥并浓缩并经由制备型反相 HPLC（梯度为甲醇的水溶液 +0.12％ TFA) 来纯化残余物。

[0451] 产量：120mg

[0452] ESI 质谱：$[M+H]^+$ = 388

[0453] 保留时间 HPLC：1.37 分钟（方法 D)

[0454] 中间体 7.5.7

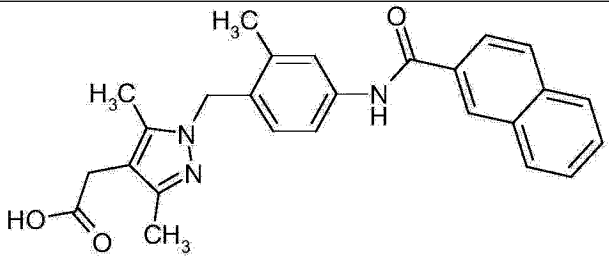
[0455] [1-(4- 氨基 -2- 甲基 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸甲基酯

[0456] 在室温向中间体 7.5.6(120mg) 于二氯甲烷 (1ml) 中的经搅拌的溶液中添加 TFA(1ml)。2 小时后，浓缩反应，得到 80mg 标题化合物，其未经纯化即使用。

[0457] 实施例 7.5

[0458] 实施例 7.5 根据实施例 1.1 的操作使用 2- 萘甲酸代替（三氟甲基）苯甲酸进行制备，产量为 51mg。

[0459]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
7.5		428	1.00 分钟 方法 J

[0460] 合成实施例 7.6-7.15

[0461] 实施例 7.6

[0462] 中间体 7.6.1

[0463] [1-(2- 氯 -4- 硝基 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸乙基酯

[0464] 中间体 7.6.1 根据中间体 1.1.2 的操作进行制备，在烷基化反应中使用 1- 溴甲基 -2- 氯 -4- 硝基 - 苯代替 4- 硝基苄基溴。

[0465] 产量 :2.8g

[0466] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 352

[0467] 保留时间 HPLC :1.95 分钟 (方法 L)

[0468] 中间体 7.6.2

[0469] [1-(4- 氨基 -2- 氯 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸乙基酯

[0470] 中间体 7.6.2 根据中间体 1.1.3 的操作进行制备，在氢化反应中使用中间体 7.6.1 代替中间体 1.1.2。

[0471] 产量 :2.1g

[0472] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 322

[0473] 保留时间 HPLC :1.76 分钟 (方法 L)

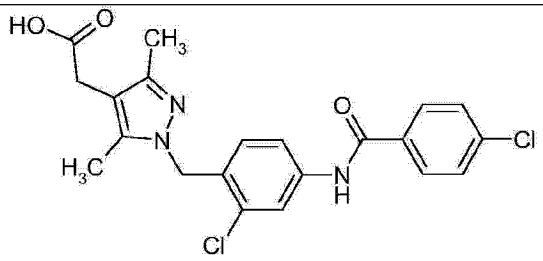
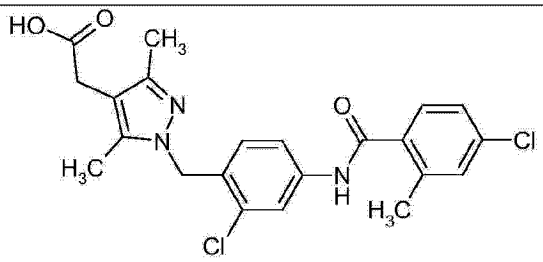
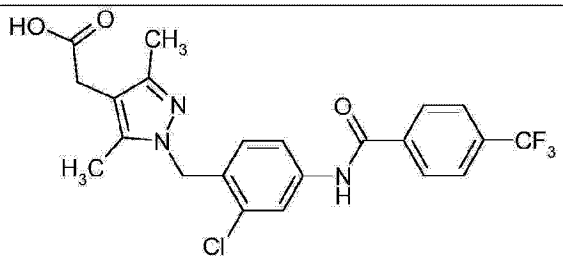
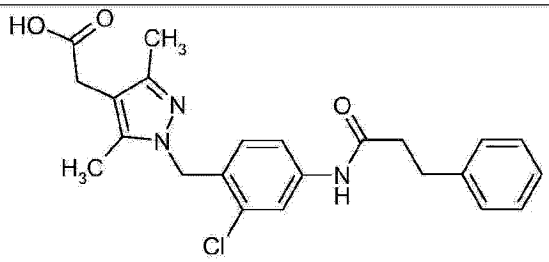
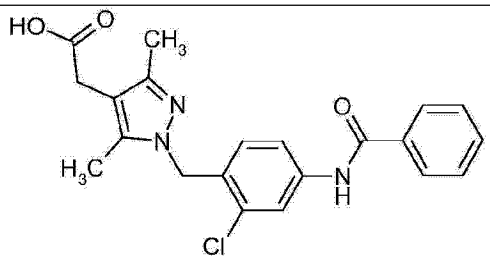
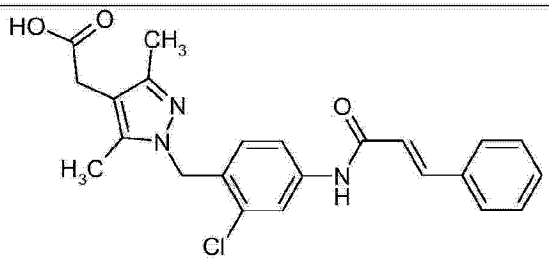
[0474] 实施例 7.6

[0475] 实施例 7.6 根据实施例 1.1 的操作进行制备，使用中间体 7.6.2 代替中间体 1.1.3 且 4- 氯苯甲酸代替 4-(三氟甲基) 苯甲酸。

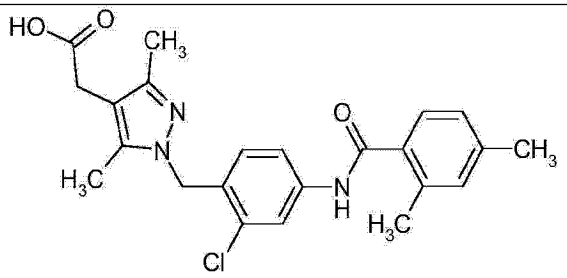
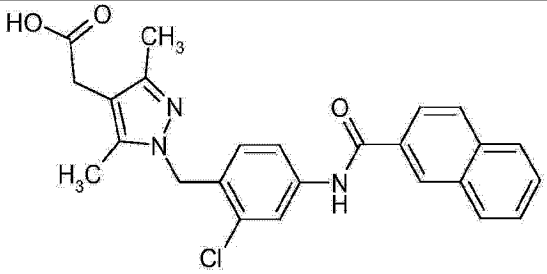
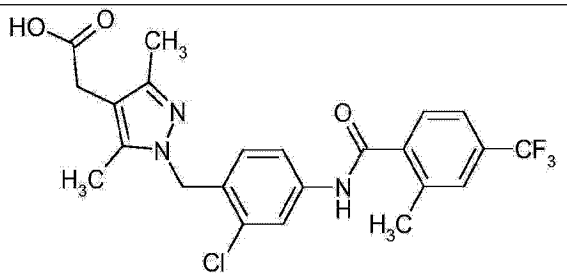
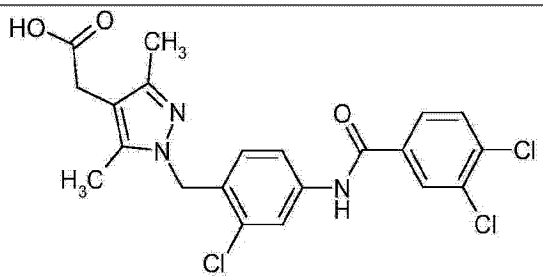
[0476] 产量 : 42mg

[0477] 实施例 7.7-7.15 根据实施例 7.6 所述的方法进行制备，使用相应羧酸作为偶联片段。

[0478]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
7.6		432	1.61 分钟 方法 L
7.7		446	1.05 分钟 方法 J
7.8		466	1.08 分钟 方法 J
7.9		426	0.99 分钟 方法 J
7.10		398	1.43 分钟 方法 C
7.11		424	1.03 分钟 方法 J

[0479]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
7.12		426	1.60 分钟 方法 C
7.13		448	1.70 分钟 方法 C
7.14		480	1.73 分钟 方法 C
7.15		466	1.80 分钟 方法 C

[0480] 合成实施例 7.16-7.21

[0481] 实施例 7.16

[0482] 中间体 7.16.1

[0483] [1-(2- 氟 -4- 硝基 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸甲基酯

[0484] 中间体 7.16.1 根据中间体 1.1.2 的操作进行制备,在烷基化反应中使用 1- 溴甲基 -2- 氟 -4- 硝基 - 苯代替 4- 硝基苄基溴。

[0485] 产量 :0.57g

[0486] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 322

[0487] 保留时间 HPLC :1.25 分钟 (方法 D)

[0488] 中间体 7.16.2

[0489] [1-(4- 氨基 -2- 氟 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸甲基酯

[0490] 中间体 7.16.2 根据中间体 1.1.3 的操作进行制备，在氢化反应中使用中间体 7.16.1 代替中间体 1.1.2。

[0491] 产量 :0.47g

[0492] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 292

[0493] 保留时间 HPLC :0.92 分钟（方法 D）

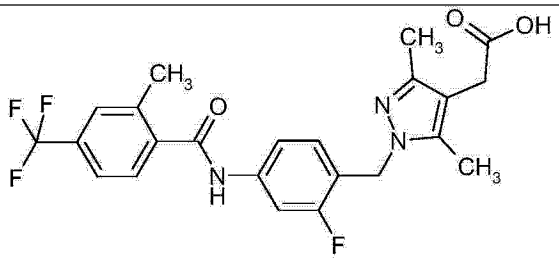
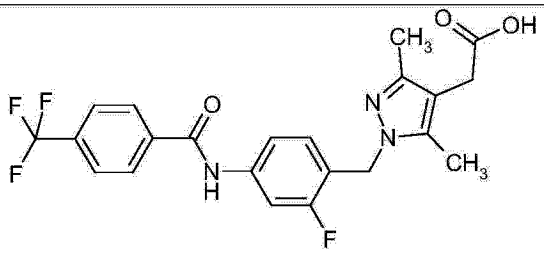
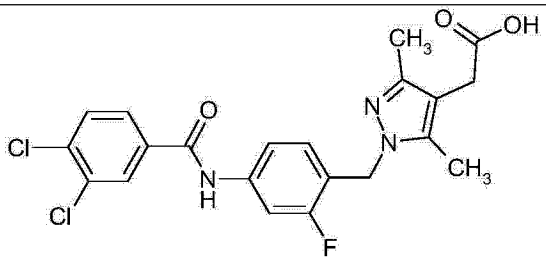
[0494] 实施例 7.16

[0495] 实施例 7.16 根据实施例 7.6 的操作进行制备，使用中间体 7.16.2 代替中间体 1.1.3 且 2- 甲基 -4- 三氟甲基 - 苯甲酸代替 4-（三氟甲基）苯甲酸。

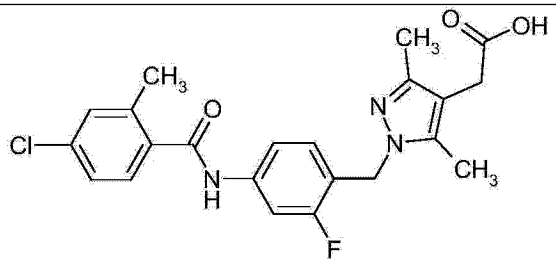
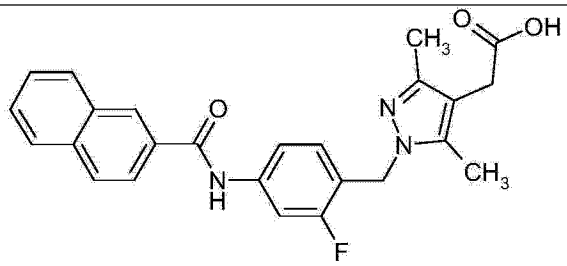
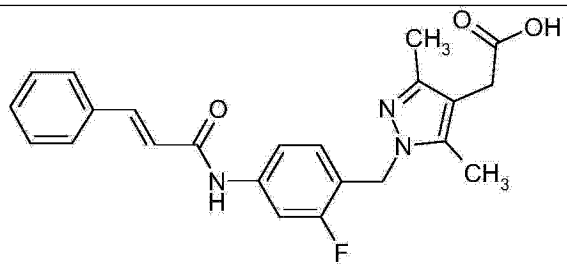
[0496] 产量 :53mg

[0497] 实施例 7.17-7.21 根据实施例 7.16 所述的方法进行制备，使用相应羧酸作为偶联片段。

[0498]

实施例	**结构**	**m/z (ESI-MS)**	**Rt (HPLC) (方法)**
7.16		464	1.05 分钟 方法 J
7.17		450	1.03 分钟 方法 J
7.18		450	1.07 分钟 方法 J

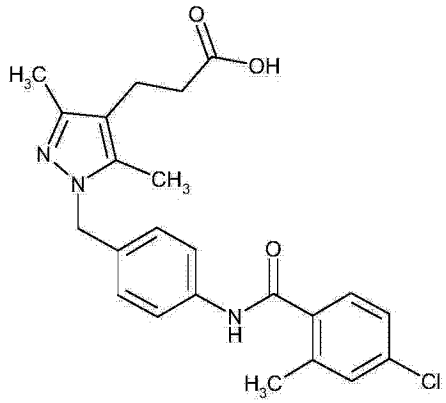
[0499]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
7.19		430	1.01 分钟 方法 J
7.20		432	1.03 分钟 方法 J
7.21		408	0.98 分钟 方法 J

[0500] 实施例 8.1

[0501] 3-{1-[4-(4- 氯 -2- 甲 基 - 苯 甲 酰 基 氨 基)- 苄 基]-3,5- 二 甲 基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 丙酸

[0502]



[0503] 中间体 8.1.1

[0504] 3-[3,5- 二甲基 -1-(4- 硝基 - 苄基)-1H- 吡唑 -4- 基]- 丙酸乙基酯

[0505] 中间体 8.1.1 可根据中间体 1.1.2 所述的方法进行制备，在烷基化反应中使用 3-(3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 丙酸乙基酯 (Akos，MFCD03834497) 代替 (3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸甲基酯。

[0506] 中间体 8.1.2

[0507] 3-[1-(4- 氨基 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 丙酸乙基酯

[0508] 中间体 8.1.2 可根据中间体 1.1.3 所述的方法进行制备，在氢化反应中使用中间体 8.1.1 代替中间体 1.1.2。

[0509] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 302

[0510] 实施例 8.1

[0511] 3-{1-[4-(4- 氯 -2- 甲基 - 苯甲酰基氨基)- 苄基]-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 丙酸

[0512] 实施例 8.1 根据实施例 1.1 所述的方法进行制备，在偶联反应中使用中间体 8.1.2 代替中间体 1.1.3 且用 4- 氯 -2- 甲基苯甲酸代替 4-(三氟甲基) 苯甲酸。

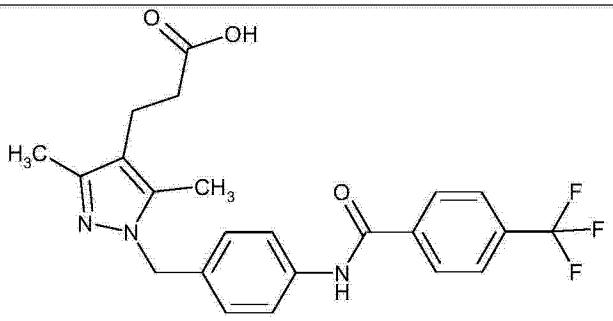
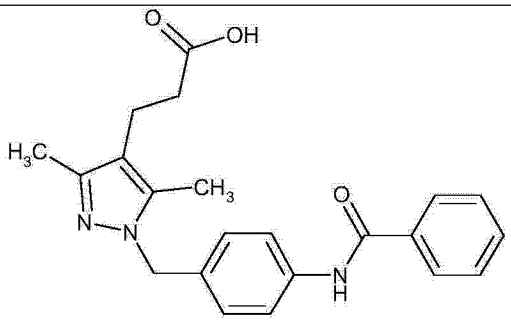
[0513] 产量 :144mg(理论值的 62%)

[0514] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 426

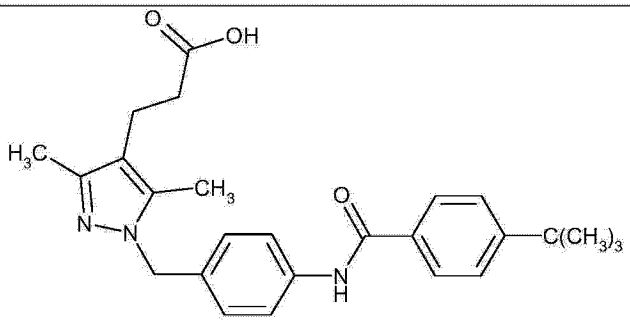
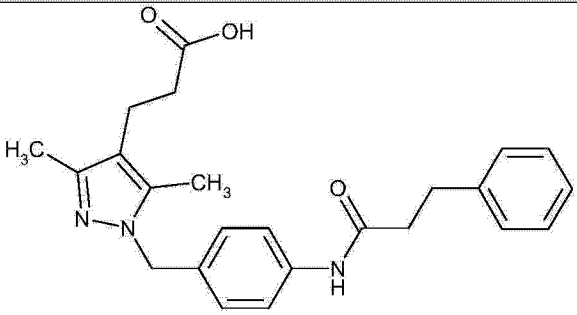
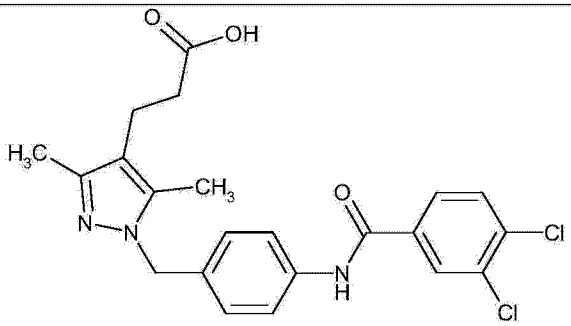
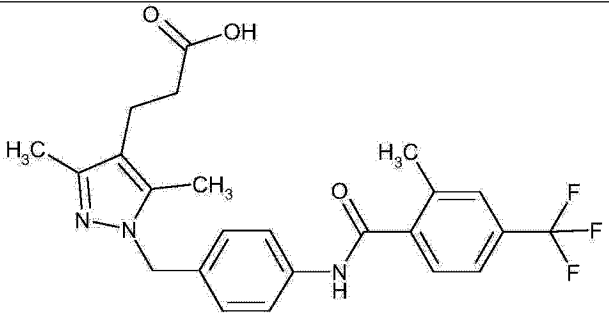
[0515] 保留时间 HPLC :1.30 分钟 (方法 D)

[0516] 下列实施例根据实施例 8.1 所述的方法进行制备，使用相应羧酸作为偶联片段。

[0517]

实施例	**结构**	**m/z (ESI-MS)**	**Rt (HPLC) (方法)**
8.2		446 $(M+H)^+$	1.32 分钟 方法 D
8.3		378 $(M+H)^+$	0.94 分钟 方法 D

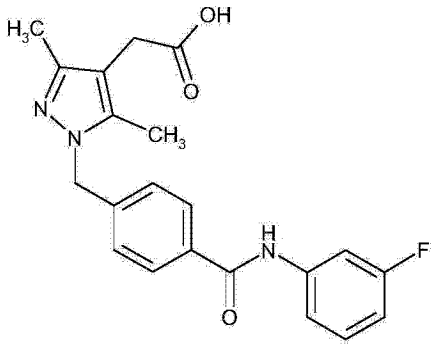
[0518]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
8.4		434 $(M+H)^+$	1.41 分钟 方法 D
8.5		406 $(M+H)^+$	1.23 分钟 方法 D
8.6		446/448/450 (Cl_2) $(M+H)^+$	1.39 分钟 方法 D
8.7		460 $(M+H)^+$	1.36 分钟 方法 D

[0519] 实施例 9.1

[0520] {1-[4-(3- 氟 - 苯基氨基甲酰基)- 苄基]-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0521]



[0522] 中间体 9.1.1

[0523] 4-(4- 乙氧基羰基甲基 -3,5- 二甲基 - 吡唑 -1- 基甲基)- 苯甲酸叔丁基酯

[0524] 中间体 9.1.1 根据中间体 1.1.2 的方法进行制备,在烷基化反应中使用 (3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸乙基酯 (Interbioscreen BB_SC-3676) 代替 (3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸甲基酯且用 4- 溴甲基 - 苯甲酸叔丁基酯代替 4- 硝基苄基溴。

[0525] 产量 :4.51g(理论值的 74%)

[0526] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 373

[0527] 中间体 9.1.2

[0528] 4-(4- 乙氧基羰基甲基 -3,5- 二甲基 - 吡唑 -1- 基甲基)- 苯甲酸

[0529] 向中间体 9.1.1(4.51g,12mmol) 于二氯甲烷 (7mL) 中的溶液中添加三氟乙酸 (25mL),并将反应混合物在室温搅拌 18 小时。在减压下去除挥发物并将剩余油与甲苯共蒸发数次。

[0530] 产量 :6.60g(含有残余三氟乙酸)

[0531] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 317

[0532] 保留时间 HPLC :1.17 分钟 (方法 D)

[0533] 实施例 9.1

[0534] {1-[4-(3- 氟 - 苯基氨基甲酰基)- 苄基]-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0535] 偶联 :向中间体 9.1.2(250mg,0.79mmol) 及 3- 氟苯胺 (84 μ L,0.88mmol) 于二氯甲烷 (2mL) 中的 -10℃溶液中添加 N- 甲基吗啉 (0.27mL,2.4mmol),随后逐滴添加丙基磷酸环酐 (0.48mL,1.62mmol)。在 18 小时后在室温,在减压下去除挥发物并通过中压液相色谱 (MPLC)(硅胶,梯度为溶于环己烷中的 0% 至 50% 乙酸乙酯) 来纯化剩余残余物。皂化 :用 NaOH 水溶液 (4M,0.1mL) 处理酯中间体于甲醇 (5mL) 中的溶液。18 小时后,中和反应混合物,在减压下去除挥发物并经由制备型反相 HPLC(梯度为甲醇的水溶液 +0.1% NH_3) 来纯化剩余残余物。

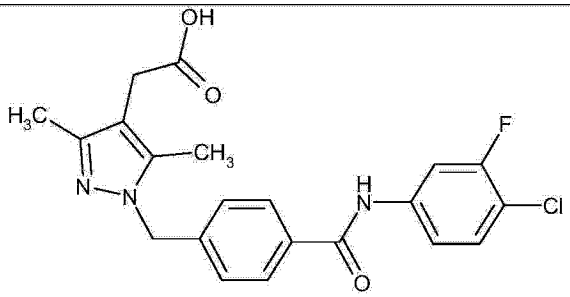
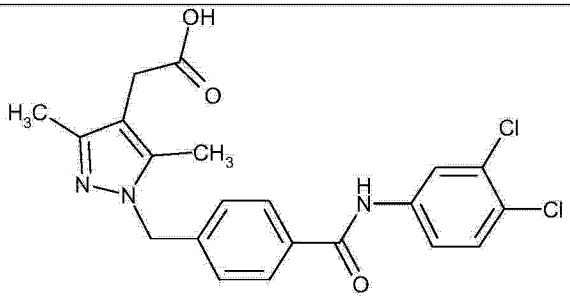
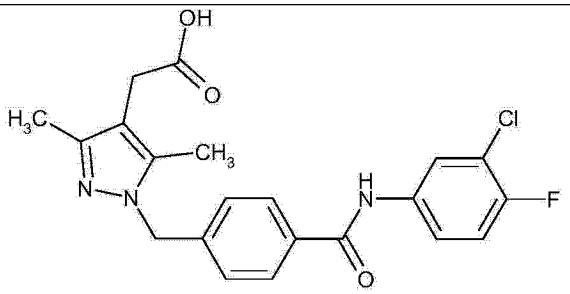
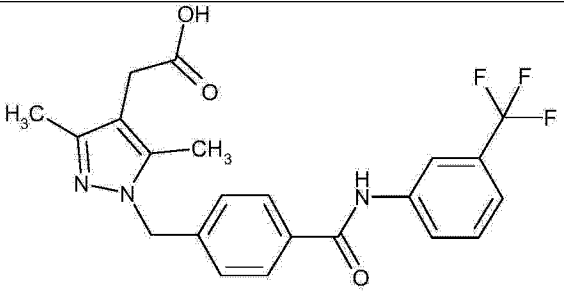
[0536] 产量 :18mg

[0537] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 382

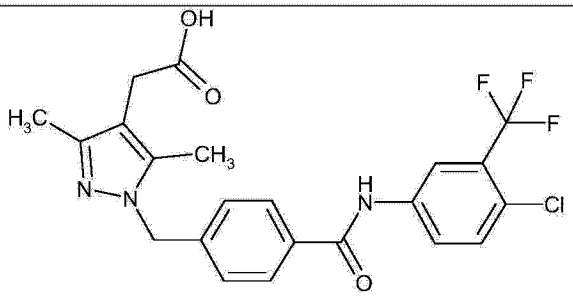
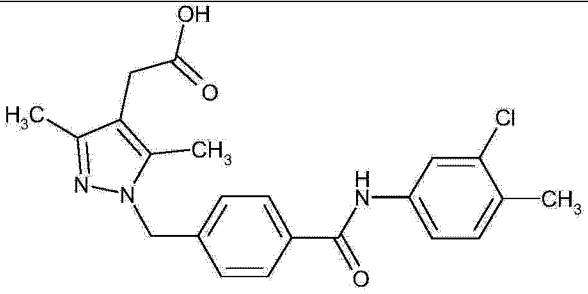
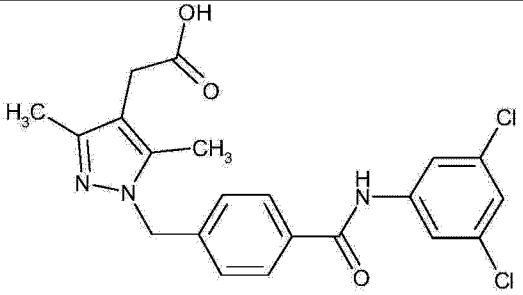
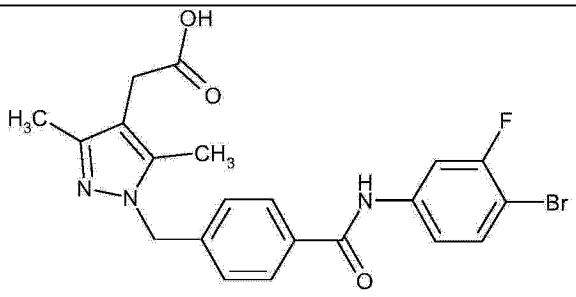
[0538] 保留时间 HPLC :1.24 分钟 (方法 D)

[0539] 下列实施例根据实施例 9.1 所述的方法进行制备,使用相应苯胺作为偶联片段。

[0540]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
9.2		416/418 (Cl) $(M+H)^+$	1.36 分钟 方法 D
9.3		432/434/436 (Cl_2) $(M+H)^+$	1.43 分钟 方法 D
9.4		416/418 (Cl) $(M+H)^+$	1.35 分钟 方法 D
9.5		432 $(M+H)^+$	1.35 分钟 方法 D

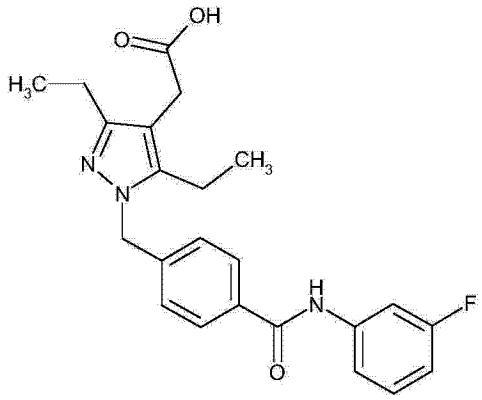
[0541]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
9.6		466/468 (Cl) $(M+H)^+$	1.46 分钟 方法 D
9.7		412/414 (Cl) $(M+H)^+$	1.38 分钟 方法 D
9.8		432/434/436 (Cl_2) $(M+H)^+$	1.47 分钟 方法 D
9.9		460/462 (Br) $(M+H)^+$	1.38 分钟 方法 D

[0542] 实施例 9.10

[0543] {3,5- 二乙基 -1-[4-(3- 氟 - 苯基氨基甲酰基)- 苄基]-1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0544]



[0545] 中间体 9.10.1

[0546] 4-(4- 叔丁氧基羰基甲基 -3,5- 二乙基 - 吡唑 -1- 基甲基)- 苯甲酸乙基酯

[0547] 中间体 9.10.1 根据中间体 1.1.2 的方法进行制备,在烷基化反应中使用 (3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯代替 (3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸甲基酯且用 4- 溴甲基 - 苯甲酸乙基酯代替 4- 硝基苄基溴。

[0548] 产量 :0.67g(理论值的 40%)

[0549] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 401

[0550] 中间体 9.10.2

[0551] 4-(4- 叔丁氧基羰基甲基 -3,5- 二乙基 - 吡唑 -1- 基甲基)- 苯甲酸

[0552] 向中间体 9.10.1(0.66g,1.65mmol) 于二噁烷 (25mL) 中的溶液中添加 1M NaOH 水溶液 (7mL),并将反应混合物在室温搅拌 72 小时。用 1M HCl 水溶液中和反应混合物并用二氯甲烷萃取数次。有机层经 $MgSO_4$ 干燥并在减压下蒸发。

[0553] 产量 :0.62g(定量)

[0554] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 373

[0555] 保留时间 HPLC :1.43 分钟 (方法 D)

[0556] 实施例 9.10

[0557] {3,5- 二乙基 -1-[4-(3- 氟 - 苯基氨基甲酰基)- 苄基]-1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0558] 实施例 9.10 根据实施例 2.1 进行制备,在偶联反应中使用中间体 9.10.2 及 3- 氟苯胺。

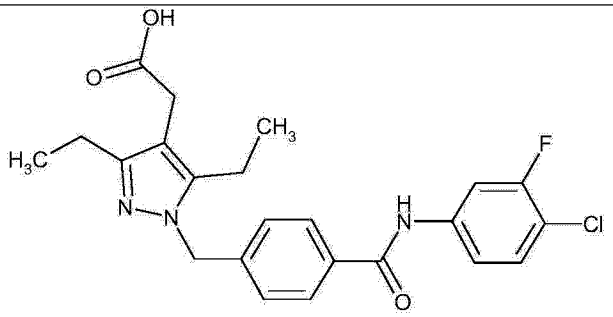
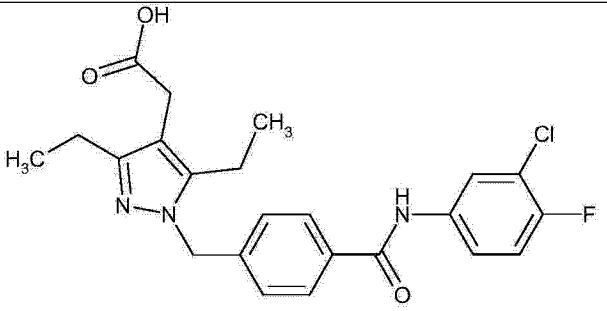
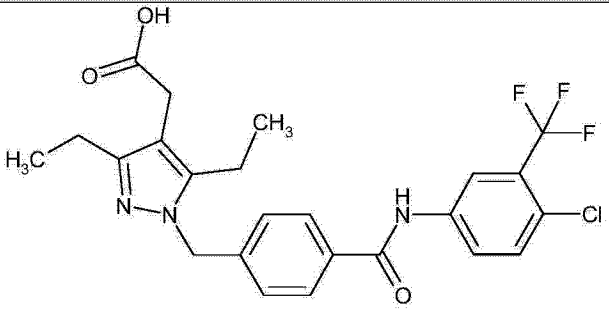
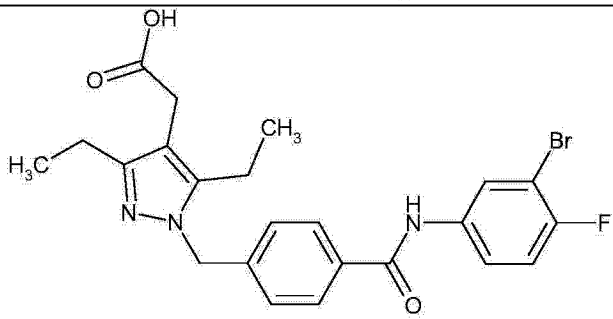
[0559] 产量 :44mg(理论值的 32%)

[0560] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 410

[0561] 保留时间 HPLC :1.34 分钟 (方法 D)

[0562] 下列实施例为以与实施例 9.10 类似的方式进行制备,在最后步骤中使用相应苯胺作为偶联片段。

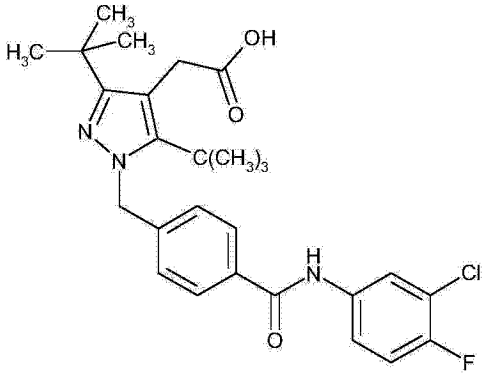
[0563]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
9.11		444/446 (Cl) $(M+H)^+$	1.43 分钟 方法 D
9.12		444/446 (Cl) $(M+H)^+$	1.42 分钟 方法 D
9.13		494/496 (Cl) $(M+H)^+$	1.50 分钟 方法 D
9.14		488/490 (Br) $(M+H)^+$	1.42 分钟 方法 D

[0564] 实施例 9.15

[0565] {3,5- 二 - 叔 丁 基 -1-[4-(3- 氯 -4- 氟 - 苯 基 氨 基 甲 酰 基)- 苄 基]-1H- 吡 唑 -4- 基 }- 乙酸

[0566]



[0567] 实施例 9.15 以与实施例 9.12 类似的方式进行制备，在烷基化步骤中使用 (3,5- 二 - 叔丁基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯 (根据 WO 2007/141267 中 (3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯的制备，使用 2,2,6,6- 四甲基 - 庚烷 -3,5- 二酮代替庚烷 -3,5- 二酮进行制备) 代替 [3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸叔丁基酯。

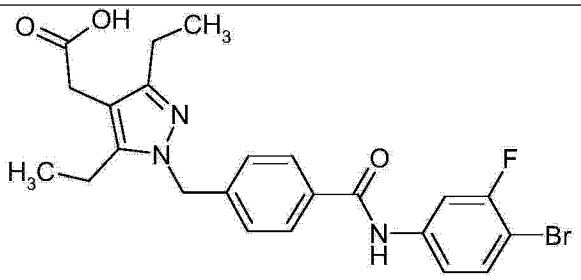
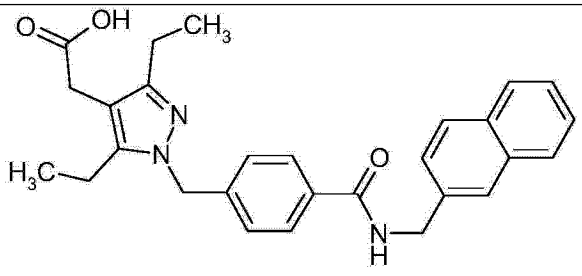
[0568] ESI 质谱 :$[M+H]^+$ = 500/502(Cl)

[0569] 保留时间 HPLC :1.30 分钟 (方法 C)

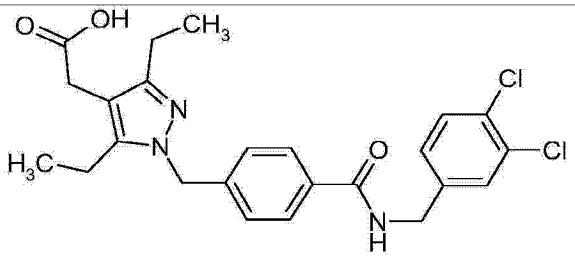
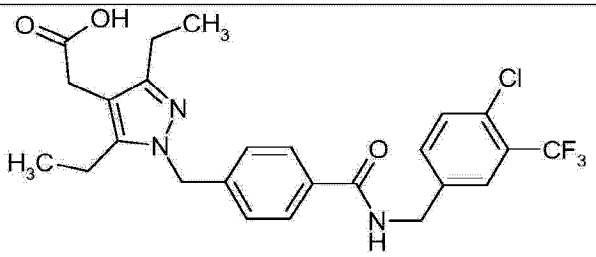
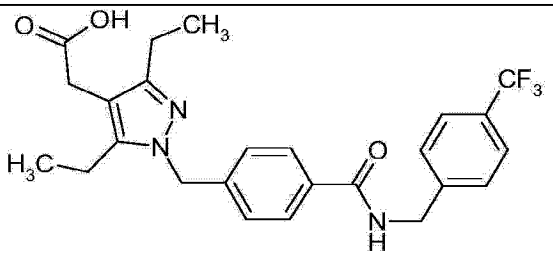
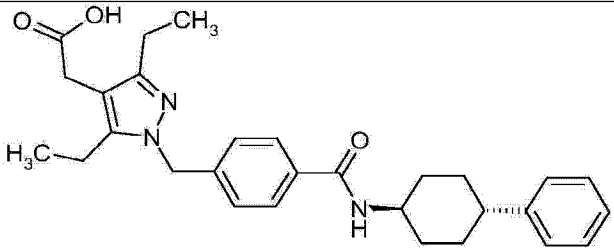
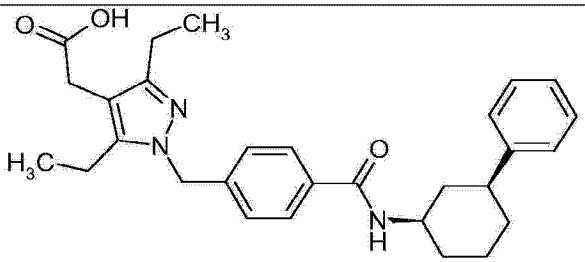
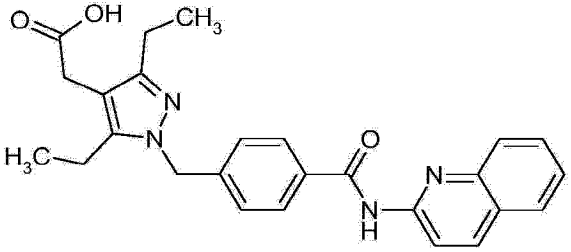
[0570] 合成实施例 9.16-9.26

[0571] 下列实施例为以与实施例 9.10 类似的方式进行制备，在最后步骤中使用相应胺偶联片段。

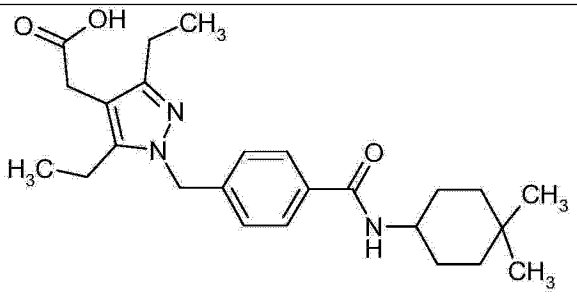
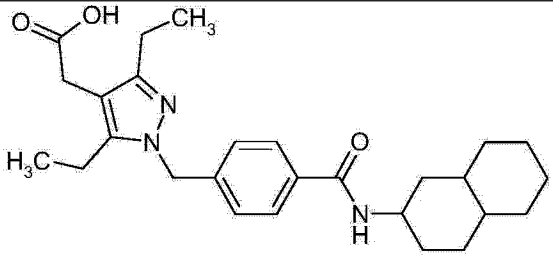
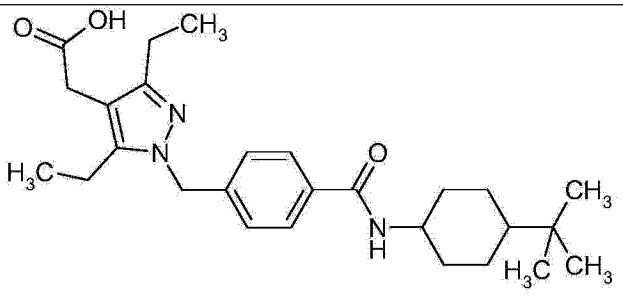
[0572]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
9.16		488	1.10 分钟 方法 J
9.17		456	1.04 分钟 方法 J

[0573]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
9.18		474	1.06 分钟 方法 J
9.19		508	1.10 分钟 方法 J
9.20		474	1.05 分钟 方法 J
9.21		474	1.12 分钟 方法 J
9.22		474	1.11 分钟 方法 J
9.23		443	0.86 分钟 方法 J

[0574]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
9.24		426	1.07 分钟 方法 J
9.25		452	1.15 分钟 方法 J
9.26		454	1.19 分钟 方法 J

[0575] 合成实施例 9.27-9.28

[0576] 中间体 9.27.1

[0577] [1-(4- 溴 -2- 氟 - 苄基)-3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸叔丁基酯

[0578] 在室温向 3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯 (根据 WO 2007/141267 进行制备)(10g) 于 DMF(50ml) 中的溶液中添加 4- 溴 -1- 溴甲基 -2- 氟 - 苯 (13.5g) 及 K_2CO_3(17.4g)。在搅拌过夜后,添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。分离出有机层 ;用水及盐水溶液洗涤,然后干燥并浓缩。在正相 MPLC(乙酸乙酯 :环己烷为 3/97 至 30/70) 上纯化残余物,得到 13.0g 固体。

[0579] 保留时间 HPLC :1.11 分钟 (方法 N)

[0580] ESI 质谱 :$[M]^+$= 425

[0581] 中间体 9.27.2

[0582] 4-(4- 叔丁氧基羰基甲基 -3,5- 二乙基 - 吡唑 -1- 基甲基)-3- 氟 - 苯甲酸

[0583] 在微波小瓶中向中间体 9.27.1(6.51g) 于二噁烷 (30ml) 中的溶液中添加六羰基钼 (2.1g)、赫尔曼氏 (Hermann's) 催化剂 (1.5g)、二异丙基乙基胺 (6ml) 及水 (15ml)。在微波反应器中将其加热至 150℃。20 分钟后,添加水并利用 K_2CO_3使混合物呈碱性。然后将其用乙酸乙酯萃取 3 次。分离出有机层 ;利用冰乙酸使其呈酸性,用水洗涤,然后干燥并浓缩,得到 3.4g 标题化合物。

[0584] HPLC 保留时间 :1.00 分钟 (方法 N)

[0585] ESI 质谱 :$[M]^+$= 391

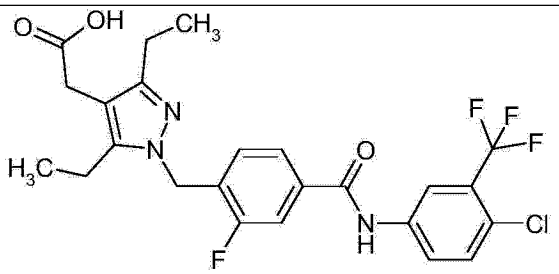
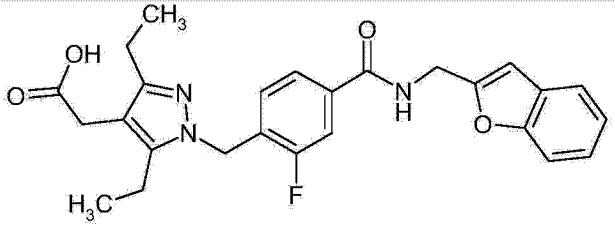
[0586] 实施例 9.27

[0587] 在室温向中间体 9.27.2(250mg) 于 DMF(5ml) 中的溶液中添加 TBTU(227mg) 及二异丙基乙基胺 (250 μ l)。10 分钟后,添加 4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯基胺 (627mg)。在搅拌过夜后,添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。分离出有机层 ;用水及盐水溶液洗涤,然后干燥并浓缩,得到 58mg{1-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯基氨基甲酰基)-2- 氟 - 苄基]-3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸叔丁基酯。如实施例 2.1 所述在酸性条件下实施叔丁基酯的后续脱除。

[0588] 实施例 9.28

[0589] 实施例 9.28 以与实施例 9.28 所述方法类似的方法进行制备,使用相应羧酸作为偶联片段。

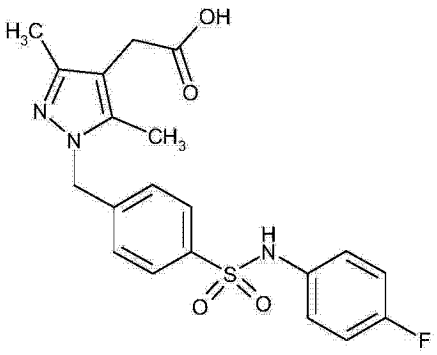
[0590]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
9.27		512	1.23 分钟 方法 J
9.28		464	1.04 分钟 方法 J

[0591] 实施例 10.1

[0592] {1-[4-(4- 氟 - 苯基氨基磺酰基)- 苄基]-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0593]



[0594] 中间体 10.1.1

[0595] {1-[4-(4- 氟苯基氨基磺酰基)- 苄基]-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸乙基酯

[0596] 中间体 10.1.1 根据中间体 1.1.2 的方法进行制备，在烷基化反应中使用 (3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸乙基酯代替 (3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸甲基酯且用 4- 溴甲基 -N-(4- 氟 - 苯基)- 苯磺酰胺 (Apollo) 代替 4- 硝基苄基溴。

[0597] 产量 :312mg(定量)

[0598] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 446

[0599] 保留时间 HPLC :1.33 分钟 (方法 D)

[0600] 实施例 10.1

[0601] {1-[4-(4- 氟 - 苯基氨基磺酰基)- 苄基]-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0602] 向中间体 10.1.1(312mg,0.70mmol) 于甲醇 (5mL) 中的溶液中添加 NaOH 水溶液 (4M,1mL)，并将反应混合物在室温搅拌 18 小时。中和反应混合物，在减压下去除挥发物并经由制备型反相 HPLC(梯度为甲醇的水溶液 +0.1% NH_3) 来纯化剩余残余物。

[0603] 产量 :7mg(理论值的 2.4%)

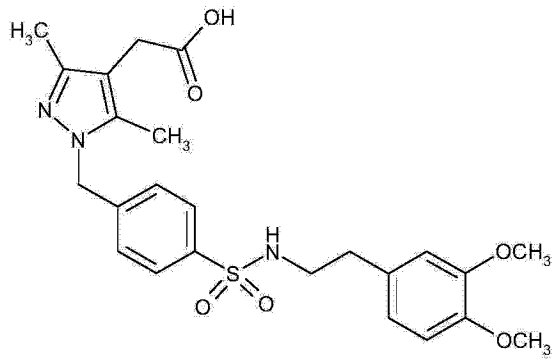
[0604] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 418

[0605] 保留时间 HPLC :1.21 分钟 (方法 D)

[0606] 实施例 10.2

[0607] (1-{4-[2-(3,4- 二甲氧基 - 苯基)- 乙基氨基磺酰基]- 苄基 }-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸

[0608]



[0609] 实施例 10.2 根据实施例 10.1 的方法进行制备，使用 4- 溴甲基 -N-[2-(3,4- 二甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 苯磺酰胺代替 4- 溴甲基 -N-(4- 氟 - 苯基)- 苯磺酰胺。

[0610] 产量 :105mg(理论值的 11%)

[0611] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 488

[0612] 保留时间 HPLC :1.16 分钟 (方法 D)

[0613] 合成实施例 10.3-10.5.

[0614] 中间体 10.3.1

[0615] 二 (4- 溴甲基苯基) 二硫化物

[0616] 向二 (4- 甲苯基) 二硫化物 (5g) 于苯 (60ml) 中的溶液中添加 N- 溴琥珀酰亚胺 (8.6g)，并将反应加热至回流，然后添加偶氮二异丁腈 (0.1g)。在搅拌过夜后，将反应冷却

至室温，过滤并浓缩滤液。将残余物溶于乙酸乙酯中，相继用 $NaHCO_3$（水溶液）、水及盐水溶液洗涤且然后浓缩。使残余物自 9:1 环己烷 / 乙酸乙酯重结晶，得到 1.5g 固体，其未经进一步纯化即使用。

[0617] 中间体 10.3.2

[0618] (1-{4-[4-(4- 乙氧基羰基甲基 -3,5- 二乙基 - 吡唑 -1- 基甲基)- 苯基二硫基]- 苄基 }-3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸乙基酯

[0619] 向 (3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸乙基酯（根据 WO2007/141267 进行制备）(1.3g) 于 CH_3CN(25ml) 中的经搅拌的溶液中添加中间体 10.3.2(1.8g) 及 K_2CO_3(0.9g)，并将反应加热至回流。3 小时后，过滤该反应，并浓缩滤液。快速色谱（二氯甲烷 :甲醇为 100:0 至 97:3) 得到 0.95g 标题化合物。

[0620] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 663

[0621] 中间体 10.3.3

[0622] [3,5- 二乙基 -1-(4- 甲氧基亚磺酰基 - 苄基)-1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸乙基酯

[0623] 在 0℃向中间体 10.3.2(840mg) 于甲醇 (15ml) 中的经搅拌的溶液中添加 N- 溴琥珀酰亚胺 (700mg)。1 小时后，用二氯甲烷稀释反应、过滤并相继用 $NaHCO_3$（水溶液）及盐水溶液洗涤，然后干燥并浓缩。快速色谱（二氯甲烷 :甲醇为 100:0 至 99:1) 得到 1.0g 标题化合物。ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 379。

[0624] 中间体 10.3.4

[0625] {1-[4-(3- 氯 -4- 甲基 - 苯基氨基亚磺酰基)- 苄基]-3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸乙基酯

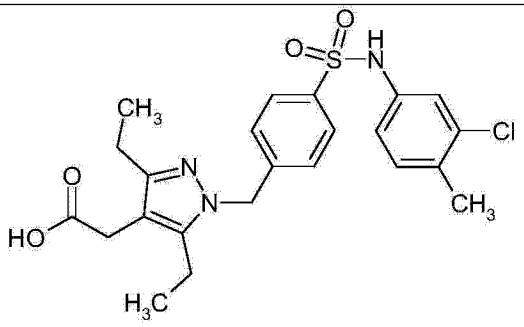
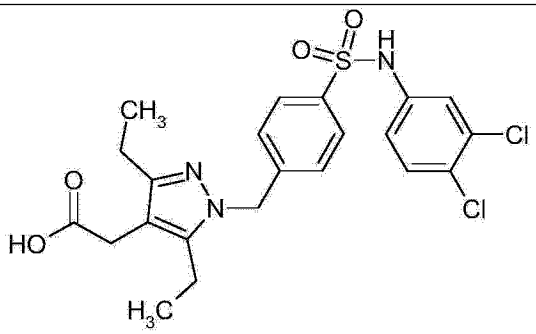
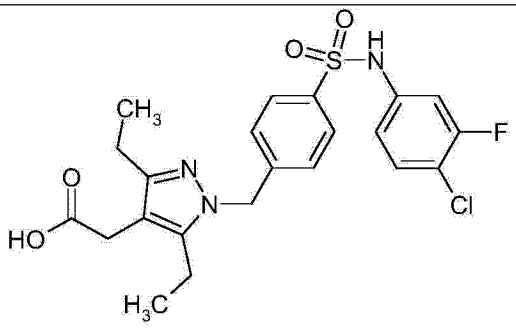
[0626] 在 -78℃向 3- 氯 -4- 甲基苯胺 (170mg) 于四氢呋喃 (15ml) 中的经搅拌的溶液中添加正丁基锂 (1.6M 溶于己烷中，0.75ml)。30 分钟后，将此溶液逐滴添加至中间体 10.3.3(250mg) 于四氢呋喃 (10ml) 中的溶液中。4 小时后，添加 $NaHPO_4$（水溶液，0.1M)，并用二氯甲烷萃取混合物 2 次。然后干燥有机层并浓缩，得到 325mg 标题化合物，其未经进一步纯化即使用。

[0627] 实施例 10.3.

[0628] 在 0℃向中间体 10.3.4(325mg) 于二氯甲烷 (10ml) 中的经搅拌的溶液中添加间 - 氯过苯甲酸 (200mg)。0.5 小时后，添加 $NaHSO_3$（水溶液），并再过 5 分钟后，分离出有机层并用 $NaHCO_3$（水溶液）洗涤，然后干燥并浓缩，得到 {1-[4-(3- 氯 -4- 甲基 - 苯基氨基磺酰基)- 苄基]-3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸乙基酯，其未经进一步纯化即使用。ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 504。皂化 :将残余物溶于二 噁烷 (5ml) 中，并用 NaOH 水溶液 (1M，1.1ml) 处理并加热至 50℃。1 小时后，添加 HCl（水溶液）达到酸性 pH，并用 9:1 乙醚 :四氢呋喃萃取混合物。用盐水溶液洗涤有机层，干燥并浓缩。经由制备型反相 HPLC（梯度为甲醇的水溶液 +0.1% TFA) 来纯化残余物，得到 85mg 标题化合物。

[0629] 实施例 10.4-10.5 根据实施例 10.3 所述的方法进行制备，在亚磺酰胺形成步骤中使用相应苯胺。

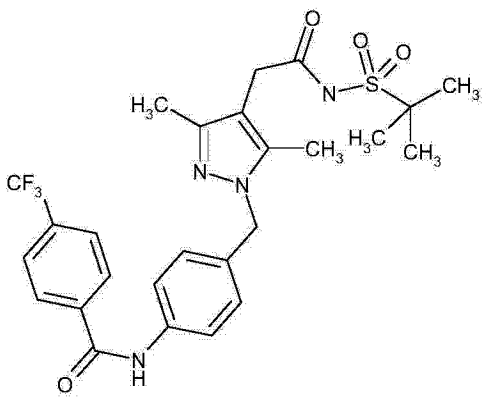
[0630]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
10.3		476	1.09 分钟 方法 J
10.4		496	1.12 分钟 方法 J
10.5		480	1.08 分钟 方法 J

[0631] 实施例 11.1

[0632] N-{4-[(3,5-二甲基-4-{[(2-甲基丙烷-2-磺酰基)氨基甲酰基]甲基}-1H-吡唑-1-基)甲基]苯基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0633]



[0634] 在30℃将溶于2.5ml二氯甲烷中的{3,5-二甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯甲酰基氨基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸(实施例1.1,250mg,0.58mmol)、2-甲基丙烷-2-磺

酰胺 (95mg,0.70mmol)、1,3- 二环己基碳二亚胺 (143mg,0.70mmol) 及 4- 二甲基氨基吡啶 (85mg,0.70mmol) 搅拌 3 小时。在减压下去除溶剂并通过 MPLC(硅胶,CH_2Cl_2/ 甲醇为 95:5) 来纯化残余物。

[0635] 产量 :51mg

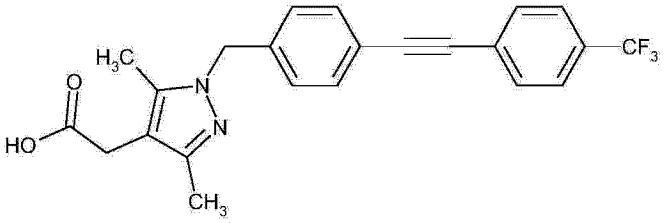
[0636] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 551

[0637] 保留时间 HPLC :1.34 分钟 (方法 D)。

[0638] 实施例 12.1

[0639] {3,5- 二甲基 -1-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基乙炔基)- 苄基]-1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0640]



[0641] 中间体 12.1.1

[0642] [1-(4- 溴苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸甲基酯

[0643] 向 (3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸甲基酯 (6g,36mmol) 及 4- 溴苄基溴 (8.9g,36mmol) 于 80ml 乙腈中的溶液中添加 K_2CO_3(4.9g,36mmol)。将混合物在室温搅拌 12 小时、在 50℃搅拌 12 小时,然后再添加 1g K_2CO_3,再将混合物在室温搅拌 12 小时。在减压下浓缩混合物,倒入水中,并用乙酸乙酯萃取两次,用 $MgSO_4$干燥并在减压下蒸发。

[0644] 产量 :7.9g

[0645] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 337

[0646] 实施例 12.1

[0647] {3,5- 二甲基 -1-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基乙炔基)- 苄基]-1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0648] Heck 偶联 :将 [1-(4- 溴 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸甲基酯 (中间体 12.1.1,500mg,1.5mmol)、4- 三氟甲基 - 苯基乙炔 (0.24ml,1.5mmol) 及二异丙基乙基胺 (0.51ml,3mmol) 于 15ml 四氢呋喃中的溶液脱气,并向该溶液中添加 CuI(28mg,0.15mmol) 及双 -(三苯基膦)- 二氯化钯 (104mg,0.15mmol)。将混合物回流 12 小时,在减压下蒸发掉溶剂,并通过 MPLC(硅胶,环己烷 / 乙酸乙酯为 98:2) 来纯化残余物。皂化 :将酯中间体 (170mg,0.4mmol) 溶于 1ml 二噁烷中,添加 1ml 水及 NaOH 水溶液 (0.8ml,1M)。在搅拌 1 小时后,添加 HCl 水溶液 (0.84ml,1M)。用乙酸乙酯萃取混合物,用 $MgSO_4$干燥有机层并在减压下蒸发。通过 MPLC(硅胶,CH_2Cl_2/ 甲醇为 9:1) 及制备型反相 HPLC(梯度为甲醇的水溶液 +0.1% NH_3) 来纯化残余物。

[0649] 产量 :41mg

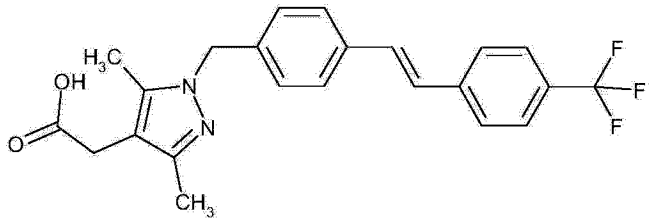
[0650] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 413

[0651] 保留时间 HPLC :1.56 分钟 (方法 D)。

[0652] 实施例 12.2

[0653] (3,5- 二甲基 -1-{4-[(E)-2-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 乙烯基]- 苄基 }-1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸

[0654]



[0655] 将 [1-(4- 溴 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸甲基酯 (中间体 12.1.1,500mg,1.5mmol)、4-(三氟甲基) 苯乙烯 (0.24ml,1.6mmol) 及二异丙基乙基胺 (0.38ml,2.2mmol) 于 10ml 二甲基甲酰胺中的溶液脱气,并在氩气下向该溶液中添加乙酸钯 (II)(33mg,0.15mmol) 及三 (邻 - 甲苯基) 膦 (45mg,0.15mmol)。在 90℃将混合物加热 4 小时,并在室温搅拌 12 小时。将混合物倒入水中,并用乙酸乙酯萃取两次。分离出有机层,经 $MgSO_4$ 干燥并在减压下蒸发掉溶剂。通过 MPLC(硅胶,CH_2Cl_2/ 甲醇为 99:1) 来纯化残余物。皂化 :将酯中间体 (530mg,1.24mmol) 溶于 5ml 二噁烷及 NaOH 水溶液 (2.5ml,1M) 中。在搅拌 1 小时,并用水稀释后,添加 HCl 水溶液 (2.6ml,1M)。用乙酸乙酯萃取混合物,用 $MgSO_4$ 干燥有机层并在减压下蒸发。通过 MPLC(硅胶,CH_2Cl_2/ 甲醇为 91:9) 及制备型反相 HPLC(梯度为甲醇的水溶液 +0.1% NH_3) 来纯化残余物。

[0656] 产量 :173mg

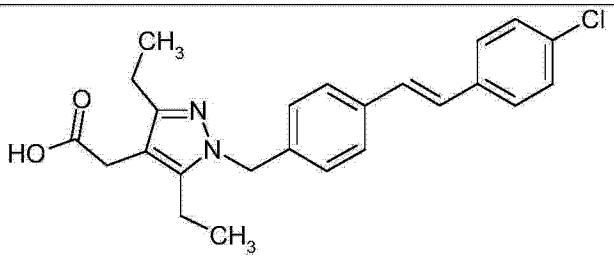
[0657] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 415

[0658] 保留时间 HPLC :1.31 分钟 (方法 D)。

[0659] 合成实施例 12.3.

[0660] 下列实施例为以与实施例 12.2 类似的方式进行制备,使用 [1-(4- 溴苄基)-3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸叔丁基酯代替 [1-(4- 溴 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸甲基酯。在最后步骤中使用相应苯乙烯。

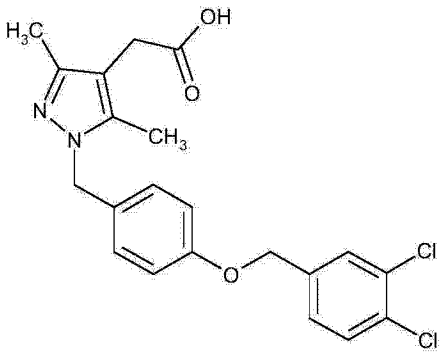
[0661]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
12.3		409	1.25 分钟 方法 J

[0662] 实施例 13.1

[0663] {1-[4-(3,4- 二氯 - 苄基氧基)- 苄基]-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0664]



[0665] 中间体 13.1.1

[0666] 4-(3,4- 二氯 - 苄基氧基)- 苯甲酸甲基酯

[0667] 将 4- 羟基苯甲酸甲基酯 (0.30g,2.0mmol)、3,4- 二氯苄基氯 (0.30mL,2.2mmol) 及 K_2CO_3(0.41g,3.0mmol) 于二甲基甲酰胺 (5mL) 中的混合物在室温搅拌 24 小时。将反应混合物倒入水中,并用乙醚萃取两次。收集有机层,经 $MgSO_4$干燥并在减压下蒸发。

[0668] 产量 :591mg

[0669] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 311/313/315(Cl_2)

[0670] 保留时间 HPLC :2.33 分钟 (方法 H)

[0671] 中间体 13.1.2

[0672] [4-(3,4- 二氯苄基氧基)- 苯基]- 甲醇

[0673] 在氮气氛下将 4-(3,4- 二氯 - 苄基氧基)- 苯甲酸甲基酯 (中间体 13.1.1,0.59g,1.90mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10mL) 中,并逐滴添加氢化铝锂溶液 (1M 的四氢呋喃溶液,2.85mL)。将反应混合物在室温搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至 0℃,并小心地逐滴添加水直至停止逸出气体为止。用乙醚稀释反应混合物并滤掉盐。有机层经 $MgSO_4$干燥并在减压下蒸发。

[0674] 产量 :470mg

[0675] ESI 质谱 :$[M+H-H_2O]^+$= 265/267/269(Cl_2)

[0676] 保留时间 HPLC :1.80 分钟 (方法 H)

[0677] 中间体 13.1.3

[0678] 4-(4- 溴甲基 - 苯氧基甲基)-1,2- 二氯苯

[0679] 向 [4-(3,4- 二氯 - 苄基氧基)- 苯基]- 甲醇 (中间体 13.1.2,0.47g,1.24mmol) 于甲基叔丁基醚 (10mL) 中的溶液中添加三溴化磷 (1M 的二氯甲烷溶液,1.24mL),并在 50℃在氮气氛下将混合物加热 2 小时。将反应混合物冷却至室温并倒入 $NaHCO_3$水溶液中。分离出有机层,经 $MgSO_4$干燥,并在减压下蒸发。

[0680] 产量 :366mg

[0681] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 345/347/349/351(Br,Cl_2)

[0682] 保留时间 HPLC :2.45 分钟 (方法 H)

[0683] 实施例 13.1

[0684] {1-[4-(3,4- 二氯 - 苄基氧基)- 苄基]-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0685] 烷基化反应 :在氮气氛下向 [3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸叔丁基酯 (中间体 17.1.1,150mg,0.71mmol) 于二甲基甲酰胺 (3mL) 中的溶液中添加氢化钠 (60% 存于

矿物油中，34mg，0.84mmol），并将混合物在室温搅拌 1 小时。然后，添加 4-(4- 溴甲基 - 苯氧基甲基)-1,2- 二氯 - 苯（中间体 13.1.3，270mg，0.78mmol）于二甲基甲酰胺 (1mL) 中的溶液，并将反应混合物在室温搅拌 3 小时。将反应混合物倒入水 (20mL) 中，并用乙酸乙酯萃取，合并的有机相经 $MgSO_4$ 干燥并在减压下蒸发。酯脱除 :将粗制酯中间体溶于二氯甲烷 (5mL) 中，并用三氟乙酸 (1mL) 处理。4 小时后，在减压下浓缩混合物并经由制备型反相 HPLC（梯度为乙腈的水溶液 +0.1％三氟乙酸）实施纯化。

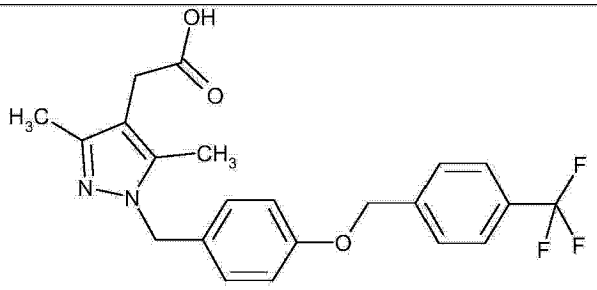
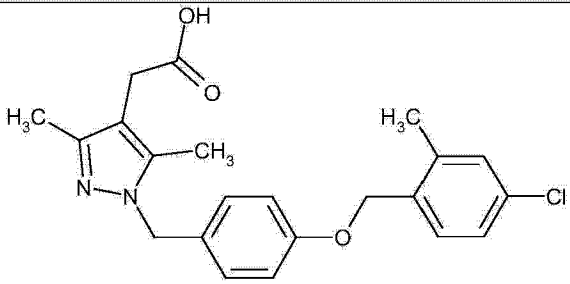
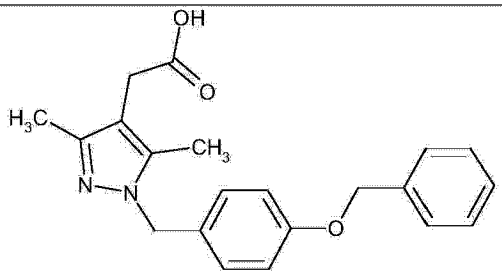
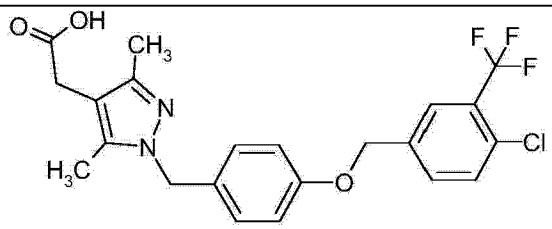
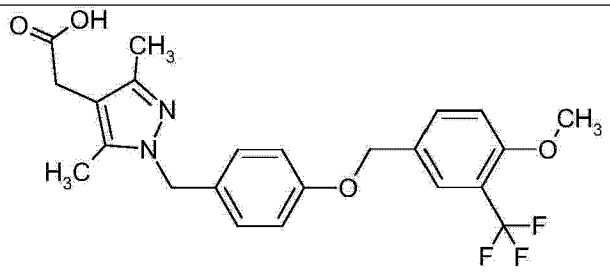
[0686] 产量 :67mg

[0687] ESI 质谱 :$[M+H]^+$ = 419/421/423(Cl_2)

[0688] 保留时间 HPLC :8.80 分钟（方法 E）

[0689] 下列实施例根据实施例 13.1 所述的方法进行制备，在烷基化步骤中使用相应溴苄基 - 或氯苄基 - 衍生物代替中间体 13.1.3。

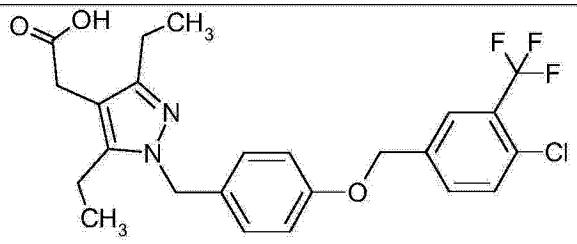
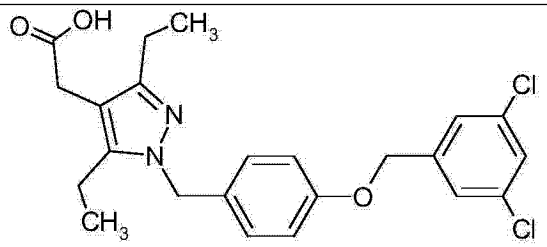
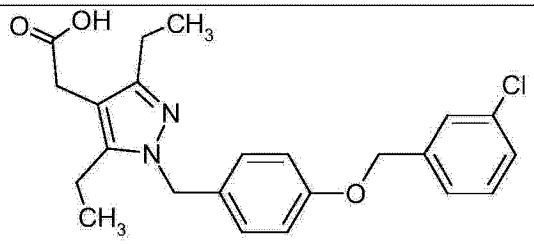
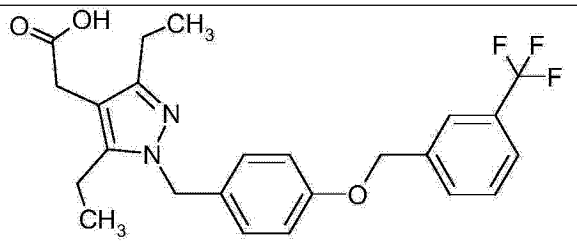
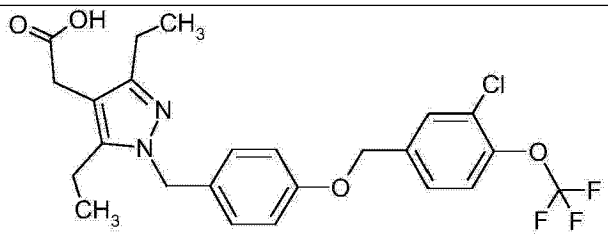
[0690]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
13.2		419 $(M+H)^+$	8.35 分钟 方法 E
13.3		399/401 (Cl) $(M+H)^+$	8.30 分钟 方法 E
13.4		351 $(M+H)^+$	6.89 分钟 方法 E
13.5		453	1.16 分钟 方法 J
13.6		449	1.50 分钟 方法 M

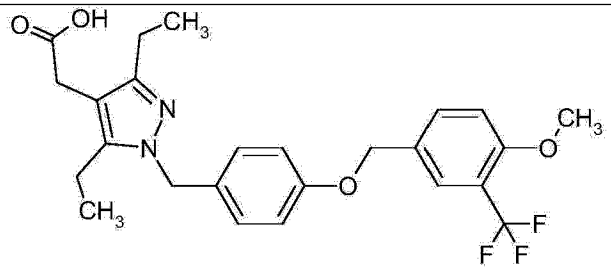
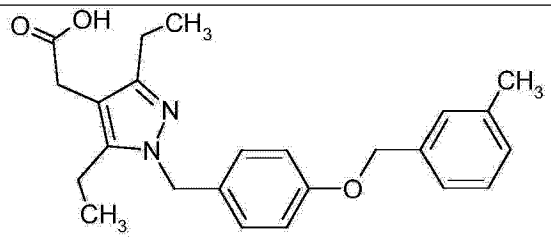
[0691] 合成实施例 13.7-13.13.

[0692] 下列实施例根据实施例 13.1 所述的方法进行制备，使用 (3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯代替 (3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯。在烷基化步骤中，使用相应溴苄基 - 或氯苄基 - 衍生物代替中间体 13.1.3。

[0693]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
13.7		481	1.24 分钟 方法 J
13.8		447	1.25 分钟 方法 J
13.9		413	1.15 分钟 方法 J
13.10		447	1.80 分钟 方法 M
13.11		497	1.99 分钟 方法 M

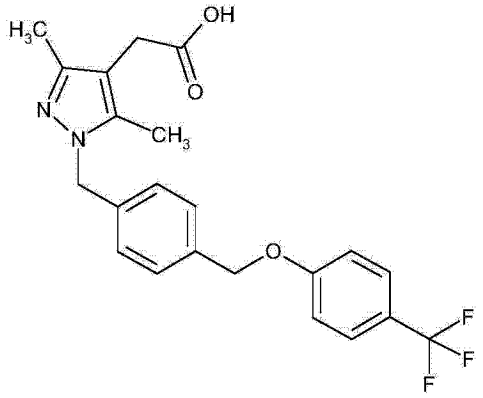
[0694]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
13.12		477	1.16 分钟 方法 J
13.13		393	1.70 分钟 方法 M

[0695] 实施例 14.1

[0696] {3,5- 二甲基 -1-[4-(4- 三氟甲基 - 苯氧基甲基)- 苄基]-1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0697]



[0698] 中间体 14.1.1

[0699] 4-(4- 三氟甲基 - 苯氧基甲基)- 苯甲酸甲基酯

[0700] 在 50℃将 4-(溴甲基) 苯甲酸甲基酯 (0.31g,1.4mmol)、4- 羟基 - 三氟甲基苯 (0.20g,1.2mmol) 及 K_2CO_3(0.26g,1.9mmol) 于二甲基甲酰胺 (3mL) 中的混合物搅拌 3 小时。将反应混合物倒入水中,并用乙醚萃取两次。收集有机层,经 $MgSO_4$干燥,在减压下浓缩。

[0701] 产量 :430mg(含有残余的二甲基甲酰胺)

[0702] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 311

[0703] 保留时间 HPLC :2.18 分钟 (方法 H)

[0704] 中间体 14.1.2

[0705] [4-(4- 三氟甲基 - 苯氧基甲基)- 苯基]- 甲醇

[0706] [4-(4- 三氟甲基 - 苯氧基甲基)- 苯基]- 甲醇根据中间体 13.1.2 的而制备,使用

中间体 14.1.1 代替中间体 13.1.1。

[0707] 产量 :340mg

[0708] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 283

[0709] 保留时间 HPLC :10.2 分钟 (方法 E)

[0710] 中间体 14.1.3

[0711] 4-(4- 氯甲基 - 苄基氧基)- 三氟甲基苯

[0712] 向 [4-(4- 三氟甲基 - 苯氧基甲基)- 苯基]- 甲醇 (中间体 14.1.2,0.34g, 1.2mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中添加三乙胺 (0.34mL,2.4mmol) 及甲磺酰氯 (0.19mL,2.4mmol)。在氮气氛下在室温将反应混合物搅拌 36 小时。用水洗涤反应混合物, 经 $MgSO_4$干燥有机层并在减压下蒸发掉溶剂。

[0713] 产量 :188mg

[0714] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 300/2(Cl)

[0715] 保留时间 HPLC :12.0 分钟 (方法 E)

[0716] 实施例 14.1

[0717] {3,5- 二甲基 -1-[4-(4- 三氟甲基 - 苯氧基甲基)- 苄基]-1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0718] 实施例 14.1 根据实施例 13.1 的操作进行制备,在烷基化反应中使用中间体 14.1.3 代替中间体 13.1.3。

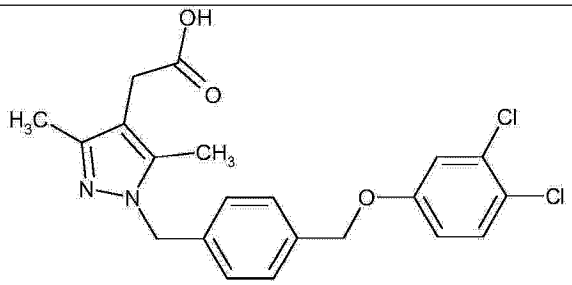
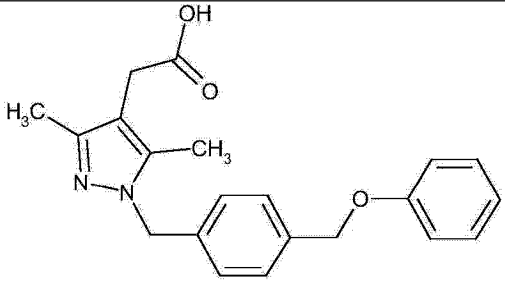
[0719] 产量 :22mg

[0720] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 419

[0721] 保留时间 HPLC :8.07 分钟 (方法 E)

[0722] 下列实施例根据实施例 14.1 所述的方法进行制备,在烷基化步骤中使用相应溴苄基 - 或氯苄基 - 衍生物代替中间体 14.1.3。

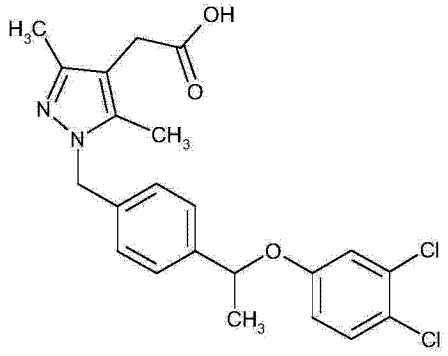
[0723]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
14.2		419/421/423 (Cl_2) $(M+H)^+$	8.22 分钟 方法 E
14.3		351 $(M+H)^+$	6.72 分钟 方法 E

[0724] 实施例 14.4

[0725] (1-{4-[1-(3,4- 二氯 - 苯氧基)- 乙基]- 苄基}-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸

[0726]



[0727] 中间体 14.4.1

[0728] 4-(1- 溴 - 乙基)- 苯甲酸甲基酯

[0729] 将 4-(1- 溴 - 乙基)- 苯甲酸 (2.70g,11.8mmol) 于乙醚 (20mL) 及甲醇 (5mL) 中的溶液冷却至 0℃,并用三甲基甲硅烷基重氮甲烷 (2M 溶于乙醚中,11.8mL) 处理。在 1 小时后在 0℃,在减压下去除溶剂,将残余物重新溶于乙酸乙酯 (20mL) 中,并用 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤。收集有机层,经 $MgSO_4$ 干燥并在减压下蒸发。

[0730] 产量 :3.0g

[0731] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 243/245(Br)

[0732] 保留时间 HPLC :2.80 分钟 (方法 F)

[0733] 中间体 14.4.2

[0734] 4-[1-(3,4- 二氯 - 苯氧基)- 乙基]- 苯甲酸甲基酯

[0735] 在室温将 4-(1- 溴 - 乙基)- 苯甲酸甲基酯 (中间体 14.4.1,0.5g,2.05mmol)、3,4- 二氯苯酚 (0.34g,2.1mmol) 及 Cs_2CO_3(0.34g,1.0mmol) 于二甲基甲酰胺 (5mL) 中的混合物搅拌 12 小时,并在 50℃再搅拌 6 小时。将反应混合物倒入水中,并用乙醚萃取两次。分离出有机层,经 $MgSO_4$干燥在减压下蒸发。

[0736] 产量 :480mg

[0737] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 325/327/329(Cl_2)

[0738] 保留时间 HPLC :3.04 分钟 (方法 G)

[0739] 中间体 14.4.3

[0740] {4-[1-(3,4- 二氯 - 苯氧基)- 乙基]- 苯基 }- 甲醇

[0741] 中间体 14.4.3 根据实施例 13.1.2 的操作进行制备,使用中间体 14.4.2。

[0742] 产量 :430mg

[0743] ESI 质谱 :$[M+H-H_2O]^+$= 279/281/283(Cl_2)

[0744] 保留时间 HPLC :1.99 分钟 (方法 G)

[0745] 中间体 14.4.4

[0746] 4-[1-(4- 溴甲基 - 苯基)- 乙氧基]-1,2- 二氯 - 苯

[0747] 中间体 14.4.4 根据实施例 13.1.3 的操作进行制备,使用中间体 14.4.3。

[0748] 产量 :500mg

[0749] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 360/362/364/366(Br,Cl_2)

[0750] 保留时间 HPLC :2.10 分钟 (方法 G)

[0751] 实施例 14.4

[0752] (1-{4-[1-(3,4- 二氯 - 苯氧基)- 乙基]- 苄基 }-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸

[0753] 实施例 14.4 根据实施例 13.1 的操作进行制备,在烷基化反应中使用中间体 14.4.4 代替 13.1.3。经由制备型反相 HPLC(梯度为乙腈的水溶液 +0.1% 三氟乙酸) 实施纯化。

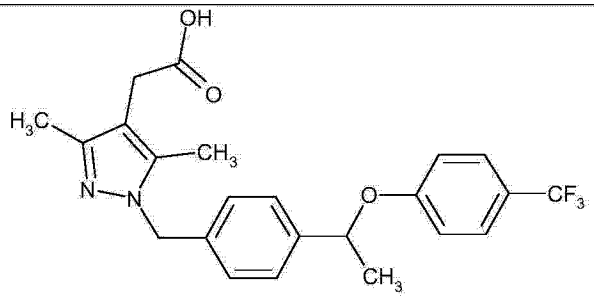
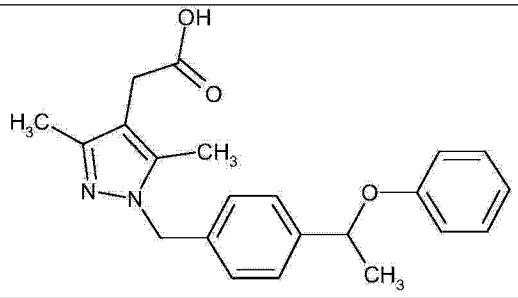
[0754] 产量 :7mg

[0755] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 433/435/437(Cl_2)

[0756] 保留时间 HPLC :8.72 分钟 (方法 E)

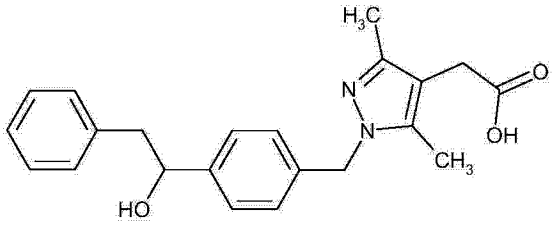
[0757] 下列实施例根据实施例 14.4 所述的方法进行制备,在烷基化反应中使用相应溴甲基 - 苯基衍生物代替中间体 14.4.4。

[0758]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	R_t (HPLC) (方法)
14.5		433 $(M+H)^+$	8.32 分钟 方法 E
14.6		365 $(M+H)^+$	7.00 分钟 方法 E

[0759] 实施例 15.1

[0760] {1-[4-(1-羟基-2-苯基-乙基)-苄基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}-乙酸

[0761] 

[0762] 中间体 15.1.1

[0763] [1-(4-甲酰基-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯

[0764] 使 (3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸甲基酯 (1g,6.0mmol)、4-(溴甲基)-苯甲醛 (1.18g,6.0mmol) 及 K_2CO_3(1.73g,12.5mmol) 在 5ml 乙腈中回流 12 小时。冷却后,过滤混合物,在减压下去除溶剂。通过 MPLC(硅胶,CH_2Cl_2/ 甲醇为 99:1) 来纯化残余物。

[0765] 产量 :1.6g

[0766] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 287

[0767] 中间体 15.1.2

[0768] {1-[4-(1-羟基-2-苯基-乙基)-苄基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}-乙酸甲基酯

[0769] 将 [1-(4-甲酰基-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯 (中间体 15.1.1,500mg,1.8mmol) 溶于 5ml 四氢呋喃中,冷却至 -78℃,并向该溶液中添加苄基氯化镁 (1.92ml,2M 的四氢呋喃溶液)。在 30 分钟后在此温度,在 12 小时内将混合物升温至室温,并向该溶液中添加冰及 4N HCl 水溶液。在用乙酸乙酯稀释后,分离出有机层并用乙酸

乙酯萃取水层两次。合并的有机层经 $MgSO_4$ 干燥并在减压下去除溶剂。通过 MPLC(硅胶，CH_2Cl_2/ 甲醇为 98:2) 来纯化残余物。

[0770] 产量 :0.21g

[0771] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 379

[0772] 实施例 15.1

[0773] {1-[4-(1- 羟基 -2- 苯基 - 乙基)- 苄基]-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0774] 将 {1-[4-(1- 羟基 -2- 苯基 - 乙基)- 苄基]-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸甲基酯 (中间体 15.1.2,110mg,0.29mmol) 溶于 3ml 二噁烷中，并添加 NaOH 水溶液 (0.58ml,1M)。在 60℃搅拌 2.5 小时，并用水稀释后，添加 HCl 水溶液 (0.61ml,1M)。用乙酸乙酯萃取混合物，并用 $MgSO_4$ 干燥有机层并在减压下蒸发。将残余物冻干。

[0775] 产量 :76mg

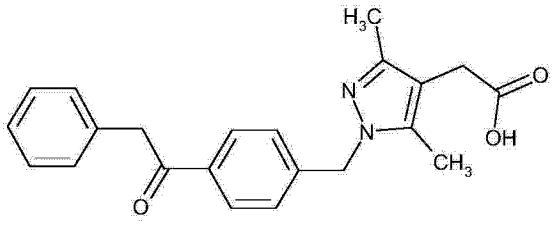
[0776] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 365

[0777] 保留时间 HPLC :1.23 分钟 (方法 D)。

[0778] 实施例 15.2

[0779] [3,5- 二甲基 -1-(4- 苯基乙酰基 - 苄基)-1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸

[0780]



[0781] 氧化 : 将 {1-[4-(1- 羟基 -2- 苯基 - 乙基)- 苄基]-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸甲基酯 (中间体 15.1.2,100mg,0.26mmol) 溶于 4ml 二氯甲烷中，冷却至 0℃，并向该溶液中添加戴斯 - 马丁 (Dess-Martin) 过碘烷 (135mg,0.32mmol)。在升温至室温后，将混合物搅拌 3 小时。在减压下蒸发掉溶剂。皂化 :将酯中间体 (70mg,0.19mmol) 溶于 2ml 二噁烷及 NaOH 水溶液 (0.37ml,1M) 中。在 60℃搅拌 2.5 小时，并用水稀释后，添加 HCl 水溶液 (0.39ml,1M)。用乙酸乙酯萃取混合物，并用 $MgSO_4$ 干燥有机层并在减压下蒸发。通过制备型反相 HPLC(梯度为甲醇的水溶液 +0.1% NH_3) 来纯化残余物。

[0782] 产量 :13mg

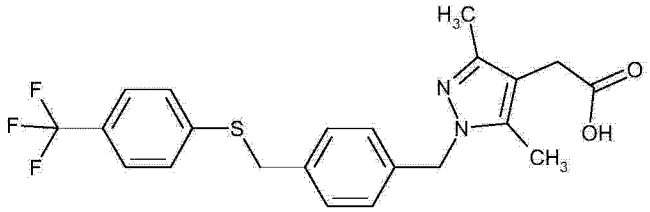
[0783] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 363

[0784] 保留时间 HPLC :1.28 分钟 (方法 D)。

[0785] 实施例 16.1

[0786] {3,5- 二甲基 -1-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基硫基甲基)- 苄基]-1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0787]



[0788] 中间体 16.1.1

[0789] [1-(4-羟基甲基-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯

[0790] 使(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸甲基酯(3g,18mmol)、4-(氯甲基)苄醇(3.59g,18mmol)及K_2CO_3(5.18g,37mmol)在10ml乙腈中回流3小时。冷却后,过滤混合物,并在减压下去除溶剂。通过MPLC(硅胶,CH_2Cl_2/甲醇为9:1)来纯化残余物。

[0791] 产量:4.8g

[0792] ESI质谱:$[M+H]^+$= 289

[0793] 中间体 16.1.2

[0794] [1-(4-氯甲基-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯

[0795] 将[1-(4-羟基甲基-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯(中间体16.1.1,4.8g,16.7mmol)溶于60ml二氯甲烷中。添加三乙胺(3.5ml,25mmol),随后逐滴添加甲磺酰氯(1.29ml,16.7mmol)。在室温12小时后,用水、$KHSO_4$水溶液、水、$NaHCO_3$水溶液及水洗涤混合物。有机层经$MgSO_4$干燥并在减压下蒸发掉溶剂。

[0796] 产量:3.7g粗制物

[0797] 中间体 16.1.3

[0798] {3,5-二甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯基硫基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸甲基酯

[0799] 将4-(三氟甲基)苯硫酚(0.25ml,1.8mmol)溶于5ml二甲基甲酰胺中,并向该溶液中添加K_2CO_3(337mg,2.4mmol)。在5分钟内向该混合物中添加[1-(4-氯甲基-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯(中间体16.1.2,1g,1.6mmol)于二甲基甲酰胺中的溶液,并将混合物在室温搅拌1小时。添加乙酸乙酯及水,用NaOH水溶液(1M),并用水洗涤混合物。有机层经$MgSO_4$干燥并在减压下蒸发掉溶剂。通过MPLC(硅胶,CH_2Cl_2/甲醇为99:1)及制备型反相HPLC(梯度为甲醇的水溶液+0.1% NH_3)来纯化残余物。

[0800] 产量:0.26g

[0801] ESI质谱:$[M+H]^+$= 449

[0802] 实施例 16.1

[0803] {3,5-二甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯基硫基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸

[0804] 将{3,5-二甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯基硫基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸甲基酯(中间体16.1.3,80mg,0.18mmol)溶于2ml二噁烷中,并添加NaOH水溶液(0.36ml,1M)。在60℃搅拌2.5小时,并用水稀释后,添加HCl水溶液(0.37ml,1M)。通过过滤分离出产物,用水洗涤并在减压下干燥。

[0805] 产量:56mg

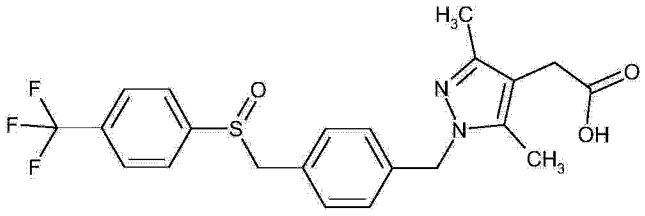
[0806] ESI质谱:$[M+H]^+$= 435

[0807] 保留时间 HPLC :1.51 分钟 (方法 D)。

[0808] 实施例 16.2

[0809] {3,5- 二甲基 -1-[4-(4- 三氟甲基 - 苯亚磺酰基甲基)- 苄基]-1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0810]



[0811] 中间体 16.2.1

[0812] {3,5- 二甲基 -1-[4-(4- 三氟甲基 - 苯亚磺酰基甲基)- 苄基]-1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸甲基酯

[0813] 将 {3,5- 二甲基 -1-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基硫基甲基)- 苄基]-1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸甲基酯 (中间体 16.1.3,170mg,0.38mmol) 溶于 3ml 二氯甲烷中,并在 5℃添加 3- 氯过苯甲酸 (79mg,0.45mmol)。在该温度 1 小时后,用二氯甲烷稀释混合物并用 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤。有机层经 $MgSO_4$ 干燥并在减压下蒸发掉溶剂。

[0814] 产量 :120mg

[0815] ESI 质谱 :$[M+H]^+$ = 465

[0816] 实施例 16.2

[0817] {3,5- 二甲基 -1-[4-(4- 三氟甲基 - 苯亚磺酰基甲基)- 苄基]-1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0818] 将 {3,5- 二甲基 -1-[4-(4- 三氟甲基 - 苯亚磺酰基甲基)- 苄基]-1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸甲基酯 (中间体 16.2.1,60mg,0.13mmol) 溶于 2ml 二噁烷及 1ml 水中,并添加 NaOH 水溶液 (0.26ml,1M)。在 60℃搅拌 1 小时,并用水稀释后,添加 HCl 水溶液 (0.39ml,1M)。用乙酸乙酯萃取混合物两次,有机层经 $MgSO_4$ 干燥并在减压下蒸发。

[0819] 产量 :52mg

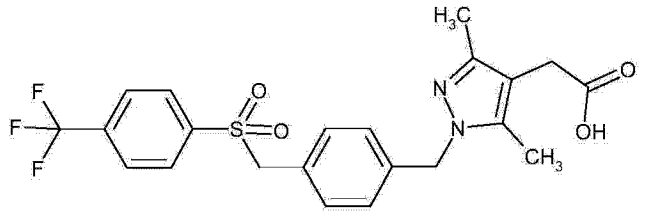
[0820] ESI 质谱 :$[M+H]^+$ = 451

[0821] 保留时间 HPLC :1.25 分钟 (方法 D)。

[0822] 实施例 16.3

[0823] {3,5- 二甲基 -1-[4-(4- 三氟甲基 - 苯磺酰基甲基)- 苄基]-1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0824]



[0825] 氧化 :将 {3,5- 二甲基 -1-[4-(4- 三氟甲基 - 苯亚磺酰基甲基)- 苄基]-1H- 吡

唑 -4- 基 }- 乙酸甲基酯 (中间体 16.2.1,60mg,0.13mmol) 溶于 3ml 二氯甲烷中,并在 5℃添加 3- 氯过苯甲酸 (26.8mg,0.16mmol)。在 1 小时后在该温度,用二氯甲烷稀释混合物并用 $NaHCO_3$水溶液洗涤。有机层经 $MgSO_4$干燥并在减压下蒸发。皂化 :将酯中间体 (50mg,0.1mmol) 溶于 2ml 二噁烷及 1ml 水中,并添加 NaOH 水溶液 (0.37ml,1M)。在 60℃搅拌 1 小时,并用水稀释后,添加 HCl 水溶液 (0.65ml,1M)。滤出沉淀,用水洗涤并在减压下干燥。

[0826] 产量 :35mg

[0827] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 467

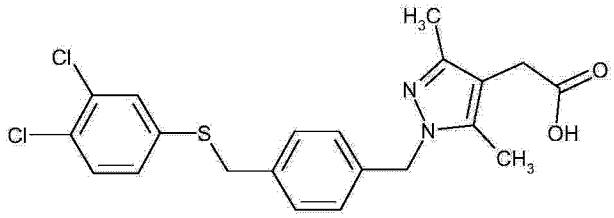
[0828] 保留时间 HPLC :1.25 分钟 (方法 D)。

[0829] 下列实施例 16.4、16.5、16.6 根据实施例 16.1、16.2、16.3 所述的方法及相应中间体进行制备,使用 3,4- 二氯苯硫酚作为起始材料。

[0830] 实施例 16.4

[0831] {1-[4-(3,4- 二氯 - 苯基硫基甲基)- 苄基]-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0832]



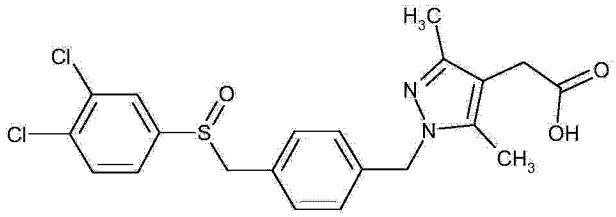
[0833] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 435/437/439

[0834] 保留时间 HPLC :1.57 分钟 (方法 D)。

[0835] 实施例 16.5

[0836] {1-[4-(3,4- 二氯 - 苯亚磺酰基甲基)- 苄基]-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0837]



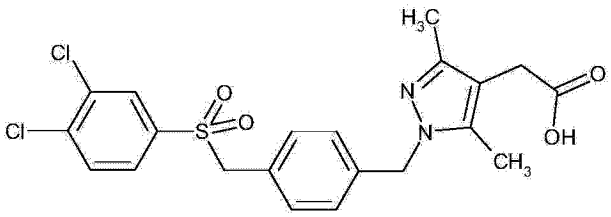
[0838] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 451/453/455

[0839] 保留时间 HPLC :1.30 分钟 (方法 D)。

[0840] 实施例 16.6

[0841] {1-[4-(3,4- 二氯 - 苯磺酰基甲基)- 苄基]-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

[0842]



[0843] ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 467/469/471

[0844] 保留时间 HPLC :1.31 分钟 (方法 D)。

[0845] 合成实施例 17.1-17.2.

[0846] 中间体 17.1.1

[0847] {1-[1-(4- 溴 - 苯基)- 乙基]-3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸乙基酯

[0848] 在室温向 4- 氧代 -3- 丙酰基 - 己酸乙基酯 (500mg)(以与 WO 2007/141267 中 4- 氧代 -3- 丙酰基己酸 1,1- 二甲基乙基酯类似的方式进行制备) 于甲醇 (20ml) 中的溶液中添加 [1-(4- 溴 - 苯基)- 乙基]- 肼 (0.75g)。在搅拌过夜后,添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。分离出有机层 ;用水及盐水溶液洗涤,然后干燥并浓缩,得到 792mg 标题化合物。保留时间 HPLC :1.58 分钟 (方法 D),ESI 质谱 :(Br)$[M]^+$= 393/395。

[0849] 实施例 17.1.

[0850] 向中间体 17.1.1(200mg) 于甲苯 (2ml) 中的经脱气搅拌的溶液中添加 4- 三氟甲基苯甲酰胺 (0.15g)、K_3PO_4(248mg)、N,N'- 二甲基 - 环己烷 -1,2- 二胺 (11mg)、碘化铜 (15mg),并将反应加热至 100℃。3 天后,将反应冷却至室温,添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。分离出有机层 ;用水及盐水溶液洗涤,然后干燥并浓缩,得到 140mg 标题化合物。HPLC 保留时间 :1.54 分钟 (方法 D), ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 502。皂化 :用 NaOH 水溶液 (4M, 0.5mL) 处理酯中间体于甲醇 (5mL) 中的溶液。18 小时后,中和反应混合物,在减压下去除挥发物并经由制备型反相 HPLC(梯度为甲醇的水溶液 +0.1% NH_3) 来纯化剩余残余物。产量 :46mg。

[0851] 中间体 17.2.1.

[0852] 4-[1-(4- 乙氧基羰基甲基 -3,5- 二乙基 - 吡唑 -1- 基)- 乙基]- 苯甲酸

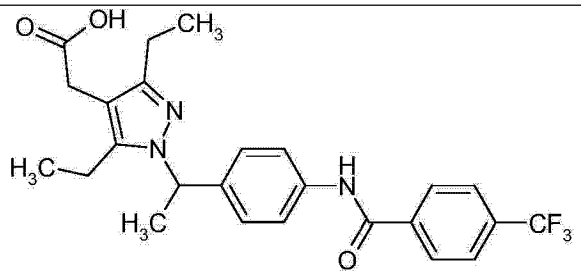
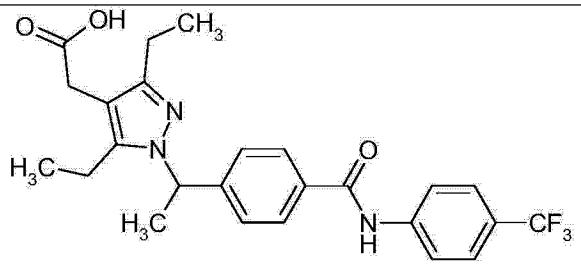
[0853] 在微波小瓶中向中间体 17.1.1(200mg) 于二噁烷 (0.35ml) 中的溶液中添加六羰基钼络合物 (68mg)、赫尔曼氏 (Herrmann's) 催化剂 (25mg)、二异丙基酰胺 (175μl) 及水 (0.73ml)。在微波反应器中在 130℃将混合物加热 30 分钟。在冷却至室温后,添加水并过滤悬浮液。浓缩滤液,并在反相 HPLC(梯度为乙腈及甲醇的水溶液 +0.13% TFA) 上实施纯化,得到 123mg 标题化合物。

[0854] 实施例 17.2.

[0855] 在室温向中间体 17.2.1.(123mg) 于 DMF(5ml) 中的经搅拌的溶液中添加二异丙基乙基胺 (0.15ml) 及 TBTU(0.22g)。20 分钟后,添加对 - 三氟苯胺 (0.061g),并将反应搅拌过夜。添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。分离出有机层 ;用水及盐水溶液洗涤,然后干燥并浓缩。在正相 MPLC(梯度为 EtOAc 的环己烷溶液) 上纯化残余物,得到 145mg 标题化合物。HPLC 保留时间 :1.58 分钟 (方法 D), ESI 质谱 :$[M+H]^+$= 502。皂化 :用 NaOH 水溶液 (4M,0.6mL) 处理酯中间体于甲醇 (5mL) 中的溶液。18 小时后,中和反应混合物,在减压下去除挥发物并经由制备型反相 HPLC(梯度为甲醇的水溶液 +0.1% NH_3) 来纯化剩余残

余物。产量：46mg。

[0856]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	R_t (HPLC) (方法)
17.1		474	1.09 分钟 方法 J
17.2		474	1.16 分钟 方法 J

[0857] 合成实施例 18.1.

[0858] 中间体 18.1.1

[0859] 5- 溴 -2-(叔丁基 - 二甲基 - 硅基氧基甲基)- 吡啶

[0860] 在室温向 (5- 溴 - 吡啶 -2- 基)- 甲醇 (500mg) 于 DMF(2ml) 中的经搅拌的溶液中添加叔丁基 - 氯 - 二甲基 - 硅烷 (0.48g) 及咪唑 (0.36g)。在搅拌过夜后，添加乙酸乙酯，随后添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。分离出有机层；用水及盐水溶液洗涤，然后干燥并浓缩，得到 800mg 标题化合物。ESI 质谱：$[M]^+$= 302。

[0861] 中间体 18.1.2

[0862] N-[6-(叔丁基 - 二甲基 - 硅基氧基甲基)- 吡啶 -3- 基]-3,4- 二氯 - 苯甲酰胺

[0863] 向中间体 18.1.1(2g) 于甲苯 (5ml) 中的经脱气搅拌的溶液中添加 3,4- 二氯 - 苯甲酰胺 (1.51g)、N,N'- 二甲基 - 环己烷 -1,2- 二胺 (141mg)、K_3PO_4(3.2g) 及碘化铜 (189mg)，并将反应加热至 100℃过夜。使反应冷却至室温并添加水。将其用乙酸乙酯萃取 3 次并分离出有机层；用水及盐水溶液洗涤，然后干燥并浓缩。在正相 MPLC(梯度为乙酸乙酯的环己烷溶液) 上纯化残余物，得到 1.34g 标题化合物。HPLC 保留时间：1.64 分钟 (方法 K)，ESI 质谱：$[M]^+$= 411。

[0864] 中间体 18.1.3

[0865] 3,4- 二氯 -N-(6- 羟基甲基 - 吡啶 -3- 基)- 苯甲酰胺

[0866] 在室温向中间体 18.1.2(0.34g) 于四氢呋喃 (5ml) 中的经搅拌的溶液中逐滴添加四丁基氟化铵 (1.24ml)。在搅拌过夜后，添加水。将其用乙酸乙酯萃取 3 次并分离出有机层；用水及盐水溶液洗涤，然后干燥并浓缩，得到 1.17g 标题化合物。HPLC 保留时间：1.34 分钟 (方法 K)，ESI 质谱：$[M]^+$= 297。

[0867] 中间体 18.1.4

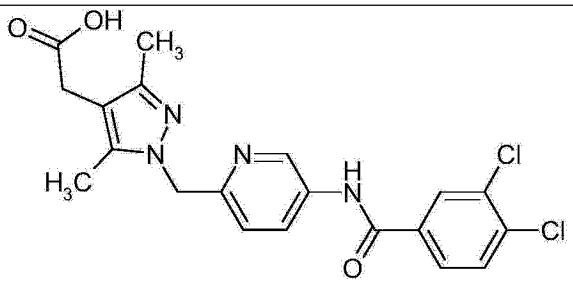
[0868] 3,4- 二氯 -N-(6- 氯甲基 - 吡啶 -3- 基)- 苯甲酰胺

[0869] 在室温向中间体 18.1.3(200mg) 于 CH_3CN(5ml) 中的溶液中添加亚硫酰氯 (0.15ml) 及 DMF(数滴),并将反应搅拌过夜。小心地添加冰 / 水并将反应用乙酸乙酯萃取 3 次。分离出有机层 ;用水及盐水溶液洗涤,然后干燥并浓缩。在正相 MPLC(梯度为乙酸乙酯的环己烷溶液) 上纯化残余物,得到 209mg 标题化合物。HPLC 保留时间 :1.40 分钟 (方法 P),ESI 质谱 :$[M]^+$= 315。

[0870] 实施例 18.1

[0871] 在微波小瓶中向 (3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸叔丁基酯 (150mg)(根据 WO 2007/141267 进行制备) 于 DMF(2ml) 中的溶液中添加中间体 18.1.4(248mg)、K_2CO_3(148mg) 及一些碘化钠晶体。在微波反应器中将其在 100℃加热 1 小时。使反应冷却至室温,添加水并将反应用萃取乙酸乙酯 3 次。分离出有机层 ;用水及盐水溶液洗涤,然后干燥并浓缩。在正相 MPLC(梯度为乙酸乙酯的环己烷溶液) 上纯化残余物,得到 176mg 固体。HPLC 保留时间 :1.40 分钟 (方法 K),ESI 质谱 :$[M]^+$= 1.52。水解 :用 TFA(0.44mL) 处理酯中间体于 DCM(5mL) 中的溶液。18 小时后,向该反应混合物中添加水并将其用二氯甲烷萃取 3 次。分离出有机层,干燥并浓缩。用乙醚研磨残余物,得到 24mg 标题化合物。

[0872]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	R_t (HPLC) (方法)
18.1		433	1.09 分钟 方法 K

[0873] 合成实施例 19.1-19.4.

[0874] 中间体 19.1.1

[0875] 萘 -2- 基 - 甲硫醇

[0876] 向 2-(溴甲基) 萘 (10g) 于乙醇 (40ml) 中的经搅拌的溶液中添加硫脲 (3.79g),并将反应加热至回流。6 小时后,使反应在冰浴中冷却,滤出沉淀并用冰冷的乙醇洗涤。然后将其添加至 NaOH 溶液 (25%,30ml) 中,并加热至回流。2 小时后,将反应冷却至室温并添加水 (200ml)。将混合物用乙醚萃取 3 次,分离出有机相,干燥并浓缩,得到 5g 标题化合物。

[0877] ESI 质谱 :$[M-H]^-$= 173。

[0878] 中间体 19.1.2

[0879] [1-(4- 溴 - 苄基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酸甲基酯

[0880] 向 (3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸甲基酯 (30.7g)(根据 WO 2007/141267

进行制备）于 CH_3CN(500ml) 中的溶液中添加 K_2CO_3(43.5g) 及 4- 溴苄基溴 (38.6g)，并将反应加热至回流。15 小时后，将反应冷却并过滤，然后浓缩滤液。使残余物自环己烷重结晶，得到 37.3g 标题化合物。

[0881] 中间体 19.1.3

[0882] {3,5- 二甲基 -1-[4-(萘 -2- 基甲基硫基)- 苄基]-1H- 吡唑 -4- 基 }- 乙酸

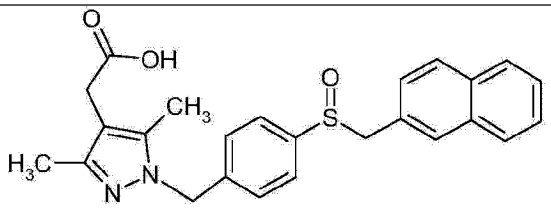
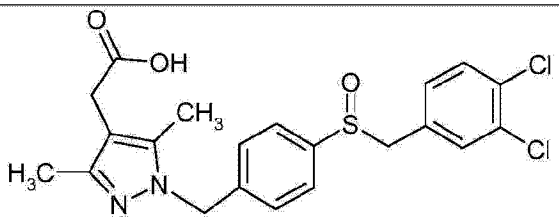
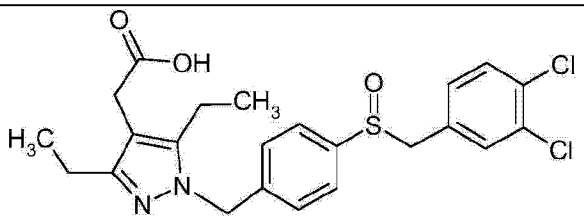
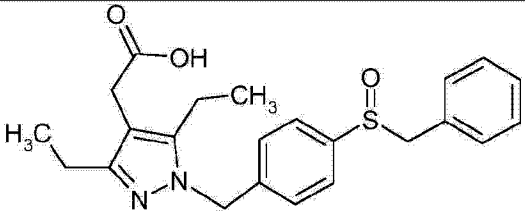
[0883] 在微波小瓶中向中间体 19.1.2(5.4g) 于 NMP(2ml) 中的溶液中添加中间体 19.1.1(2.8g) 及甲醇钠 (1.7g)。在微波反应器中将其在 220℃加热 3 小时。使反应冷却至室温，添加水并用冰乙酸中和反应。滤出沉淀并用丙酮及二异丙基醚洗涤固体。浓缩滤液，得到 170mg 标题化合物。HPLC 保留时间 :1.52 分钟 (方法 D)，ESI 质谱 :$[M+H]^+$ = 417。

[0884] 实施例 19.1

[0885] 在 0℃向中间体 19.1.3(170mg) 于二氯甲烷 (10ml) 中的经搅拌的溶液中添加间 - 氯过苯甲酸 (77mg)。2 小时后，浓缩反应，并通过 HPLC 来纯化残余物 (方法 Q)。藉此得到 10mg 标题化合物。

[0886] 实施例 19.2-19.4 以与实施例 19.1 类似的方式进行制备，在实施例 19.3 及 19.4 的情形下自相应溴化物并使用 3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸甲基酯代替 3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸甲基酯制备所需芳基甲硫醇。

[0887]

实施例	结构	m/z (ESI-MS)	R_t (HPLC) (方法)
19.1		433	0.93 分钟 方法 J
19.2		451	0.93 分钟 方法 J
19.3		479	1.01 分钟 方法 J
19.4		411	0.88 分钟 方法 J

[0888] HPLC- 方法 :

[0889] 方法 A :

[0890] HPLC-MS :Waters ZMD,Alliance 2790/2695HPLC,Waters 2996 二极管阵列检测器

[0891] 流动相 :

[0892] A :含有 0.1% 三氟乙酸的水

[0893] B :含有 0.1% 三氟乙酸的甲醇

[0894]

时间(以分钟计)	%A	%B	流速(以 ml/分钟计)
0.00	95	5	1.50
2.00	0	100	1.50
2.50	0	100	1.50
2.60	95	5	1.50

[0895]

2.90	95	5	1.50

[0896] 柱 :Waters Sunfire C18,3.5μm,4.6×50mm(柱温 :恒定在 40℃)。

[0897] 通过二极管阵列检测器在 210-500nm 波长下检测。

[0898] 方法 B :

[0899] HPLC-MS:Agilent 1100

[0900] 流动相 :

[0901] A :含有 0.032% NH_4OH 的水

[0902] B :甲醇

[0903]

时间(以分钟计)	%A	%B	流速(以 ml/分钟计)
0.00	95	5	1.50
2.00	0	100	1.50
2.50	0	100	1.50
2.60	95	5	1.50
2.90	95	5	1.50

[0904] 柱 :XBridge C18,3.5μm,4.6×50mm(柱温 :恒定在 40℃)。

[0905] 通过二极管阵列检测器在 210-500nm 波长下检测。

[0906] 方法 C :

[0907] HPLC-MS-1 及 HPLC-MS-2 :

[0908] Waters ZQ MS,Alliance 2690/2695HPLC,Waters 996/2996 二极管阵列检测器

[0909] 流动相 :

[0910] A :含有 0.10% NH_3 的水

[0911] B :甲醇

[0912]

时间(以分钟计)	%A	%B	流速(以 ml/分钟计)
0.00	95	5	4.00
0.20	95	5	4.00
1.60	0	100	4.00
1.90	0	100	4.00
2.00	0	100	0.30

[0913] 柱 :Waters XBridgeTM C183.5μm,4.6×20mm ISTM(柱温 :恒定在 40℃)。

[0914] 通过二极管阵列检测器在 210-400nm 波长下检测。

[0915] 方法 D

[0916] HPLC-MS-1 及 HPLC-MS-2 :

[0917] Waters ZQ MS,Alliance 2690/2695HPLC,Waters 996/2996 二极管阵列检测器

[0918] 流动相 :

[0919] A :含有 0.10%三氟乙酸的水

[0920] B :甲醇

[0921]

时间(以分钟计)	%A	%B	流速(以 ml/分钟计)
0.00	95	5	4.00
0.20	95	5	4.00
1.60	0	100	4.00
2.10	0	100	4.00

[0922] 柱 :Waters XBridgeTM C183.5μm,4.6×20mm ISTM(柱温 :恒定在 40℃)。

[0923] 通过二极管阵列检测器在 210-400nm 波长下检测。

[0924] 方法 E

[0925] 仪器 :LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD,MSQ 单四极

[0926] 柱 :Synergi Hydro RP80A,4μm,4.6×100mm

[0927] 流动相 :

[0928] A = 90% H_2O+10% H_3CCN+NH_4COOH 10mM

[0929] B = 90% H_3CCN+10% H_2O+NH_4COOH 10mM

[0930] 流速 :1200μL/ 分钟

[0931] 梯度 :A(100%)1.5 分钟。然后在 10 分钟内至 B(100%),保持 3 分钟。

[0932] 检测 :UV,254nm

[0933] 检测 :Finnigan MSQ,四极

[0934] 离子源 :APCI

[0935] 扫描范围 :110-900

[0936] 方法 F

[0937] 仪器 :LC/MS Waters.Hplc Alliance 2695DAD,ZQ 四极

[0938] 柱 :Gemini C18,3μm,4.6×50mm

[0939] 流动相 :

[0940] A = 90% H_2O+0.1% F_3CCO_2H+10% H_3CCN

[0941] B = H_3CCN

[0942] 流速 :1300μL/ 分钟

[0943] 梯度 :A/B(70:30),然后在 3.50 分钟内至 A/B(10:90),保持 1 分钟

[0944] 检测 :UV,254nm

[0945] 检测 :Waters ZQ,四极

[0946] 离子源 :ESI

[0947] 扫描范围 :120-900

[0948] 方法 G

[0949] 仪器 :LC/MS Waters.Hplc Alliance 2695DAD,ZQ 四极

[0950] 柱 :Gemini C18,3μm,4.6×50mm

[0951] 流动相 :

[0952] A = 90% H_2O+0.1% F_3CCO_2H+10% H_3CCN

[0953] B = H_3CCN

[0954] 流速 :1300μL/ 分钟

[0955] 梯度 :A/B(50:50),然后在 3.50 分钟内至 A/B(10:90),保持 1 分钟

[0956] 检测 :UV,254nm

[0957] 检测 :Waters ZQ,四极

[0958] 离子源 :ESI

[0959] 扫描范围 :120-900

[0960] 方法 H

[0961] 仪器 :LC/MS Waters Acquity SQD UPLC 系统

[0962] 柱 :BEH C18,1.7μm,2.1×50mm

[0963] 流动相 :

[0964] A = 90% H_2O+0.1% F_3CCO_2H+10% H_3CCN

[0965] B = H_3CCN

[0966] 流速 :480μL/ 分钟

[0967] 梯度 :A/B(70:30),然后在 1.2 分钟内至 A/B(10:90),保持 0.46 分钟

[0968] 检测 :UV,254nm

[0969] 检测 :Waters SQD,四极

[0970] 离子源 :ESI

[0971] 扫描范围 :120-900

[0972] HPLC 方法 J

[0973] HPLC-MS :Waters LCTclassic MS,Agilent HP1200,Waters 2996 二极管阵列检测器

[0974] 柱 :Supelco Ascentis Express C18_2.1×30mm,2.7μm(柱温 :恒定在 60℃)

[0975] 流动相：

[0976] A：含有 0.08％三氟乙酸的乙腈

[0977] B：含有 0.1％三氟乙酸的水

[0978]

时间(以分钟计)	%A	%B	流速(以 ml/分钟计)
0.00	2	98	1.50
0.20	2	98	1.50
1.70	100	0	1.50
1.90	100	0	1.50
2.00	2	98	1.50

[0979] 通过二极管阵列检测器在 210-500nm 波长下检测。

[0980] HPLC 方法 K

[0981] HPLC-MS：Waters 2695HPLC，ZQ MS，2996 二极管阵列检测器，2695 自动进样器

[0982] 柱：Waters XBridge C18，4.6×30mm，3.5μm（柱温：恒定在 60℃）

[0983] 流动相：

[0984] A：含有 0.1％ NH_3的水

[0985] B：含有 0.1％ NH_3的甲醇

[0986]

时间(以分钟计)	%A	%B	流速(以 ml/分钟计)
0.00	95	5	4.0
0.20	95	5	4.0
1.50	0	100	4.0
1.75	0	100	4.0

[0987] 通过二极管阵列检测器在 210-400nm 波长下检测。

[0988] HPLC 方法 L

[0989] HPLC-MS：Agilent 1200HPLC，6140 四极 MS，1200 二极管阵列检测器

[0990] 柱：Waters XBridge C18，3.0×30mm，2.5μm（柱温：恒定在 40℃）

[0991] 流动相：

[0992] A：含有 0.2％ NH_3的水

[0993] B：含有 3％水的甲醇

[0994]

时间(以分钟计)	%A	%B	流速(以 ml/分钟计)
0.00	95	5	1.3
0.20	95	5	1.3
2.20	5	95	1.3
2.30	5	95	1.3
2.40	0	100	1.3
2.60	0	100	1.3

[0995] 通过二极管阵列检测器在 210-500nm 波长下检测。

[0996] HPLC 方法 M

[0997] HPLC :Acquity UPLC/MS Waters,Waters PDA(总扫描),Waters ELSD,Waters SQD

[0998] 柱 :Acquity UPLC BEH C18,1.7μm,2.1×50mm

[0999] 离子源 :ESI

[1000] 流动相 :

[1001] A = (NH_4COOH 5mM)+10% CH_3CN

[1002] B = CH_3CN+10%水

[1003] 流速 :700μL/ 分钟

[1004] 梯度 :在 2.4 分钟内自 A/B(100/0%) 至 A/B(0/100%),

[1005] 然后保持 A/B(0/100%)0.3 分钟

[1006] HPLC 方法 N

[1007] HPLC :Waters Acquity,MS:SQD

[1008] 柱 :XBridge BEH C18,2.1×30mm,1.7μm(柱温 :恒定在 60℃)

[1009] 流动相 :

[1010] A :含有 0.13%三氟乙酸的水

[1011] B :含有 0.08% TFA 的甲醇

[1012]

时间(以分钟计)	%A	%B	流速(以 ml/分钟计)
0.00	99	1	1.3
0.05	99	1	1.3
0.35	0	100	1.3
0.50	0	100	1.3

[1013] HPLC 方法 P

[1014] HPLC :Waters Alliance,MS:ZQ

[1015] 柱 :Waters XBridge C18,4.6×30mm,3.5μm(柱温 :恒定在 60℃)

[1016] 流动相 :

[1017] A :含有 0.1%三氟乙酸的水

[1018] B :含有 0.1%三氟乙酸的甲醇

[1019]

时间(以分钟计)	%A	%B	流速(以 ml/分钟计)
0.00	95	5	4.0
0.20	95	5	4.0
1.50	0	100	4.0
1.90	0	100	4.0
2.00	95	5	4.0

[1020] HPLC 方法 Q

[1021] 制备型 HPLC-MS Gilson

[1022] 柱 :Septech 100g

[1023] 流动相 :

[1024] A :含有 0.13%三氟乙酸的水

[1025] B :甲醇

[1026]

时间(以分钟计)	%A	%B	流速(以 ml/分钟计)
0.00	95	5	80.0
1.30	95	5	165.0
8.90	2	98	165.0
10.00	2	98	165.0
10.50	95	5	165.0
11.80	95	5	165.0

[1027] 生物学分析

[1028] 使用下列生物学测试方法对本发明式 (I) 化合物进行测试,在整个系统中测定其自 CRTH2 受体取代 PGD_2的能力,及其拮抗 PGD_2在 CRTH2 受体处的功能性作用的能力。

[1029] 人 CRTH2 受体膜的制备及放射性配体结合分析

[1030] 使用自经人 CRTH2 受体转染的中国仓鼠卵巢细胞 (CHO-K1 细胞)(CHO-K1-hCRTH2 细胞,Perkin Elmer,目录编号 ES-561-C) 制得的膜来测定 CRTH2 拮抗剂的结合。为了制备细胞膜,将 CHO-K1-hCRTH2 细胞在含补充有 400 μg/ml G418 的 CHO SFMII 培养基中的悬浮液中培养。通过在室温以 300g 离心 10 分钟来收获细胞。将细胞沉淀物重新悬浮于包括蛋白酶抑制剂混合物 (Complete, Roche) 的磷酸盐缓冲液 (PBS) 中,并调整至 10E7 个细胞 /ml 的浓度。通过氮分解法来破坏 CHO-K1-hCRTH2 细胞,获得膜制剂。通过离心 (在 4℃, 500g,30 分钟) 去除细胞碎片,并将上清液转移至新试管中,随后在 4℃以 40000g 再次离心 1 小时,使膜沉积。将膜悬浮于不含牛血清白蛋白的 SPA 培育缓冲液 (50mM Tris HCl、10mM $MgCl_2$、150mM NaCl、1mM EDTA,pH 7.4) 中,通过使其通过一次性针头 (Terumo,23Gx1″) 而均质化,并分成等份储存在 -80℃。

[1031] CRTH2 受体结合测试以邻近闪烁分析 (SPA) 模式，利用放射性配体 [^{3}H]-PGD_2(Perkin Elmer，NET616000MC) 来进行。通过使 CHO-K1-hCRTH2 细胞膜通过一次性针头 (Terumo，23Gx1″) 再次均质化，并于 SPA 培育缓冲液中稀释至适宜浓度 (0.5-10 μg 蛋白 / 孔)。在 96 孔微量滴定板 (Perkin Elmer，目录编号 6005040) 中在 SPA 培育缓冲液中建立 SPA 分析，其中最终体积为 200 μl/ 孔且最终浓度为 50mM Tris-HCl、10mM $MgCl_2$、150mM NaCl、1mM EDTA pH 7.4、0.1％牛血清白蛋白。SPA 分析混合物含有 60 μl 膜悬浮液、80 μl 经麦胚凝集素涂布的 PVT 珠粒 (GE Healthcare，RPNQ-0001，0.3mg/ 孔)、于 SPA 缓冲液中稀释的 40 μl [^{3}H]-PGD_2(最终浓度为 1nM(50000dpm)) 及 20 μl 测试化合物 (溶于二甲亚砜中)。在室温将 SPA 分析混合物培育 3 小时。利用闪烁计数器 (MicroBeta Trilux，Wallac) 来测定结合放射性。

[1032] 在不存在 (总结合，Bo) 及存在 (非特异性结合，NSB) 未经标记的 PGD_2(1 μM，Cayman Chemical，目录编号 12010) 或参考 CRTH2 拮抗剂 (10 μM CAY10471，Cayman Chemical，目录编号 10006735) 时测定 [^{3}H]-PGD_2对 CHOK1-hCRTH2 细胞膜的结合。

[1033] 由总结合 (Bo) 或在指定化合物浓度的测试化合物 (B) 存在下的结合减去非特异性结合 (NSB) 的计算法测定测试化合物的亲和性。将 NSB 值设定为 100％抑制。将 Bo-NSB 值设定为 0％抑制。

[1034] ％抑制值在所指定化合物浓度下 (例如在 1 μM 下) 获得，测试化合物的％抑制通过公式 100-((B-NSB)*100/(Bo-NSB)) 来计算。通过差异分析 (assay varaince) 发现，％抑制值高于 100％。

[1035] 通过使用基于质量作用定律的程式“easy sys”对以 0.1nM 至 30000nM 剂量范围内的若干化合物浓度获得的实验数据实施迭代拟合来计算解离常数 K_i(Schittkowski，Num Math 68，129-142(1994))。

[1036] CRTH2CAMP 功能性分析方案

[1037] 该分析在 CHO-K1-hCRTH2 细胞中实施。通过用 10 μM 福斯高林 (Forskolin)(一种腺苷酸环化酶活化剂) 刺激细胞来产生细胞内 cAMP。添加 PGD_2以活化 CRTH2 受体，从而导致福斯高林诱导的 cAMP 生成衰减。在 CHO-K1-hCRTH2 细胞中对测试化合物对于福斯高林诱导的 PGD_2所介导的 cAMP 生成衰减的抑制能力进行测试。在转瓶中在补充有 400 μg/ml G418 的 CHO SFMII 培养基中培养 CHO-K1-hCRTH2 细胞。通过在室温以 300g 离心 10 分钟收获细胞。将细胞沉淀物洗涤并悬浮于 PBS 中。将细胞调节至 4×10E6 个细胞 /ml 的最终浓度。

[1038] 将测试化合物稀释于二甲亚砜中，并在一些化合物浓度下在介于 0.1nM 至 3000nM 间的剂量范围内进行测试。

[1039] 通过 AlphaScreen cAMP 分析 (Perkin Elmer，目录编号 6760625M) 在 384 孔光学板 (PerkinElmer，目录编号 6007290) 中测定 cAMP 含量，其中总分析体积为 50 μl。在 37℃将 10 μl 细胞 (40.000 个细胞 / 孔) 培育 30 分钟，其中 10 μl 刺激混合物含有最终浓度为 10 μM 福斯高林、30nM PGD_2、0.5mM IBMX、5mM HEPES、1xHBSS 缓冲液、0.1％ BSA(调节至 pH 7.4) 及不同浓度的测试化合物。然后，添加含有 SA 供体珠粒、生物素化 cAMP、抗 -cAMP 受体珠粒、0.3％ Tweeen-20、5mM HEPES、0.1％ BSA(调节至 pH 7.4) 的 30 μl 裂解及检测混合物。在 2 小时的培育时间后，在 AlphaQuest-HTS 仪器上读取 AlphaScreen 信号。通过使用

Prism 软件来计算 IC_{50}值。

[1040] 其他 CRTH2 功能性分析方案

[1041] 所测试化合物拮抗 PGD_2在 CRTH2 受体处的功能性作用的能力亦可通过本领域公知的方法来证实，例如通过全细胞结合分析、GTPgS 分析、BRET 分析、磷酸肌醇累积分析、CRTH2 细胞表面表达分析、Ca^{2+}流入量分析、ERK 磷酸化分析、细胞迁移分析、嗜酸性粒细胞形状变化分析、Th2 细胞脱粒分析或嗜碱性粒细胞活化分析，如下列所述 :Mathiesen 等 人，Mol Pharmacol.2005,68:393-402 ;Mimura 等 人，J Pharmacol Exp Ther,2005,314:244-51 ;Sandham 等 人，Bioorg Med Chem Lett,2007,17:4347-50 ;Sandham Bioorg Med Chem Lett,2009,19:4794-8 ;Crosignani 等人，J Med Chem,2008,51:2227-43 ;Royer 等人，Eur J Clin Invest,2008,38:663-71 ;Boehme 等人，Int Immunol,2009,21:621-32 ; Sugimoto 等人，Pharmacol Exp Ther,2003,305:347-52 ;Monneret 等人，J Pharmacol Exp Ther,2005,312:627-34 ;Xue 等人，J Immunol,2005,175:6531-6。

[1042] 表达 CRTH2 受体的细胞包括那些本质上表达 CRTH2 受体的细胞，例如 AML14.3D10 及 NCI-H292 细胞 (Sawyer 等人，Br J Pharmacol,2002,137:1163-72 ;Chiba 等人，Int Arch Allergy Immunol,2007,143Suppl 1:23-7) ;那些经添加化学品诱导以表达 CRTH2 受体的细胞，例如经 (例如) 丁酸处理的 HL-60 或 AML14.3D10 细胞 (Sawyer 等人，Br J Pharmacol,2002,137:1163-72) 或经工程改造以表达重组 CRTH2 受体的细胞系，例如 L1.2、CHO、HEK-293、K562 或 CEM 细胞 (Liu 等人，Bioorg Med Chem Lett,2009,19:6840-4 ;Sugimoto 等人，Pharmacol Exp Ther,2003,305:347-52 ;Hata 等人，Mol Pharmacol,2005,67:640-7 ; Nagata 等人，FEBS Lett,1999,459:195-9)。

[1043] 最后，在所述分析中可利用血液或组织细胞，例如使用如 Hansel 等人，J Immunol Methods,1991,145,105-110 所述方法分离得到的人外周血嗜酸性粒细胞、或如 Xue 等人，J Immunol,2005,175:6531-6 所述分离及处理得到的人 Th2 细胞、或如 Monneret 等人，J Pharmacol Exp Ther,2005,312:627-34 所述分离及表征得到的人嗜碱性粒细胞。

[1044] 具体而言，在上述分析中本发明化合物具有结合 CRTH2 受体的活性且通过 CRTH2 配体来抑制 CRTH2 活化。当在上述分析中进行测量时，本文所用“活性”欲指化合物在 1 μM 下表现出 50％抑制或更高抑制、或 K_i值 <1 μM。此结果指示化合物作为 CRTH2 受体活性抑制剂的固有活性。所选化合物的拮抗活性显示于下文表 1 中。

[1045] 表 1

[1046]

实施例	CRTH2 Ki (nM)	实施例	CRTH2 Ki (nM)	实施例	CRTH2 Ki (nM)
1.1	2.9	2.2	1.1	2.38	1.0
1.2	16.3	2.3	3.4	2.39	1.6
1.3	30.8	2.4	1.3	2.40	0.2
1.4	7.7	2.5	0.75	2.41	0.2
1.5	12.9	2.6	0.25	2.42	0.1
1.6	3.5	2.7	12.9	2.43	17.4
1.7	2.5	2.8	1.3	2.44	10.2
1.8	2.6	2.9	1.8	2.45	8.9
1.9	28.3	2.10	0.8	2.46	0.6
1.10	7.4	2.11	1.2	2.47	0.1
1.11	2.7	2.12	2.3	2.48	1.8
1.12	12.9	2.13	2.9	2.49	0.6
1.13	4.0	2.14	0.2	2.50	0.1
1.14	1.1	2.15	1.4	2.51	3.5
1.15	0.2	2.16	23.9	2.52	0.5
1.16	3.9	2.17	0.7	2.53	0.2
1.17	2.5	2.18	2.8	2.54	0.1
1.18	17.9	2.19	5.8	2.55	21.6
1.19	16.2	2.20	13.9	2.56	27.8
1.20	29.3	2.21	0.5	2.57	19.3
1.21	80.2	2.22	1.9	2.58	24.6
1.22	3319	2.23	6.1	2.59	17.4
1.23	5.7	2.24	2.8	2.60	4.2
1.24	553	2.25	46.6	3.1	3.8
1.25	3.1	2.26	3.6	3.2	785.7
1.26	36.0	2.27	4.3	3.3	0.3
1.27	9.3	2.28	17.1	3.4	0.5
1.28	12.4	2.29	6.3	3.5	16.8
1.29	2.5	2.30	5.8	3.6	14.9
1.30	14.6	2.31	5.0	3.7	0.6
1.31	18.9	2.32	2.6	3.8	28.6
1.32	32.5	2.33	0.8	3.9	0.1
1.33	29.8	2.34	4.3	3.10	5.2
1.34	4.0	2.35	11.6	3.11	3.5
1.35	44.6	2.36	0.7	3.12	0.1
2.1	0.2	2.37	0.4	3.13	4.7

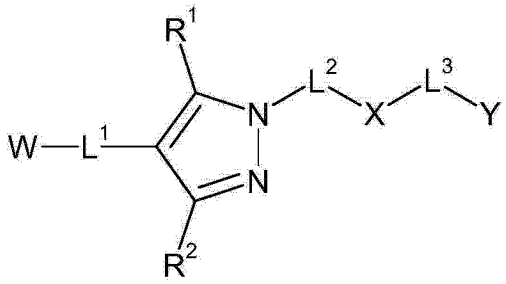
[1047]

实施例	CRTH2 Ki (nM)	实施例	CRTH2 Ki (nM)	实施例	CRTH2 Ki (nM)
3.14	8.9	8.7	668.6	12.2	56.3
4.1	16.8	9.1	1480.3	12.3	12.3
5.1	43.9	9.2	24.5	13.1	30
5.2	33.7	9.3	8.7	13.2	1070
5.3	30.6	9.4	18.6	13.3	619
5.4	230.2	9.5	13.7	13.4	325
6.1	437.8	9.6	3	13.5	36.0
6.2	311.4	9.7	7.5	13.6	28.9
6.3	261.1	9.8	31	13.7	4.8
7.1	406.6	9.9	19.4	13.8	15.5
7.2	161.6	9.11	7.1	13.9	39.1
7.3	13.5	9.10	39.1	13.10	19.6
7.4	2.2	9.12	4.8	13.11	48.8
7.5	0.3	9.13	0.9	13.12	5.0
7.6	1.2	9.14	3.1	13.13	49.9
7.7	3.4	9.15	32	14.1	1532
7.8	0.8	9.16	6.7	14.2	43
7.9	2.5	9.17	34.9	14.3	742
7.10	5.5	9.18	24.9	14.4	29
7.11	0.9	9.19	30.5	14.5	253
7.12	4.7	9.20	38.0	14.6	428
7.13	1.3	9.21	7.8	15.1	785
7.14	1.6	9.22	15.6	15.2	552
7.15	0.6	9.23	4.0	16.1	992
7.16	3.5	9.24	49.1	16.2	324
7.17	1.1	9.25	32.1	16.3	2288
7.18	2.4	9.26	39.4	16.4	875
7.19	5.8	9.27	0.5	16.5	325
7.20	2.2	9.28	10.4	16.6	853
7.21	1.9	10.1	2.6	17.1	0.1
8.1	1664.4	10.2	742	17.2	4.3
8.2	124.7	10.3	16.1	18.1	1.6
8.3	3760.8	10.4	21.6	19.1	43.5
8.4	26.1	10.5	27.8	19.2	12.0
8.5	427.1	11.1	29.4	19.3	12.2
8.6	125.5	12.1	127.0	19.4	48.8

[1048] 综上所述，本发明涉及以下技术方案：

[1049] 1. 式（I）的吡唑化合物及其药学上可接受的盐，

[1050]



(I)

[1051] 其中

[1052] W 选自羟基羰基、-C(O)-NH-S(O)$_2$-R^a、四唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮-3-基及 1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮-5-基，其中 R^{a}选自 C$_1$-C$_6$-烷基、C$_1$-C$_6$-卤代烷基、环丙基、苯基及甲苯基；

[1053] L^{1}为亚甲基、亚乙基、亚乙烯基或亚乙炔基，其中亚甲基或亚乙基中的每一碳原子未经取代或带有 1 个或 2 个彼此独立地选自羟基、卤素、C$_1$-C$_6$-烷基、C$_1$-C$_6$-卤代烷基、C$_1$-C$_6$-烷氧基、C$_1$-C$_6$-卤代烷氧基及 C$_3$-C$_8$-环烷基的基团，且

[1054] 其中两个结合至亚甲基或亚乙基中同一碳原子的基团可连同该碳原子一起形成 3-至 8 元环，其中该环可含有 1 个或 2 个选自 O、N 及 S 的杂原子作为环成员且其中该环的环成员可任选独立地经羟基、卤素、C$_1$-C$_6$-烷基、C$_1$-C$_6$-卤代烷基、C$_1$-C$_6$-烷氧基、C$_1$-C$_6$-卤代烷氧基及 C$_3$-C$_8$-环烷基取代，和 / 或

[1055] 其中两个结合至亚甲基或亚乙基中同一碳原子的基团可连同该碳原子一起形成羰基；

[1056] L^{2}为亚甲基或亚乙基，其中亚甲基或亚乙基中的每一碳原子未经取代或带有 1 个或 2 个彼此独立地选自羟基、卤素、C$_1$-C$_6$-烷基、C$_1$-C$_6$-卤代烷基及 C$_3$-C$_8$-环烷基的基团，且其中两个结合至亚甲基或亚乙基中同一碳原子的基团可与该碳原子一起形成羰基，且

[1057] 其中两个结合至亚甲基或亚乙基中同一碳原子的基团可与该碳原子一起形成 3-至 8 元环，其中该环可含有 1 个或 2 个选自 O、N 及 S 的杂原子作为环成员且

[1058] 其中该环的环成员可任选独立地经羟基、卤素、C$_1$-C$_6$-烷基、C$_1$-C$_6$-卤代烷基、C$_1$-C$_6$-烷氧基、C$_1$-C$_6$-卤代烷氧基及 C$_3$-C$_8$-环烷基取代；

[1059] X 为 6 元碳环或杂环部分，其选自苯-1,4-亚基、吡啶-2,5-亚基、哒嗪-3,6-亚基、嘧啶-2,5-亚基及吡嗪-2,5-亚基，其中上述部分 X 未经取代或可带有 1 个、2 个或 3 个彼此独立地选自羟基、卤素、C$_1$-C$_6$-烷基、C$_1$-C$_6$-卤代烷基、C$_1$-C$_6$-烷氧基、C$_1$-C$_6$-卤代烷氧基及 C$_3$-C$_8$-环烷基的基团；

[1060] L^{3}选自 -CH = CH-、-C ≡ C-、-CR^{b}R^c-CH(OH)-、-CR^{b}R^c-C(O)-、-CR^{b}R^c-O-、-CR^{b}R^c-NR^d-、-CR^{b}R^c-S(O)$_m$-、-CH(OH)-、-C(O)-、-C(O)-NR^d-、-O-、-NR^d-、-NR^d-C(O)-、-NR^{d}C(O)-O-、-NR^d-C(O)-NR^e-、-NR^d-S(O)$_n$-、-S(O)$_p$- 及 -S(O)$_q$-NR^d-，其中 m、n 及 p 为 0、1 或 2 且 q 为 1 或 2，且其中

[1061] R^{b}及 R^{c}彼此独立地选自 H、C$_1$-C$_6$-烷基、C$_3$-C$_8$-环烷基，且其中两个结合至同一碳原子的基团 R^{b}及 R^{c}可连同该碳原子一起形成 3-至 8 元环，其中该环可含有 1 个或 2 个选自 O、N 及 S 的杂原子作为环成员且其中该环的环成员可任选独立地经羟基、卤素、C$_1$-C$_6$-烷基、C$_1$-C$_6$-卤代烷基、C$_1$-C$_6$-烷氧基、C$_1$-C$_6$-卤代烷氧基及 C$_3$-C$_8$-环烷基取代，且其中

[1062] R^d及R^e彼此独立地为H或C_1-C_6-烷基；

[1063] Y选自H、C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷基、C_3-C_8-环烷基-C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷基-C_2-C_6-烯基、苯基、苯基-C_1-C_6-烷基、苯基-C_2-C_6-烯基、萘基、萘基-C_1-C_6-烷基、萘基-C_2-C_6-烯基、杂环基、杂环基-C_1-C_6-烷基及杂环基-C_2-C_6-烯基，其中

[1064] 上述基团Y中的C_1-C_6-烷基及C_2-C_6-烯基部分为未经取代或带有至少一个选自羟基、卤素、氰基、硝基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_1-C_6-烷基氨基、二-C_1-C_6-烷基氨基及C_1-C_6-烷基磺酰基的取代基，且其中所述取代基中两个结合至C_1-C_6-烷基部分中同一碳原子的取代基可连同该碳原子一起形成3-至8元环，其中该环可含有1个或2个选自O、N及S的杂原子作为环成员，且

[1065] 其中上述基团Y中的C_3-C_8-环烷基、苯基、萘基或杂环基部分未经取代或带有至少一个选自下列的取代基：羟基、卤素、氰基、硝基、SF_5、-C(O)NR^fR^g、C_1-C_6-烷基、羟基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基-C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-烷氧基-C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_3-C_8-环烷氧基、C_1-C_6-烷基氨基、二-C_1-C_6-烷基氨基、C_1-C_6-烷基磺酰基、苯基、苯氧基、5-或6元杂环基及5-或6元杂环基氧基，其中R^f及R^g彼此独立地选自H、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_3-C_8-环烷基、C_3-C_8-环烯基及5-或6元杂环基，或R^f及R^g连同其所结合的氮原子一起形成环状胺，其可包含另外的选自O、N及S的杂原子作为环成员，和/或

[1066] 其中两个结合至上述基团Y中的C_3-C_8-环烷基或杂环基部分中同一碳原子的基团可连同该碳原子一起形成羰基，和/或

[1067] 其中上述基团Y中的C_3-C_8-环烷基、苯基、萘基或杂环基部分可带有稠合的碳环或杂环部分，其中该稠合的碳环或杂环部分未经取代或带有至少一个选自羟基、卤素、氰基、硝基、C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_1-C_6-烷基氨基、二-C_1-C_6-烷基氨基、C_1-C_6-烷基磺酰基、苯基及5-或6元杂芳基的取代基，和/或

[1068] 其中两个结合至该稠合的碳环或杂环部分中同一碳原子的基团可连同该碳原子一起形成羰基；且其中

[1069] R^1及R^2彼此独立地选自H、卤素、C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-烷基硫基、-NR^fR^g、C_3-C_8-环烷基、C_3-C_8-环烷基-C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷基-C_2-C_6-烯基、C_3-C_8-环烯基、C_3-C_8-环烯基-C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烯基-C_2-C_6-烯基、苯基、苯基-C_1-C_6-烷基、苯基-C_2-C_6-烯基、萘基、萘基-C_1-C_6-烷基、萘基-C_2-C_6-烯基、杂环基、杂环基-C_1-C_6-烷基及杂环基-C_2-C_6-烯基，其中

[1070] 上述基团R^1及R^2中的C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基及C_2-C_6-炔基部分未经取代或带有至少一个选自羟基、卤素、氰基、硝基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_1-C_6-烷基氨基、二-C_1-C_6-烷基氨基及C_1-C_6-烷基磺酰基的取代基，和/或

[1071] 其中两个结合至上述基团R^1及R^2中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基及C_2-C_6-炔基部分中同一碳原子的基团可连同该碳原子一起形成羰基，且其中

[1072] 上述基团R^1及R^2中的C_3-C_8-环烷基、环烯基、苯基、萘基及杂环基部分未经取代或带有至少一个选自羟基、卤素、氰基、硝基、C_1-C_6-烷基、C_3-C_8-环烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_1-C_6-烷基氨基、二-C_1-C_6-烷基氨基、C_1-C_6-烷基磺酰

基、苯基及 5- 或 6 元杂芳基的取代基，和 / 或

[1073] 其中两个结合至基团 R^1 及 R^2 的所述 C_3-C_8- 环烷基、C_3-C_8- 环烯基及杂环基部分中同一碳原子的基团可连同该碳原子一起形成羰基，且其中

[1074] R^f 及 R^g 彼此独立地选自 H、C_1-C_6- 烷基、C_1-C_6- 卤代烷基、C_3-C_8- 环烷基、C_3-C_8- 环烯基及杂环基，或

[1075] R^f 及 R^g 连同其所结合的氮原子一起形成环状胺，其可包含选自 O、N 及 S 的另外的杂原子作为环成员。

[1076] 2. 如技术方案 1 的式 (I) 的吡唑化合物，其中 W 为羟基羰基。

[1077] 3. 如前述技术方案中任一项的式 (I) 的吡唑化合物，其中 L^1 为亚甲基，其未经取代或带有 1 个或 2 个如技术方案 1 中所定义的基团。

[1078] 4. 如技术方案 3 的式 (I) 的吡唑化合物，其中 L^1 为未经取代的亚甲基。

[1079] 5. 如前述技术方案中任一项的式 (I) 的吡唑化合物，其中 L^2 为亚甲基，其未经取代或带有 1 个或 2 个如技术方案 1 中所定义的基团。

[1080] 6. 如技术方案 5 的式 (I) 的吡唑化合物，其中 L^2 为未经取代的亚甲基。

[1081] 7. 如前述技术方案中任一项的式 (I) 的吡唑化合物，其中 X 为苯 -1,4- 亚基或吡啶 -2,5- 亚基，其未经取代或带有 1 个、2 个或 3 个如技术方案 1 中所定义的基团。

[1082] 8. 如技术方案 7 的式 (I) 的吡唑化合物，其中 X 为苯 -1,4- 亚基，其未经取代或带有 1 个、2 个或 3 个如技术方案 1 中所定义的基团。

[1083] 9. 如技术方案 8 的式 (I) 的吡唑化合物，其中 X 为未经取代的苯 -1,4- 亚基。

[1084] 10. 如前述技术方案中任一项的式 (I) 的吡唑化合物，其中 L^3 选自 -CH=CH-、-C≡C-、$-CR^bR^c-O-$、$-CR^bR^c-S(O)_m-$、-CH(OH)-、-C(O)-、-C(O)-NR^d-、-O-、$-NR^d-$、$-NR^d-C(O)-$、$-NR^dC(O)O-$、$-NR^d-C(O)-NR^e-$、$-NR^d-S(O)_n-$、$-S(O)_p-$ 及 $-S(O)_q-NR^d-$，其中 m、n、p、q、R^b、R^c、R^d 及 R^e 如技术方案 1 中所定义。

[1085] 11. 如技术方案 10 的式 (I) 的吡唑化合物，其中 L^3 选自 $-CR^bR^c-O-$、$-C(O)-NR^d-$、-O-、$-NR^d-C(O)-$、$-NR^dC(O)O-$、$-NR^dC(O)-NR^e-$、$-NR^d-S(O)_n-$ 及 $-S(O)_q-NR^d-$，其中 n、q、及 R^b、R^c、R^d 及 R^e 如技术方案 1 中所定义。

[1086] 12. 如技术方案 11 的式 (I) 的吡唑化合物，其中 L^3 为 $-C(O)-NR^d-$，其中 R^d 为 H 或 C_1-C_6- 烷基。

[1087] 13. 如技术方案 11 的式 (I) 的吡唑化合物，其中 L^3 为 $-NR^d-C(O)-$，其中 R^d 为 H 或 C_1-C_6- 烷基。

[1088] 14. 如技术方案 11 的式 (I) 的吡唑化合物，其中 L^3 为 $-NR^dC(O)O-$，其中 R^d 为 H 或 C_1-C_6- 烷基。

[1089] 15. 如技术方案 11 的式 (I) 的吡唑化合物，其中 L^3 为 $-S(O)_2-NR^d-$，其中 R^d 如技术方案 1 中所定义。

[1090] 16. 如前述技术方案中任一项的式 (I) 的吡唑化合物，其中 Y 选自苯基、苯基 $-C_1$-C_6- 烷基、苯基 $-C_2$-C_6- 烯基、萘基、萘基 $-C_1$-C_6- 烷基、萘基 $-C_2$-C_6- 烯基，其中

[1091] 上述基团 Y 中的苯基或萘基部分未经取代或带有至少一个如技术方案 1 中所定义的取代基，和 / 或

[1092] 其中上述基团 Y 中的苯基或萘基部分可带有稠合的碳环或杂环部分，其中该

稠合的碳环或杂环部分未经取代或带有至少一个选自羟基、卤素、氰基、硝基、C_1-C_6- 烷基、C_3-C_8- 环烷基、C_1-C_6- 卤代烷基、C_1-C_6- 烷氧基、C_1-C_6- 卤代烷氧基、C_1-C_6- 烷基氨基、二 -C_1-C_6- 烷基氨基、C_1-C_6- 烷基磺酰基、苯基及 5- 或 6 元杂芳基的取代基

[1093] 和 / 或

[1094] 其中两个结合至该稠合的碳环或杂环部分中同一碳原子的基团可连同该碳原子一起形成羰基。

[1095] 17. 如技术方案 16 的式 (I) 的吡唑化合物，其中 Y 选自苯基、苄基、苯乙基、苯乙烯基、萘基、萘基甲基、萘基乙基、萘基乙烯基，其中

[1096] 上述基团 Y 中的苯基及萘基部分未经取代或带有至少一个如技术方案 1 中所定义的取代基。

[1097] 18. 如技术方案 17 的式 (I) 的吡唑化合物，其中 Y 选自苯基及萘基，其中上述基团 Y 中的苯基及萘基部分未经取代或带有至少一个如技术方案 1 中所定义的取代基。

[1098] 19. 如前述技术方案中任一项的式 (I) 的吡唑化合物，其中 R^1 及 R^2 彼此独立地选自 C_1-C_6- 烷基、C_3-C_8- 环烷基、苯基及萘基。

[1099] 20. 如技术方案 19 的式 (I) 的吡唑化合物，其中 R^1 及 R^2 彼此独立地选自 C_1-C_4- 烷基、C_3-C_6- 环烷基及苯基。

[1100] 21. 如前述技术方案中任一项的式 (I) 的吡唑化合物，其中基团 R^1 及 R^2 中的至少一个为 C_1-C_4- 烷基。

[1101] 22. 如前述技术方案中任一项的式 (I) 的吡唑化合物用作药物的用途。

[1102] 23. 如技术方案 1 至 21 中任一项的式 (I) 的吡唑化合物在制备用于治疗与 CRTH2 活性相关疾病的药物中的用途。

[1103] 24. 如技术方案 1 至 21 中任一项的式 (I) 的吡唑化合物在制备用于预防和 / 或治疗炎性、传染性及免疫调节性病症、呼吸或胃肠疾病或病状、关节炎性疾病及鼻咽、眼睛及皮肤的过敏性疾病的药物中的用途。

[1104] 25. 药物制剂，其含有一种或多种如技术方案 1 至 21 中任一项的式 (I) 的吡唑化合物。

[1105] 26. 药物制剂，其含有一种或多种如技术方案 1 至 21 中任一项的式 (I) 的吡唑化合物与一种或多种选自下列的活性物质的组合：β 模拟物、抗胆碱能药、皮质类固醇、PDE4 抑制剂、LTD4 拮抗剂、EGFR 抑制剂、CCR3 拮抗剂、CCR5 拮抗剂、CCR9 拮抗剂、5-LO 抑制剂、组胺 - 受体拮抗剂、SYK 抑制剂及磺胺类。