



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I499416 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：100102949

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 26 日

(51)Int. Cl. : A61K31/415 (2006.01) C07D231/10 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01) A61P19/00 (2006.01)

A61P27/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/01/27 歐洲專利局 10151785.2

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM

INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：歐斯特 索斯坦 OOST, THORSTEN (DE)；安德斯凱維茲 拉弗 ANDERSKEWITZ,

RALF (DE)；翰普瑞奇 戴特 沃夫岡 HAMPRECHT, DIETER WOLFGANG

(DE)；霍恩柯 克里斯多夫 HOENKE, CHRISTOPH (DE)；馬堤爾斯 唐尼克

MARTYRES, DOMNIC (GB)；瑞斯特 沃夫岡 RIST, WOLFGANG (DE)；賽瑟爾

彼德 SEITHER, PETER (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

JP 1973-28914B

US 3704241A

WO 01/38325A1

審查人員：陳璦如

申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 167 頁

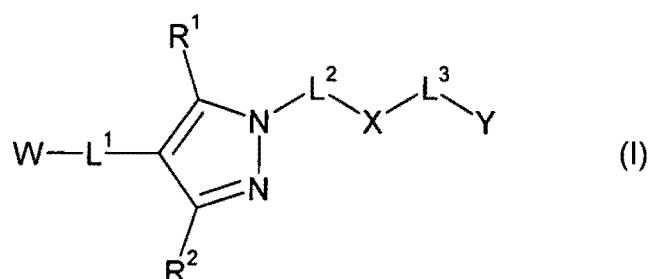
(54)名稱

作為 CRTH2 拮抗劑之吡唑化合物

PYRAZOLE COMPOUNDS AS CRTH2 ANTAGONISTS

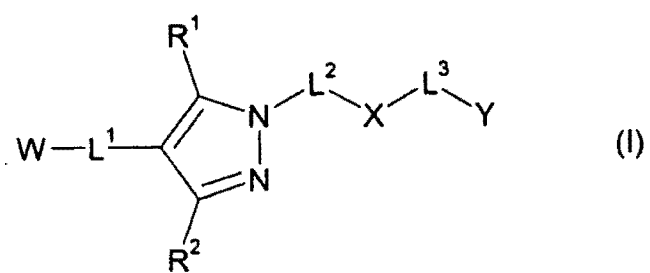
(57)摘要

本發明係關於具有 CRTH2-活性之式(I)之吡唑化合物及其醫藥上可接受之鹽，

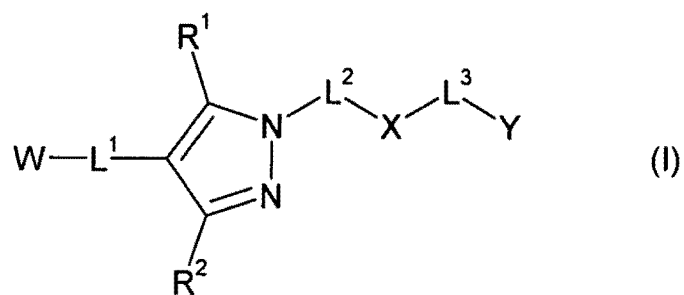


其中 W、L¹、L²、X、L³、Y、R¹ 及 R² 係如說明書及申請專利範圍中所定義；係關於其作為藥劑之用途且係關於含有該等化合物或含有該等化合物與一或多種活性物質之組合之醫藥調配物。

The present invention relates to pyrazole compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof having CRTH2-activity,



wherein W , L^1 , L^2 , X , L^3 , Y , R^1 and R^2 are as defined in the specification and claims, to their use as medicaments and to pharmaceutical formulations, containing said compounds or containing a combination of said compounds with one or more active substances.



發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100102949

※申請日：100.1.26

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K^{31/415} (2006.01)C07D^{231/10} (2006.01)A61P^{37/00} (2006.01)A61P^{19/00} (2006.01)A61P^{27/00} (2006.01)

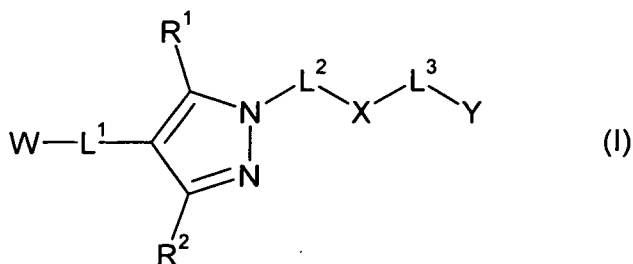
一、發明名稱：(中文/英文)

作為CRTH2拮抗劑之吡唑化合物

PYRAZOLE COMPOUNDS AS CRTH2 ANTAGONISTS

二、中文發明摘要：

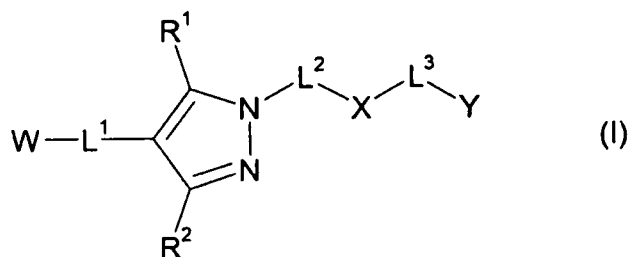
本發明係關於具有CRTH2-活性之式(I)之吡唑化合物及其醫藥上可接受之鹽，



其中W、L¹、L²、X、L³、Y、R¹及R²係如說明書及申請專利範圍中所定義；係關於其作為藥劑之用途且係關於含有該等化合物或含有該等化合物與一或多種活性物質之組合之醫藥調配物。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to pyrazole compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof having CRTH2-activity,



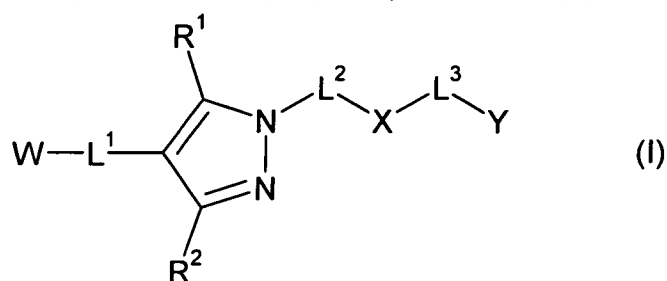
wherein W, L¹, L², X, L³, Y, R¹ and R² are as defined in the specification and claims, to their use as medicaments and to pharmaceutical formulations, containing said compounds or containing a combination of said compounds with one or more active substances.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：（無）

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

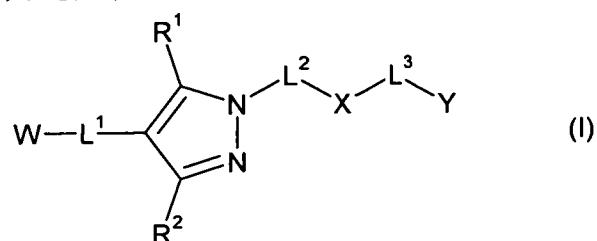
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有 CRTH2 拮抗活性之式 (I) 之吡唑化合物及其醫藥上可接受之鹽，



其中 W、L¹、L²、L³、Y、R¹及 R² 具有說明書中所給出含義中之一者，係關於該等化合物作為藥劑之用途；係關於含有該等化合物之醫藥調配物，且係關於含有該等化合物與一或多種活性物質之組合之醫藥調配物。

【先前技術】

前列腺素 D₂ (PGD₂) 係在炎性細胞受到過敏原刺激、炎性刺激或受到組織損傷時由花生四烯酸代謝產生之類花生酸。PGD₂ 主要由肥大細胞釋放，其中 Th₂ 細胞、樹突細胞及巨噬細胞為次級源。PGD₂ 係在受到過敏原激發時由肥大細胞產生之主要花生四烯酸代謝產物 (Lewis 等人，J. Immunol. 1982, 129:1627-1631) 且在哮喘患者呼吸道中已檢測到高濃度的 PGD₂ (Murray 等人，N Engl J Med, 1986, 315:800-804；Liu 等人，Am Rev Respir Dis, 1990, 142:126-132；Zehr 等人，Chest, 1989, 95:1059-63；Wenzel 等人，J Allergy Clin Immunol, 1991, 87:540-548)。在患有全身性肥大細胞增多症 (Roberts N. Engl. J. Med. 1980, 303, 1400-1404；Butterfield 等人，Int Arch Allergy Immunol,

2008, 147:338-343)、過敏性鼻炎(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)、蕁麻疹(Heavy等人, J Allergy Clin Immunol, 1986, 78:458-461)、慢性鼻及鼻竇炎(Yoshimura等人, Allergol Int, 2008, 57:429-436)、慢性阻塞性肺病(Csanky等人, Electrophoresis, 2009, 30:1228-1234)之患者中及在過敏反應期間(Ono等人, Clin Exp Allergy, 2009, 39:72-80)PGD2生成亦會增加。

向呼吸道中滴注PGD2可引起哮喘反應之特徵，包括支氣管收縮(Hardy等人, 1984, N Engl J. Med 311:209-213 ; Sampson等人, 1997, Thorax 52: 513-518)及嗜酸性粒細胞累積(Emery等人, 1989, J. Applied Physiol 67: 959-962)。PGD2引發炎性反應之潛力已藉由人類PGD2合酶在小鼠中之過表現證實，該過表現導致響應於過敏原之嗜酸性粒細胞肺部炎症及Th2細胞因子生成增多(Fujitani等人, 2002 J. Immunol. 168:443-449)。

PGD2係兩種7次跨膜型G蛋白偶聯受體PGD2受體DP1(Boie等人, J Biol Chem, 1995, 270:18910-6)及最近識別之CRTH2(化學引誘物受體-表現於Th2細胞上之同源分子)受體(亦稱為DP2受體)之激動劑(Nagata等人, J. Immunol., 1999, 162:1278-86)。

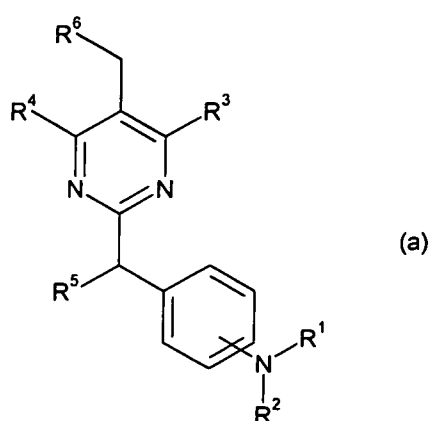
CRTH2表現於Th2細胞、嗜酸性粒細胞、嗜鹼性粒細胞

及肥大細胞上(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)。使用選擇性CRTH2激動劑(例如 13,14-二氫-15-酮-PGD₂(DK-PGD₂)及 15R-甲基-PGD₂)已證實CRTH2活化會引起可導致炎性細胞募集及活化之細胞過程(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選擇性拮抗劑已證實可減少在諸如哮喘、過敏性鼻炎、特應性皮炎及COPD等疾病之動物模型中之炎性反應及病理生理變化(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之遺傳缺失可減少在過敏症動物模型中之炎性反應(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, 選擇性DP₁激動劑BW245C不能促進炎性反應, 例如Th2淋巴細胞、嗜鹼性粒細胞或嗜酸性粒細胞之遷移

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)。

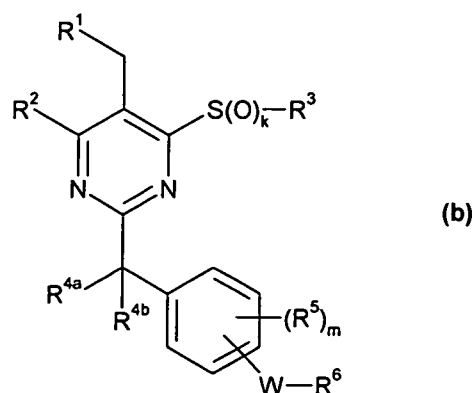
因此，拮抗PGD₂在CRTH₂受體處之效果之試劑應可用於治療呼吸或胃腸病狀以及關節炎性疾病及鼻咽、眼睛及皮膚之過敏性疾病。

WO 2004/096777教示式(a)之嘧啶衍生物及其鹽，



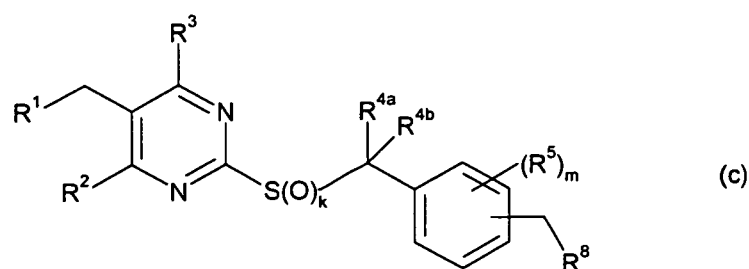
其中R⁶係羧基、甲醯胺、腈或四唑基，該等衍生物具有CRTH₂拮抗活性且可用於預防及治療與CRTH₂活性相關之疾病。

WO 2009/042138主張經烷基硫基取代之式(b)之嘧啶化合物，



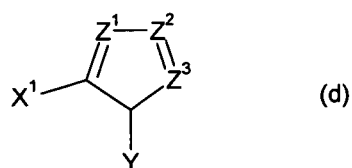
該等化合物具有CRTH₂拮抗活性。

WO 2009/042139主張式(c)之2-S-苄基嘧啶化合物，



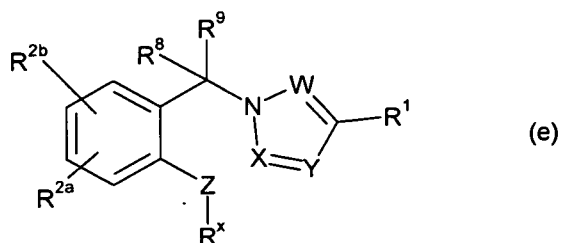
該等化合物具有CRTH2拮抗活性。

EP 0 480 659主張通式(d)之化合物，



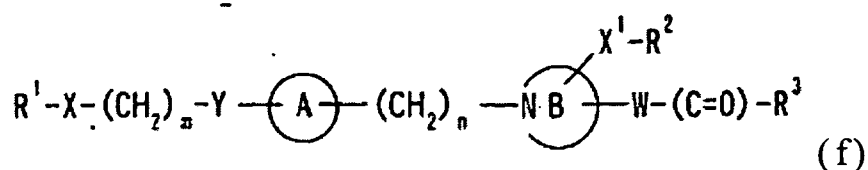
其中Z²尤其可為羧基-C₁-C₁₀-烷基-C=且Y可為經取代之苄基，該等化合物可用於治療高尿酸血症。

WO 2005/040128主張通式(e)之化合物，



該等化合物可用於治療諸如疼痛等病況、或炎性、免疫性、骨性、神經退化性或腎臟病症。

WO 01/38325主張通式(f)之化合物，



其中A係芳香族環且B係可進一步經取代之含氮5員雜環，該等化合物具有降血糖及降血脂活性。

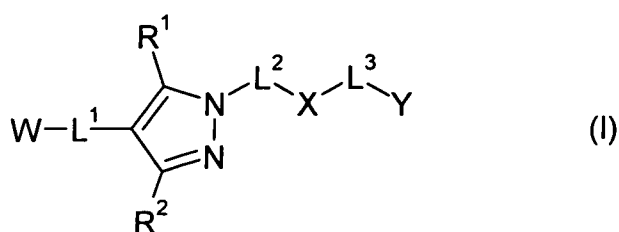
本發明之目的係提供其他具有CRTH2拮抗活性之化合

物。

較佳地，在全細胞分析中本發明化合物具有增強之化學穩定性、增強之藥物代謝動力學性質(PK)及/或增強之活性。

【發明內容】

本發明係關於式(I)之吡唑化合物或其醫藥上可接受之鹽，



其中

W 選自羧基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^a$ 、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 選自 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -鹵代烷基、環丙基、苯基及甲苯基；

L^1 係亞甲基、伸乙基、伸乙烯基或乙炔，其中亞甲基或伸乙基中之每一碳原子未經取代或帶有1個或2個彼此獨立地選自羧基、鹵素、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -鹵代烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -鹵代烷氧基及 C_3 - C_8 -環烷基之基團且

其中兩個結合至亞甲基或伸乙基中同一碳原子之基團可連同該碳原子一起形成3-至8員環，其中該環可含有1個或2個選自O、N及S之雜原子作為環成員且其中該環之環成員可視情況獨立地經羧基、鹵素、

C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-鹵代烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-鹵代烷氧基及C₃-C₈-環烷基取代，及/或

其中兩個結合至亞甲基或伸乙基中同一碳原子之基團可連同該碳原子一起形成羰基；

L² 係亞甲基或伸乙基，其中亞甲基或伸乙基中之每一碳原子未經取代或帶有1個或2個彼此獨立地選自羥基、鹵素、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-鹵代烷基及C₃-C₈-環烷基之基團且其中兩個結合至亞甲基或伸乙基中同一碳原子之基團可與該碳原子一起形成羰基且其中兩個結合至亞甲基或伸乙基中同一碳原子之基團可與該碳原子一起形成3-至8員環，其中該環可含有1個或2個選自O、N及S之雜原子作為環成員且其中該環之環成員可視情況獨立地經羥基、鹵素、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-鹵代烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-鹵代烷氧基及C₃-C₈-環烷基取代；

X 係6員碳環或雜環部分選自伸苯-1,4-基、伸吡啶-2,5-基、伸噻吩-3,6-基、伸嘧啶-2,5-基及伸吡嗪-2,5-基，其中上述部分X未經取代或可帶有1個、2個或3個彼此獨立地選自羥基、鹵素、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-鹵代烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-鹵代烷氧基及C₃-C₈-環烷基之基團；

L³ 選自 -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 係0、1或2且 q 係1或2，且其中

R^b 及 R^c 彼此獨立地選自H、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -環烷基且其中兩個結合至同一碳原子之基團 R^b 及 R^c 可連同該碳原子一起形成3-至8員環，其中該環可含有1個或2個選自O、N及S之雜原子作為環成員且其中該環之環成員可視情況獨立地經羥基、鹵素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -鹵代烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -鹵代烷氧基及 C_3-C_8 -環烷基取代，且其中

R^d 及 R^e 彼此獨立地為H或 C_1-C_6 -烷基；

Y 選自H、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -環烷基、 C_3-C_8 -環烷基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -環烷基- 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、雜環基、雜環基- C_1-C_6 -烷基及雜環基- C_2-C_6 -烯基，其中

上述基團Y中之 C_1-C_6 -烷基及 C_2-C_6 -烯基部分係未經取代或帶有至少一個選自羥基、鹵素、氰基、硝基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -鹵代烷氧基、 C_1-C_6 -烷基胺基、二- C_1-C_6 -烷基胺基及 C_1-C_6 -烷基磺醯基之取代基且其中該等取代基中兩個結合至 C_1-C_6 -烷基部分中同一碳原子之取代基可連同該碳原子一起形成3-至8員環，其中該環可含有1個或2個選自O、N及S之雜原子作為環成員，且

其中上述基團 Y 中之 C₃-C₈-環烷基、苯基、萘基或雜環基部分未經取代或帶有至少一個選自下列之取代基：羥基、鹵素、氰基、硝基、SF₅、-C(O)NR^fR^g、C₁-C₆-烷基、羥基-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基、C₃-C₈-環烷基、C₁-C₆-鹵代烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-鹵代烷氧基、C₃-C₈-環烷氧基、C₁-C₆-烷基胺基、二-C₁-C₆-烷基胺基、C₁-C₆-烷基磺醯基、苯基、苯氧基、5-或6員雜環基及5-或6員雜環基氧基，其中 R^f及 R^g彼此獨立地選自 H、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-鹵代烷基、C₃-C₈-環烷基、C₃-C₈-環烯基及雜環基或 R^f及 R^g連同其所結合之氮原子一起形成環胺，其可包含另一選自 O、N 及 S 之雜原子作為環成員及/或

其中兩個結合至上述基團 Y 中之 C₃-C₈-環烷基或雜環基部分中同一碳原子之基團可連同該碳原子一起形成羰基及/或

其中上述基團 Y 中之 C₃-C₈-環烷基、苯基、萘基或雜環基部分可帶有稠合碳環或雜環部分，其中該稠合碳環或雜環部分未經取代或帶有至少一個選自羥基、鹵素、氰基、硝基、C₁-C₆-烷基、C₃-C₈-環烷基、C₁-C₆-鹵代烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-鹵代烷氧基、C₁-C₆-烷基胺基、二-C₁-C₆-烷基胺基、C₁-C₆-烷基磺醯基、苯基及5-或6員雜芳基之取代基及/或

其中兩個結合至該稠合碳環或雜環部分中同一碳原

子之基團可連同該碳原子一起形成羰基；且其中

R^1 及 R^2 彼此獨立地選自H、鹵素、 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 -環烷基、 C_3-C_8 -環烷基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -環烷基- C_2-C_6 -烯基、 C_3-C_8 -環烯基、 C_3-C_8 -環烯基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -環烯基- 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、雜環基、雜環基- C_1-C_6 -烷基及雜環基- C_2-C_6 -烯基，其中

上述基團 R^1 及 R^2 中之 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基及 C_2-C_6 -炔基部分未經取代或帶有至少一個選自羥基、鹵素、氰基、硝基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -鹵代烷氧基、 C_1-C_6 -烷基胺基、二- C_1-C_6 -烷基胺基及 C_1-C_6 -烷基磺醯基之取代基及/或

其中兩個結合至上述基團 R^1 及 R^2 中該等 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之基團可連同該碳原子一起形成羰基，且其中

上述基團 R^1 及 R^2 中之 C_3-C_8 -環烷基、環烯基、苯基、萘基及雜環基部分未經取代或帶有至少一個選自羥基、鹵素、氰基、硝基、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -環烷基、 C_1-C_6 -鹵代烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -鹵代烷氧基、 C_1-C_6 -烷基胺基、二- C_1-C_6 -烷基胺基、 C_1-C_6 -烷基磺醯基、苯基及5-或6員雜芳基之取代基及/或

其中兩個結合至基團 R^1 及 R^2 之該等 C_3-C_8 -環烷基、

C₃-C₈-環烯基及雜環基部分中同一碳原子之基團可連同該碳原子一起形成羰基，且其中

R^f及R^g彼此獨立地選自H、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-鹵代烷基、C₃-C₈-環烷基、C₃-C₈-環烯基及雜環基或

R^f及R^g連同其所結合之氮原子一起形成環胺，其可包含選自O、N及S之又一雜原子作為環成員。

令人驚奇的是，已發現本發明式(I)化合物具有顯著CRTH2拮抗活性。此外，已發現在全細胞分析中該等化合物通常具有增強之化學穩定性、增強之藥物代謝動力學性質(PK)及/增強之活性。

因此，本發明式I之吡唑化合物適用於治療CRTH2-活性相關之疾病。

因此，本發明進一步係關於本發明式(I)之吡唑化合物作為藥劑之用途。

此外，本發明係關於式(I)化合物用於製備用於治療CRTH2-活性相關之疾病之藥劑之用途。更特定而言，本發明係關於式(I)之吡唑化合物之用於製備用於預防及/或治療炎性、傳染性及免疫調節性病症、呼吸或胃腸疾病或病狀、關節炎性疾病及鼻咽、眼睛及皮膚之過敏性疾病之藥劑之用途。

此外，本發明係關於式(I)化合物作為用於治療CRTH2-活性相關之疾病之藥劑之用途。更特定而言，本發明係關於式(I)之吡唑化合物作為用於預防及/或治療炎性、傳染性及免疫調節性病症、呼吸或胃腸疾病或病狀、關節炎性

疾病及鼻咽、眼睛及皮膚之過敏性疾病之藥劑之用途。

此外，本發明係關於醫藥調配物，其含有一或多種任一
本發明式(I)之吡唑化合物作為單獨活性物質或組合選自下
列之一或多種活性物質：倍他米美類藥物(betamimetics)、
抗膽鹼能藥、皮質類固醇、PDE4抑制劑、LTD4拮抗劑、
EGFR抑制劑、CCR3拮抗劑、CCR5拮抗劑、CCR9拮抗
劑、5-LO抑制劑、組胺-受體拮抗劑、SYK抑制劑及磺胺
類藥。

本發明化合物在全細胞嗜酸性粒細胞形狀變化分析中之
活性可根據(例如)下列參考文獻測定：(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 D2 receptor CRTH2. Mol Pharmacol. 2005
Aug; 68(2):393-402；(ii) Schuligoi R, Schmidt R, Geisslinger
G, Kollroser M, Peskar BA, Heinemann A. PGD2 metabolism
in plasma: kinetics and relationship with bioactivity on DP1
and CRTH2 receptors. Biochem Pharmacol. 2007 Jun 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 D2 blocks the locomotion of eosinophils
and basophils. Eur J Clin Invest. 2008 Sep; 38(9):663-
71。

本發明化合物之化學穩定性可在(例如)下列條件下測定：(i)在60°C下在0.1 N HCl中培育3天(在酸性條件下水解穩定性)；(ii)在60°C下在pH 4.0緩衝溶液中3天培育(在弱酸性條件下水解穩定性)；(iii)在60°C下在pH 7.4緩衝溶液中培育3天(在生理pH下水解穩定性)；(iv)在20°C下在0.3%過氧化氫中培育3天(對氧化劑之穩定性)；(v)在UV-輻射下($\lambda=300-800$ nm, $P=250$ W/m²)在水中培育24 h(對光之穩定性)。降解動力學可(例如)藉由HPLC分析來測定。

本發明化合物之藥物代謝動力學性質(PK)可在臨床前動物品種(例如，小鼠、大鼠、犬、豚鼠、迷你豬、獼猴、羅猴)中測定。化合物之藥物代謝動力學性質可藉由(例如)下列參數來闡述：平均滯留時間、半衰期、分佈體積、AUC(曲線下面積)、清除率、口服投與後之生物利用性。

【實施方式】

所用術語及定義

鑒於本揭示內容及上下文，應給予本文未明確定義之術語熟習此項技術者將給予之含義。然而，如說明書中所使用，除非另有說明，否則下列術語具有所指出之含義且遵守下列慣例。

在下文所定義之基團、基團或部分中，通常在基團前說明碳原子個數。舉例而言，「C₁-C₆-烷基」意指具有1個至6個碳原子之烷基或基團。

一般而言，對於包含兩個或更多個子基團之基團而言，最後命名之基團係基團連接點。

除非另有說明，否則在所有式及基團中假定且達成術語對照之習用定義及習用穩定原子化合價。

一般而言，除非在化合物名稱或結構中明確指出特定立體化學或異構形式，否則包含所有互變異構形式及異構形式及混合物，無論異構體、化學結構或化合物之單獨幾何異構體或光學異構體或外消旋或非外消旋混合物。

本文所用術語「經取代」意指指定原子、部分或基團上之任一或多個氫係經選自所指出基團之基團替代，條件係不超過該指定原子之正常化合價且該取代產生穩定化合物。

本文所揭示化合物可以醫藥上可接受之鹽形式存在。本發明包括呈鹽(包括酸加成鹽)形式之化合物。適宜鹽包括彼等由有機酸及無機酸二者所形成者。該等酸加成鹽將通常係醫藥上可接受的。然而，非醫藥上可接受之鹽之鹽可用於製備及純化所述化合物。亦可形成鹼加成鹽且其係醫藥上可接受的。有關鹽之製備及選擇之更完整論述參見 *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCH, Zurich, Switzerland, 2002)。

本文所用術語「醫藥上可接受之鹽」代表本文所揭示化合物之鹽或兩性離子形式，如本文所定義其係水或油可溶或可分散且醫藥上可接受的。鹽可在化合物之最後分離及純化期間或單獨藉由使呈游離鹼形式之適當化合物與適宜酸反應來製備。代表性酸加成鹽包括乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、L-抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺

酸鹽(苯磺酸鹽)、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、二葡萄糖酸鹽、甲酸鹽、延胡索酸鹽、龍膽酸鹽、戊二酸鹽、甘油磷酸鹽、羥乙酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、馬尿酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽(羥乙基磺酸鹽)、乳酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、DL-扁桃酸鹽、均三甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、萘磺酸鹽、煙酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、焦麩胺酸鹽、琥珀酸鹽、磺酸鹽、酒石酸鹽、L-酒石酸鹽、三氯乙酸鹽、三氯乙酸鹽、磷酸鹽、麩胺酸鹽、碳酸氫鹽、對-甲苯磺酸鹽(對-甲苯磺酸鹽)及十一烷酸鹽。此外，本文所揭示化合物中之鹼性基團可利用下列進行四級銨化：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、及二戊基硫酸鹽；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。可用於形成治療上可接受之酸加成鹽之酸的實例包括無機酸(例如鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸)及有機酸(例如草酸、馬來酸、琥珀酸及檸檬酸)。亦可藉由使該等化合物與鹼金屬或鹼土金屬離子配位來形成鹽。因此，本發明包含本文所揭示化合物之鈉、鉀、鎂及鈣鹽及諸如此類。

鹼加成鹽可藉由使羧基與適宜鹼(例如金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)或與氨水或一級、二級或三級有機胺在該等化合物之最終分離及純化期間反應進行製

備。醫藥上可接受之鹽之陽離子包括鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁，以及無毒四級胺陽離子，例如銨、四甲基銨、四乙基銨、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-甲基六氫吡啶、N-甲基嗎啉、二環己基胺、普魯卡因(procaine)、二苄基胺、N,N-二苄基苯乙基胺、1-二苯羥甲胺及N,N'-二苄基伸乙基二胺。其他可用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、六氫吡啶及哌嗪。

儘管本發明化合物可能以粗化學品形式投與，但其亦能以醫藥調配物形式存在。因此，本文提供醫藥調配物，其包含一或多種本文所揭示特定化合物或其一或多種醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、醯胺或溶劑合物、以及一或多種醫藥上可接受之載劑及視情況一或多種其他治療成份。載劑必須在與調配物其它成份相容且不損害其接受者的意義上是「可接受的」。適宜調配物端視所選投與途徑而定。可在適宜時且如業內所瞭解使用任何熟知技術、載劑及賦形劑；例如，在Remington's醫藥Sciences中所述。本文所揭示之醫藥組合物可以任一業內習知方式製造，例如，借助習用混合、溶解、顆粒化、製糖衣、研磨成粉狀、乳化、囊封、包裹或壓縮製程。

本文所用術語「鹵素」表示選自氟、氯、溴或碘之鹵素取代基。

本文所用術語「C₁-C₆-烷基」(包括C₁-C₆-烷氧基、C₁-

C₆-烷基胺基、二-C₁-C₆-烷基胺基、C₁-C₆-烷基硫基及諸如此類之烷基部分)表示在烷基鏈任一位置連接至剩餘化合物之具有1個至6個碳原子之具支鏈及無支鏈烷基部分。術語「C₁-C₄-烷基」相應地表示具有1個至4個碳原子之具支鏈或無支鏈烷基部分。「C₁-C₄-烷基」通常較佳。「C₁-C₆-烷基」之實例包括：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基或己基。除非另有說明，否則定義丙基、丁基、戊基及己基包括所討論基團之所有可能的異構體形式。因此，舉例而言，丙基包括正丙基及異丙基，丁基包括異丁基、第二丁基及第三丁基等。

本文所用術語「C₁-C₆-鹵代烷基」(包括C₁-C₆-鹵代烷氧基、C₁-C₆-鹵代烷基胺基、二-C₁-C₆-鹵代烷基胺基、C₁-C₆-鹵代烷基硫基及諸如此類之烷基部分)表示具有1個至6個碳原子之具支鏈及無支鏈烷基部分，其中一或多個氫原子經選自氟、氯或溴之鹵素原子替代，較佳氟及氯，尤佳氟。術語「C₁-C₄-鹵代烷基」相應地表示具有1個至4個碳原子之具支鏈及無支鏈烷基部分，其中一或多個氫原子以與上文所說明類似之方式被替代。C₁-C₄-鹵代烷基通常較佳。較佳實例包括：CH₂F、CHF₂及CF₃。

本文所用術語「C₂-C₆-烯基」(包括其他基團之烯基部分)表示在烯基鏈任一位置連接至剩餘化合物且具有至少一個雙鍵之具有2個至6個碳原子之具支鏈及無支鏈烯基。術語「C₂-C₄-烯基」相應地表示具有2個至4個碳原子之具

支鏈及無支鏈烯基部分。較佳者係具有2個至4個碳原子之烯基部分。實例包括：乙烯基或乙炔基、丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基。除非另有說明，否則定義丙烯基、丁烯基、戊烯基及己烯基包括所討論部分之所有可能的異構形式。因此，舉例而言，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。

本文所用術語「C₂-C₆-炔基」(包括其他基團之炔基部分)表示在炔基鏈任一位置連接至剩餘化合物且具有至少一個三鍵之具有2個至6個碳原子之具支鏈及無支鏈炔基。術語「C₂-C₄-炔基」相應地表示具有2個至4個碳原子之具支鏈及無支鏈炔基部分。具有2至4個碳原子之炔基部分較佳。實例包括：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基。除非另有說明，否則定義丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基包括相應部分之所有可能的異構形式。因此，舉例而言，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。

本文所用術語「C₃-C₈-環烷基」(包括其他基團之環烷基部分)表示環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。較佳者係具有3個至6個碳原子之環狀烷基，例如環丙基、環戊基及環己基。

本文所用術語「C₃-C₈-環烯基」(包括其他基團之環烯基部分)表示具有3個至8個碳原子且含有至少一個、較佳一個或兩個非共軛雙鍵之碳環基團。實例係環戊烯基、環戊

二烯基、環己烯基及環己二烯基。

本文所用術語「雜環基」(包括其他基團之雜環基部分)表示含有一個、兩個或三個選自O、N及S之雜原子作為環成員之5-至7員雜環基團及5-至10員二環雜環基團。雜環基可經碳原子或(若存在)經氮原子連接至分子。本文所用術語「雜環基」涵蓋飽和或部分不飽和雜環基以及雜芳基。

本文所用術語「飽和或部分不飽和雜環基」(包括其他基團之雜環基部分)表示如上文所定義含有多個雙鍵而未形成芳香族系統之5-至7員單環雜環基團以及如上文所定義含有多個雙鍵而在該等環中之至少一者中未形成芳香族系統之5-至10員二環雜環基團。

單環飽和或部分不飽和雜環基之實例包括吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、噻唑啉基、二氧雜環戊烷基、六氫吡啶基、四氫吡喃基、四氫噻喃基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、二氮雜環庚烷基及諸如此類。

二環飽和或部分不飽和雜環基之實例包括二氫吡咯嗪基、吡咯嗪基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、四氫咪唑并吡啶基、四氫吡唑并吡啶基、苯并吡喃基、苯并二氮呋基及諸如此類。

本文所用術語「雜芳基」(包括其他基團之雜環基部分)表示如上文所定義含有多個雙鍵以形成芳香族系統之5-至7員單環雜環基團以及如上文所定義含有多個雙鍵以在兩個環中均形成芳香族系統之5-至10員二環雜環基團。

單環芳香族雜環基之實例包括呋喃基、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、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基及諸如此類。

二環芳香族雜環基之實例包括吡咯嗪基、吲哚基、吲嗪基、異吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、吡啶并嘧啶基、蝶啶基、嘧啶并嘧啶基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基及諸如此類。

本文所用術語「稠合碳環或雜環部分」表示如上文所定義之 C_3 - C_8 -環烷基、 C_3 - C_8 -環烯基、苯及雜環基部分，其中該等部分與其所結合之環狀部分共用至少一個鍵。舉例而言，稠合至苯之苯係萘。較佳者係與其所稠合至之環狀部分共用一個鍵之稠合環狀部分。其他較佳之稠合部分係苯。

本文所用術語「由兩個基團連同其所結合之碳原子一起形成之3-至8員環，其中該環可含有1個或2個選自O、N及S之雜原子作為環成員」表示如上文所定義之 C_3 - C_8 -環烷基、 C_3 - C_8 -環烯基及雜環基部分。

本文所用術語「由兩個基團連同其所結合之氮原子一起形成之環胺，其中該環可包含另一選自O、N及S之雜原子作為環成員」表示具有3個至8個、較佳5個或6個環成員之環胺。如此形成之胺之實例係吡咯啉、六氫吡啶、哌嗪、嗎啉、吡咯、咪唑及諸如此類。

本文所用術語「雜環基- C_1 - C_6 -烷基」、「 C_3 - C_8 -環烷基-

C₁-C₆-烷基」、「苯基-C₁-C₆-烷基」及「萘基-C₁-C₆-烷基」表示如上文所定義具有1個至6個碳原子之烷基部分，其中該等氫原子中之任一者經如上文所定義之環狀部分替代。在該等術語中，烷基部分較佳具有1個至4個碳原子(C₁-C₄-烷基)。更佳地，烷基部分係甲基或乙基，且最佳係甲基。苯基-C₁-C₆-烷基之較佳實例係苄基或苯乙基。

本文所用術語「雜環基-C₂-C₆-烯基」、「C₃-C₈-環烷基-C₂-C₆-烯基」、「苯基-C₂-C₆-烯基」及「萘基-C₂-C₆-烯基」表示如上文所定義具有2個至6個碳原子之烯基部分，其中該等氫原子中之任一者經如上文所定義之環狀部分替代。在該等術語中，烯基部分較佳具有2個至4個碳原子(C₂-C₄-烯基)。更佳地，烯基部分係乙烯基。苯基-C₂-C₆-烯基之較佳實例係苯乙烯基。

下文個別基團及部分W、L¹、L²、X、L³、Y、R¹及R²所給出之特定及較佳定義對其自身以及組合有價值。應瞭解，較佳者係式(I)化合物，其中個別基團及部分W、L¹、L²、X、L³、Y、R¹及R²中之一或多者具有如較佳下文所給出含義中之一者且其中剩餘基團及部分係如上文所說明。最佳者係式(I)化合物，其中所有個別基團及部分W、L¹、L²、X、L³、Y、R¹及R²均具有如較佳下文所給出含義中之一者。

較佳者係本發明式(I)之吡唑化合物，其中W係羥基羰基及-C(O)-NH-S(O)₂-R^a。在基團W中基團R^a較佳選自C₁-C₄-

烷基、 C_1 - C_2 -鹵代烷基、環丙基、苯基及甲苯基。更特定而言，基團 R^a 選自甲基、乙基、三氟甲基、環丙基、苯基及甲苯基。

本發明更佳者係其中 W 係羥基羰基之式 (I) 之化合物。

亦較佳者係本發明式 (I) 之吡啶化合物，其中 L^1 係亞甲基，其未經取代或帶有 1 個或 2 個如上文所定義之基團。

部分 L^1 所帶有之基團 (若存在) 較佳選自 C_1 - C_4 -烷基及 C_3 - C_6 -環烷基或結合至 L^1 同一碳原子之該等基團中之兩者連同該碳原子一起形成 3-至 6 員環。更佳地，該等基團 (若存在) 選自 C_1 - C_4 -烷基。

更佳者係式 (I) 之吡啶化合物，其中 L^1 未經取代，尤其其中 L^1 係未經取代之亞甲基。

亦較佳者係本發明式 (I) 之吡啶化合物，其中 L^2 係亞甲基，其未經取代或帶有 1 個或 2 個如上文所定義之基團。

部分 L^2 所帶有之基團 (若存在) 較佳選自 C_1 - C_4 -烷基及 C_3 - C_6 -環烷基或結合至 L^2 同一碳原子之該等基團中之兩者連同該碳原子一起形成 3-至 6 員環。更佳地，該等基團 (若存在) 選自 C_1 - C_4 -烷基。

更佳者係本發明式 (I) 之吡啶化合物，其中 L^2 未經取代，尤其其中 L^2 係未經取代之亞甲基。

亦較佳者係本發明式 (I) 之吡啶化合物，其中 X 係伸苯-1,4-基或伸吡啶-2,5-基，其未經取代或帶有 1 個、2 個或 3 個如上文所定義之基團。

部分 X 所帶有之基團 (若存在) 較佳選自鹵素、 C_1 - C_6 -烷

基、 C_1 - C_6 -鹵代烷基及 C_3 - C_8 -環烷基。更佳地，X所帶有之基團係 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_2 -鹵代烷基或 C_3 - C_6 -環烷基。

更佳者係本發明式(I)之吡唑化合物，其中X係伸苯-1,4-基，其未經取代或帶有1個、2個或3個如上文所定義之基團。具體而言，X係未經取代之伸苯-1,4-基。

亦較佳者係本發明吡式(I)之唑化合物，其中 L^3 選自 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CR}^b\text{R}^c-\text{O}-$ 、 $-\text{CR}^b\text{R}^c-\text{S}(\text{O})_m-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^d-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^d-$ 、 $-\text{NR}^d-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^d-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^e-$ 、 $-\text{NR}^d-\text{S}(\text{O})_n-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ 及 $-\text{S}(\text{O})_q-\text{NR}^d-$ ，其中 m 、 n 、 p 、 q 、 R^b 、 R^c 、 R^d 及 R^e 係如上文所定義。

更佳者係式(I)之吡唑化合物，其中 L^3 選自 $-\text{CR}^b\text{R}^c-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^d-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^d-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})-\text{NR}^e-$ 、 $-\text{NR}^d-\text{S}(\text{O})_n-$ 及 $-\text{S}(\text{O})_q-\text{NR}^d-$ ，其中 n 、 q 、及 R^b 、 R^c 、 R^d 及 R^e 係如上文所定義。

尤佳者係本發明式(I)之吡唑化合物，其中 L^3 係 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^d-$ 、 $-\text{NR}^d-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^d-$ ，其中 R^d 係如上文所定義。

在上文所提及之部分 L^3 中，基團 R^b 、 R^c 較佳係H或 C_1 - C_6 -烷基。更佳地， R^b 及 R^c 係H或 C_1 - C_4 -烷基。具體而言， R^b 及 R^c 係H。

在上文所提及之部分 L^3 中，基團 R^d 、 R^e 較佳係H或 C_1 - C_6 -烷基。更佳地， R^d 及 R^e 係H或 C_1 - C_4 -烷基。具體而言， R^d 及 R^e 係H。

本發明之一個特定實施例係關於本發明式(I)之吡唑化合物，其中 L^3 係 $-C(O)-NR^d-$ ，其中 R^d 係如上文所定義。

本發明之另一特定實施例係關於本發明式(I)之吡唑化合物，其中 L^3 係 $-NR^d-C(O)-$ ，其中 R^d 係如上文所定義。

本發明之另一特定實施例係關於本發明式(I)之吡唑化合物，其中 L^3 係 $-NR^dC(O)O-$ ，其中 R^d 係如上文所定義。

本發明之另一特定實施例係關於本發明式(I)之吡唑化合物，其中 L^3 係 $-S(O)_2-NR^d-$ ，其中 R^d 係如上文所定義。

亦較佳者係本發明式(I)之吡唑化合物，其中Y選自苯基、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

上述基團Y中之苯基或萘基部分未經取代或帶有至少一個如上文所定義之取代基及/或

其中上述基團Y中之苯基或萘基部分可帶有稠合碳環或雜環部分，其中該稠合碳環或雜環部分未經取代或帶有至少一個選自羥基、鹵素、氰基、硝基、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -環烷基、 C_1-C_6 -鹵代烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -鹵代烷氧基、 C_1-C_6 -烷基胺基、二- C_1-C_6 -烷基胺基、 C_1-C_6 -烷基磺醯基、苯基及5-或6員雜芳基之取代基及/或

其中兩個結合至該稠合碳環或雜環部分中同一碳原子之基團可連同該碳原子一起形成羰基。

更佳者係本發明式(I)之吡唑化合物，其中Y選自苯基、苄基、苄乙基、苄烯基、萘基、萘基甲基、萘基乙基、萘基烯基，其中

上述基團Y中之苯基及萘基部分未經取代或帶有至少一個選自如上文所定義之取代基。

尤佳者係本發明式(I)之吡啶化合物，其中Y選自苯基及萘基，其中上述基團Y中之苯基及萘基部分未經取代或帶有至少一個如上文所定義之取代基。

部分Y帶有之基團(若存在)較佳選自羥基、鹵素、氰基、硝基、 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_1 - C_6 -鹵代烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -鹵代烷氧基、 C_1 - C_6 -烷基胺基、二- C_1 - C_6 -烷基胺基、 C_1 - C_6 -烷基磺醯基、苯基及5-或6員雜環基。

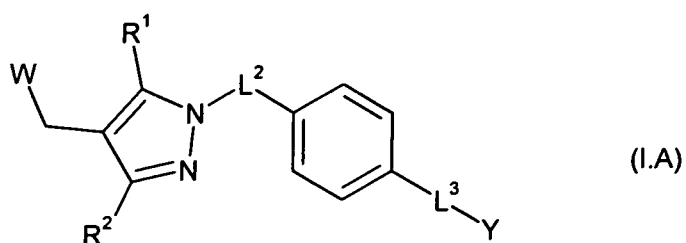
更佳地，部分Y帶有之基團(若存在)選自鹵素、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_2 -鹵代烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_2 -鹵代烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基胺基及二- C_1 - C_4 -烷基胺基。

亦較佳者係本發明式(I)之吡啶化合物，其中 R^1 及 R^2 彼此獨立地選自 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_8 -環烷基、苯基及萘基。

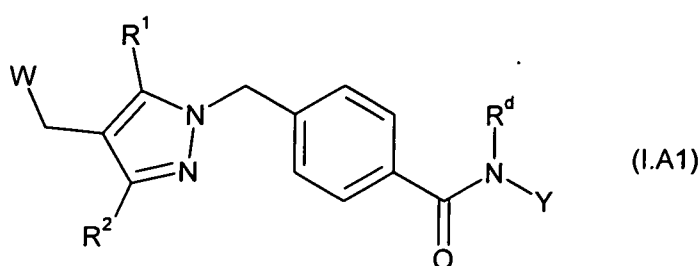
更佳者係本發明式(I)之吡啶化合物，其中 R^1 及 R^2 彼此獨立地選自 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基及苯基。

尤佳者係本發明式(I)之吡啶化合物，其中基團 R^1 及 R^2 中之至少一者係 C_1 - C_4 -烷基。更具體而言，基團 R^1 及 R^2 中之至少一者係甲基。

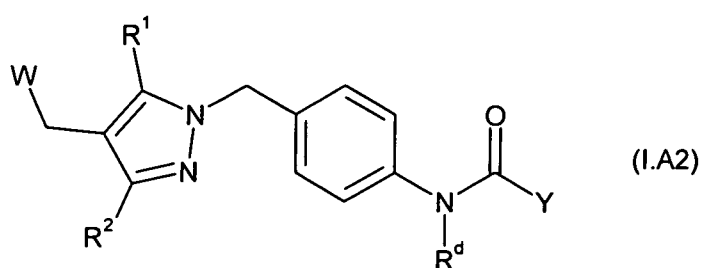
本發明之一個具體實施例係關於式(I)之吡啶化合物，其中 L^1 表示亞甲基，X係1,4-伸苯基且 L^2 、 L^3 、W、Y、 R^1 、 R^2 具有上文所指出含義中之一者(式(I.A)之吡啶化合物)。



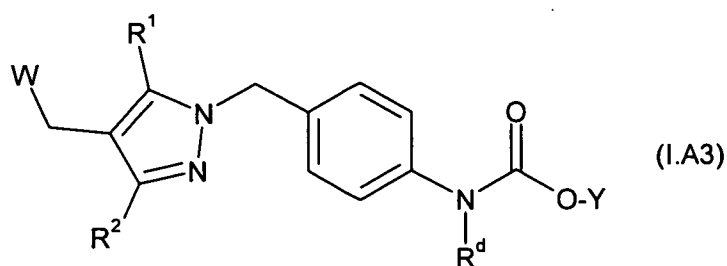
本發明之一個特別實施例係關於式(I)之吡唑化合物，其中 L^1 及 L^2 係未經取代之亞甲基，X係1,4-伸苯基且 L^3 係 $-C(O)-NR^d-$ ，其中 R^d 係H或 C_1-C_6 -烷基，且W、Y、 R^1 、 R^2 具有上文所指出含義中之一者(式(I.A1)之吡唑化合物)。



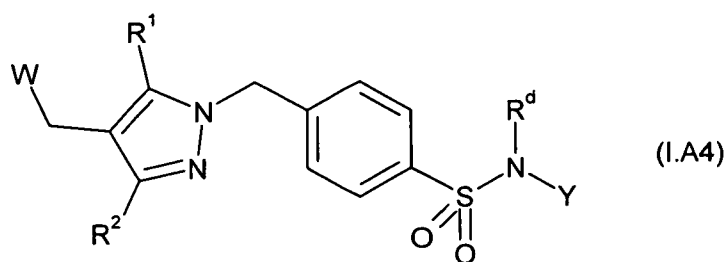
本發明之另一特別實施例係關於式(I)之吡唑化合物，其中 L^1 及 L^2 係未經取代之亞甲基，X係1,4-伸苯基， L^3 係 $-NR^d-C(O)-$ ，其中 R^d 係H或 C_1-C_6 -烷基，且W、Y、 R^1 及 R^2 具有上文所指出含義中之一者(式(I.A2)之吡唑化合物)。



本發明之另一特別實施例係關於式(I)之吡唑化合物，其中 L^1 及 L^2 係未經取代之亞甲基，X係1,4-伸苯基， L^3 係 $-NR^d-C(O)O-$ ，其中 R^d 係H或 C_1-C_6 -烷基，且W、Y、 R^1 及 R^2 具有上文所指出含義中之一者(式(I.A3)之吡唑化合物)。



本發明之另一特別實施例係關於式(I)之吡唑化合物，其中 L^1 及 L^2 係未經取代之亞甲基，X係1,4-伸苯基， L^3 係 $-S(O)_2-NR^d-$ ，其中 R^d 係H或 C_1-C_6 -烷基，且W、Y、 R^1 及 R^2 具有上文所指出含義中之一者(式(I.A4)之吡唑化合物)。



較佳者係式(I.A1)、(I.A2)、(I.A3)或(I.A4)之吡唑化合物，其中Y選自苯基及萘基，其中上述基團Y中之苯基及萘基部分未經取代或帶有至少一個如上文所定義之取代基。

亦較佳者係式(I.A1)、(I.A2)、(I.A3)或(I.A4)之吡唑化合物，其中W係羥基羰基。

亦較佳者係式(I.A1)、(I.A2)、(I.A3)或(I.A4)之吡唑化合物，其中 R^1 及 R^2 彼此獨立地選自 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -環烷基及苯基。

亦較佳者係式(I.A1)、(I.A2)、(I.A3)或(I.A4)之吡唑化合物，其中基團 R^1 及 R^2 中之至少一者係 C_1-C_4 -烷基。

尤佳者係式(I.A1)、(I.A2)、(I.A3)或(I.A4)之吡唑化合物，其中Y選自苯基及萘基，其中上述基團Y中之苯基及

萘基部分未經取代或帶有至少一個如上文所定義之取代基，W係羥基羰基， R^1 及 R^2 彼此獨立地選自 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基及苯基且其中基團 R^1 及 R^2 中之至少一者係 C_1 - C_4 -烷基。

本發明之又一實施例係關於式(I)化合物，其中式(I)化合物係以單獨光學異構體、各對映異構體或外消旋體混合物形式存在，較佳以對映異構體純化合物形式存在。

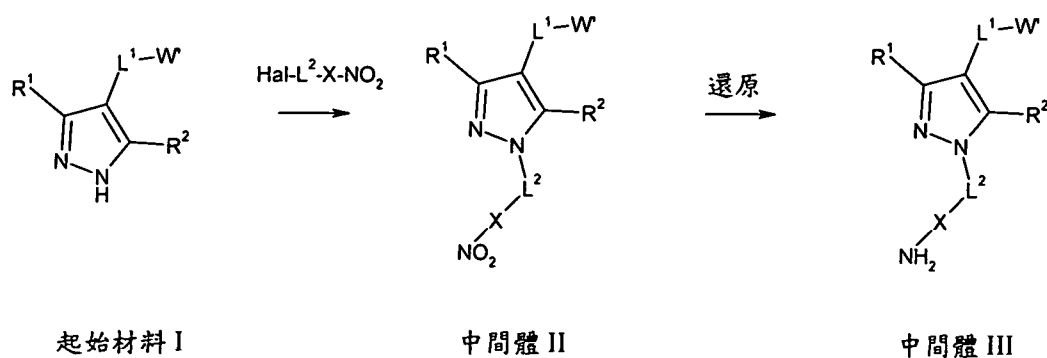
本發明之又一實施例係關於式(I)化合物，其中式(I)化合物係以其與藥理上可接受之酸之酸加成鹽及視情況以溶劑合物及/或水合物形式存在。

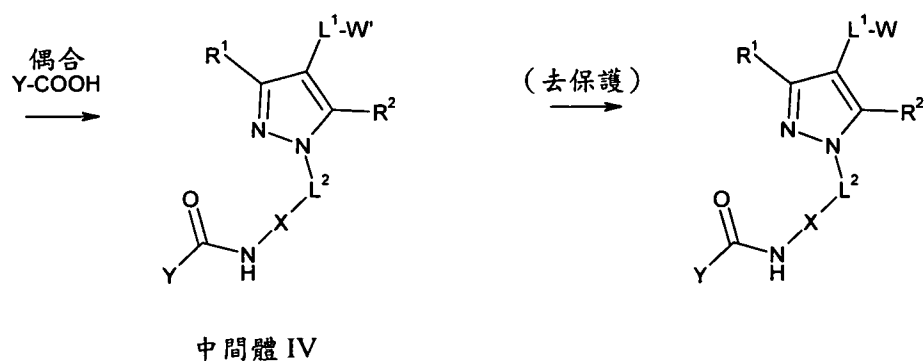
製備

本發明化合物可使用熟習此項技術者習知且有機合成文獻中所述之合成方法來獲得。較佳地，該等化合物係以類似於下文更充分闡釋(具體而言如實驗部分中所述)之製備方法來獲得。

其中 L^3 係 $-NR^d-C(O)-$ 之本發明化合物可根據反應圖1進行製備，

反應圖1





根據反應圖 1，本發明化合物可使用經取代基 R^1 、 R^2 且經 L^1-W' 取代之 (1H-吡唑-4-基) 衍生物作為起始材料進行製備，其中 W' 係 W 之適宜受保護衍生物。在一些情形下，該等化合物可自商業供應商獲得或可根據文獻程序 (例如 WO 2007/141267) 製得。適宜保護基團可選自 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 第 3 版, 1999。W 係羥基羰基時，較佳保護基團係甲基、乙基、第三丁基。中間體 II 可藉由在鹼存在下利用硝基取代之鹵化物 (例如 4-硝基苄基鹵化物，更特定而言 4-硝基苄基溴) 對起始材料 I 實施烷基化來獲得。適宜鹼係無機鹼，例如碳酸鹽，尤其碳酸鉀。該反應較佳在有機溶劑 (例如二甲基甲醯胺、二甲亞砷、乙腈、四氫呋喃、二氯甲烷或溶劑混合物) 中實施。該反應通常在 1 至 48 小時內發生。較佳反應溫度介於 0°C 與反應混合物沸點之間。當 R^1 與 R^2 不同時，烷基化反應可產生區域異構體混合物。單獨異構體可藉由熟習此項技術者習知之方法 (例如使用適宜溶劑或溶劑混合物實施矽膠上層析或使用溶劑之適宜梯度實施製備型反相層析、或自適宜溶劑或溶劑混合物研磨或結晶) 加以分離。

胺中間體III可自中間體II藉由使硝基還原(例如藉由在觸媒(例如碳上鈀)存在下實施氫解)來製備。該反應較佳在惰性有機溶劑(例如甲醇、乙醇、乙酸、乙酸乙酯或溶劑混合物)中實施。該反應通常在1至48小時內發生。較佳反應溫度介於0°C與50°C之間。較佳反應壓力介於大氣壓力與100巴之間。亦可根據J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 第4版, 1992, 第1216頁至第1217頁中所述之替代方法來實施中間體II中硝基之還原。

醯胺中間體IV可自胺中間體III藉由與羧酸Y-COOH在偶合試劑(例如2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎢四氫硼酸鹽(TBTU))及鹼(例如二異丙基乙基胺)存在下偶合來製備。該反應較佳在惰性有機溶劑(例如二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二氯甲烷或溶劑混合物)中實施。該反應通常在1至48小時內發生。較佳反應溫度介於0°C與30°C之間。亦可根據J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 第4版, 1992, 第419頁至第421頁中所述之替代方法使羧酸偶合至中間體III之胺基。另一選擇為, 可使用相應醯氯Y-CO-Cl或酸酐Y-CO-O-CO-Y代替羧酸Y-COOH及偶合試劑。

具有胺基甲酸酯鍵代替醯胺鍵之式(I)化合物可自中間體III藉由與氯甲酸酯Y-O-CO-Cl在鹼(例如二異丙基乙基胺)存在下反應來製備。該反應較佳在惰性有機溶劑(例如四氫呋喃、二氯甲烷或溶劑混合物)中實施。該反應通常在1至48小時內發生。較佳反應溫度介於0°C與30°C之間。

具有脲鍵代替醯胺鍵之式(I)化合物可自中間體III藉由與異氰酸酯 $Y-N=C=O$ 反應來製備。該反應較佳在惰性有機溶劑(例如四氫呋喃、二氯甲烷或溶劑混合物)中實施。該反應通常在1至48小時內發生。較佳反應溫度介於 0°C 與 30°C 之間。

具有磺醯胺鍵代替醯胺鍵之式(I)化合物可自中間體III藉由與磺醯氯 $Y-SO_2Cl$ 在鹼(例如二異丙基乙基胺或三乙胺)存在下反應來製備。該反應較佳在惰性有機溶劑(例如四氫呋喃、二氯甲烷、二甲基甲醯胺或溶劑混合物)中實施。該反應通常在1至48小時內發生。較佳反應溫度介於 0°C 與 30°C 之間。

具有胺基亞甲基鍵代替醯胺鍵之式(I)化合物可自中間體III藉由與醛 $Y-CHO$ 在還原劑(例如三乙醯氧基硼氫化鈉或肼硼氫鈉)存在下反應來製備。該反應較佳在惰性有機溶劑(例如四氫呋喃、二氯甲烷、二甲基甲醯胺或溶劑混合物)中實施。該反應通常在1至48小時內發生。較佳反應溫度介於 0°C 與 30°C 之間。還原胺化亦可根據 J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 第4版, 1992, 第898頁至第900頁中所述之替代方法來實施。

式(I)化合物可自中間體IV藉由去除保護基團來獲得。在羥基羰基受 CH_3 或 C_2H_5 保護之情形下, 此轉化可在水性條件下在無機鹼(例如 NaOH 或 LiOH)存在下實施。該反應較佳在水或水與 CH_3OH 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 、四氫呋喃或二噁烷之混合物中實施。該反應通常在1至48小時內發生。較佳反應

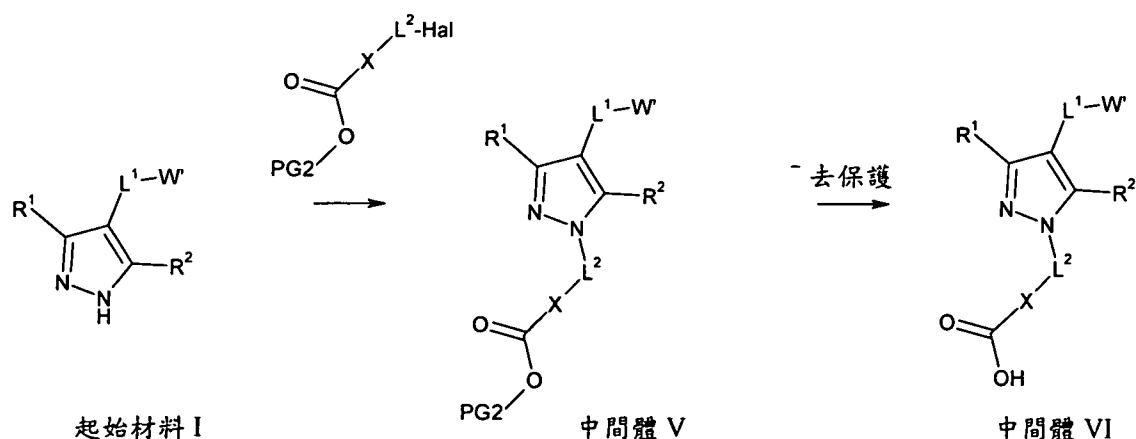
溫度介於 0°C 與反應混合物沸點之間。保護基團之解離亦可根據J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 第4版, 1992, 第378頁至第383頁中或T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 第3版, 1999中所述之替代方法來實施。

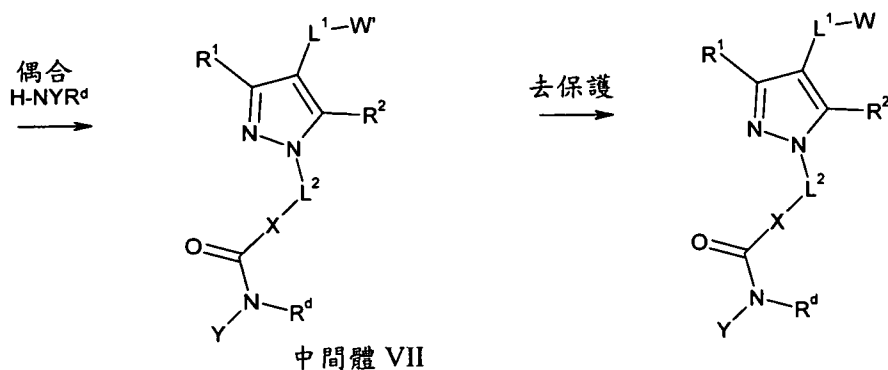
具有(1H-吡唑-4-基)-乙酸衍生物部分之式(I)化合物可根據反應圖1中所繪示之途徑自相應(1H-吡唑-4-基)-乙酸衍生物開始製備。

具有(1H-吡唑-4-基)-丙酸衍生物部分之式(I)化合物可根據反應圖1中所繪示之途徑自相應(1H-吡唑-4-基)-丙酸衍生物開始製備。

其中 L^3 係 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^d$ -之本發明化合物(I)可根據反應圖2進行製備。

反應圖2





其中 L³ 係 -C(O)NR^d- 之本發明化合物 (I) 可使用經 R¹、R² 及部分 -L¹-W' 取代之 1H-吡唑-4-基衍生物作為起始材料進行製備，其中 W' 係 W 之受保護形式。

中間體 V 可藉由在鹼存在下利用適宜鹵化物 (例如 4-溴甲基-苯甲酸烷基酯) 對起始材料 I 實施烷基化來獲得。適宜鹼係無機鹼，例如碳酸鹽，尤其碳酸鉀。該反應較佳在有機溶劑 (例如二甲基甲醯胺、二甲亞砜、乙腈、四氫呋喃、二氯甲烷或溶劑混合物) 中實施。該反應通常在 1 至 48 小時內發生。較佳反應溫度介於 0°C 與反應混合物沸點之間。當 R¹ 與 R² 不同時，烷基化反應可產生區域異構體混合物。單獨異構體可藉由熟習此項技術者習知之方法 (例如使用適宜溶劑或溶劑混合物實施矽膠上層析或使用溶劑之適宜梯度實施製備型反相層析、或自適宜溶劑或溶劑混合物研磨或結晶) 加以分離。

根據 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 第 3 版, 1999, 用於反應圖 2 中 W' 及 PG2 之保護基團應「垂直」，此意味著一個保護基團可在另一個仍完整之情況下去除 (反之亦然)。

中間體 VI 可自中間體 V 藉由選擇性去除保護基團 PG2 來

製備。在PG2=Me或Et之情形下，此轉化可在水性條件下在無機鹼(例如NaOH或LiOH)存在下實施。該反應較佳在水或水與MeOH、EtOH、四氫呋喃或二噁烷之混合物中實施。該反應通常在1至48小時內發生。較佳反應溫度介於0°C與反應混合物沸點之間。在PG2 =第三丁基之情形下，去保護可在酸性條件下實施，例如使用三氟乙酸。該反應可在純三氟乙酸中或在惰性溶劑(例如二氯甲烷)中實施。該反應通常在1至48小時內發生。較佳反應溫度介於0°C與30°C之間。保護基團PG2之解離亦可根據J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 第4版, 1992, 第378頁至第383頁中或T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 第3版, 1999中所述之替代方法實施。

醯胺中間體VII可自羧酸中間體VI藉由與胺H-NYR^d在偶合試劑(例如TBTU)及鹼(例如二異丙基乙基胺)存在下偶合來製備。該反應較佳在惰性有機溶劑(例如二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二氯甲烷或溶劑混合物)中實施。該反應通常在1至48小時內發生。較佳反應溫度介於0°C與30°C之間。胺與羧酸之偶合亦可根據J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 第4版, 1992, 第419頁至第421頁中所述之替代方法來實施。

化合物本發明可自中間體VII藉由去除W之保護基團來獲得。W之保護基團之解離亦可根據J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 第4版, 1992, 第378頁至第

383 頁中或 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 第 3 版, 1999 中所述之替代方法來實施。

適應症

本發明式(I)化合物尤其可用於製造用於預防及/或治療涉及 CRTH2-受體活性之疾病之藥劑。

本發明之一個實施例係關於製造用於預防及/或治療多種炎性、傳染性及免疫調節性病症、呼吸或胃腸疾病或病狀、關節炎性疾病及鼻咽、眼睛及皮膚之過敏性疾病的藥劑。該等病症、疾病及病狀包括哮喘及過敏性疾病、嗜酸性粒細胞疾病、慢性阻塞性肺病、由病原性微生物引起的感染(就定義而言其包括病毒)、以及自身免疫性疾病(例如類風濕性關節炎及動脈粥樣硬化)。

較佳係製造用於預防及/或治療炎性或過敏性疾病及病況之藥劑, 該等炎性或過敏性疾病及病況包括過敏性或非過敏性鼻炎或鼻竇炎、慢性鼻竇炎或鼻炎、鼻息肉、慢性鼻及鼻竇炎、急性鼻及鼻竇炎、哮喘、兒童哮喘、過敏性支氣管炎、肺泡炎、農民病(Farmer's disease)、高反應性氣道、過敏性結膜炎、由感染(例如由細菌或病毒或蠕蟲或真菌或原生動物或其他病原體)引起的支氣管炎或肺炎、支氣管擴張症、成人呼吸窘迫症候群、支氣管及肺水腫、由不同原因(例如誤吸、吸入有毒氣體、蒸氣)引起的支氣管炎或肺炎或間質性肺炎、由心臟衰弱、X-射線、輻射、化學療法引起的支氣管炎或肺炎或間質性肺炎、與膠

原性疾病(例如紅斑狼瘡、全身性硬皮病、肺纖維化、特發性肺纖維化(IPF))相關之支氣管炎或肺炎或間質性肺炎、不同起因(包括石棉肺、矽肺、m. Boeck肉樣瘤、肉芽腫病、囊性纖維化或黏液黏稠病或 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏)引起的間質性肺病或間質性肺炎、嗜酸性粒細胞蜂窩織炎(例如，韋爾斯氏症候群(Well's syndrome))、嗜酸性粒細胞肺炎(例如，萊夫勒氏症候群(Loeffler's syndrome)、慢性嗜酸性粒細胞肺炎)、酸性粒細胞筋膜炎(例如，舒爾曼氏症候群(Shulman's syndrome))、遲髮型過敏症、非過敏性哮喘；運動引起的支氣管收縮；慢性阻塞性肺病(COPD)、急性支氣管炎、慢性支氣管炎、咳嗽、肺氣腫；全身性過敏反應或過敏性反應、藥物過敏(例如，對青黴素、頭孢菌素過敏)、因攝入受污染色胺酸引起的嗜酸性細胞增多-肌痛症候群、由昆蟲叮咬引起的過敏症；自身免疫性疾病，例如類風濕性關節炎、銀屑病關節炎、多發性硬化、全身性紅斑狼瘡、重症肌無力、免疫性血小板減少症(成人ITP、新生兒血小板減少症、兒童ITP)、免疫性溶血性貧血(自身免疫型及藥物誘導型)、埃文斯症候群(Evans syndrome)(血小板及紅細胞免疫性血球減少)、新生兒Rh病、古德帕斯徹氏症候群(Goodpasture's syndrome)(抗GBM疾病)、腹腔自身免疫性心肌病青少年型糖尿病；腎小球腎炎、自身免疫性甲狀腺炎、貝切特病(Behcet's disease)；移植物排斥(例如，在移植中)，包括同種異體移植物排斥或移植物抗宿主疾病；炎性腸病，例如

克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎；脊椎關節病；硬皮病；銀屑病(包括T-細胞調介之銀屑病)及炎性皮膚病(例如皮炎、濕疹、特應性皮炎、過敏性接觸性皮炎、蕁麻疹)；血管炎(例如，壞死性、皮膚性及過敏性血管炎)；結節性紅斑；嗜酸性粒細胞肌炎、嗜酸性粒細胞筋膜炎、因皮膚或器官之白細胞滲入引起的癌症。

治療方法

因此，本發明式(I)化合物可用於預防及/或治多種炎性、傳染性及免疫調節性病徵及疾病。該等病徵及疾病包括(但不限於)哮喘及過敏性疾病、慢性阻塞性肺病、由病原性微生物(就定義而言其包括病毒)引起的感染、自身免疫性疾病(例如類風濕性關節炎及動脈粥樣硬化)。

舉例而言，可投與抑制哺乳動物CRTH2受體(例如，人類CRTH2受體)之一或多種功能的即溶式(I)化合物以抑制(即，減少或阻止)炎症及支氣管收縮。由此抑制一或多種炎性過程，例如白細胞遷出、黏附、趨化、胞吐(例如，酶、生長因子、組胺、細胞毒性蛋白之胞吐)、炎性介質釋放、表現細胞之CRTH2之存活或增殖。舉例而言，可根據本發明方法抑制炎性部位(例如，在哮喘或過敏性鼻炎中)Th2細胞、肥大細胞、嗜鹼性粒細胞及嗜酸性粒細胞之活化或募集。

具體而言，在上述分析中使用適當CRTH2激動劑使得下列實例之化合物具有阻斷表現CRTH2受體之細胞活化及遷移的活性。

可利用 CRTH2 受體功能抑制劑治療之人類疾病或病況包括(但不限於)炎性或過敏性疾病及病況，包括過敏性或非過敏性鼻炎或鼻竇炎、慢性鼻竇炎或鼻炎、鼻息肉、慢性鼻及鼻竇炎、急性鼻及鼻竇炎、哮喘、兒童哮喘、過敏性支氣管炎、肺泡炎、農民病、高反應性氣道、過敏性結膜炎、由感染(例如由細菌或病毒或蠕蟲或真菌或原生動物或其他病原體)引起的支氣管炎或肺炎、支氣管擴張症、成人呼吸窘迫症候群、支氣管及肺水腫、由不同原因(例如誤吸、吸入有毒氣體、蒸氣)引起的支氣管炎或肺炎或間質性肺炎、由心臟衰弱、X-射線、輻射、化學療法引起的支氣管炎或肺炎或間質性肺炎、與膠原性疾病(例如紅斑狼瘡、全身性硬皮病、肺纖維化、特發性肺纖維化(IPF))相關之支氣管炎或肺炎或間質性肺炎、不同起因(包括石棉肺、矽肺、m. Boeck肉樣瘤、肉芽腫病、囊性纖維化或黏液黏稠病或 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏)引起的間質性肺病或間質性肺炎、嗜酸性粒細胞蜂窩織炎(例如，韋爾斯氏症候群)、嗜酸性粒細胞肺炎(例如，萊夫勒氏症候群、慢性嗜酸性粒細胞肺炎)、酸性粒細胞筋膜炎(例如，舒爾曼氏症候群)、遲髮型過敏症、非過敏性哮喘；運動引起的支氣管收縮；慢性阻塞性肺病(COPD)、急性支氣管炎、慢性支氣管炎、咳嗽、肺氣腫；全身性過敏反應或過敏性反應、藥物過敏(例如，對青黴素、頭孢菌素過敏)、因攝入受污染色胺酸引起的嗜酸性細胞增多-肌痛症候群、由昆蟲叮咬引起的過敏症；自身免疫性疾病，例如類風濕性

關節炎、銀屑病關節炎、多發性硬化、全身性紅斑狼瘡、重症肌無力、免疫性血小板減少症(成人ITP、新生兒血小板減少症、兒童ITP)、免疫性溶血性貧血(自身免疫型及藥物誘導型)、埃文斯症候群(血小板及紅細胞免疫性血球減少)、新生兒Rh病、古德帕斯徹氏症候群(抗GBM疾病)、腹腔自身免疫性心肌病青少年型糖尿病；腎小球腎炎、自身免疫性甲狀腺炎、貝切特病；移植物排斥(例如，在移植中)，包括同種異體移植物排斥或移植物抗宿主疾病；炎性腸病，例如克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎；脊椎關節病；硬皮病；銀屑病(包括T-細胞調介之銀屑病)及炎性皮膚病(例如皮炎、濕疹、特應性皮炎、過敏性接觸性皮炎、蕁麻疹)；血管炎(例如，壞死性、皮膚性及過敏性血管炎)；結節性紅斑；嗜酸性粒細胞肌炎、嗜酸性粒細胞筋膜炎、因皮膚或器官之白細胞滲入引起的癌症。

組合

本發明式(I)化合物可單獨或與其他式(I)化合物組合使用。式(I)化合物亦可視情況與其他藥理上活性物質組合。

可用於本發明含有式(I)化合物之醫藥組合物之該等藥理上活性物質可選自(但不限於)由下列組成之類別： β 2-腎上腺素受體-激動劑(短效及長效 β 擬態)、抗膽鹼能藥(短效及長效)、消炎類固醇(口服及局部給藥皮質類固醇)、經解離之糖皮質激素擬態、PDE3抑制劑、PDE4抑制劑、PDE7抑制劑、LTD4拮抗劑、EGFR抑制劑、PAF拮抗劑、Lipoxin A4衍生物、FPRL1調節劑、LTB₄-受體(BLT1、BLT2)拮抗

劑、組胺-受體拮抗劑、PI3-激酶抑制劑、非受體酪胺酸激酶之抑制劑(例如 LYN、LCK、SYK、ZAP-70、FYN、BTK 或 ITK)、MAP 激酶之抑制劑(例如 p38、ERK1、ERK2、JNK1、JNK2、JNK3 或 SAP)、NF- κ B 信號轉導途徑之抑制劑(例如 IKK2 激酶抑制劑)、iNOS 抑制劑、MRP4 抑制劑、白三烯生物合成抑制劑(例如 5-脂氧合酶(5-LO)抑制劑、cPLA2 抑制劑、白三烯 A4 水解酶抑制劑或 FLAP 抑制劑)、非類固醇類消炎劑(NSAID)、DP1-受體調節劑、血栓素受體拮抗劑、CCR1 拮抗劑、CCR2 拮抗劑、CCR3 拮抗劑、CCR4 拮抗劑、CCR5 拮抗劑、CCR6 拮抗劑、CCR7 拮抗劑、CCR8 拮抗劑、CCR9 拮抗劑、CCR10 拮抗劑、CXCR1 拮抗劑、CXCR2 拮抗劑、CXCR3 拮抗劑、CXCR4 拮抗劑、CXCR5 拮抗劑、CXCR6 拮抗劑、CX3CR1 拮抗劑、神經激肽(NK1、NK2)拮抗劑、鞘胺醇 1-磷酸鹽受體調節劑、鞘胺醇 1-磷酸鹽-裂解酶抑制劑、腺苷受體調節劑(例如 A2a-激動劑)、嘌呤型受體之調節劑(例如 P2X7 抑制劑)、組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)活化劑、緩激肽(BK1、BK2)拮抗劑、TACE 抑制劑、PPAR γ 調節劑、Rho-激酶抑制劑、白介素 1- β 轉化酶(ICE)抑制劑、Toll 樣受體(TLR)調節劑、HMG-CoA 還原酶抑制劑、VLA-4 拮抗劑、ICAM-1 抑制劑、SHIP 激動劑、GABA α 受體拮抗劑、ENaC-抑制劑、黑皮質素受體(MC1R、MC2R、MC3R、MC4R、MC5R)調節劑、CGRP 拮抗劑、內皮縮血管肽拮抗劑、痰液調節劑、免疫治療劑、呼吸道消腫化合物、止咳化合物、CB2 激動

劑、類視色素、免疫抑制劑、肥大細胞穩定劑、甲基黃嘌呤、類阿片受體激動劑、輕瀉劑、止泡劑、鎮痙劑、5-HT₄激動劑，但亦可為兩種或三種活性物質之組合。

較佳者係兩種或三種活性物質之組合，即：本發明 CRTH2拮抗劑與下列之組合：倍他米美類藥物、抗膽鹼能藥、皮質類固醇、PDE4抑制劑、LTD₄拮抗劑、EGFR抑制劑、CCR3拮抗劑、CCR5拮抗劑、CCR9拮抗劑、5-LO抑制劑、組胺受體拮抗劑、SYK抑制劑及磺醯胺，或即：

- CRTH2拮抗劑與倍他米美類藥物及皮質類固醇、PDE4抑制劑、CCR3拮抗劑或LTD₄拮抗劑之組合，
- CRTH2拮抗劑與抗膽鹼能藥及倍他米美類藥物、皮質類固醇、PDE4抑制劑、CCR3拮抗劑或LTD₄拮抗劑之組合，
- CRTH2拮抗劑與皮質類固醇及PDE4抑制劑、CCR3拮抗劑或LTD₄拮抗劑之組合，
- CRTH2拮抗劑與PDE4抑制劑及CCR3拮抗劑或LTD₄拮抗劑之組合。

在本發明醫藥組合物中，端視個別化合物而定，可以選自互變異構體、光學異構體、對映異構體、外消旋體、非對映異構體、藥理上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物形式(只要該等形式存在)包含式(I)之CRTH2拮抗劑。包含一或多種、較佳地一種呈實質上純對映異構體形式之化合物1之醫藥組合物較佳。

在本發明醫藥組合物中，可存在一種以上式(I)之CRTH2

拮抗劑及一種以上又一藥理上活性化合物。

醫藥形式

用於投與式(I)化合物之適宜製劑包括(例如)錠劑、膠囊、栓劑、溶液及粉末等。醫藥上活性化合物之含量以總組成計應介於0.05重量%至90重量%之間，較佳0.1重量%至50重量%。

可藉由將有效物質與已知賦形劑混合來獲得適宜錠劑，該等賦形劑係(例如)惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、磷酸鈣或乳糖；崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如澱粉或明膠；潤滑劑，例如硬脂酸鎂或滑石粉，及/或延遲釋放試劑，例如羧甲基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素或聚乙酸乙烯酯。錠劑亦可包含一些層。

因此，可藉由用通常用於錠劑塗佈之物質(例如可力酮(collidone)或蟲膠、阿拉伯樹膠、滑石粉、二氧化鈦或糖)塗佈以類似於錠劑之方式產生之核來製備包衣錠劑。為達成延時釋放或防止不相容性，核亦可由許多層組成。同樣，錠劑塗層可由多層組成以達成延遲釋放，可使用上文所述用於錠劑之賦形劑。

含有本發明活性物質或其組合之糖漿或酏劑可另外含有甜味劑(例如糖精、甜精、甘油或糖)及增味劑(例如調味劑，例如香草醛或柑橘萃取物)。其亦可包含懸浮液佐劑或增稠劑(例如羧甲基纖維素鈉)，濕潤劑(例如，舉例而言脂肪醇與環氧乙烷之縮合產物)或防腐劑(例如對羥基苯甲酸酯)。

溶液係以常規方式製備，例如添加等滲劑、防腐劑(例如對-羥基苯甲酸酯)或穩定劑(例如乙二胺四乙酸之鹼金屬鹽)，視情況使用乳化劑及/或分散劑，同時(舉例而言)若將水用作稀釋劑，則可視情況將有機溶劑用作溶合劑或溶解助劑，並可將溶液轉移至注射小瓶或安瓿或輸注瓶中。

含有一或多種活性物質或活性物質組合之膠囊可藉由(例如)將活性物質與惰性載劑(例如乳糖或山梨醇)混合並將其裝入明膠膠囊中來製備。

適宜栓劑可藉由(例如)將其與出於此目的提供之載劑(例如中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物)混合來製備。

可用之賦形劑包括(但不限於)水；醫藥上可接受之有機溶劑，例如石蠟(例如石油餾份)、植物油(例如花生油或芝麻油)、單官能或多官能醇(例如乙醇或甘油)；載劑，例如(舉例而言)天然礦物粉末(例如高嶺土、黏土、滑石粉、白堊)、合成礦物粉末(例如高分散矽酸及矽酸鹽)、糖類(例如蔗糖、乳糖及葡萄糖)、乳化劑(例如木質素、亞硫酸鹽廢液、甲基纖維素、澱粉及聚乙烷基吡咯啉酮)及潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石粉、硬脂酸及月桂基硫酸鈉)。

對於口服用途而言，錠劑中除所說明之載劑外，當然亦可含有諸如檸檬酸鈉、碳酸鈣及磷酸二鈣等添加劑，以及諸如澱粉(較佳為馬鈴薯澱粉)、明膠及諸如此類等各種添加物質。諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石粉等潤滑劑亦可用於製造錠劑。在水性懸浮液之情形下，除上述賦形劑外，該等活性物質亦可與各種增味劑或著色劑組合。

式(I)化合物亦可呈適用於吸入之製劑或醫藥調配物形式投與。可吸入製劑包括可吸入粉末、含推進劑之計量式劑量氣霧劑或不含推進劑之可吸入溶液。在本發明範圍內，術語不含推進劑之可吸入溶液亦包括濃縮物或即用型無菌可吸入溶液。可用於本發明範圍內之調配物更詳細地闡述於說明書之下一部分中。

本發明可用之可吸入粉末可含有(I)自身或其與適宜生理學上可接受之賦形劑之混合物。

若活性物質(I)係以與生理學上可接受之賦形劑之混合物形式存在，則可使用下列生理學上可接受之賦形劑製備本發明該等可吸入粉末：單糖(例如葡萄糖或阿拉伯糖)、二糖(例如乳糖、蔗糖、麥芽糖)、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)、鹽(例如氯化鈉、碳酸鈣)或該等賦形劑之混合物。較佳地，使用單糖或二糖，而使用乳糖或葡萄糖尤其較佳，但不排除其水合物形式。出於本發明之目的，乳糖係尤佳之賦形劑，而乳糖一水合物尤其最佳。

在本發明可吸入粉末之範圍內，賦形劑之最大平均粒徑高達250 μm ，較佳介於10 μm 與150 μm 之間，最佳介於15 μm 與80 μm 之間。向上文所提及之賦形劑中添加平均粒徑為1 μm 至9 μm 之較細賦形劑部分有時似乎係合適的。該等較細賦形劑亦選自上文所列示之可能賦形劑之群。最後，為製備本發明可吸入粉末，向賦形劑混合物中添加平均粒徑較佳為0.5 μm 至10 μm 、更佳1 μm 至5 μm 之微粉化

活性物質 1。藉由研磨及微粉化並最終將各成份混合在一起之製造本發明可吸入粉末之製程係自先前技術獲知。

可使用自先前技術獲知之吸入器投與本發明可吸入粉末。

本發明含有氣體推進劑之吸入式氣霧劑可含有溶於氣體推進劑中或呈分散形式之式(I)化合物。式(I)化合物可以單獨調配物形式或以普通調配物形式獲得，其中式(I)化合物二者均溶解、二者均分散或在每一情形下僅一種組份溶解且其他分散。可用於製備吸入式氣霧劑之氣體推進劑係自先前技術獲知。適宜之氣體推進劑選自烴(例如正丙烷、正丁烷或異丁烷)及鹵代烴(例如甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、環丙烷或環丁烷之氟化衍生物)。上述氣體推進劑可單獨或一起混合使用。尤佳之氣體推進劑選自TG134a及TG227及其混合物之鹵化烴衍生物。

推進劑驅動之吸入式氣霧劑亦可含有其他成份，例如共溶劑、穩定劑、表面活性劑、抗氧化劑、潤滑劑及pH調節劑。所有該等成份均為業內所習知。

可使用業內習知吸入器(MDI = 計量式劑量吸入器)投與上文所提及之本發明推進劑驅動之吸入式氣霧劑。

此外，本發明式(I)之活性物質可以不含推進劑之可吸入溶液及懸浮液形式投與。所用溶劑可呈水性或醇性，較佳為乙醇溶液。溶劑可為單獨的水或水與乙醇之混合物。不限制與於水相比乙醇之相對比例，但最大較佳至多70%體積、更尤其至多60%體積且最佳至多30%體積。其餘體積

由水補足。使用適宜酸將含有式(I)化合物之溶液或懸浮液調節至pH 2至7，較佳2至5。可使用選自無機酸或有機酸之酸來調節pH。尤其適宜無機酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸及/或磷酸。尤其適宜有機酸之實例包括抗壞血酸、檸檬酸、蘋果酸、酒石酸、馬來酸、琥珀酸、富馬酸、乙酸、甲酸及/或丙酸等。較佳無機酸係鹽酸及硫酸。亦能使用早已與一種活性物質形成酸加成鹽之酸。在有機酸中，抗壞血酸、富馬酸及檸檬酸較佳。若需要，可使用上述酸之混合物，舉例而言，尤其除酸化品質外具有其他性質之酸之情形下，例如作為調味劑、抗氧化劑或錯合劑(例如檸檬酸或抗壞血酸)。根據本發明，尤佳使用鹽酸來調節pH。

若需要，在該等調配物中可省略添加乙二胺四乙酸(EDTA)或其習知鹽中之一者乙二胺四乙酸鈉作為穩定劑或錯合劑。其他實施例可含有該化合物或該等化合物。在較佳實施例中，含量以乙二胺四乙酸鈉計小於100 mg/100 ml、較佳小於50 mg/100ml、更佳小於20 mg/100 ml。通常，乙二胺四乙酸鈉之含量為0-10 mg/100 ml之可吸入溶液較佳。

可將共溶劑及/或其他賦形劑添加至不含推進劑之可吸入溶液中。較佳共溶劑係彼等含有羥基或其他極性基團者，例如醇-尤其異丙醇、二醇-尤其丙二醇、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。在本文中術語賦形劑及添加劑表示任一藥理上可接受

之物質，其並非活性物質但可將其與一或多種活性物質在生理學上適宜之溶劑中進行調配以改良活性物質調配物之定性性質。較佳地，該等物質無藥理效果或與期望療法聯合時無可觀或至少無不期望之藥理效果。賦形劑及添加劑包括(例如)表面活性劑(例如大豆卵磷脂、油酸、山梨醇酯(例如聚山梨醇酯)、聚乙烯基吡咯啉酮)、其他穩定劑、錯合劑、抗氧化劑及/或防腐劑(其保證或延長最終醫藥調配物之保質期)、調味劑、維生素及/或其他業內習知添加劑。添加劑亦包括藥理上可接受之鹽(例如氯化鈉)作為等滲劑。

舉例而言，較佳賦形劑包括諸如抗壞血酸等抗氧化劑，條件係其尚未用於調節人體內存在之pH、維生素A、維生素E、生育酚及類似維生素及維他命原。

防腐劑可用於保護調配物不受病原體污染。適宜防腐劑係彼等業內習知者，尤其鯨蠟基吡啶鎘鹽酸鹽、苯紫氯銨或苯甲酸或苯甲酸鹽(例如苯甲酸鈉)，其呈自先前技術所獲知之濃度。上文所提及之防腐劑較佳以最多50 mg/100 ml之濃度存在，更佳介於5 mg/100 ml與20 mg/100 ml之間。

本發明化合物之劑量本質上極大地取決於投與方法及所治療之病狀。當藉由吸入投與時，式(I)化合物之特徵在於即使在劑量處於 μg 範圍內時仍具有高效力。式(I)化合物超過 μg 範圍使用亦可能有效。舉例而言，劑量則可處於克範圍內。

在另一態樣中，本發明係關於特徵在於含有式(I)化合物之上述醫藥調配物本身，尤其可藉由吸入投與之上述醫藥調配物。

下列調配物實例闡釋本發明而非限制其範圍：

醫藥調配物之實例：

A) 錠劑	/錠劑
活性物質(I)	100 mg
乳糖	140 mg
玉米澱粉	240 mg
聚乙烷基吡咯啉酮	15 mg
硬脂酸鎂	5 mg
	Σ 500 mg

將細緻研磨之活性物質、乳糖及一些玉米澱粉混合在一起。使該混合物過篩，隨後用聚乙烷基吡咯啉酮之水溶液將其潤濕，捏合，濕法製粒並乾燥。將該等顆粒、剩餘玉米澱粉及硬脂酸鎂篩分並混合在一起。將混合物壓製成適宜形狀及尺寸之錠劑。

B) 錠劑	/錠劑
活性物質(I)	80 mg
乳糖	55 mg
玉米澱粉	190 mg
微晶纖維素	35 mg
聚乙烷基吡咯啉酮	15 mg
羧甲基澱粉鈉	23 mg
硬脂酸鎂	2 mg
	Σ 400 mg

將細緻研磨之活性物質、部分玉米澱粉、乳糖、微晶纖維素及聚乙基吡咯啉酮混合在一起，篩分混合物並將其與剩餘玉米澱粉及水一起處理以形成顆粒，乾燥並篩分該顆粒。添加羧甲基澱粉鈉及硬脂酸鎂並加以混合並壓製混合物以形成適宜尺寸之錠劑。

C) 安瓿溶液

活性物質 (I)	50 mg
氯化鈉	50 mg
注射用水	5 ml

將活性物質溶於水中，其pH為水自身的pH或視需要為pH 5.5至6.5，並添加氯化鈉使溶液具有等滲性。過濾所得溶液以去除致熱源並將濾液在無菌條件下轉移至安瓿中，然後將其滅菌並熱密封。安瓿含有5 mg、25 mg及50 mg活性物質。

D) 計量式氣霧劑

活性物質 (I)	0.005
山梨醇三油酸酯	0.1
單氟三氯甲烷及	
TG134a : TG227 2:1	補足至100

利用計量閥將懸浮液轉移至習用氣霧劑容器中。較佳地，每次致動時釋放50 µl懸浮液。若需要，活性物質亦可以更高劑量釋放(例如0.02重量%)。

E) 溶液 (以 mg/100 ml 計)

活性物質 (I)	333.3 mg
苯紫氯銨	10.0 mg
EDTA	50.0 mg
HCl (1N)	補足至 pH 2.4

該溶液可以常規方式製備。

F) 可吸入粉末

活性物質 (I)	12 µg
乳糖一水合物	補足至 25 mg

可吸入粉末係以常規方式藉由混合單獨成份來製備。

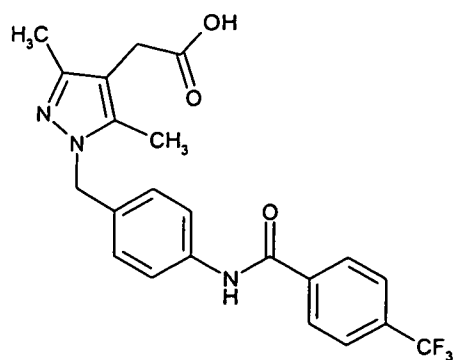
下列實例用於進一步闡釋本發明而非限制其範圍。

實例

合成實例

實例 1.1

{3,5-二甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸



中間體 1.1.1

(1-苄基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸甲基酯

將 (1-苄基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸 (1.00 g, 4.1

mmol)溶於3N甲醇HCl (7.5 mL)中並在室溫下攪拌18 h。用NaHCO₃水溶液中和反應混合物並用二氯甲烷萃取。有機層經MgSO₄乾燥並在減壓下濃縮。

產量： 963 mg

ESI質譜： $[M+H]^+=259$

滯留時間HPLC： 2.05 min(方法A)

中間體1.1.2(經由硝化)

[3,5-二甲基-1-(4-硝基-苄基)-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯

在冷卻下，將(1-苄基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸甲基酯(中間體1.1.1, 3.10 g, 12.0 mmol)溶於濃H₂SO₄ (7 mL)中。將混合物冷卻至-7°C並在攪拌下逐滴添加HNO₃ (65%, 0.77 mL)，保持溫度低於0°C。使反應混合物恢復至室溫並在室溫下攪拌20 min。將反應混合物倒入冰水中，用二氯甲烷萃取並在減壓下濃縮有機層。所得產物係區域異構體混合物，其中4-硝基異構體為主要產物。

產量： 3.90 g

ESI質譜： $[M+H]^+=304$

滯留時間HPLC： 2.08 min(方法A)

另一選擇為，中間體1.1.2可根據下列程序進行製備：

中間體1.1.2(經由烷基化)

[3,5-二甲基-1-(4-硝基-苄基)-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯

向(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸甲基酯(3.90 g, 23 mmol, En胺EN300-15247)及4-硝基苄基溴(4.60 g, 20.7 mmol)於乙腈中之溶液中添加K₂CO₃ (2.76 g, 19.9 mmol)並

在室溫下將混合物攪拌1小時。將反應混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取。有機相經MgSO₄乾燥並在減壓下蒸發。

產量： 7.50 g(定量)

ESI質譜： $[M+H]^+ = 304$

中間體 1.1.3

[1-(4-胺基-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯

向[3,5-二甲基-1-(4-硝基-苄基)-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯(中間體 1.1.2, 3.90 g, 10.3 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加10%炭上鈀(500 mg)並將混合物氫化。濾掉觸媒並在減壓下濃縮濾液。經由製備型反相HPLC(梯度為甲醇之水溶液+0.1% NH₃)來純化混合物。

產量： 1.18 g

ESI質譜： $[M+H]^+ = 274$

滯留時間HPLC： 2.13 min(方法B)

實例 1.1

{3,5-二甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸

偶合：向[1-(4-胺基-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯(中間體 1.1.3, 85 mg, 0.26 mmol)於二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加4-(三氟甲基)苯甲酸(62 mg, 0.32 mmol)、二異丙基乙基胺(90 μ L, 0.53 mmol)及TBTU (94 mg, 0.29 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌18 h。用K₂CO₃水溶液(2 M, 0.15 mL)處理反應混合物並經Alox B過濾，用存於二氯甲烷中之10%甲醇洗脫。皂化：在減壓下

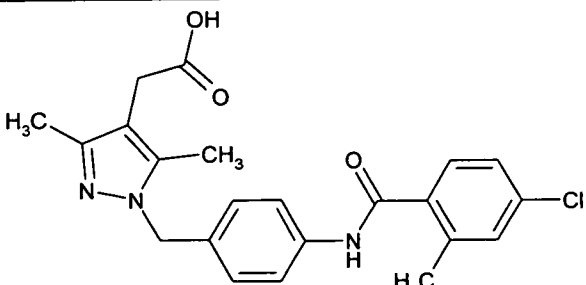
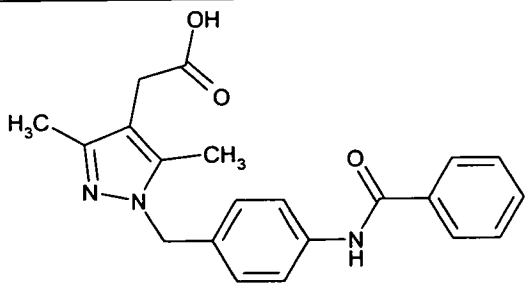
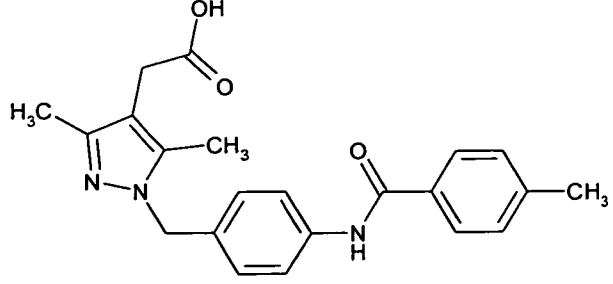
去除揮發物並用NaOH水溶液(4 M, 0.2 mL)處理剩餘殘餘物。經由製備型反相HPLC(梯度為甲醇之水溶液+0.1% NH₃)來純化混合物。

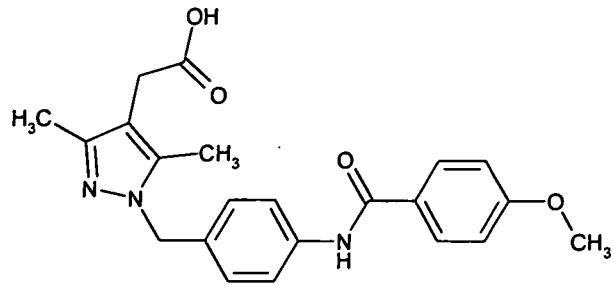
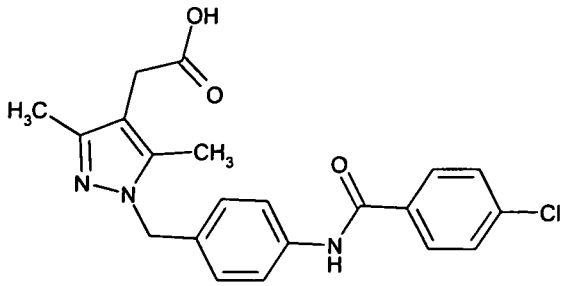
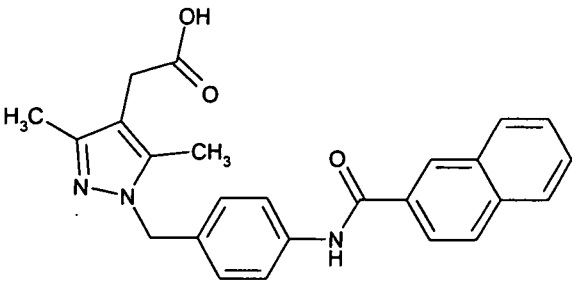
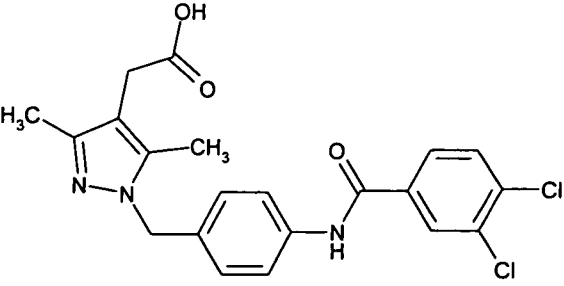
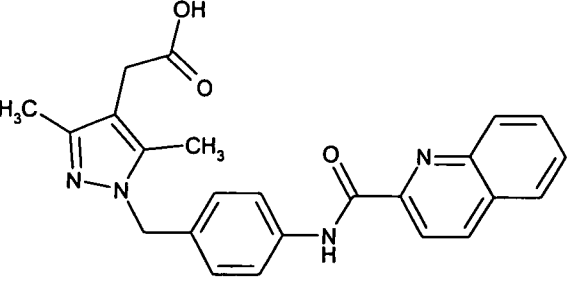
產量： 44 mg

ESI質譜： $[M+H]^+ = 432$

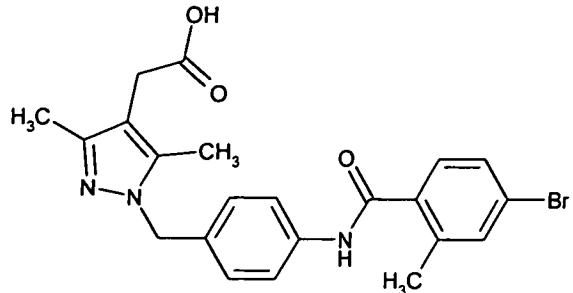
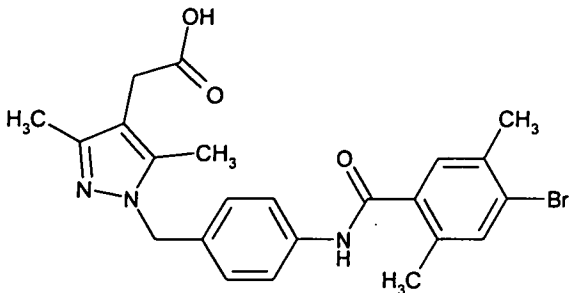
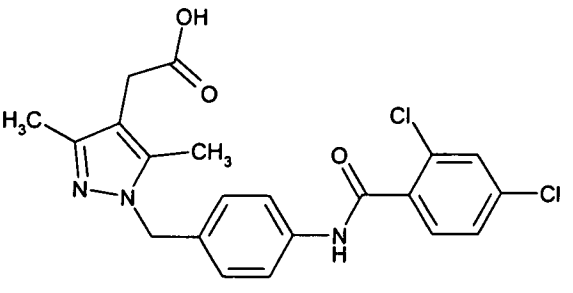
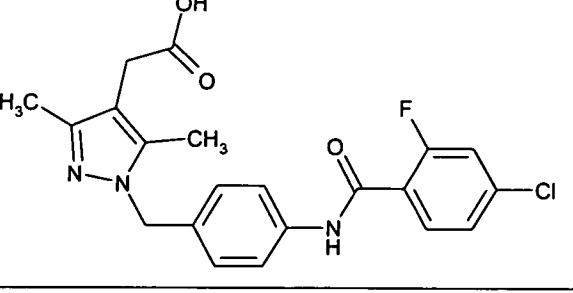
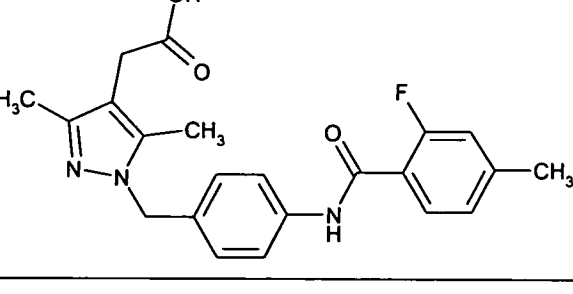
滯留時間HPLC： 1.94 min(方法A)

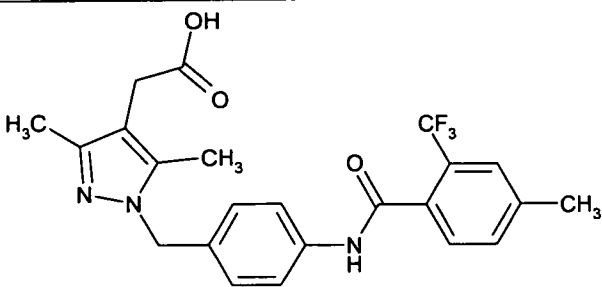
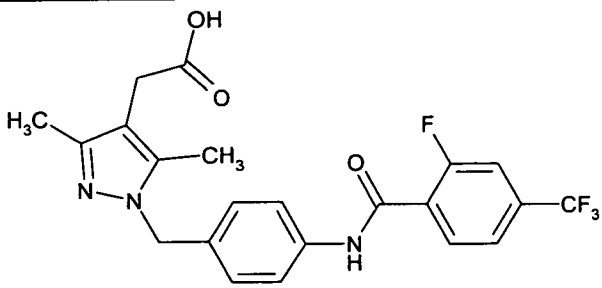
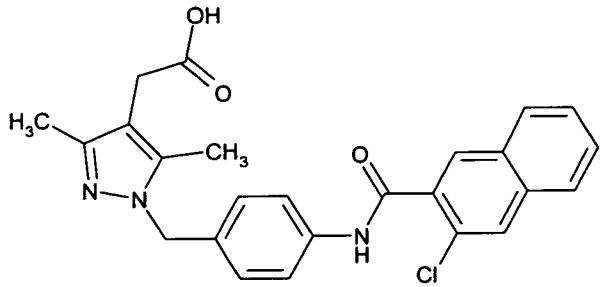
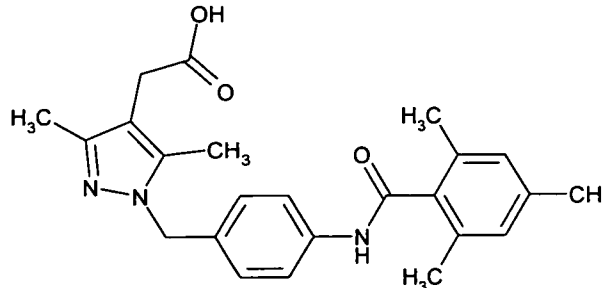
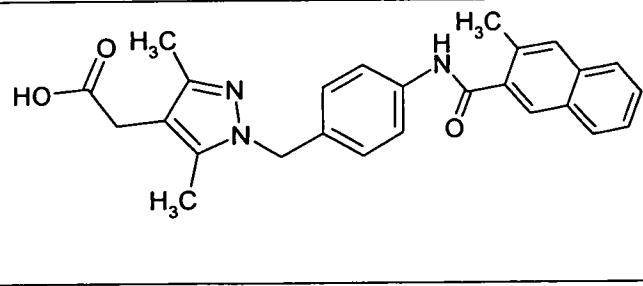
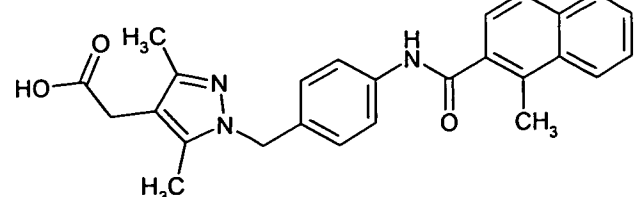
下列實例係根據實例1.1所述之方法使用相應羧酸作為偶合配偶體進行製備。

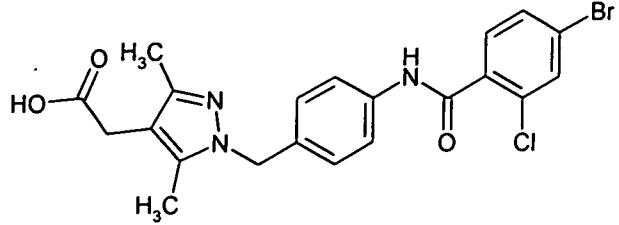
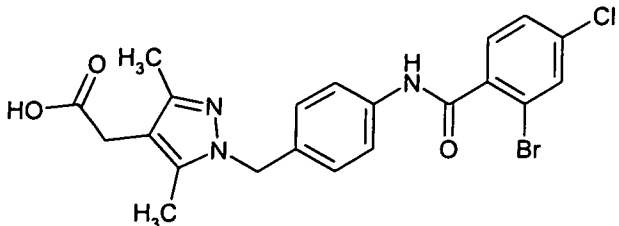
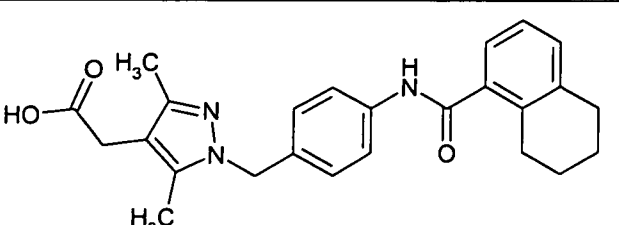
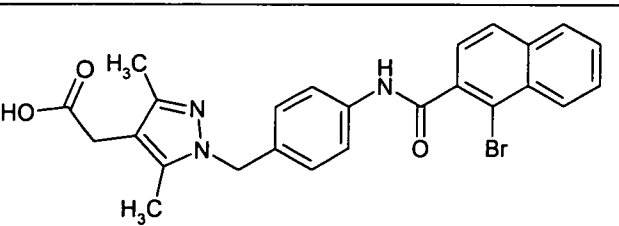
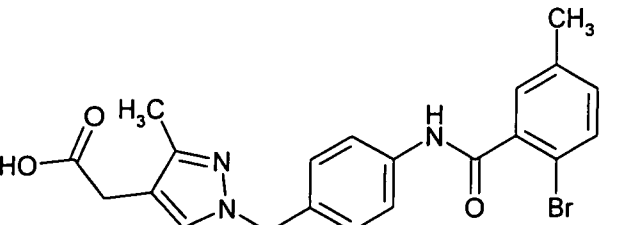
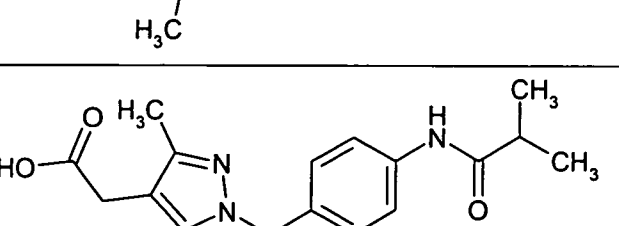
實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
1.2		412/414 (Cl) (M+H) ⁺	1.86 min 方法A
1.3		364 (M+H) ⁺	1.63 min 方法A
1.4		378 (M+H) ⁺	1.75 min 方法A

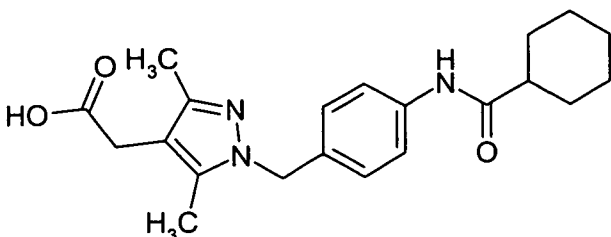
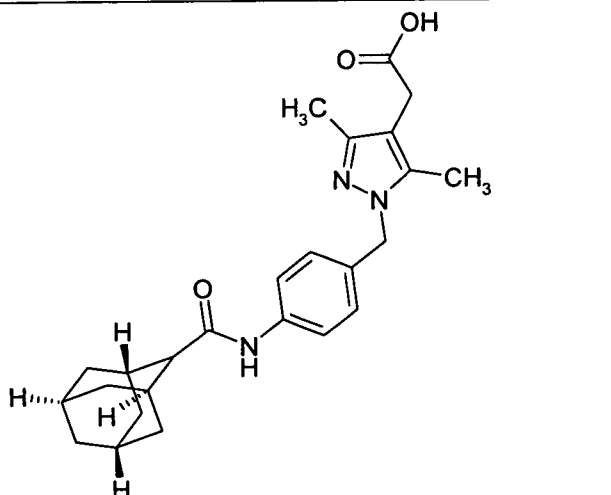
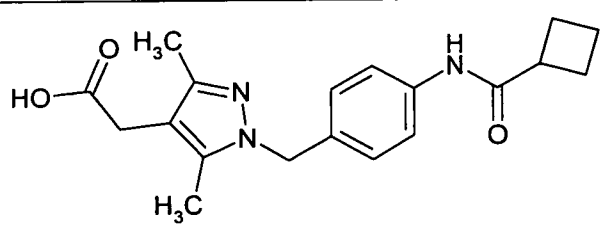
實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
1.5		394 (M+H) ⁺	1.68 min 方法A
1.6		398/400 (Cl) (M+H) ⁺	1.82 min 方法A
1.7		414 (M+H) ⁺	1.90 min 方法A
1.8		432/434/436 (Cl) ₂ (M+H) ⁺	1.99 min 方法A
1.9		415 (M+H) ⁺	1.94 min 方法A

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
1.10		392 (M+H) ⁺	1.76 min 方法A
1.11		446 (M+H) ⁺	2.12 min 方法A
1.12		392 (M+H) ⁺	1.78 min 方法B
1.13		390 (M+H) ⁺	1.84 min 方法A
1.14		424/426 (Cl) (M+H) ⁺	1.97 min 方法A
1.15		420 (M+H) ⁺	2.04 min 方法B

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
1.16		456/458 (Br) (M+H) ⁺	1.87 min 方法B
1.17		470/472 (Br) (M+H) ⁺	1.99 min 方法B
1.18		432/434/436 (Cl) ₂ (M+H) ⁺	1.80 min 方法B
1.19		416/418 (Cl) (M+H) ⁺	1.81 min 方法B
1.20		396 (M+H) ⁺	1.78 min 方法B

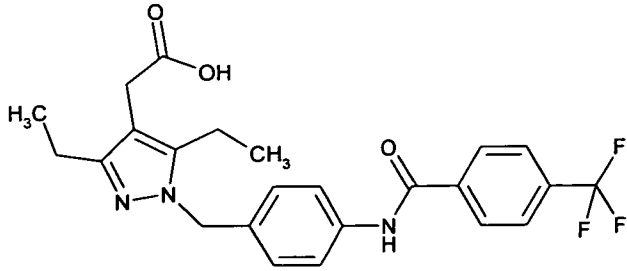
實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
1.21		446 (M+H) ⁺	1.79 min 方法B
1.22		450 (M+H) ⁺	1.68 min 方法B
1.23		448/450 (Cl) (M+H) ⁺	1.88 min 方法B
1.24		406 (M+H) ⁺	1.80 min 方法B
1.25		428	0.99 min 方法J
1.26		428	0.98 min 方法J

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
1.27		476	0.97 min 方法J
1.28		476	0.95 min 方法J
1.29		418	0.98 min 方法J
1.30		492	0.99 min 方法J
1.31		456	0.92 min 方法J
1.32		330	0.73 min 方法J

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
1.33		370	0.88 min 方法J
1.34		422	1.44 min 方法D
1.35		342	0.77 min 方法J

實例 2.1

{3,5-二乙基-1-[4-(4-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸



中間體 2.1.1

[3,5-二乙基-1-(4-硝基-苄基)-1H-吡唑-4-基]-乙酸第三丁基酯

[3,5-二乙基-1-(4-硝基-苄基)-1H-吡唑-4-基]-乙酸第三丁基酯係根據中間體1.1.2之製備在烷基化反應中使用(3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯(根據WO 2007/141267製備)代替(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸甲基酯進行製備。

中間體2.1.2

[1-(4-胺基-苄基)-3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基]-乙酸第三丁基酯

[1-(4-胺基-苄基)-3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基]-乙酸第三丁基酯係根據中間體1.1.3之製備在氫化反應中使用中間體2.1.1代替中間體1.1.2進行製備。

ESI質譜： $[M+H]^+=344$

滯留時間HPLC：1.90 min(方法A)

實例2.1

{3,5-二乙基-1-[4-(4-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸

偶合：向[1-(4-胺基-苄基)-3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基]-乙酸第三丁基酯(中間體2.1.2, 99 mg, 0.29 mmol)於二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之溶液中添加4-(三氟甲基)苯甲酸(67 mg, 0.34 mmol)、二異丙基乙基胺(90 μ L, 0.53 mmol)及TBTU(82 mg, 0.25 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌18 h。用 K_2CO_3 水溶液(2 M, 0.15 mL)處理反應混合物並經Alox B過濾，用存於二氯甲烷中之10%甲醇洗脫。第三丁基酯之解離：在減壓下去除揮發物並用三氟乙酸(2 mL)處理殘餘

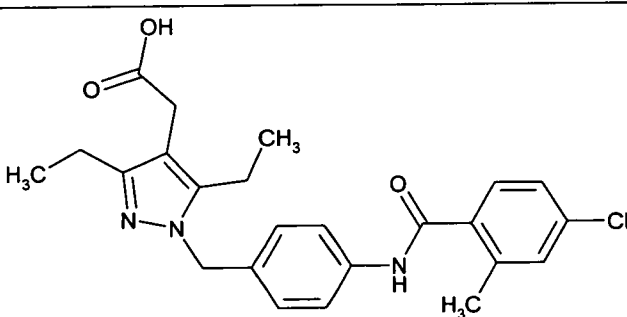
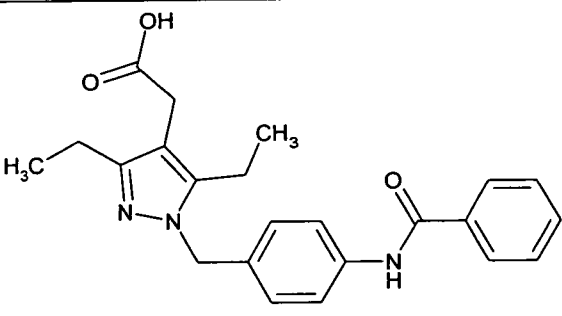
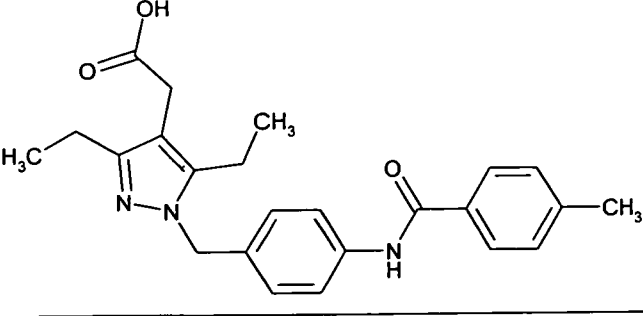
物。42 h後，在減壓下濃縮混合物並經由製備型反相HPLC(梯度為甲醇之水溶液+0.1% NH₃)實施純化。

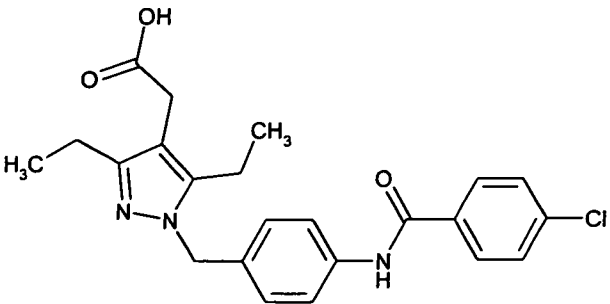
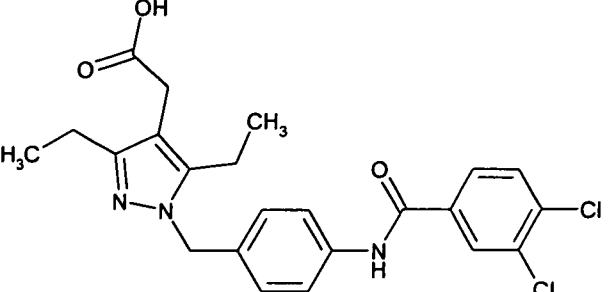
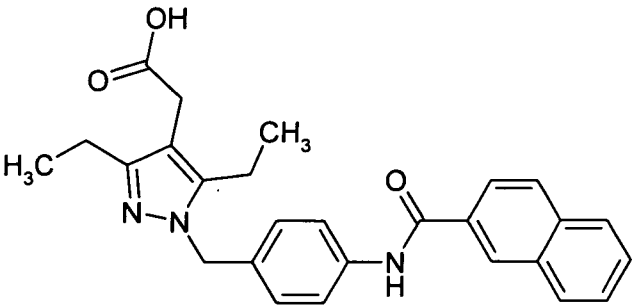
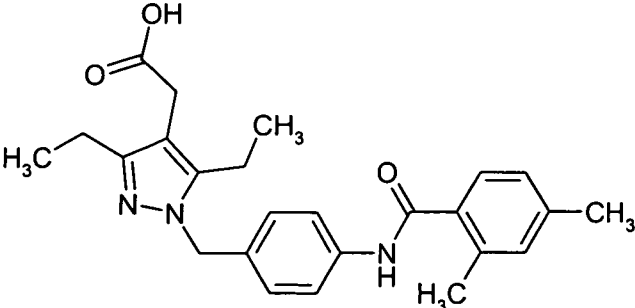
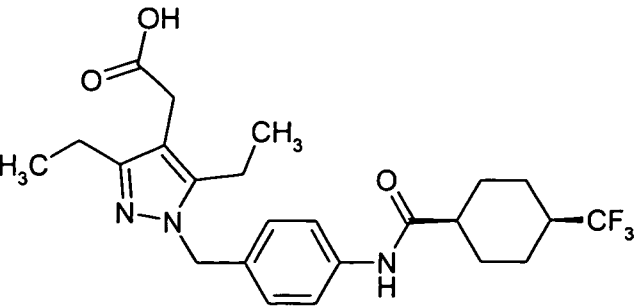
產量： 39 mg

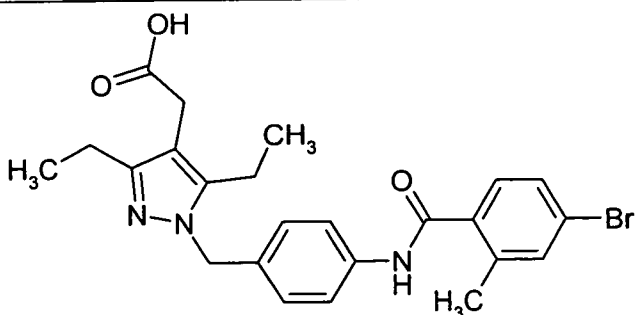
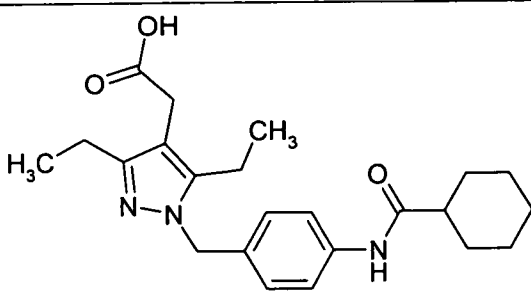
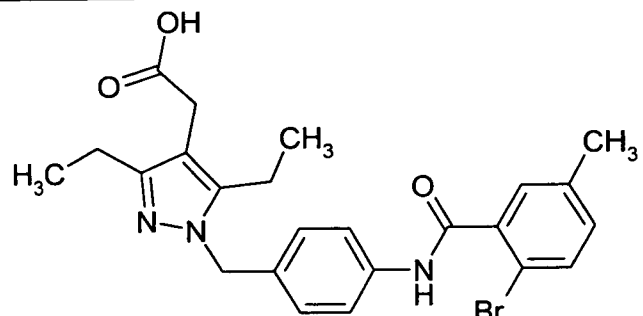
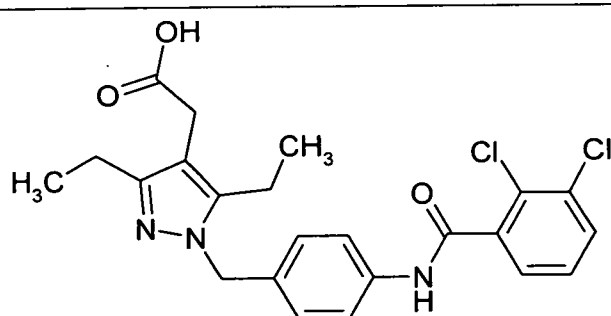
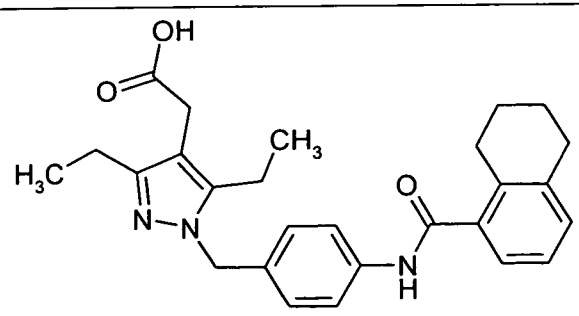
ESI質譜： $[M+H]^+ = 460$

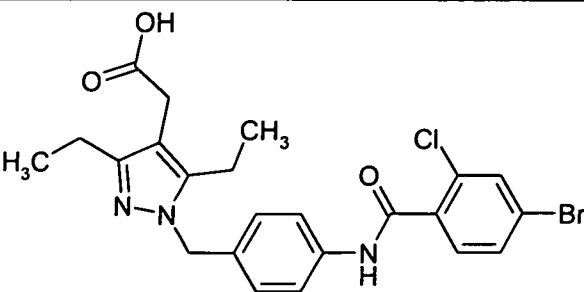
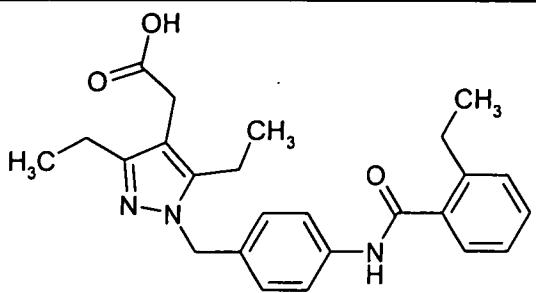
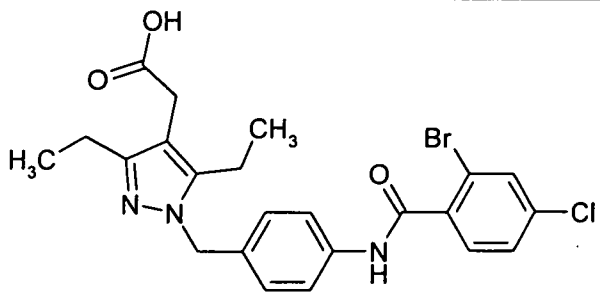
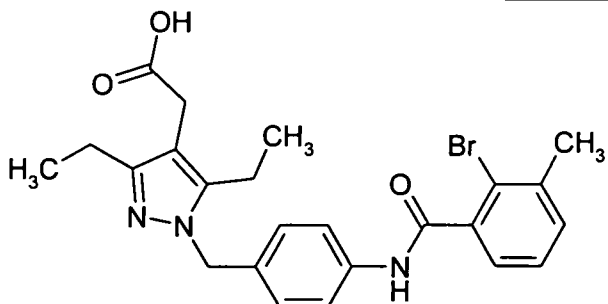
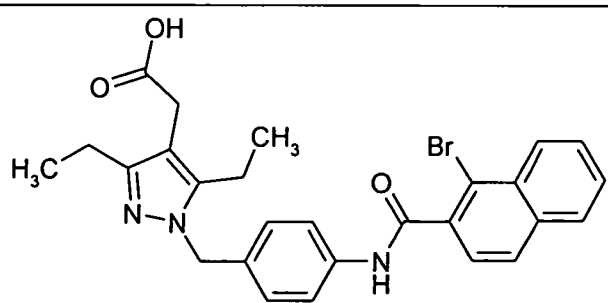
滯留時間HPLC： 2.03 min(方法B)

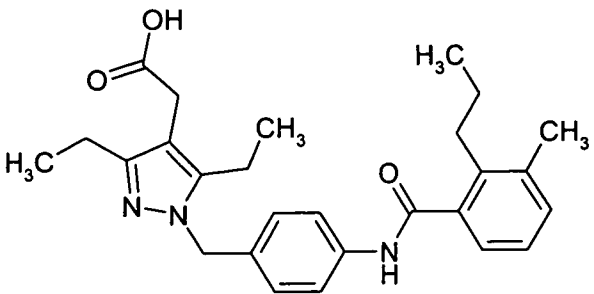
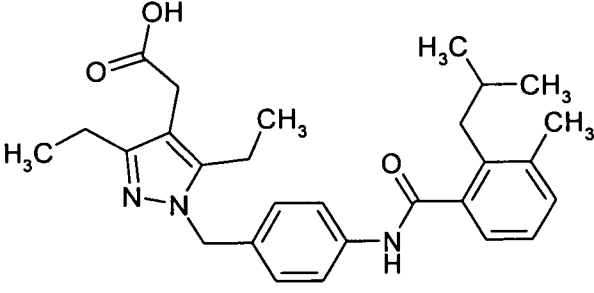
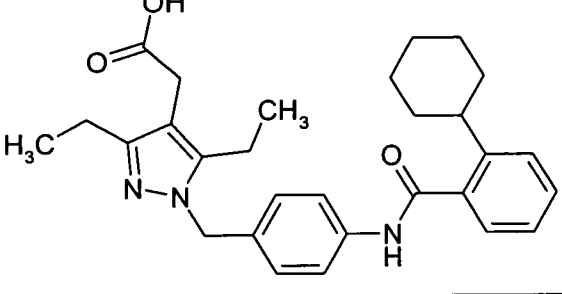
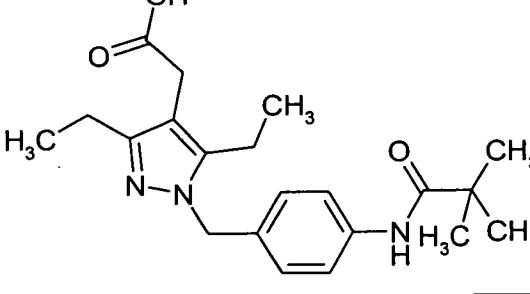
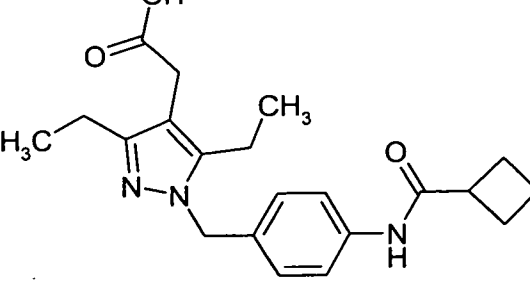
下列實例係根據實例2.1所述之方法使用相應羧酸作為偶合配偶體進行製備。

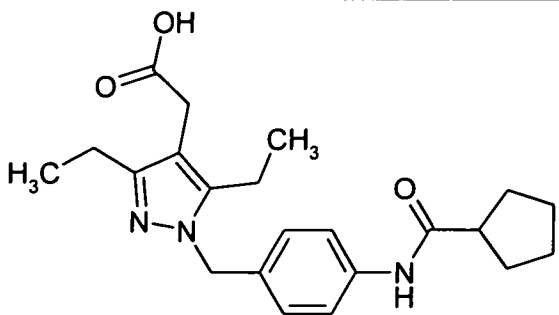
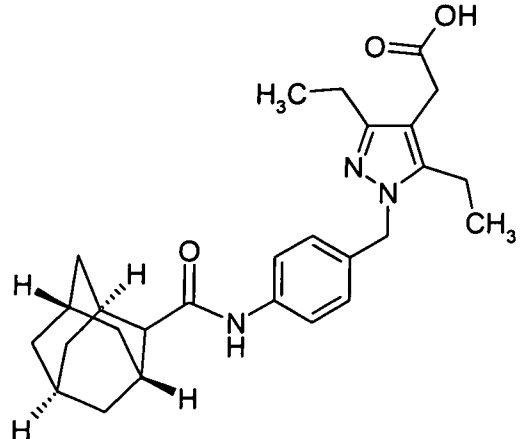
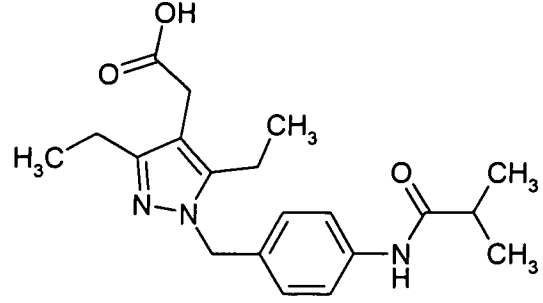
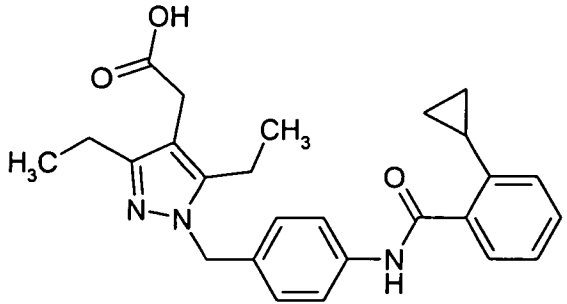
實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.2		440/442 (Cl) (M+H) ⁺	1.95 min 方法B
2.3		392 (M+H) ⁺	1.76 min 方法B
2.4		406 (M+H) ⁺	1.87 min 方法B

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.5		426/428 (Cl) (M+H) ⁺	1.92 min 方法B
2.6		460/462/464 (Cl) ₂ (M+H) ⁺	2.06 min 方法B
2.14		442	1.04 min 方法J
2.15		420	0.99 min 方法J
2.16		466	1.3 min 方法J

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.17		484	1.04 min 方法J
2.18		398	0.95 min 方法J
2.19		484	1.00 min 方法J
2.20		460	1.01 min 方法J
2.21		446	1.04 min 方法J

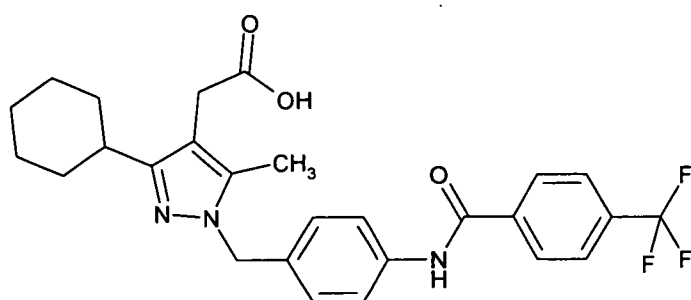
實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法J)
2.22		504	1.03 min 方法J
2.23		420	0.98 min 方法J
2.24		504	1.02 min 方法J
2.25		484	0.99 min 方法J
2.26		520	1.05 min 方法J

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.27		448	1.09 min 方法J
2.28		462	1.12 min 方法J
2.29		474	1.16 min 方法J
2.30		372	0.88 min 方法J
2.31		370	0.85 min 方法J

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.32		384	0.9 min 方法J
2.33		450	1.12 min 方法J
2.34		358	0.81 min 方法J
2.35		432	0.99 min 方法J

實例 2.7

{3-環己基-5-甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-
1H-吡唑-4-基}-乙酸



中間體 2.7.1

[3-環己基-5-甲基-1-(4-硝基-苄基)-1H-吡唑-4-基]-乙酸第三丁基酯

[3-環己基-5-甲基-1-(4-硝基-苄基)-1H-吡唑-4-基]-乙酸第三丁基酯係根據中間體 1.1.2 之製備在烷基化反應中使用 (3-環己基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯 (根據 WO 2007/141267 (3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯之製備使用 1-環己基-丁烷-1,3-二酮代替庚烷-3,5-二酮進行製備) 代替 (3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸甲基酯進行製備。

中間體 2.7.2

[1-(4-胺基-苄基)-3-環己基-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸第三丁基酯

[1-(4-胺基-苄基)-3-環己基-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸第三丁基酯係根據中間體 1.1.3 之製備在氫化反應中使用中間體 2.7.1 代替中間體 1.1.2 進行製備。

ESI 質譜： $[M+H]^+=384$

實例 2.7

{3-環己基-5-甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸

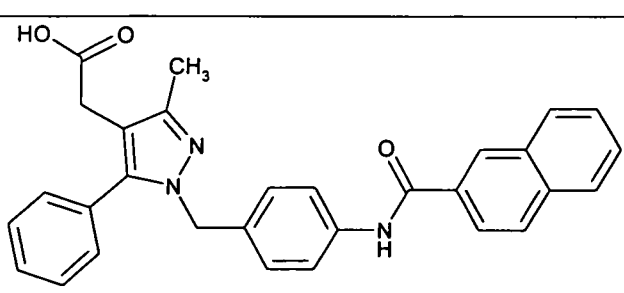
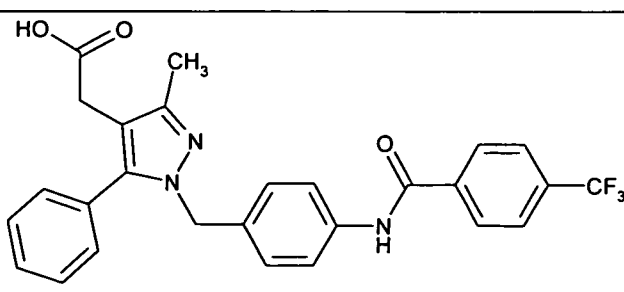
實例 2.7 係根據實例 2.1 之程序在偶合反應中使用中間體 2.7.2 代替中間體 2.1.2 進行製備。

產量： 35 mg(理論為 30%)

ESI 質譜： $[M+H]^+ = 500$

滯留時間 HPLC： 1.50 min(方法 D)

下列實例可以與實例 2.7 類似之方式在烷基化步驟中使用 (3-甲基-5-苯基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯(根據 WO 2007/141267 (3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯之製備使用 1-苯基-丁烷-1,3-二酮代替庚烷-3,5-二酮進行製備)代替 (3-環己基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯並在醯胺偶合中使用相應羧酸作為偶合配偶體進行製備。

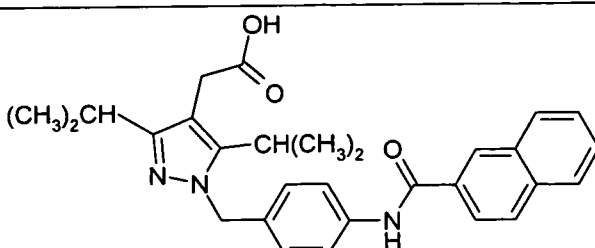
實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.8		476	1.47 方法D
2.9		494	1.47 方法D

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.10		494	1.53 min 方法D
2.11		494	1.46 min 方法D
2.12		476	1.48 min 方法D
2.13		494	方法D

合成實例 2.36-2.42

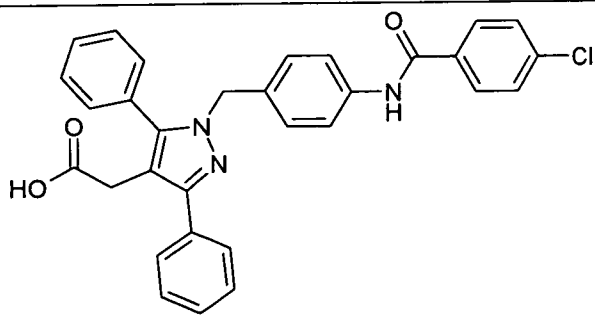
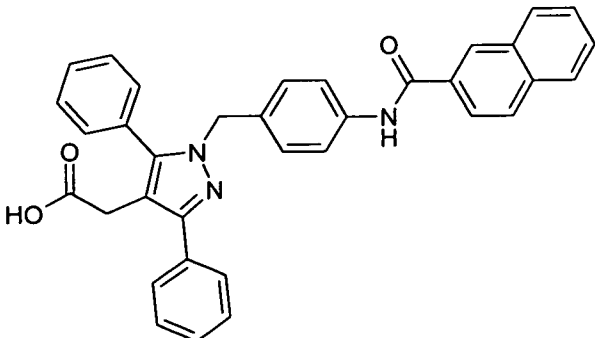
下列實例可以與實例 2.7 類似之方式在烷基化步驟中使用 (3,5-二異丙基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯 (根據 WO 2007/141267 (3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯之製備使用 2,6-二甲基-庚烷-3,5-二酮代替庚烷-3,5-二酮進行製備) 代替 (3-環己基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯並在醯胺偶合中使用相應羧酸作為偶合配偶體進行製備。

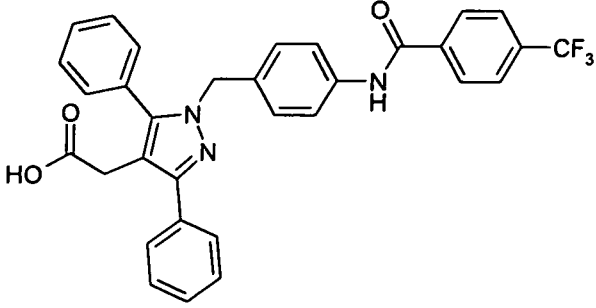
實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.36		502	1.13 min 方法J
2.37		454	1.06 min 方法J
2.38		468	1.09 min 方法J
2.39		420	0.97 min 方法J
2.40		488	1.15 min 方法J
2.41		488	1.11 min 方法J

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.42		470	1.1 min 方法J

合成實例 2.43-2.45

下列實例可以與實例 2.7類似之方式在烷基化步驟中使用 (3,5-二苯基-1H-吡唑-4-基)-乙酸乙基酯 (根據 WO 2007/141267 (3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯之製備使用 2,6-二苯基-庚烷-3,5-二酮代替庚烷-3,5-二酮且溴乙酸乙基酯代替溴乙酸第三丁基酯進行製備)代替 (3-環己基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯並在醯胺偶合中使用相應羧酸作為偶合配偶體進行製備。

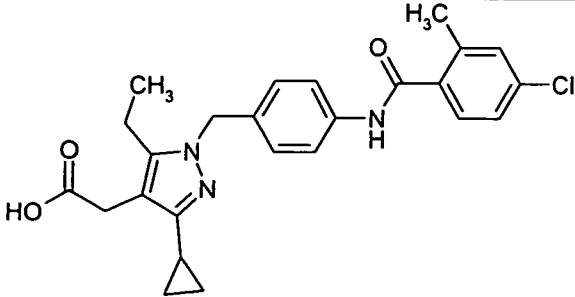
實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.43		522	1.27 min 方法J
2.44		538	1.31 min 方法J

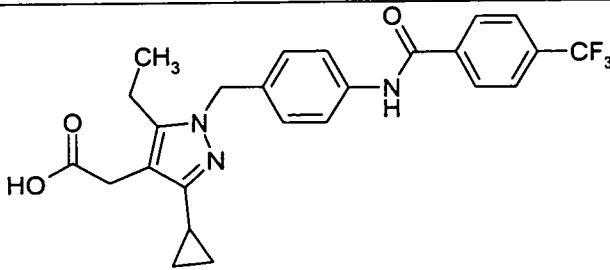
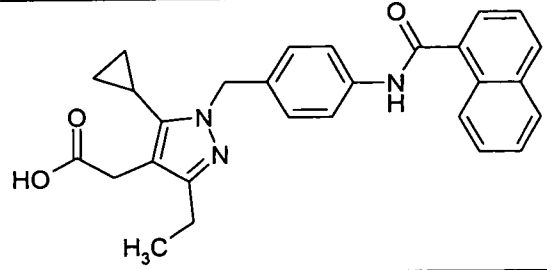
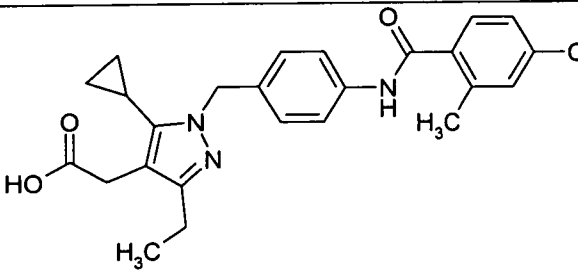
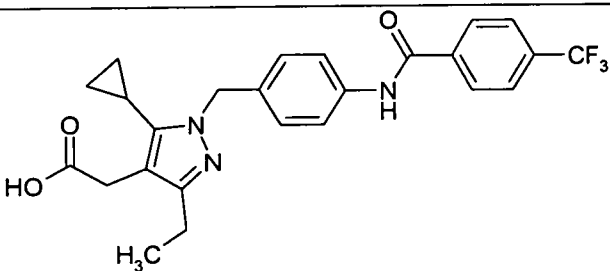
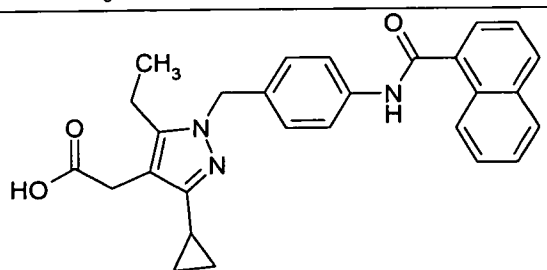
實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.45		556	1.31 min 方法J

合成實例 2.46-2.51

下列實例可以與實例 2.7 類似之方式在烷基化步驟中使用 (3-環丙基-5-乙基-1H-吡唑-4-基)-乙酸乙基酯 (根據 WO 2007/141267 (3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯之製備使用 2-環丙基-6-乙基-3,5-二酮代替庚烷-3,5-二酮進行製備) 代替 (3-環己基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯並在醯胺偶合中使用相應羧酸作為偶合配偶體進行製備。

每一實例係單一區域異構體；所需中間體 [1-(4-胺基-苄基)-3-環丙基-5-乙基-1H-吡唑-4-基]-乙酸及 [1-(4-胺基-苄基)-5-環丙基-3-乙基-1H-吡唑-4-基]-乙酸係在單一反應中獲得且可藉由 MPLC 加以分離。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.46		452	1.06 min 方法J

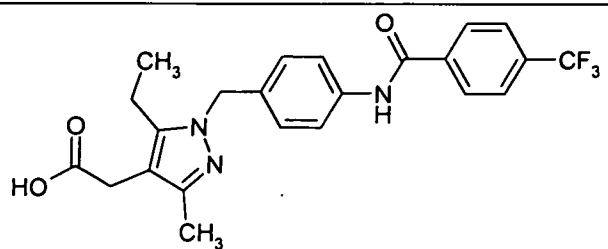
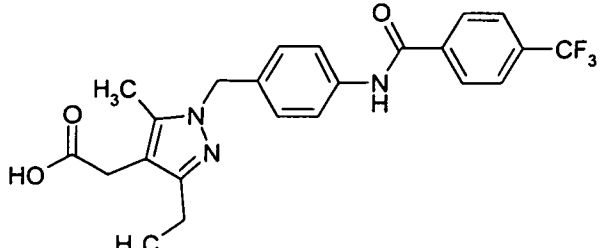
實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.47		472	1.08 min 方法J
2.48		454	1.03 min 方法J
2.49		452	1.05 min 方法J
2.50		472	1.08 min 方法J
2.51		454	1.04 min 方法J

合成實例 2.52-2.53

下列實例可以與實例 2.7 類似之方式在烷基化步驟中使用 (3-甲基-5-乙基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯 (根據 WO 2007/141267 (3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯之製備使用己烷-2,4-二酮代替庚烷-3,5-二酮進行製備) 代

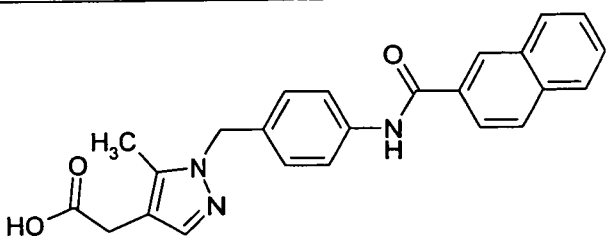
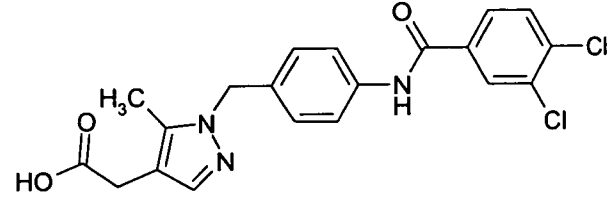
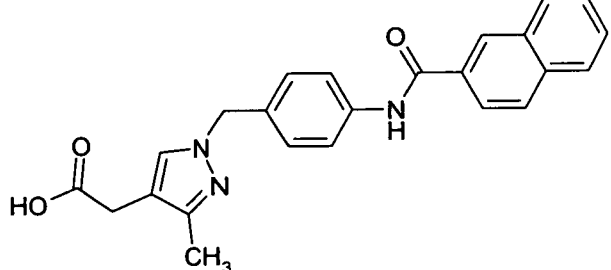
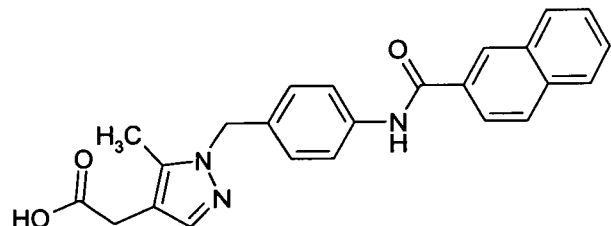
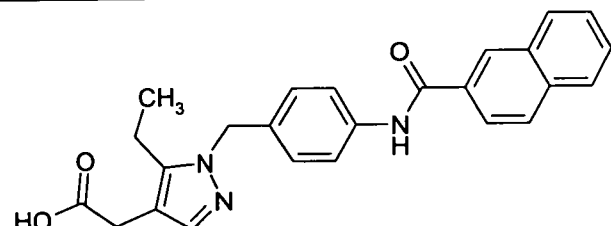
替(3-環己基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯並在醯胺偶合中使用相應羧酸作為偶合配偶體進行製備。

每一實例係所獲得之單一區域異構體。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.52		446	1.01 min 方法J
2.53		446	1.01 min 方法J

合成實例 2.55-2.59

下列實例可以與實例 1.1 類似之方式在還原步驟中使用 [5-甲基-1-(4-硝基-苄基)-1H-吡唑-4-基]-乙酸第三丁基酯或在實例 2.59 之情形下 [5-乙基-1-(4-硝基-苄基)-1H-吡唑-4-基]-乙酸第三丁基酯(根據 WO 2008/138876 進行製備)代替 [3,5-二甲基-1-(硝基苄基)-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯並在醯胺偶合中使用相應羧酸作為偶合配偶體進行製備。除實例 2.59 外之每一實例均係單一區域異構體；所需中間體 [1-(4-胺基-苄基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸第三丁基酯及 [1-(4-胺基-苄基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸第三丁基酯係在單一反應中獲得且可藉由 MPLC 加以分離。

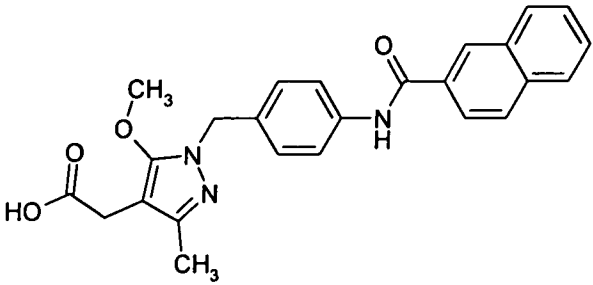
實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.55		400	1.01 min 方法J
2.56		418	1.05 min 方法J
2.57		400	1.00 min 方法J
2.58		400	1.01 min 方法J
2.59		414	1.05 min 方法J

合成實例 2.60

下列實例可以與實例 2.7 類似之方式在烷基化步驟中使用 (3-甲氧基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸甲基酯 (根據 WO 2007/141267 (3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯之製備使用 3-側氧基-丁酸甲基酯代替庚烷-3,5-二酮進行製備) 代替 (3-環己基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基

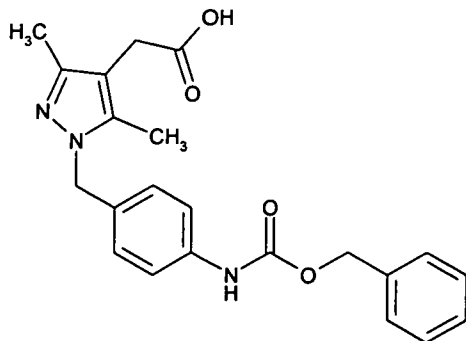
酯並在醯胺偶合中使用相應羧酸作為偶合配偶體進行製備。

該實例獲得區域異構體混合物。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.60		430	1.06 min 方法J

實例 3.1

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



胺基甲酸酯形成：向[1-(4-胺基-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯(中間體1.1.3, 70 mg, 0.26 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加二異丙基乙基胺(55 μ L, 0.32 mmol)及氯甲酸苄基酯(55 μ L, 0.39 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌18 h。反應混合物經Alox B過濾，用存於二氯甲烷中之10%甲醇洗脫。皂化：在減壓下去除揮發物後，將剩餘殘餘物溶於甲醇(1 mL)中並用NaOH水溶液(4

M, 0.2 mL)處理。用HCl水溶液中中和混合物並經由製備型反相HPLC(梯度為甲醇之水溶液+0.1% NH₃)實施純化。

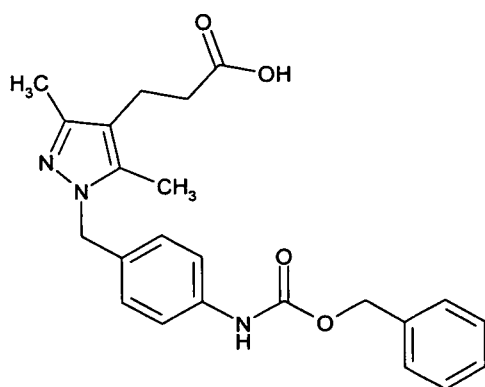
產量： 34 mg

ESI質譜： $[M+H]^+=394$

滯留時間HPLC： 1.84 min(方法B)

實例 3.2

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



實例 3.2係根據方法 3.1所述之方法使用中間體 8.1.2代替中間體 1.1.3進行製備。

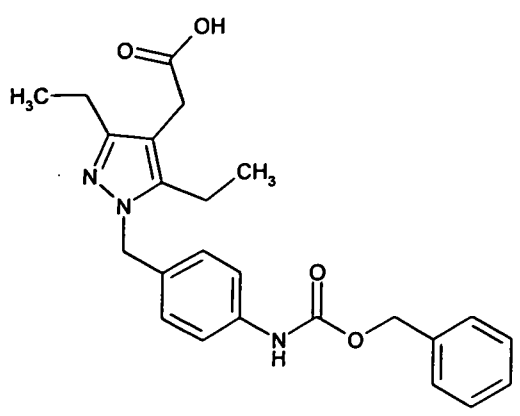
產量： 100 mg(理論為 45%)

ESI質譜： $[M+H]^+=408$

滯留時間HPLC： 1.27 min(方法D)

實例 3.3

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



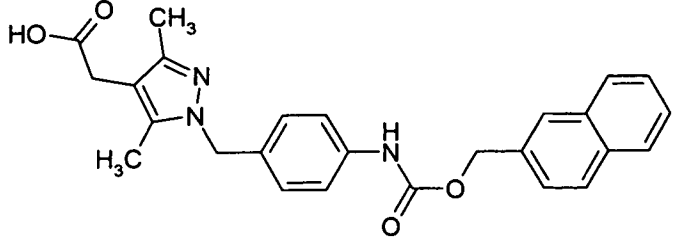
實例 3.3 係根據方法 3.1 所述之方法在胺基甲酸酯形成步驟中使用中間體 2.1.2 代替中間體 1.1.3 進行製備。如實例 2.1 所述在酸性條件下實施第三丁基酯之後續解離。

ESI 質譜： $[M+H]^+=422$

滯留時間 HPLC：1.93 min (方法 B)

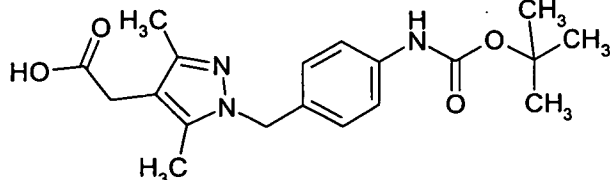
下列實例可以與實例 3.1 類似之方式在胺基甲酸酯形成步驟中使用相應氯甲酸酯作為偶合配偶體進行製備。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
3.4		462	1.06 min 方法 J
3.5		428	1.00 方法 J
3.6		472	1.02 min 方法 J

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
3.7		444	1.04 min 方法J

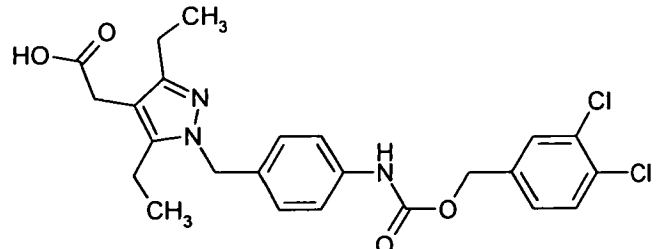
合成實例 3.8

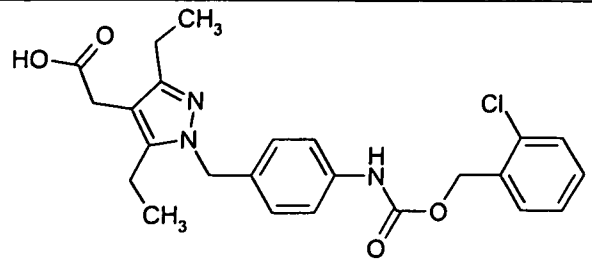
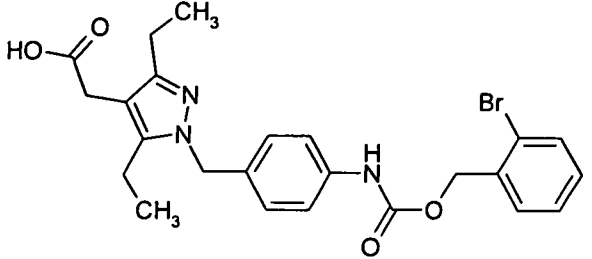
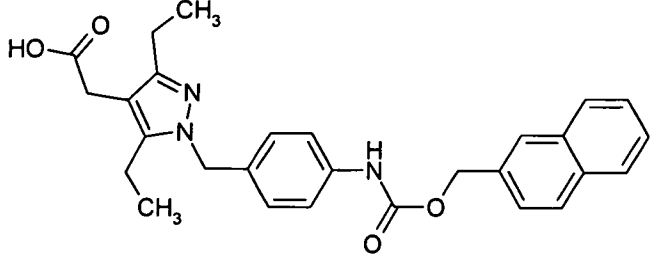
下列實例可以與實例 3.1 類似之方式進行製備，其中 [1-(4-胺基-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸第三丁基酯經 Boc 保護。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
3.8		360	0.89 min 方法J

合成實例 3.9-3.12

下列實例可以與實例 3.3 類似之方式在胺基甲酸酯形成步驟中使用相應氯甲酸酯作為偶合配偶體進行製備。

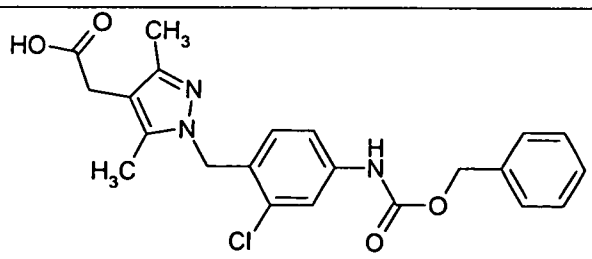
實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
3.9		490	1.14 min 方法J

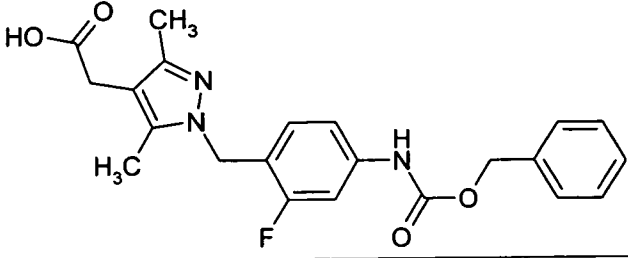
實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
3.10		456	1.07 min 方法J
3.11		500	1.08 min 方法J
3.12		472	1.11 min 方法J

合成實例 3.13-3.14

實例 3.13 係根據方法 3.1 所述之方法在胺基甲酸酯形成步驟中使用中間體 7.6.2 代替中間體 1.1.3 進行製備。

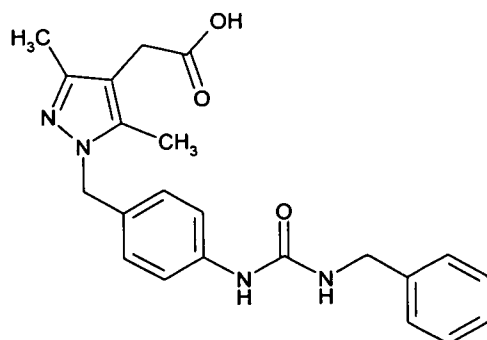
實例 3.14 係根據方法 3.1 所述之方法在胺基甲酸酯形成步驟中使用中間體 7.16.2 代替中間體 1.1.3 進行製備。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
3.13		428	1.03 min 方法J

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
3.14		412	0.98 min 方法J

實例 4.1

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



脲形成：向[1-(4-胺基-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯(中間體 1.1.3, 160 mg, 0.59 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加異氰酸苄基酯(94 μ L, 0.76 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。皂化：在減壓下去除揮發物後，將剩餘殘餘物溶於甲醇(1 mL)中並用 LiOH 水溶液(1 M, 1.5 mL)處理。18 h 後，中和混合物並經由製備型反相 HPLC(梯度為甲醇之水溶液+0.1% NH_3)實施純化。

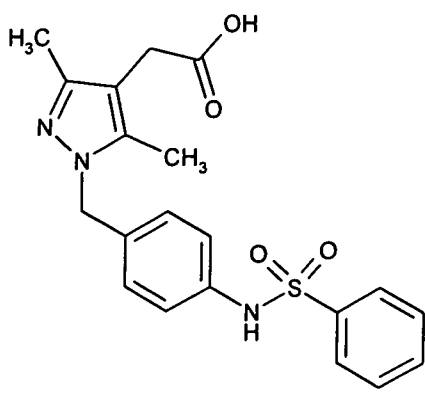
產量：39 mg

ESI 質譜：[M+H]⁺=393

滯留時間 HPLC：1.95 min (方法 A)

實例 5.1

[1-(4-苯磺醯基胺基-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸

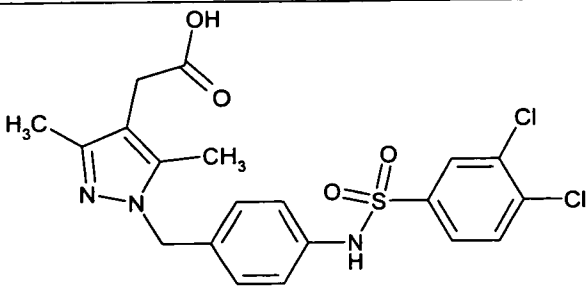
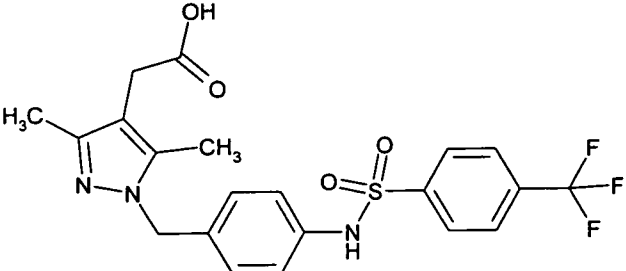


磺醯胺形成：向[1-(4-胺基-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯(中間體 1.1.3, 54 mg, 0.20 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加三乙胺(72 μ L, 0.51 mmol)及苯基磺醯基氯(36 μ L, 0.25 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h。反應混合物經Alox B過濾，用存於二氯甲烷中之10%甲醇洗脫。皂化：在減壓下去除揮發物後，將剩餘殘餘物溶於甲醇(0.5 mL)中並用LiOH水溶液(1 M, 0.4 mL)處理。1.5 h後，中和混合物並經由製備型反相HPLC(梯度為甲醇之水溶液+0.1%三氟乙酸)實施純化。

產量：16 mg
ESI質譜： $[M+H]^+=400$
滯留時間HPLC：1.92 min(方法A)

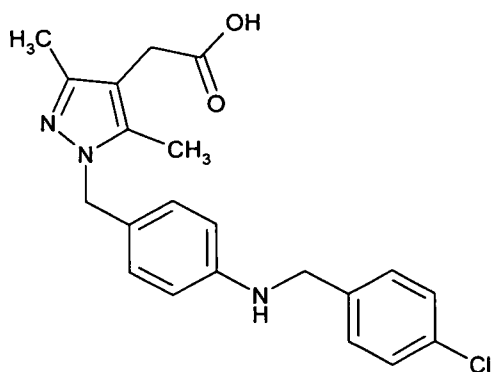
下列實例係根據實例 5.1 所述之方法使用相應磺醯基氯進行製備。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
5.2		434/436 (Cl) (M+H) ⁺	1.41 min 方法B

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
5.3		468/470/472 (Cl ₂) (M+H) ⁺	2.16 min 方法A
5.4		468 (M+H) ⁺	1.48 min 方法B

實例 6.1

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



還原胺化：向 [1-(4-胺基-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯(中間體 1.1.3, 100 mg, 0.37 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液中添加 4-氯苯甲醛(185 mg, 1.32 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(240 mg, 1.13 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 18 h。反應混合物經 Alox B 過濾，用存於二氯甲烷中之 10% 甲醇洗脫。皂化：在減壓下去除揮發物後，將剩餘殘餘物溶於甲醇(1 mL)中並用 NaOH 水溶液(4

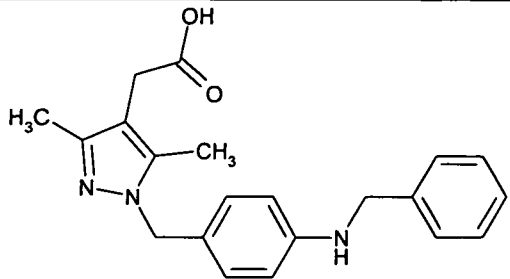
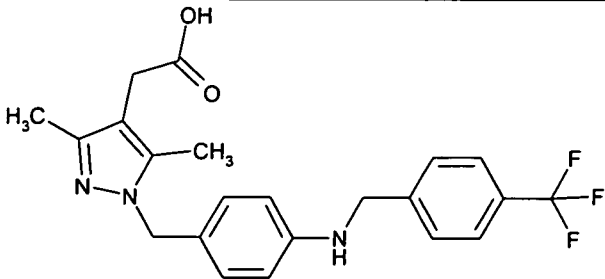
M, 0.6 mL)處理。4 h後，中和混合物並經由製備型反相 HPLC(梯度為甲醇之水溶液+0.1% NH₃)實施純化。

產量： 48 mg

ESI質譜： [M+H]⁺=384/386 (CI)

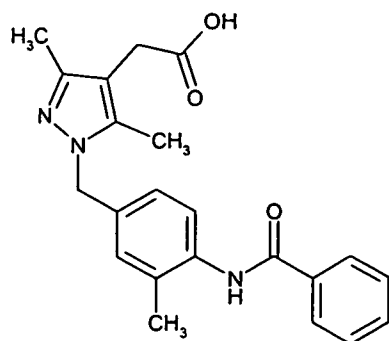
滯留時間HPLC： 2.00 min(方法B)

下列實例係根據實例6.1所述之方法在還原胺化反應中使用相應醛進行製備。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
6.2		350 (M+H) ⁺	1.86 min 方法B
6.3		418 (M+H) ⁺	2.05 min 方法B

實例 7.1

[1-(4-苯甲醯基胺基-3-甲基-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸



中間體 7.1.1

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

中間體 7.1.1 係根據中間體 1.1.2 之程序在烷基化反應中使用 3-甲基-4-硝基苄基溴代替 4-硝基苄基溴進行製備。

產量： 0.33 g(理論為 35%)

ESI 質譜： $[M+H]^+ = 318$

中間體 7.1.2

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

中間體 7.1.2 係根據中間體 1.1.3 之程序在氫化反應中使用
中間體 7.1.1 代替中間體 1.1.2 進行製備。

產量： 0.33 g(定量)

ESI 質譜： $[M+H]^+ = 288$

滯留時間 HPLC： 0.85 min(方法 D)

實例 7.1

[1-(4-苯甲醯基胺基-3-甲基-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-
基]-乙酸

實例 7.1 係根據實例 1.1 之程序使用中間體 7.1.2 代替中間
體 1.1.3 且苯甲酸代替(三氟甲基)苯甲酸進行製備。

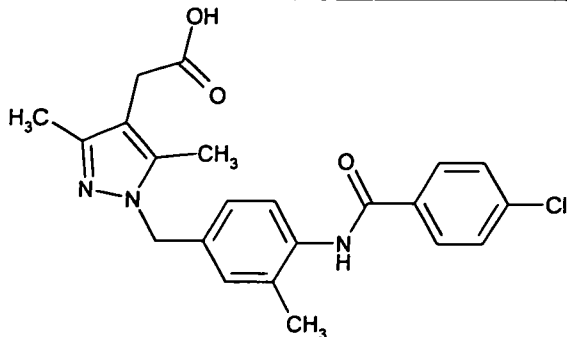
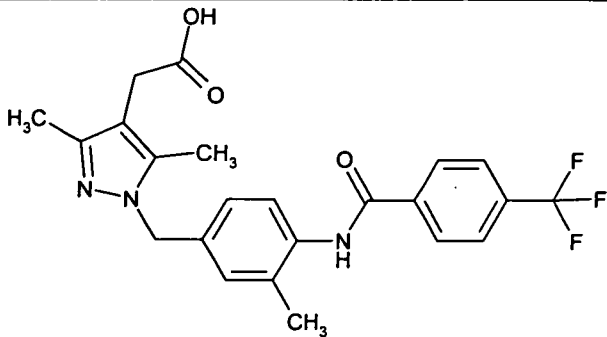
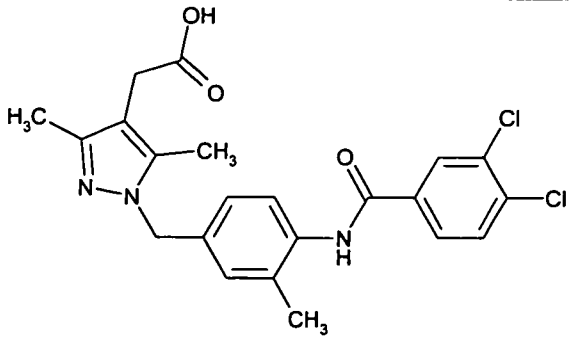
產量： 47 mg(理論為 39%)

ESI 質譜： $[M+H]^+ = 378$

滯留時間 HPLC： 0.91 min(方法 C)

下列實例係根據實例 7.1 所述之方法使用相應羧酸作為

偶合配偶體進行製備。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
7.2		412/414 (Cl) (M+H) ⁺	1.04 min 方法C
7.3		446 (M+H) ⁺	1.09 min 方法C
7.4		446/448/450 (Cl ₂) (M+H) ⁺	1.13 min 方法C

合成實例 7.5

中間體 7.5.1

4-胺基-2-甲基-苯甲酸

向 4-乙醯基胺基-2-甲基-苯甲酸 (25.5 g) 於甲醇 (250 ml) 中之經攪拌溶液中逐滴添加濃 H₂SO₄ (19 ml) 並將反應加熱至回流。2.5 h 後，將反應冷卻至室溫。添加 NaHCO₃ (aq) 直至呈鹼性並用 EtOAc 萃取所獲得混合物。將有機萃取物用 NaOH(aq) (2 M) 洗滌 3 次，然後乾燥並濃縮，得到 17.6 g

標題化合物。

ESI質譜： $[M+H]^+=166$

中間體 7.5.2

4-第三丁氧基羰基胺基-2-甲基-苯甲酸甲基酯

在10℃下向中間體 7.5.1 (1.5 g)於二噁烷(15 ml)中之經攪拌溶液中逐滴添加Boc酸酐(2.2 g)於二噁烷(15 ml)中之溶液並使反應升溫至室溫。3 h後，添加二甲基胺基吡啶(催化量)。在攪拌過夜後，濃縮混合物，並藉由急驟層析(二氯甲烷，其中乙醇梯度為0至4%)來純化殘餘物，得到0.69 g標題化合物。

ESI質譜： $[M+H]^+=266$

中間體 7.5.3

4-第三丁氧基羰基胺基-2-甲基苯甲酸

在室溫下向中間體 7.5.2 (0.7 g)於甲醇(10 ml)中之經攪拌溶液中添加NaOH (1 M, 5.1 ml)。5 h後，再添加NaOH (1 M, 5.1 ml)及四氫呋喃(3 ml)。在攪拌過夜後，再添加NaOH (1 M, 5.1 ml)。5 h後，濃縮混合物，添加水並在並冷卻下利用KHSO₄ (aq)達到酸性pH。0.5 h後，濾出沉澱，用少量的冰水洗滌並在50℃下乾燥，得到0.55 g標題化合物。

ESI質譜： $[M-H]^-=250$

中間體 7.5.4

(4-羥基甲基-3-甲基-苯基)-胺基甲酸第三丁基酯

在室溫下向中間體 7.5.3 (0.6 g)於四氫呋喃(10 ml)中之

經攪拌溶液中添加羰基二咪唑(0.4 g)。0.5 h後，將該溶液逐滴添加至 NaBH_4 (0.25 g)於水(5 ml)中之溶液中。在過夜攪拌後，藉由添加 $\text{KHSO}_4(\text{aq})$ 使反應達到酸性pH且然後用乙醚萃取3次。用 $\text{NaOH}(\text{aq})$ (1 M)及水洗滌有機層，然後乾燥並濃縮，得到0.28 g標題化合物。

ESI質譜： $[\text{M}+\text{H}]^+=238$

中間體 7.5.5

甲磺酸4-第三丁氧基羰基胺基-2-甲基-苄基酯

在室溫下向中間體 7.5.4 (0.73 g)於四氫呋喃(7 ml)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(0.52 g)。在冷卻至 0°C 後，逐滴添加甲磺醯氯(0.31 ml)。2 h後，添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。分離出有機層，乾燥並濃縮，得到0.8 g標題化合物，其未經純化即使用。

中間體 7.5.6

[1-(4-第三丁氧基羰基胺基-2-甲基-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯

在室溫下向中間體 7.5.5 (0.8 g)於 CH_3CN (7 ml)中之經攪拌溶液中添加(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸甲基酯(0.4 g)及 K_2CO_3 (0.57 g)。3天後，過濾反應並濃縮濾液並將殘餘物分配於二氯甲烷與水之間。分離出有機層，乾燥並濃縮並經由製備型反相HPLC(梯度為甲醇之水溶液+0.12% TFA)來純化殘餘物。

產量： 120 mg

ESI質譜： $[\text{M}+\text{H}]^+=388$

滯留時間 HPLC： 1.37 min(方法 D)

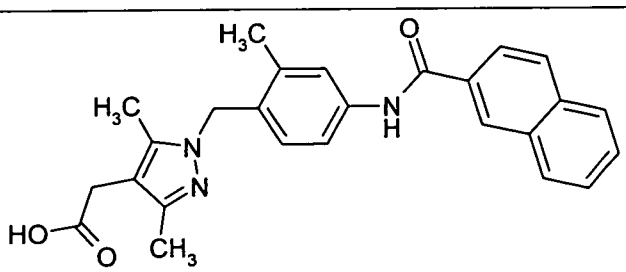
中間體 7.5.7

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

在室溫下向中間體 7.5.6 (120 mg)於二氯甲烷(1 ml)中之
經攪拌溶液中添加 TFA (1 ml)。2 h後，濃縮反應，得到 80
mg 標題化合物，其未經純化即使用。

實例 7.5

實例 7.5 係根據實例 1.1 之程序使用 2-萘甲酸代替(三氟甲
基)苯甲酸進行製備，產量為 51 mg。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
7.5		428	1.00 min 方法 J

合成實例 7.6-7.15

實例 7.6

中間體 7.6.1

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

中間體 7.6.1 係根據中間體 1.1.2 之程序在烷基化反應中使
用 1-溴甲基-2-氯-4-硝基-苯代替 4-硝基苄基溴進行製備。

產量： 2.8 g

ESI 質譜： $[M+H]^+ = 352$

滯留時間 HPLC : 1.95 min(方法 L)

中間體 7.6.2

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

中間體 7.6.2 係根據中間體 1.1.3 之程序在氫化反應中使用中間體 7.6.1 代替中間體 1.1.2 進行製備。

產量 : 2.1 g

ESI 質譜 : $[M+H]^+ = 322$

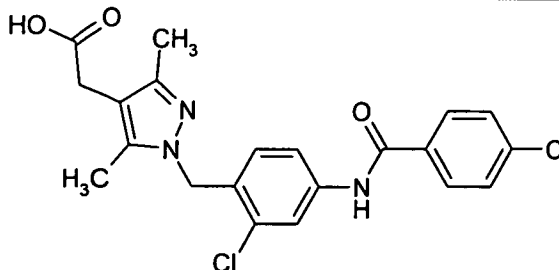
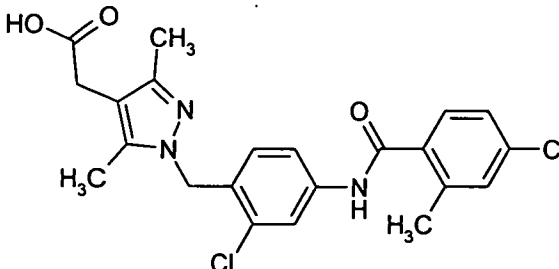
滯留時間 HPLC : 1.76 min(方法 L)

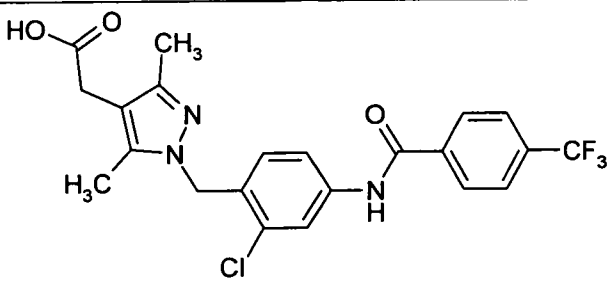
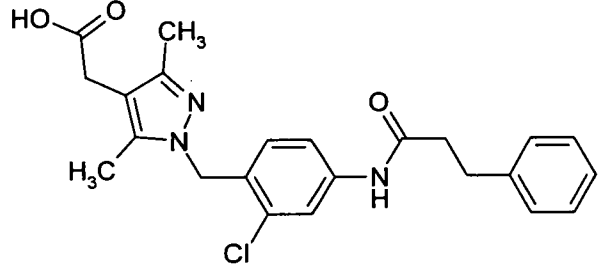
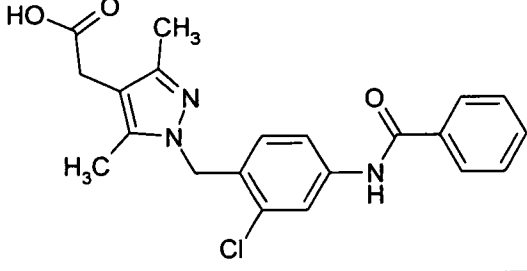
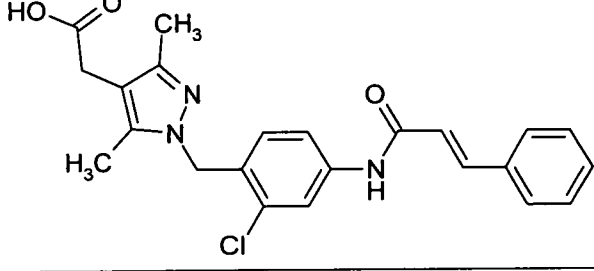
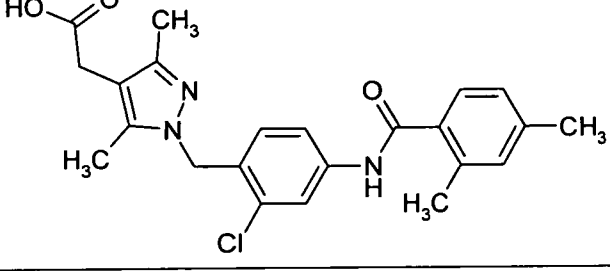
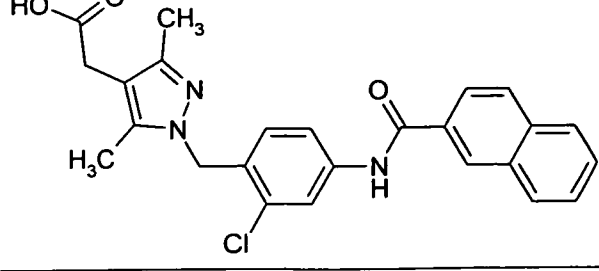
實例 7.6

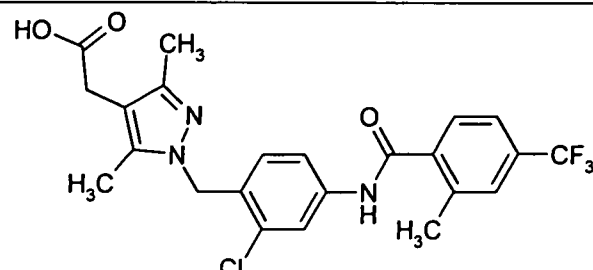
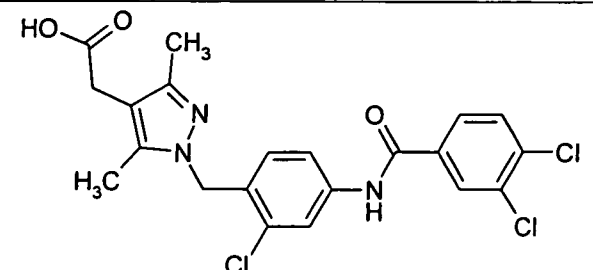
實例 7.6 係根據實例 1.1 之程序使用中間體 7.6.2 代替中間體 1.1.3 且 4-氯苯甲酸代替 4-(三氟甲基)苯甲酸進行製備。

產量 : 42 mg

實例 7.7-7.15 係根據實例 7.6 所述之方法使用相應羧酸作為偶合配偶體進行製備。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
7.6		432	1.61 min 方法 L
7.7		446	1.05 min 方法 J

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
7.8		466	1.08 min 方法J
7.9		426	0.99 min 方法J
7.10		398	1.43 min 方法C
7.11		424	1.03 min 方法J
7.12		426	1.60 min 方法C
7.13		448	1.70 min 方法C

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
7.14		480	1.73 min 方法C
7.15		466	1.80 min 方法C

合成實例 7.16-7.21

實例 7.16

中間體 7.16.1

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

中間體 7.16.1係根據中間體 1.1.2之程序在烷基化反應中
使用 1-溴甲基-2-氟-4-硝基-苯代替 4-硝基苄基溴進行製
備。

產量： 0.57 g
ESI質譜： [M+H]⁺=322

滯留時間 HPLC： 1.25 min(方法 D)

中間體 7.16.2

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

中間體 7.16.2係根據中間體 1.1.3之程序在氫化反應中使

用中間體 7.16.1 代替中間體 1.1.2 進行製備。

產量： 0.47 g

ESI 質譜： $[M+H]^+ = 292$

滯留時間 HPLC： 0.92 min(方法 D)

實例 7.16

實例 7.16 係根據實例 7.6 之程序使用中間體 7.16.2 代替中間體 1.1.3 且 2-甲基-4-三氟甲基-苯甲酸代替 4-(三氟甲基)苯甲酸進行製備。

產量： 53 mg

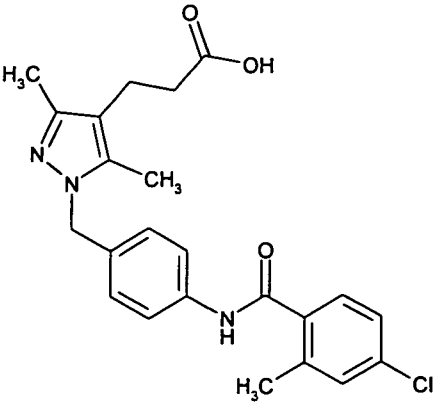
實例 7.17-7.21 係根據實例 7.16 所述之方法使用相應羧酸作為偶合配偶體進行製備。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
7.16		464	1.05 min 方法J
7.17		450	1.03 min 方法J
7.18		450	1.07 min 方法J

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
7.19		430	1.01 min 方法J
7.20		432	1.03 min 方法J
7.21		408	0.98 min 方法J

實例 8.1

3-{1-[4-(4-氯-2-甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}-丙酸



中間體 8.1.1

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

中間體 8.1.1可根據中間體 1.1.2所述之方法在烷基化反應

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)-乙酸甲基酯進行製備。

中間體 8.1.2

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

中間體 8.1.2 可根據中間體 1.1.3 所述之方法在氫化反應中使用中間體 8.1.1 代替中間體 1.1.2 進行製備。

ESI 質譜： $[M+H]^+=302$

實例 8.1

3-{1-[4-(4-氯-2-甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}-丙酸

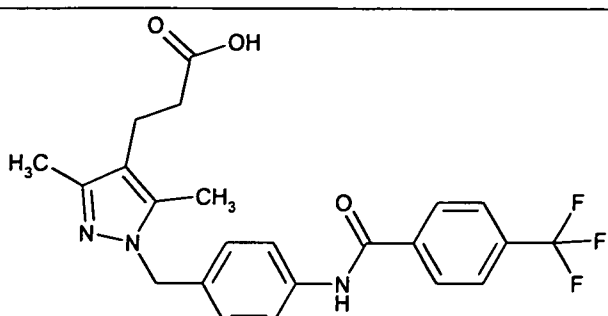
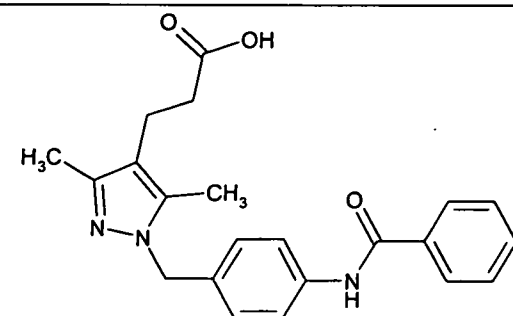
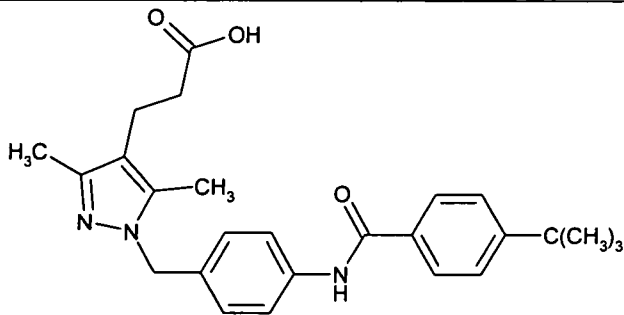
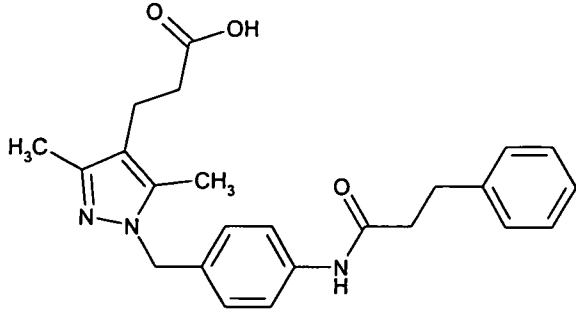
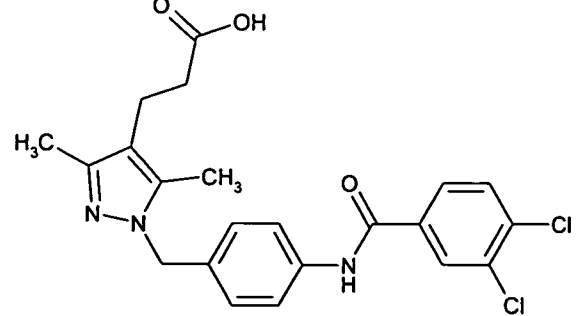
實例 8.1 係根據實例 1.1 所述之方法在偶合反應中使用中間體 8.1.2 代替中間體 1.1.3 且 4-氯-2-甲基苯甲酸代替 4-(三氟甲基)苯甲酸進行製備。

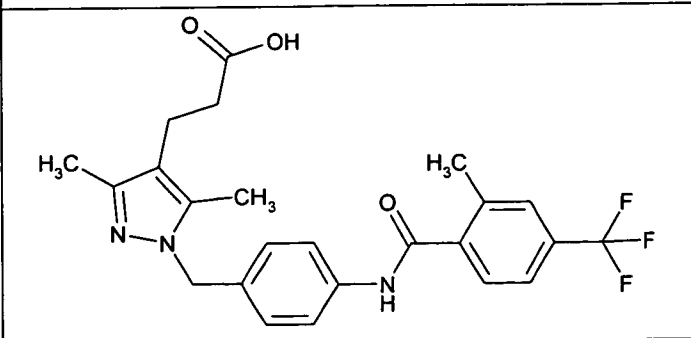
產量： 144 mg (理論為 62%)

ESI 質譜： $[M+H]^+=426$

滯留時間 HPLC： 1.30 min (方法 D)

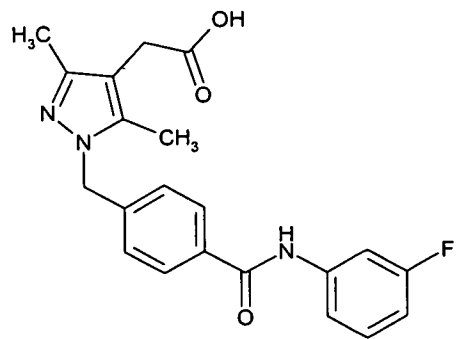
下列實例係根據實例 8.1 所述之方法使用相應羧酸作為偶合配偶體進行製備。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
8.2		446 (M+H) ⁺	1.32 min 方法D
8.3		378 (M+H) ⁺	0.94 min 方法D
8.4		434 (M+H) ⁺	1.41 min 方法D
8.5		406 (M+H) ⁺	1.23 min 方法D
8.6		446/448/450 (Cl ₂) (M+H) ⁺	1.39 min 方法D

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
8.7		460 (M+H) ⁺	1.36 min 方法D

實例 9.1

{1-[4-(3-氟-苯基胺基甲醯基)-苄基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}-乙酸



中間體 9.1.1

4-(4-乙氧基羰基甲基-3,5-二甲基-吡唑-1-基甲基)-苯甲酸第三丁基酯

中間體 9.1.1 係根據中間體 1.1.2 之方法在烷基化反應中使用 (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 4-溴甲基-苯甲酸第三丁基酯代替 4-硝基苄基溴進行製備。

產量：4.51 g (理論為 74%)

ESI 質譜：[M+H]⁺ = 373

中間體 9.1.2

4-(4-乙氧基羰基甲基-3,5-二甲基-吡唑-1-基甲基)-苯甲酸

向中間體 9.1.1 (4.51 g, 12 mmol)於二氯甲烷(7 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(25 mL)並將反應混合物在室溫下攪拌 18 h。在減壓下去除揮發物並將剩餘油與甲苯共蒸發數次。

產量： 6.60 g(含有殘餘三氟乙酸)

ESI質譜： $[M+H]^+=317$

滯留時間 HPLC： 1.17 min(方法 D)

實例 9.1

{1-[4-(3-氟-苯基胺基甲醯基)-苄基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}-乙酸

偶合：向中間體 9.1.2 (250 mg, 0.79 mmol)及 3-氟苯胺 (84 μ L, 0.88 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之-10°C 溶液中添加 N-甲基嗎啉(0.27 mL, 2.4 mmol)，隨後逐滴添加丙基膦酸酐(0.48 mL, 1.62 mmol)。在 18 h 後在室溫下，在減壓下去除揮發物並藉由中壓液相層析(MPLC)(矽膠，梯度為存於環己烷中之 0%至 50%乙酸乙酯)來純化剩餘殘餘物。皂化：用 NaOH 水溶液(4 M, 0.1 mL)處理酯中間體於甲醇(5 mL)中之溶液。18 h 後，中和反應混合物，在減壓下去除揮發物並經由製備型反相 HPLC(梯度為甲醇之水溶液 +0.1% NH_3)來純化剩餘殘餘物。

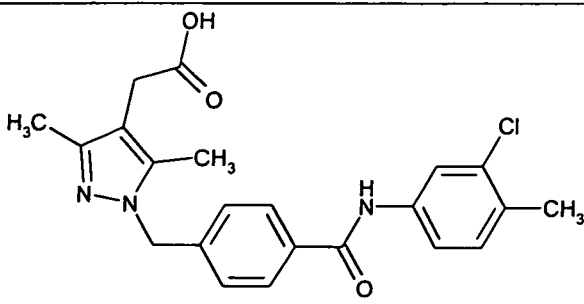
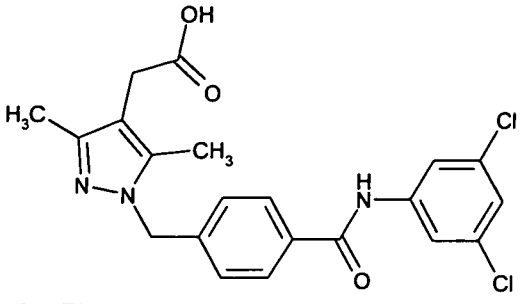
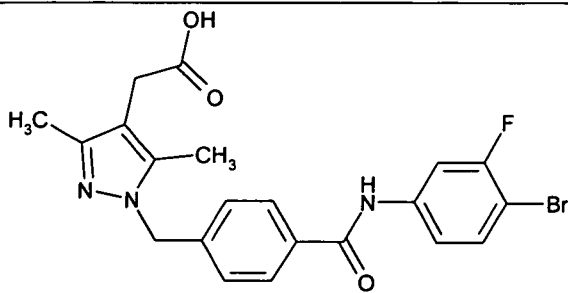
產量： 18 mg

ESI質譜： $[M+H]^+=382$

滯留時間 HPLC : 1.24 min(方法 D)

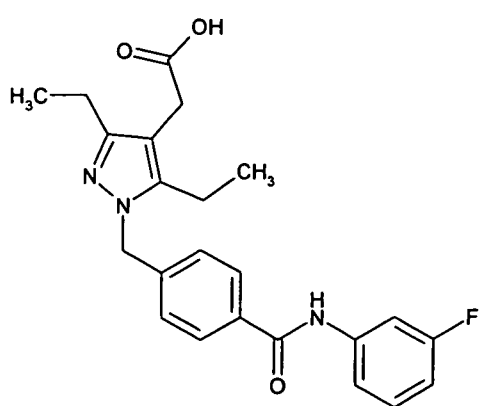
下列實例係根據實例 9.1 所述之方法使用相應苯胺作為
偶合配偶體進行製備。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
9.2		416/418 (Cl) (M+H) ⁺	1.36 min 方法D
9.3		432/434/436 (Cl ₂) (M+H) ⁺	1.43 min 方法D
9.4		416/418 (Cl) (M+H) ⁺	1.35 min 方法D
9.5		432 (M+H) ⁺	1.35 min 方法D
9.6		466/468 (Cl) (M+H) ⁺	1.46 min 方法D

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
9.7		412/414 (Cl) (M+H) ⁺	1.38 min 方法D
9.8		432/434/436 (Cl ₂) (M+H) ⁺	1.47 min 方法D
9.9		460/462 (Br) (M+H) ⁺	1.38 min 方法D

實例 9.10

{3,5-二乙基-1-[4-(3-氟-苯基胺基甲醯基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸



中間體 9.10.1

4-(4-第三丁氧基羰基甲基-3,5-二乙基-吡唑-1-基甲基)-苯

甲酸乙基酯

中間體 9.10.1 係根據中間體 1.1.2 之方法在烷基化反應中使用 (3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯代替 (3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸甲基酯且 4-溴甲基-苯甲酸乙基酯代替 4-硝基苄基溴進行製備。

產量： 0.67 g (理論為 40%)

ESI 質譜： $[M+H]^+ = 401$

中間體 9.10.2

4-(4-第三丁氧基羰基甲基-3,5-二乙基-吡唑-1-基甲基)-苯甲酸

向中間體 9.10.1 (0.66 g, 1.65 mmol) 於二噁烷 (25 mL) 中之溶液中添加 1M NaOH 水溶液 (7 mL) 並將反應混合物在室溫下攪拌 72 h。用 1M HCl 水溶液中和反應混合物並用二氯甲烷萃取數次。有機層經 $MgSO_4$ 乾燥並在減壓下蒸發。

產量： 0.62 g (定量)

ESI 質譜： $[M+H]^+ = 373$

滯留時間 HPLC： 1.43 min (方法 D)

實例 9.10

{3,5-二乙基-1-[4-(3-氟-苯基胺基甲醯基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸

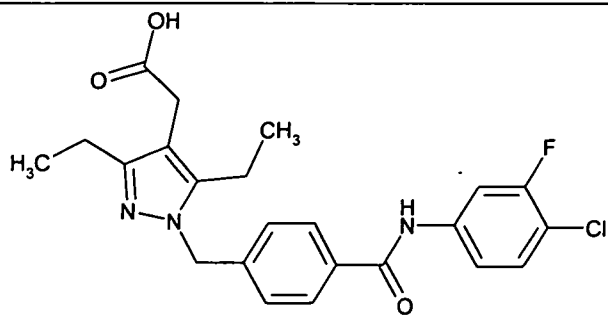
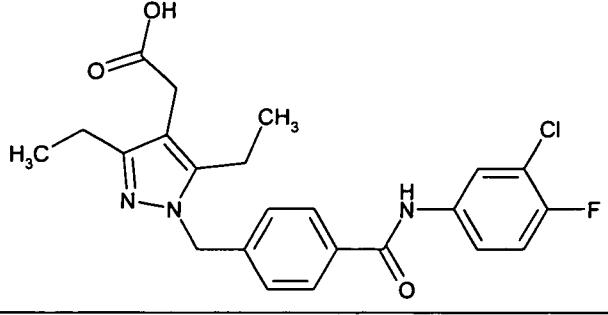
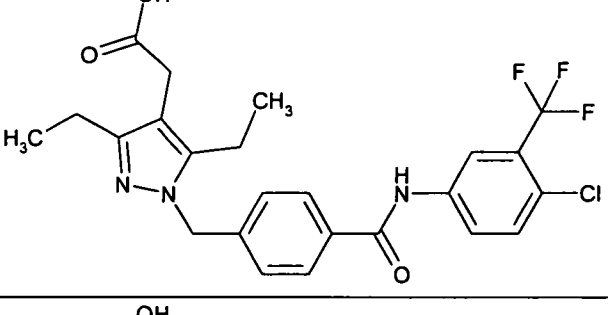
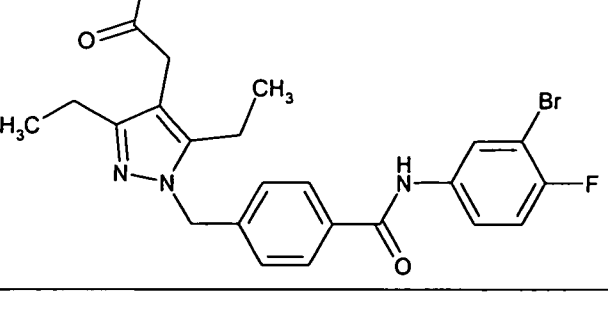
實例 9.10 係根據實例 2.1 在偶合反應中使用中間體 9.10.2 及 3-氟苯胺進行製備。

產量： 44 mg (理論為 32%)

ESI 質譜： $[M+H]^+ = 410$

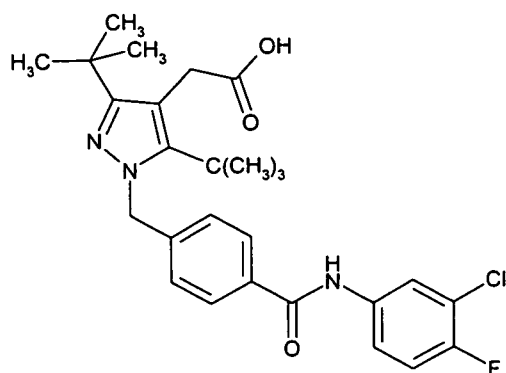
滯留時間 HPLC : 1.34 min(方法 D)

下列實例係以與實例 9.10 類似之方式在最後步驟中使用相應苯胺作為偶合配偶體進行製備。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
9.11		444/446 (Cl) (M+H) ⁺	1.43 min 方法 D
9.12		444/446 (Cl) (M+H) ⁺	1.42 min 方法 D
9.13		494/496 (Cl) (M+H) ⁺	1.50 min 方法 D
9.14		488/490 (Br) (M+H) ⁺	1.42 min 方法 D

實例 9.15

{3,5-二-第三丁基-1-[4-(3-氯-4-氟-苯基胺基甲醯基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸



實例 9.15 係以與實例 9.12 類似之方式在烷基化步驟中使用 (3,5-二-第三丁基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯 (根據 WO 2007/141267 (3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯之製備使用 2,2,6,6-四甲基-庚烷-3,5-二酮代替庚烷-3,5-二酮進行製備) 代替 [3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基]-乙酸第三丁基酯進行製備。

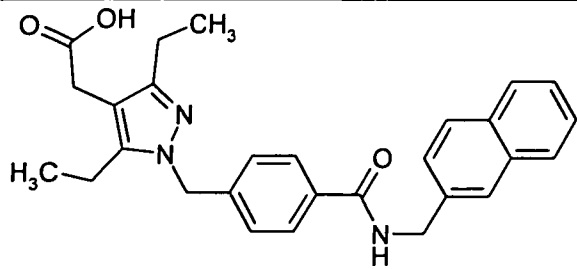
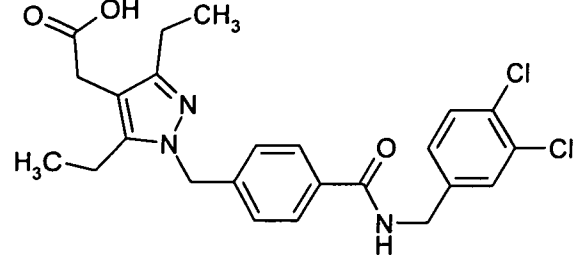
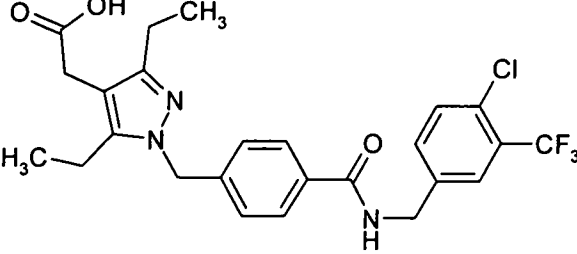
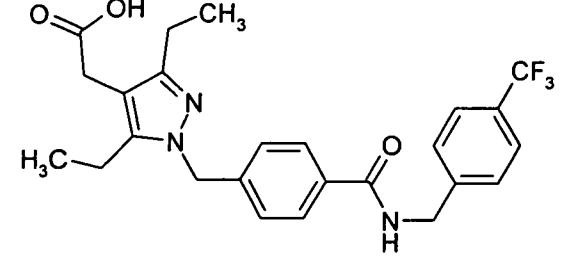
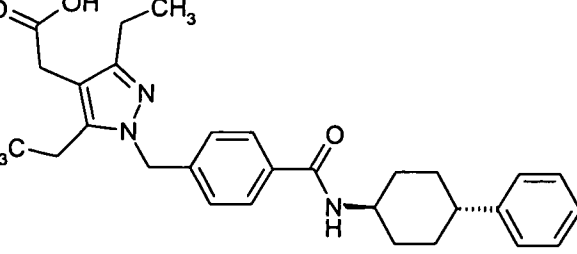
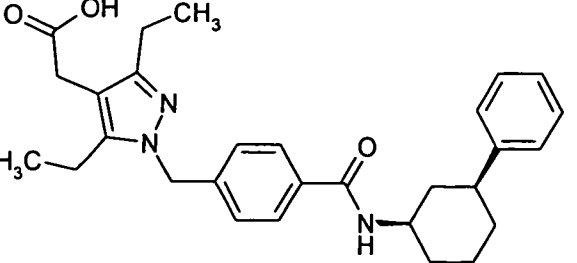
ESI 質譜： $[M+H]^+=500/502$ (CI)

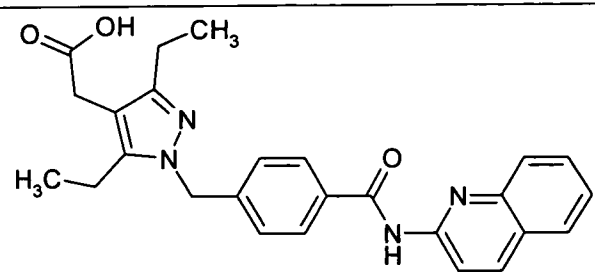
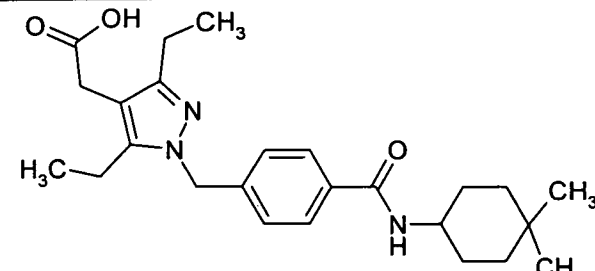
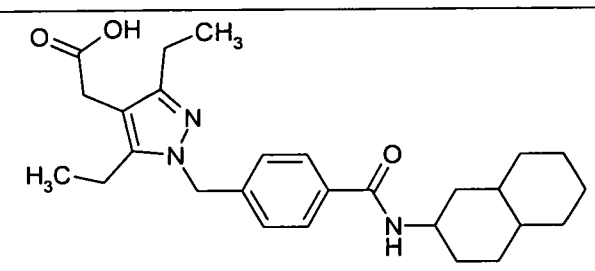
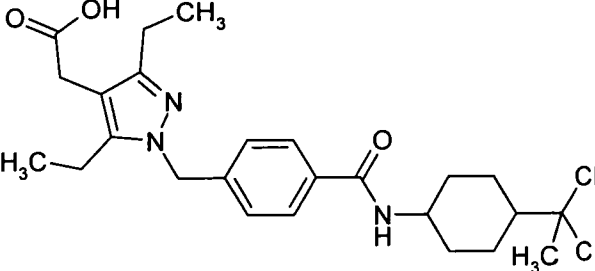
滯留時間 HPLC：1.30 min (方法 C)

合成實例 9.16-9.26

下列實例係以與實例 9.10 類似之方式在最後步驟中使用相應胺偶合配偶體進行製備。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
9.16		488	1.10 min 方法 J

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
9.17		456	1.04 min 方法J
9.18		474	1.06 min 方法J
9.19		508	1.10 min 方法J
9.20		474	1.05 min 方法J
9.21		474	1.12 min 方法J
9.22		474	1.11 min 方法J

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
9.23		443	0.86 min 方法J
9.24		426	1.07 min 方法J
9.25		452	1.15 min 方法J
9.26		454	1.19 min 方法J

合成實例 9.27-9.28.

中間體 9.27.1

[1-(4-溴-2-氟-苄基)-3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基]-乙酸第三丁基酯

在室溫下向 3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯 (根據 WO 2007/141267 進行製備) (10 g) 於 DMF (50 ml) 中之溶液中添加 4-溴-1-溴甲基-2-氟-苯 (13.5 g) 及 K_2CO_3 (17.4 g)。在攪拌過夜後，添加水並將混合物用乙酸乙酯萃取 3

次。分離出有機層；用水及鹽水溶液洗滌，然後乾燥並濃縮。在正相 MPLC(乙酸乙酯：環己烷為 3/97 至 30/70)上純化殘餘物，得到 13.0 g 固體。

滯留時間 HPLC： 1.11 min(方法 N)

ESI 質譜： $[M]^+ = 425$

中間體 9.27.2

4-(4-第三丁氧基羰基甲基-3,5-二乙基-吡唑-1-基甲基)-3-氟-苯甲酸

在微波小瓶中向中間體 9.27.1 (6.51 g)於二噁烷(30 ml)中之溶液中添加六羰基鉬(2.1 g)、赫爾曼氏(Hermann's)觸媒(1.5 g)、二異丙基乙基胺(6 ml)及水(15 ml)。在微波反應器中將其加熱至 150°C。20 min 後，添加水並利用 K_2CO_3 使混合物呈鹼性。然後將其用乙酸乙酯萃取 3 次。分離出有機層；利用冰乙酸使其呈酸性，用水洗滌，然後乾燥並濃縮，得到 3.4 g 標題化合物。

HPLC 滯留時間： 1.00 min(方法 N)

ESI 質譜： $[M]^+ = 391$

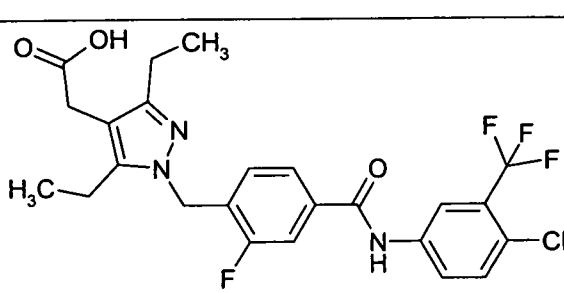
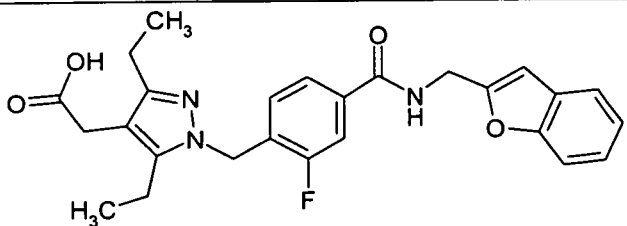
實例 9.27

在室溫下向中間體 9.27.2 (250 mg)於 DMF (5 ml)中之溶液中添加 TBTU (227 mg)及二異丙基乙基胺(250 μ l)。10 min 後，添加 4-氯-3-三氟甲基-苯基胺(627 mg)。在攪拌過夜後，添加水並將混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。分離出有機層；用水及鹽水溶液洗滌，然後乾燥並濃縮，得到 58 mg {1-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基胺基甲醯基)-2-氟-苄基]-

3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基}-乙酸第三丁基酯。如實例2.1所述在酸性條件下實施第三丁基酯之後續解離。

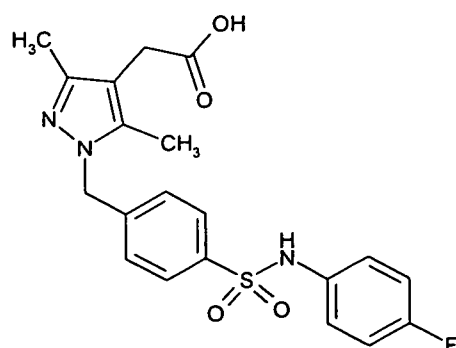
實例 9.28

實例 9.28 係以與實例 9.28 所述方法類似之方法使用相應羧酸作為偶合配偶體進行製備。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
9.27		512	1.23 min 方法J
9.28		464	1.04 min 方法J

實例 10.1

{1-[4-(4-氟-苯基胺磺醯基)-苄基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}-乙酸



中間體 10.1.1

{1-[4-(4-氟苯基胺磺醯基)-苄基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}-乙酸乙基酯

中間體 10.1.1 係根據中間體 1.1.2 之方法在烷基化反應中使用 (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 4-溴甲基-N-(4-氟-苯基)-苯磺醯胺 (Apollo) 代替 4-硝基苄基溴進行製備。

產量： 312 mg (定量)

ESI 質譜： $[M+H]^+ = 446$

滯留時間 HPLC： 1.33 min (方法 D)

實例 10.1

{1-[4-(4-氟-苯基胺磺醯基)-苄基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}-乙酸

向中間體 10.1.1 (312 mg, 0.70 mmol) 於甲醇 (5 mL) 中之溶液中添加 NaOH 水溶液 (4 M, 1 mL) 並將反應混合物在室溫下攪拌 18 h。中和反應混合物，在減壓下去除揮發物並經由製備型反相 HPLC (梯度為甲醇之水溶液 + 0.1% NH_3) 來純化剩餘殘餘物。

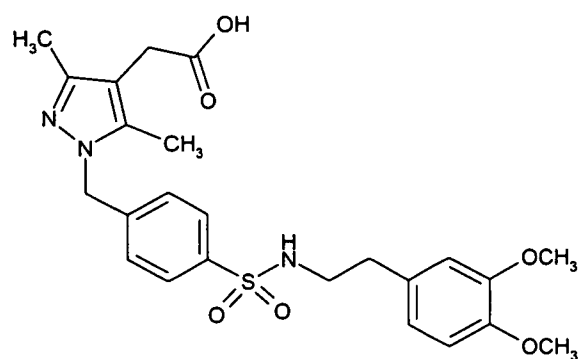
產量： 7 mg (理論為 2.4%)

ESI 質譜： $[M+H]^+ = 418$

滯留時間 HPLC： 1.21 min (方法 D)

實例 10.2

(1-{4-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基胺磺醯基]-苄基}-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸



實例 10.2 係根據實例 10.1 之方法使用 4-溴甲基-N-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-苯磺醯胺代替 4-溴甲基-N-(4-氟-苯基)-苯磺醯胺進行製備。

產量： 105 mg(理論為 11%)

ESI 質譜： $[M+H]^+ = 488$

滯留時間 HPLC： 1.16 min(方法 D)

合成實例 10.3-10.5.

中間體 10.3.1

二(4-溴甲基苯基)二硫化物

向二(4-甲苯基)二硫化物(5 g)於苯(60 ml)中之溶液中添加 N-溴琥珀醯亞胺(8.6 g)並將反應加熱至回流，然後添加偶氮二異丁腈(0.1 g)。在攪拌過夜後，將反應冷卻至室溫，過濾並濃縮濾液。將殘餘物溶於乙酸乙酯中，相繼用 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 、水及鹽水溶液洗滌且然後濃縮。使殘餘物自 9:1 環己烷/乙酸乙酯重結晶，得到 1.5 g 固體，其未經進一步純化即使用。

中間體 10.3.2

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

基酯

向(3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基)-乙酸乙基酯(根據 WO 2007/141267 進行製備)(1.3 g)於CH₃CN (25 ml)中之經攪拌溶液中添加中間體 10.3.2 (1.8 g)及K₂CO₃ (0.9 g)並將反應加熱至回流。3 h後，過濾反應並濃縮濾液。急驟層析(二氯甲烷：甲醇為100:0至97:3)，得到0.95 g標題化合物。

ESI質譜： $[M+H]^+=663$

中間體 10.3.3

[3,5-二乙基-1-(4-甲氧基亞磺醯基-苄基)-1H-吡唑-4-基]-乙酸乙基酯

在0°C下向中間體 10.3.2 (840 mg)於甲醇(15 ml)中之經攪拌溶液中添加N-溴琥珀醯亞胺(700 mg)。1 h後，用二氯甲烷稀釋反應、過濾並相繼用NaHCO₃ (aq)及鹽水溶液洗滌，然後乾燥並濃縮。急驟層析(二氯甲烷：甲醇為100:0至99:1)得到1.0 g標題化合物。ESI質譜： $[M+H]^+=379$ 。

中間體 10.3.4

{1-[4-(3-氯-4-甲基-苯基胺亞磺醯基)-苄基]-3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基}-乙酸乙基酯

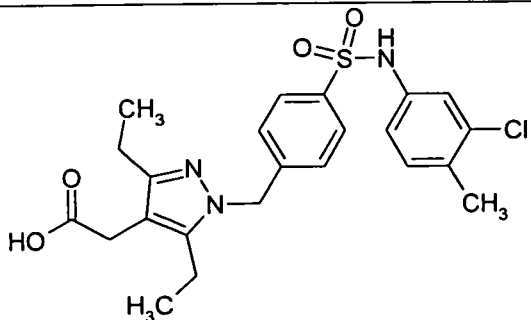
在-78°C下向3-氯-4-甲基苯胺(170 mg)於四氫呋喃(15 ml)中之經攪拌溶液中添加正丁基鋰(1.6 M存於己烷中，0.75 ml)。30 min後，將此溶液逐滴添加至中間體 10.3.3 (250 mg)於四氫呋喃(10 ml)中之溶液中。4 h後，添加NaHPO₄ (aq, 0.1 M)並用二氯甲烷萃取混合物2次。然後乾燥有機層並濃縮，得到325 mg標題化合物，其未經進一步

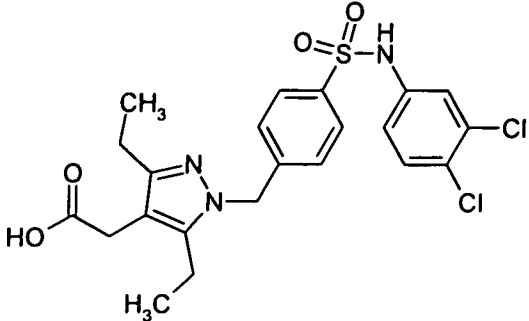
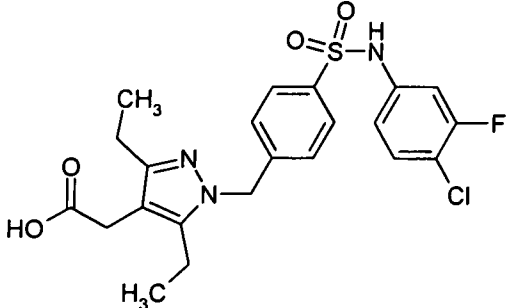
純化即使用。

實例 10.3.

在 0°C 下向中間體 10.3.4 (325 mg) 於二氯甲烷 (10 ml) 中之經攪拌溶液中添加間-氯過苯甲酸 (200 mg)。0.5 h 後，添加 NaHSO₃(aq) 並再過 5 min 後，分離出有機層並用 NaHCO₃(aq) 洗滌，然後乾燥並濃縮，得到 {1-[4-(3-氯-4-甲基-苯基磺基)-苄基]-3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基}-乙酸乙基酯，其未經進一步純化即使用。ESI 質譜：[M+H]⁺=504。皂化：將殘餘物吸收於二噁烷 (5 ml) 中並用 NaOH 水溶液 (1 M, 1.1 ml) 處理並加熱至 50°C。1 h 後，添加 HCl (aq) 達到酸性 pH，並用 9:1 乙醚：四氫呋萃取混合物。用鹽水溶液洗滌有機層，乾燥並濃縮。經由製備型反相 HPLC (梯度為甲醇之水溶液 + 0.1% TFA) 來純化殘餘物，得到 85 mg 標題化合物。

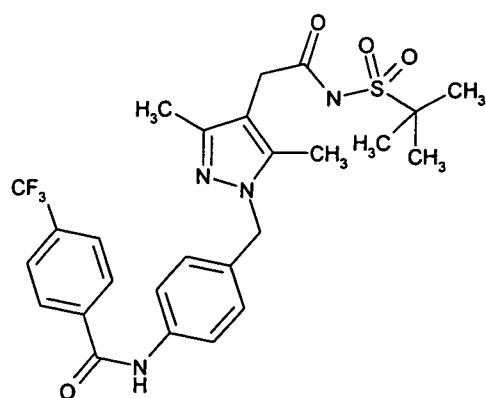
實例 10.4-10.5 係根據實例 10.3 所述之方法在亞磺基胺形成步驟中使用相應苯胺進行製備。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
10.3		476	1.09 min 方法 J

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
10.4		496	1.12 min 方法J
10.5		480	1.08 min 方法J

實例 11.1

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



在 30°C 下將存於 2.5 ml 二氯甲烷中之 {3,5-二甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯甲酰基胺基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸 (實例 1.1, 250 mg, 0.58 mmol)、2-甲基丙烷-2-磺酰胺 (95 mg, 0.70 mmol)、1,3-二環己基碳化二亞胺 (143 mg, 0.70 mmol) 及 4-二甲基胺基吡啶 (85 mg, 0.70 mmol) 攪拌 3 h。在減壓下去除溶劑並藉由 MPLC (矽膠, CH₂Cl₂/甲醇為 95:5)

來純化殘餘物。

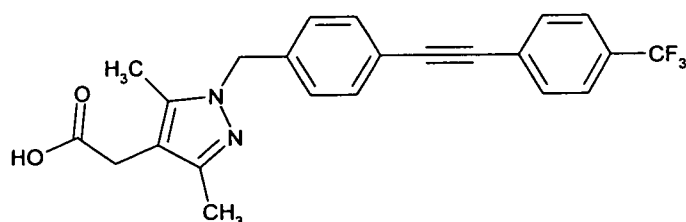
產量： 51 mg

ESI質譜： $[M+H]^+ = 551$

滯留時間HPLC： 1.34 min(方法D)。

實例 12.1

{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



中間體 12.1.1

[1-(4-溴苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯

向(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸甲基酯(6 g, 36 mmol)及4-溴苄基溴(8.9 g, 36 mmol)於80 ml乙腈中之溶液中添加 K_2CO_3 (4.9 g, 36 mmol)。將混合物在室溫下攪拌12 h、在50°C下攪拌12 h，然後再添加1 g K_2CO_3 ，再將混合物在室溫下攪拌12 h。在減壓下濃縮混合物，倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次，用 $MgSO_4$ 乾燥並在減壓下蒸發。

產量： 7.9 g

ESI質譜： $[M+H]^+ = 337$

實例 12.1

{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

Heck偶合：將[1-(4-溴-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯(中間體12.1.1, 500 mg, 1.5 mmol)、4-三氟甲基-苯基乙炔(0.24 ml, 1.5 mmol)及二異丙基乙基胺(0.51 ml, 3 mmol)於15 ml四氫呋喃中之溶液脫氣，並向該溶液中添加CuI (28 mg, 0.15 mmol)及雙-(三苯基膦)-二氯化鈾(104 mg, 0.15 mmol)。將混合物回流12 h，在減壓下蒸發掉溶劑，並藉由MPLC(矽膠，環己烷/乙酸乙酯為98:2)來純化殘餘物。皂化：將酯中間體(170 mg, 0.4 mmol)溶於1 ml二噁烷中，添加1 ml水及NaOH水溶液(0.8 ml, 1 M)。在攪拌1 h後，添加HCl水溶液(0.84 ml, 1 M)。用乙酸乙酯萃取混合物，用MgSO₄乾燥有機層並在減壓下蒸發。藉由MPLC(矽膠，CH₂Cl₂/甲醇為9:1)及製備型反相HPLC(梯度為甲醇之水溶液+0.1% NH₃)來純化殘餘物。

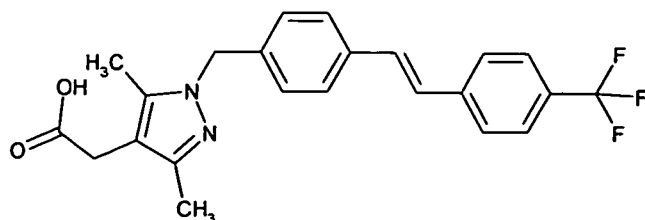
產量： 41 mg

ESI質譜： $[M+H]^+ = 413$

滯留時間HPLC： 1.56 min(方法D)。

實例 12.2

(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



將[1-(4-溴-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯

(中間體 12.1.1, 500 mg, 1.5 mmol)、4-(三氟甲基)苯乙烯 (0.24 ml, 1.6 mmol) 及二異丙基乙基胺 (0.38 ml, 2.2 mmol) 於 10 ml 二甲基甲醯胺中之溶液脫氣，並在氬下向該溶液中添加乙酸鈹(II) (33 mg, 0.15 mmol) 及三(鄰-甲苯基)膦 (45 mg, 0.15 mmol)。在 90°C 下將混合物加熱 4 h 並在室溫下攪拌 12 h。將混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。分離出有機層，經 MgSO_4 乾燥並在減壓下蒸發掉溶劑。藉由 MPLC(矽膠， CH_2Cl_2 /甲醇為 99:1) 來純化殘餘物。皂化：將酯中間體 (530 mg, 1.24 mmol) 溶於 5 ml 二噁烷及 NaOH 水溶液 (2.5 ml, 1 M) 中。在攪拌 1 h 並用水稀釋後，添加 HCl 水溶液 (2.6 ml, 1 M)。用乙酸乙酯萃取混合物，用 MgSO_4 乾燥有機層並在減壓下蒸發。藉由 MPLC(矽膠， CH_2Cl_2 /甲醇為 91:9) 及製備型反相 HPLC(梯度為甲醇之水溶液 + 0.1% NH_3) 來純化殘餘物。

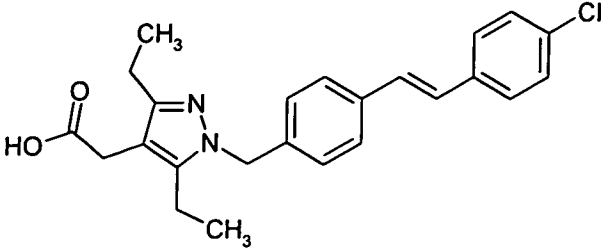
產量：173 mg

ESI 質譜： $[\text{M}+\text{H}]^+=415$

滯留時間 HPLC：1.31 min(方法 D)。

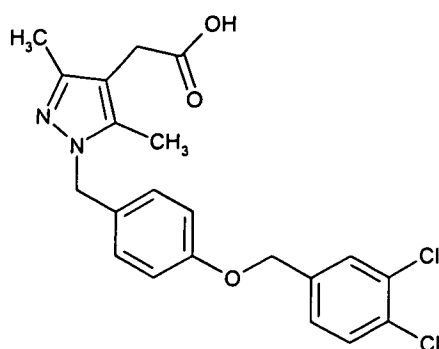
合成實例 12.3.

下列實例係以與實例 12.2 類似之方式使用 [1-(4-溴苄基)-3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基]-乙酸第三丁基酯代替 [1-(4-溴苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯進行製備。在最後步驟中使用相應苯乙烯。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
12.3		409	1.25 min 方法J

實例 13.1

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



中間體 13.1.1

4-(3,4-二氯-苄基氧基)-苯甲酸甲基酯

將4-羥基苯甲酸甲基酯(0.30 g, 2.0 mmol)、3,4-二氯苄基氯(0.30 mL, 2.2 mmol)及K₂CO₃ (0.41 g, 3.0 mmol)於二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌24 h。將反應混合物倒入水中並用乙醚萃取兩次。收集有機層，經MgSO₄乾燥並在減壓下蒸發。

產量： 591 mg

ESI質譜： [M+H]⁺=311/313/315 (Cl₂)

滯留時間HPLC： 2.33 min(方法H)

中間體 13.1.2

[4-(3,4-二氯苄基氧基)-苄基]-甲醇

在氮氣氛下將4-(3,4-二氯-苄基氧基)-苯甲酸甲基酯(中間體13.1.1, 0.59 g, 1.90 mmol)溶於無水四氫呋喃(10 mL)中並逐滴添加氫化鋁鋰溶液(1 M存於四氫呋喃中, 2.85 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌3 h。將反應混合物冷卻至0°C並小心地逐滴添加水直至停止逸出氣體為止。用乙醚稀釋反應混合物並濾掉鹽。有機層經MgSO₄乾燥並在減壓下蒸發。

產量： 470 mg

ESI質譜： $[M+H-H_2O]^+=265/267/269$ (Cl₂)

滯留時間HPLC： 1.80 min(方法H)

中間體13.1.3

4-(4-溴甲基-苯氧基甲基)-1,2-二氯苯

向[4-(3,4-二氯-苄基氧基)-苄基]-甲醇(中間體13.1.2, 0.47 g, 1.24 mmol)於甲基第三丁基醚(10 mL)中之溶液中添加三溴化磷(1 M存於二氯甲烷中, 1.24 mL)並在50°C下在氮氣氛下將混合物加熱2 h。將反應混合物冷卻至室溫並倒入NaHCO₃水溶液中。分離出有機層, 經MgSO₄乾燥, 並在減壓下蒸發。

產量： 366 mg

ESI質譜： $[M+H]^+=345/347/349/351$ (Br, Cl₂)

滯留時間HPLC： 2.45 min(方法H)

實例13.1

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

基}-乙酸

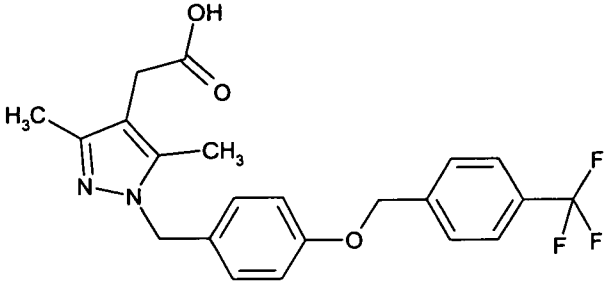
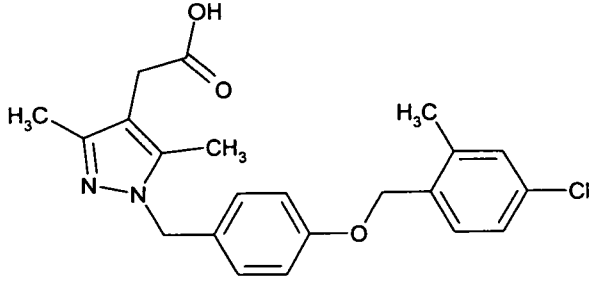
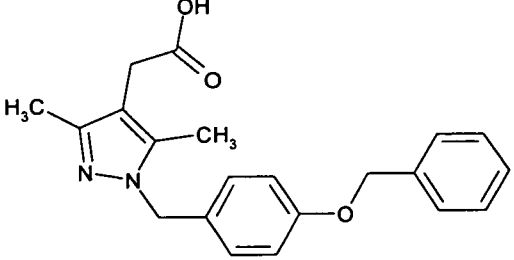
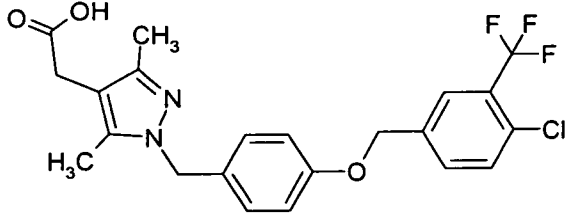
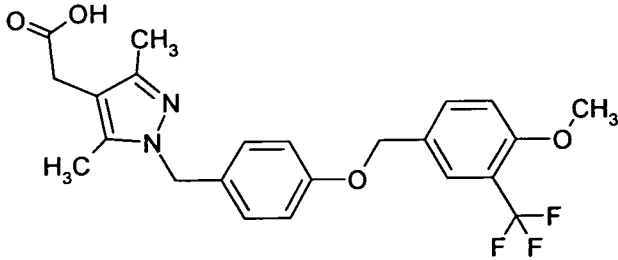
烷基化：在氮氣氛下向[3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸第三丁基酯(中間體17.1.1, 150 mg, 0.71 mmol)於二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%存於礦物油中, 34 mg, 0.84 mmol)並將混合物在室溫下攪拌1 h。然後, 添加4-(4-溴甲基-苯氧基甲基)-1,2-二氯-苯(中間體13.1.3, 270 mg, 0.78 mmol)於二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液並將反應混合物在室溫下攪拌3 h。將反應混合物倒入水(20 mL)中並用乙酸乙酯萃取, 合併的有機相經MgSO₄乾燥並在減壓下蒸發。酯解離：將粗製酯中間體溶於二氯甲烷(5 mL)中並用三氟乙酸(1 mL)處理。4 h後, 在減壓下濃縮混合物並經由製備型反相HPLC(梯度為乙腈之水溶液+0.1%三氟乙酸)實施純化。

產量： 67 mg

ESI質譜： $[M+H]^+ = 419/421/423$ (Cl₂)

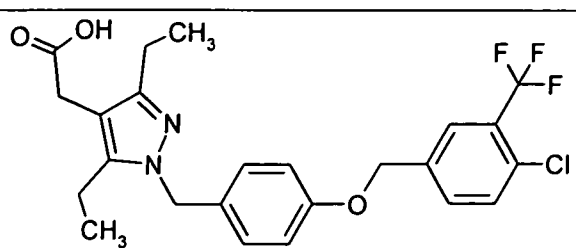
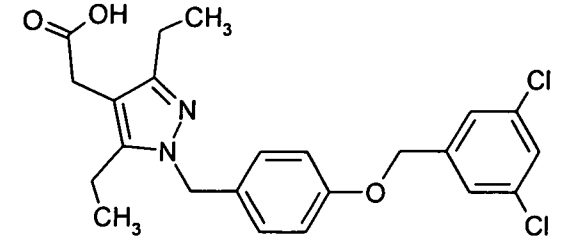
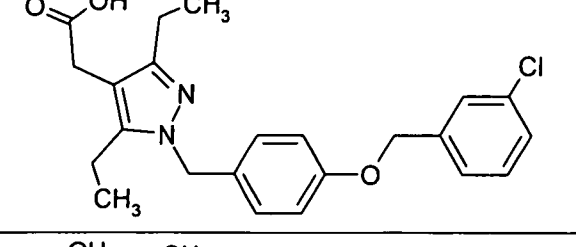
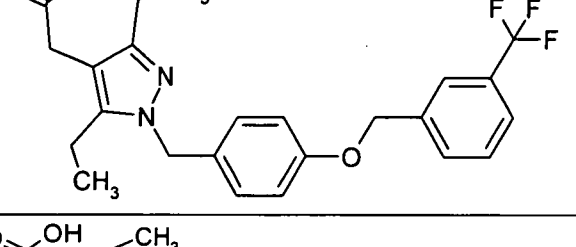
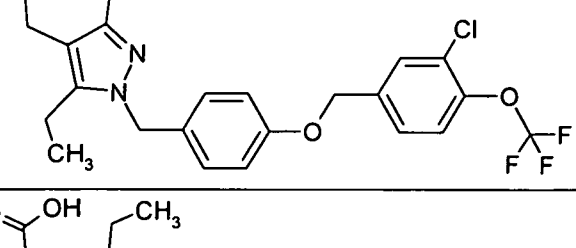
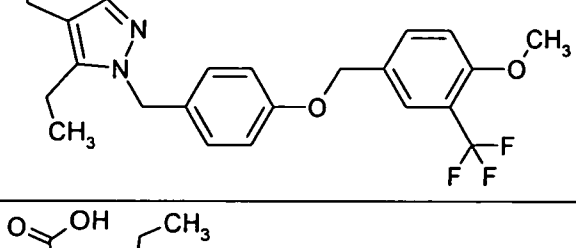
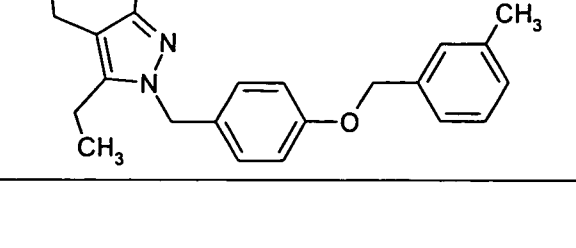
滯留時間HPLC： 8.80 min(方法E)

下列實例係根據實例13.1所述之方法在烷基化步驟中使用相應溴苄基-或氯苄基-衍生物代替中間體13.1.3進行製備。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
13.2		419 (M+H) ⁺	8.35 min 方法E
13.3		399/401 (Cl) (M+H) ⁺	8.30 min 方法E
13.4		351 (M+H) ⁺	6.89 min 方法E
13.5		453	1.16 min 方法J
13.6		449	1.50 min 方法M

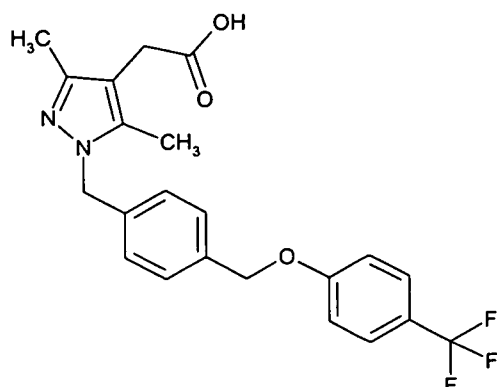
合成實例 13.7-13.13.

下列實例係根據實例 13.1 所述之方法使用 (3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯代替 (3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯進行製備。在烷基化步驟中，使用相應溴苄基-或氯苄基-衍生物代替中間體 13.1.3。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
13.7		481	1.24 min 方法J
13.8		447	1.25 min 方法J
13.9		413	1.15 min 方法J
13.10		447	1.80 min 方法M
13.11		497	1.99 min 方法M
13.12		477	1.16 min 方法J
13.13		393	1.70 min 方法M

實例 14.1

{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



中間體 14.1.1

4-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-苯甲酸甲基酯

在 50°C 下將 4-(溴甲基)苯甲酸甲基酯 (0.31 g, 1.4 mmol)、4-羥基-三氟甲苯 (0.20 g, 1.2 mmol) 及 K_2CO_3 (0.26 g, 1.9 mmol) 於二甲基甲醯胺 (3 mL) 中之混合物攪拌 3 h。將反應混合物倒入水中並用乙醚萃取兩次。收集有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，在減壓下濃縮。

產量： 430 mg (含有殘餘的二甲基甲醯胺)

ESI 質譜： $[M+H]^+ = 311$

滯留時間 HPLC： 2.18 min (方法 H)

中間體 14.1.2

[4-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-苄基]-甲醇

[4-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-苄基]-甲醇係根據中間體 13.1.2 之製備使用中間體 14.1.1 代替中間體 13.1.1 進行製備。

產量： 340 mg
ESI質譜： $[M+H]^+=283$
滯留時間HPLC： 10.2 min(方法E)

中間體 14.1.3

4-(4-氯甲基-苄氧基)-三氟甲基苯

向 [4-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-苄基]-甲醇(中間體 14.1.2, 0.34 g, 1.2 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.34 mL, 2.4 mmol)及甲磺醯氯(0.19 mL, 2.4 mmol)。在氮氣氛下在室溫下將反應混合物攪拌 36 h。用水洗滌反應混合物，經MgSO₄乾燥有機層並在減壓下蒸發掉溶劑。

產量： 188 mg
ESI質譜： $[M+H]^+=300/2$ (Cl)
滯留時間HPLC： 12.0 min(方法E)

實例 14.1

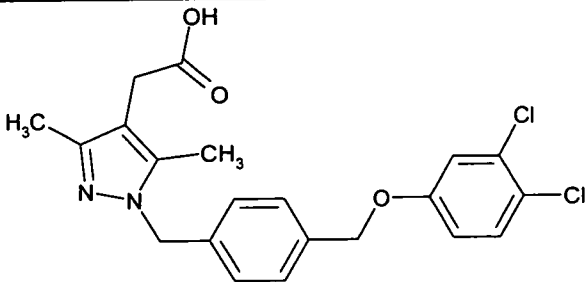
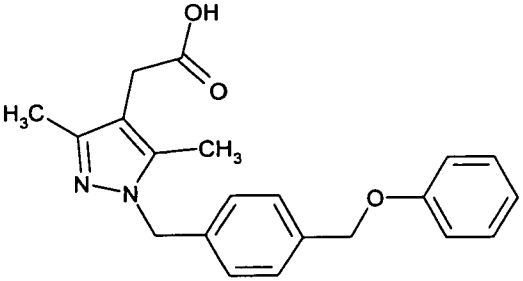
{3,5-二甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸

實例 14.1係根據實例 13.1之程序在烷基化反應中使用中間體 14.1.3代替中間體 13.1.3進行製備。

產量： 22 mg
ESI質譜： $[M+H]^+=419$
滯留時間HPLC： 8.07 min(方法E)

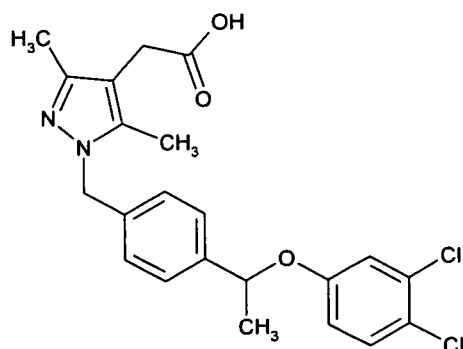
下列實例係根據實例 14.1所述之方法在烷基化步驟中使用相應溴苄基-或氯苄基-衍生物代替中間體 14.1.3進行製

備。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
14.2		419/421/423 (Cl ₂) (M+H) ⁺	8.22 min 方法E
14.3		351 (M+H) ⁺	6.72 min 方法E

實例 14.4

(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



中間體 14.4.1

4-(1-溴-乙基)-苯甲酸甲基酯

將 4-(1-溴-乙基)-苯甲酸 (2.70 g, 11.8 mmol) 於 乙醚 (20 mL) 及 甲醇 (5 mL) 中之溶液冷卻至 0°C 並用 三甲基甲矽烷基重氮甲烷 (2 M 存於 乙醚 中, 11.8 mL) 處理。在 1 h 後在 0°C 下, 在減壓下去除溶劑, 將殘餘物重新溶於 乙酸乙酯 (20

mL)中並用 NaHCO_3 水溶液洗滌。收集有機層，經 MgSO_4 乾燥並在減壓下蒸發。

產量： 3.0 g

ESI質譜： $[\text{M}+\text{H}]^+=243/245$ (Br)

滯留時間HPLC： 2.80 min(方法F)

中間體 14.4.2

4-[1-(3,4-二氯-苯氧基)-乙基]-苯甲酸甲基酯

在室溫下將4-(1-溴-乙基)-苯甲酸甲基酯(中間體 14.4.1, 0.5 g, 2.05 mmol)、3,4-二氯苯酚(0.34 g, 2.1 mmol)及 Cs_2CO_3 (0.34 g, 1.0 mmol)於二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物攪拌12 h並在 50°C 下再攪拌6 h。將反應混合物倒入水中並用乙醚萃取兩次。分離出有機層，經 MgSO_4 乾燥在減壓下蒸發。

產量： 480 mg

ESI質譜： $[\text{M}+\text{H}]^+=325/327/329$ (Cl_2)

滯留時間HPLC： 3.04 min(方法G)

中間體 14.4.3

{4-[1-(3,4-二氯-苯氧基)-乙基]-苯基}-甲醇

中間體 14.4.3係根據實例 13.1.2之程序使用中間體 14.4.2進行製備。

產量： 430 mg

ESI質譜： $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+=279/281/283$ (Cl_2)

滯留時間HPLC： 1.99 min(方法G)

中間體 14.4.4

4-[1-(4-溴甲基-苯基)-乙氧基]-1,2-二氯-苯

中間體 14.4.4 係根據實例 13.1.3 之程序使用中間體 14.4.3 進行製備。

產量： 500 mg

ESI 質譜： $[M+H]^+ = 360/362/364/366$ (Br, Cl₂)

滯留時間 HPLC： 2.10 min(方法 G)

實例 14.4

(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

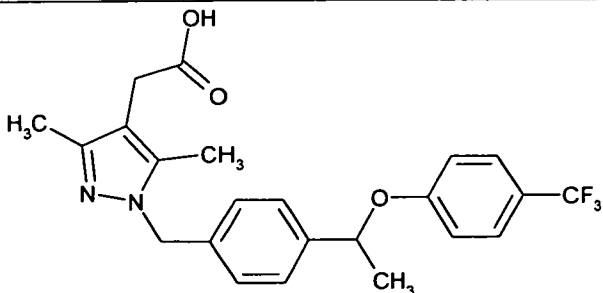
實例 14.4 係根據實例 13.1 之程序在烷基化反應中使用中間體 14.4.4 代替 13.1.3 進行製備。經由製備型反相 HPLC(梯度為乙腈之水溶液+0.1%三氟乙酸)實施純化。

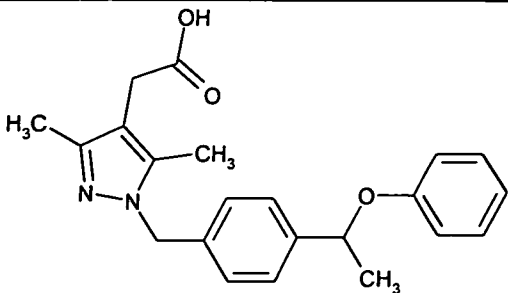
產量： 7 mg

ESI 質譜： $[M+H]^+ = 433/435/437$ (Cl₂)

滯留時間 HPLC： 8.72 min(方法 E)

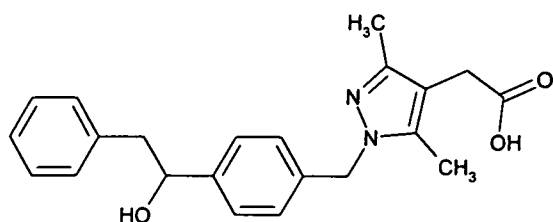
下列實例係根據實例 14.4 所述之方法在烷基化反應中使用相應溴甲基-苯基衍生物代替中間體 14.4.4 進行製備。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	R _t (HPLC) (方法)
14.5		433 (M+H) ⁺	8.32 min 方法 E

實例	結構	m/z (ESI-MS)	R _t (HPLC) (方法)
14.6		365 (M+H) ⁺	7.00 min 方法E

實例 15.1

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



中間體 15.1.1

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

使 (3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸甲基酯 (1 g, 6.0 mmol)、4-(溴甲基)-苯甲醛 (1.18 g, 6.0 mmol) 及 K₂CO₃ (1.73 g, 12.5 mmol) 在 5 ml 乙腈中回流 12 h。冷卻後，過濾混合物，在減壓下去除溶劑。藉由 MPLC (矽膠，CH₂Cl₂/甲醇為 99:1) 來純化殘餘物。

產量： 1.6 g

ESI 質譜： [M+H]⁺=287

中間體 15.1.2

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

將[1-(4-甲醯基-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯(中間體15.1.1, 500 mg, 1.8 mmol)溶於5 ml四氫呋喃中, 冷卻至-78°C, 並向該溶液中添加苄基氯化鎂(1.92 ml, 2 M溶液存於四氫呋喃中)。在30 min後在此溫度下, 在12 h內將混合物升溫至室溫, 並向該溶液中添加冰及4 N HCl水溶液。在用乙酸乙酯稀釋後, 分離出有機層並用乙酸乙酯萃取水層兩次。合併的有機層經MgSO₄乾燥並在減壓下去除溶劑。藉由MPLC(矽膠, CH₂Cl₂/甲醇為98:2)來純化殘餘物。

產量: 0.21 g

ESI質譜: [M+H]⁺=379

實例15.1

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

將{1-[4-(1-羥基-2-苯基-乙基)-苄基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}-乙酸甲基酯(中間體15.1.2, 110 mg, 0.29 mmol)溶於3 ml二噁烷中並添加NaOH溶液(0.58 ml, 1 M)。在60°C下攪拌2.5 h並用水稀釋後, 添加HCl水溶液(0.61 ml, 1 M)。用乙酸乙酯萃取混合物, 並用MgSO₄乾燥有機層並在減壓下蒸發。將殘餘物凍乾。

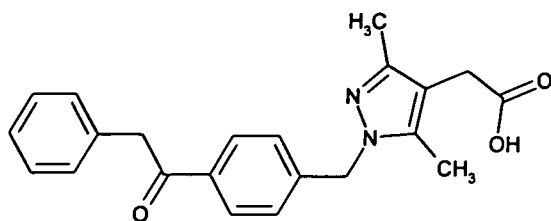
產量: 76 mg

ESI質譜: [M+H]⁺=365

滯留時間HPLC: 1.23 min(方法D)。

實例15.2

[3,5-二甲基-1-(4-苯基乙醯基-苄基)-1H-吡唑-4-基]-乙酸



氧化：將{1-[4-(1-羥基-2-苯基-乙基)-苄基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}-乙酸甲基酯(中間體15.1.2, 100 mg, 0.26 mmol)溶於4 ml二氯甲烷中，冷卻至0°C並向該溶液中添加戴斯-馬丁(Dess-Martin)過碘烷(135 mg, 0.32 mmol)。在升溫至室溫後，將混合物攪拌3 h。在減壓下蒸發掉溶劑。

皂化：將酯中間體(70 mg, 0.19 mmol)溶於2 ml二噁烷及NaOH水溶液(0.37 ml, 1 M)中。在60°C下攪拌2.5 h並用水稀釋後，添加HCl水溶液(0.39 ml, 1 M)。用乙酸乙酯萃取混合物，並用MgSO₄乾燥有機層並在減壓下蒸發。藉由製備型反相HPLC(梯度為甲醇之水溶液+0.1% NH₃)來純化殘餘物。

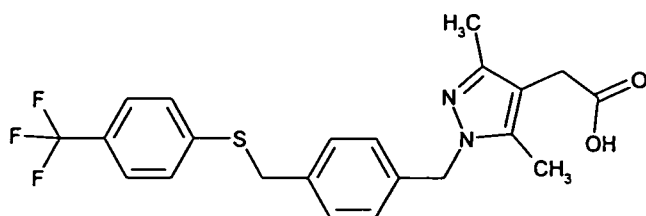
產量：13 mg

ESI質譜： $[M+H]^+=363$

滯留時間HPLC：1.28 min(方法D)。

實例 16.1

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



中間體 16.1.1

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

使 (3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸甲基酯 (3 g, 18 mmol)、4-(氯甲基)苄基醇 (3.59 g, 18 mmol) 及 K_2CO_3 (5.18 g, 37 mmol) 在 10 ml 乙腈中回流 3 h。冷卻後，過濾混合物，並在減壓下去除溶劑。藉由 MPLC (矽膠， CH_2Cl_2 /甲醇為 9:1) 來純化殘餘物。

產量：4.8 g

ESI 質譜：[M+H]⁺=289

中間體 16.1.2

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

將 [1-(4-羥基甲基-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯 (中間體 16.1.1, 4.8 g, 16.7 mmol) 溶於 60 ml 二氯甲烷中。添加三乙胺 (3.5 ml, 25 mmol)，隨後逐滴添加甲磺醯氯 (1.29 ml, 16.7 mmol)。在 12 h 後在室溫下，用水、 $KHSO_4$ 水溶液、水、 $NaHCO_3$ 水溶液及水洗滌混合物。有機層經 $MgSO_4$ 乾燥並在減壓下蒸發掉溶劑。

產量：3.7 g 粗製物

中間體 16.1.3

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

將 4-(三氟甲基)硫代苯酚 (0.25 ml, 1.8 mmol) 溶於 5 ml 二甲基甲醯胺中，並向該溶液中添加 K_2CO_3 (337 mg, 2.4

mmol)。在 5 min 內向該混合物中添加 [1-(4-氯甲基-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯(中間體 16.1.2, 1 g, 1.6 mmol)於二甲基甲醯胺中之溶液，並將混合物在室溫下攪拌 1 h。添加乙酸乙酯及水，用 NaOH 水溶液 (1 M) 並用水洗滌混合物。有機層經 MgSO_4 乾燥並在減壓下蒸發掉溶劑。藉由 MPLC(矽膠, CH_2Cl_2 /甲醇為 99:1) 及製備型反相 HPLC(梯度為甲醇之水溶液 + 0.1% NH_3) 來純化殘餘物。

產量： 0.26 g

ESI 質譜： $[\text{M}+\text{H}]^+=449$

實例 16.1

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

將 {3,5-二甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯基硫烷基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸甲基酯(中間體 16.1.3, 80 mg, 0.18 mmol)溶於 2 ml 二噁烷中並添加 NaOH 水溶液 (0.36 ml, 1 M)。在 60°C 下攪拌 2.5 h 並用水稀釋後，添加 HCl 水溶液 (0.37 ml, 1 M)。藉由過濾分離出產物，用水洗滌並在減壓下乾燥。

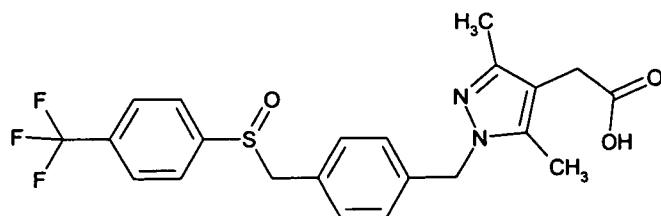
產量： 56 mg

ESI 質譜： $[\text{M}+\text{H}]^+=435$

滯留時間 HPLC： 1.51 min(方法 D)。

實例 16.2

{3,5-二甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯亞磺醯基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸



中間體 16.2.1

{3,5-二甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯亞磺醯基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸甲基酯

將 {3,5-二甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯基硫烷基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸甲基酯 (中間體 16.1.3, 170 mg, 0.38 mmol) 溶於 3 ml 二氯甲烷中並在 5°C 下添加 3-氯過苯甲酸 (79 mg, 0.45 mmol)。在 1 h 後在該溫度下，用二氯甲烷稀釋混合物並用 NaHCO₃ 水溶液洗滌。有機層經 MgSO₄ 乾燥並在減壓下蒸發掉溶劑。

產量：120 mg

ESI 質譜：[M+H]⁺=465

實例 16.2

{3,5-二甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯亞磺醯基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸

將 {3,5-二甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯亞磺醯基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸甲基酯 (中間體 16.2.1, 60 mg, 0.13 mmol) 溶於 2 ml 二噁烷及 1 ml 水中並添加 NaOH 水溶液 (0.26 ml, 1 M)。在 60°C 下攪拌 1 h 並用水稀釋後，添加 HCl 水溶液 (0.39 ml, 1 M)。用乙酸乙酯萃取混合物兩次，有機層經 MgSO₄ 乾燥並在減壓下蒸發。

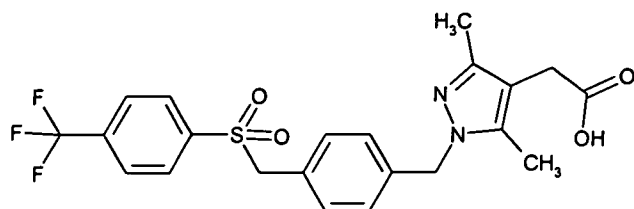
產量：52 mg

ESI質譜： $[M+H]^+=451$

滯留時間HPLC：1.25 min(方法D)。

實例 16.3

{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



氧化：將 {3,5-二甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯亞磺酰基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-基}-乙酸甲基酯(中間體 16.2.1, 60 mg, 0.13 mmol)溶於 3 ml 二氯甲烷中並在 5°C 下添加 3-氯過苯甲酸(26.8 mg, 0.16 mmol)。在 1 h 後在該溫度下，用二氯甲烷稀釋混合物並用 NaHCO₃ 水溶液洗滌。有機層經 MgSO₄ 乾燥並在減壓下蒸發。皂化：將酯中間體(50 mg, 0.1 mmol)溶於 2 ml 二噁烷及 1 ml 水中並添加 NaOH 水溶液(0.37 ml, 1 M)。在 60°C 下攪拌 1 h 並用水稀釋後，添加 HCl 水溶液(0.65 ml, 1 M)。濾出沉澱，用水洗滌並在減壓下乾燥。

產量：35 mg

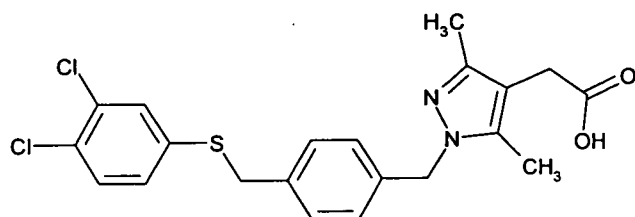
ESI質譜： $[M+H]^+=467$

滯留時間HPLC：1.25 min(方法D)。

下列實例 16.4、16.5、16.6 係根據實例 16.1、16.2、16.3 所述之方法及相應中間體使用 3,4-二氯硫代苯酚作為起始材料進行製備。

實例 16.4

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

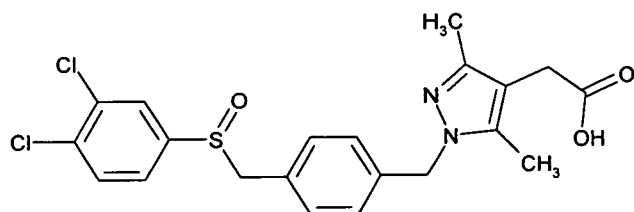


ESI質譜： $[M+H]^+ = 435/437/439$

滯留時間HPLC：1.57 min(方法D)。

實例 16.5

{1-[4-(3,4-二氯-苯亞磺醯基甲基)-苄基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}-乙酸

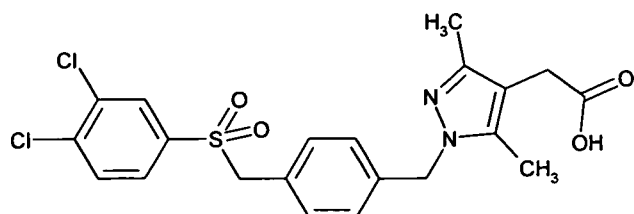


ESI質譜： $[M+H]^+ = 451/453/455$

滯留時間HPLC：1.30 min(方法D)。

實例 16.6

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



ESI質譜： $[M+H]^+ = 467/469/471$

滯留時間HPLC： 1.31 min(方法D)。

合成實例17.1-17.2.

中間體17.1.1

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

在室溫下向4-側氧基-3-丙醯基-己酸乙基酯(500 mg)(以與WO 2007/141267中4-側氧基-3-丙醯基己酸1,1-二甲基乙基酯類似之方式進行製備)於甲醇(20 ml)中之溶液中添加[1-(4-溴-苯基)-乙基]-肼(0.75 g)。在攪拌過夜後，添加水並將混合物用乙酸乙酯萃取3次。分離出有機層；用水及鹽水溶液洗滌，然後乾燥並濃縮，得到792 mg標題化合物。滯留時間HPLC：1.58 min(方法D)，ESI質譜：(Br)[M]⁺=393/395。

實例17.1.

向中間體17.1.1 (200 mg)於甲苯(2 ml)中之經脫氣攪拌之溶液中添加4-三氟甲基苯甲醯胺(0.15 g)、K₃PO₄ (248 mg)、N,N'-二甲基-環己烷-1,2-二胺(11 mg)、碘化亞銅(15 mg)並將反應加熱至100°C。3天後，將反應冷卻至室溫，添加水並將混合物用乙酸乙酯萃取3次。分離出有機層；用水及鹽水溶液洗滌，然後乾燥並濃縮，得到140 mg標題化合物。HPLC滯留時間：1.54 min(方法D)，ESI質譜：[M+H]⁺=502。皂化：用NaOH水溶液(4 M, 0.5 mL)處理酯中間體於甲醇(5 mL)中之溶液。18 h後，中和反應混合物，在減壓下去除揮發物並經由製備型反相HPLC(梯度為

甲醇之水溶液+0.1% NH_3)來純化剩餘殘餘物。產量：46 mg。

中間體 17.2.1.

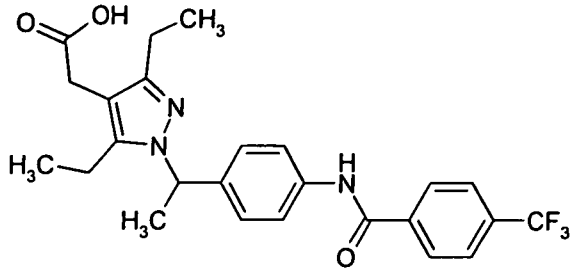
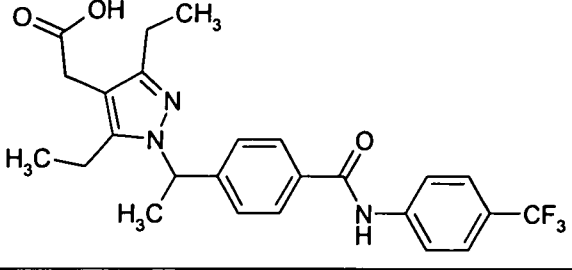
4-[1-(4-乙氧基羰基甲基-3,5-二乙基-吡唑-1-基)-乙基]-
苯甲酸

在微波小瓶中向中間體 17.1.1 (200 mg)於二噁烷(0.35 ml)中之溶液中添加六羰基鉬錯合物(68 mg)、赫爾曼氏觸媒(25 mg)、二異丙基醯胺(175 μl)及水(0.73 ml)。在微波反應器中在 130°C 下將混合物加熱 30 min。在冷卻至室溫後，添加水並過濾懸浮液。濃縮濾液並在反相 HPLC(梯度為乙腈及甲醇之水溶液+0.13% TFA)上實施純化，得到 123 mg 標題化合物。

實例 17.2.

在室溫下向中間體 17.2.1. (123 mg)於 DMF (5 ml)中之經攪拌溶液中添加二異丙基乙基胺(0.15 ml)及 TBTU (0.22 g)。20 min 後，添加對-三氟苯胺(0.061 g)並將反應攪拌過夜。添加水並將混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。分離出有機層；用水及鹽水溶液洗滌，然後乾燥並濃縮。在正相 MPLC(梯度為 EtOAc 之環己烷溶液)上純化殘餘物，得到 145 mg 標題化合物。HPLC 滯留時間：1.58 min(方法 D)，ESI 質譜： $[\text{M}+\text{H}]^+=502$ 。皂化：用 NaOH 水溶液(4 M, 0.6 mL)處理酯中間體於甲醇(5 mL)中之溶液。18 h 後，中和反應混合物，在減壓下去除揮發物並經由製備型反相 HPLC(梯度為甲醇之水溶液+0.1% NH_3)來純化剩餘殘餘

物。產量：46 mg。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	R _t (HPLC) (方法)
17.1		474	1.09 min 方法J
17.2		474	1.16 min 方法J

合成實例 18.1.

中間體 18.1.1

5-溴-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-吡啶

在室溫下向(5-溴-吡啶-2-基)-甲醇(500 mg)於DMF (2 ml)中之經攪拌溶液中添加第三丁基-氯-二甲基-矽烷(0.48 g)及咪唑(0.36 g)。在攪拌過夜後，添加乙酸乙酯，隨後添加水並將混合物用乙酸乙酯萃取3次。分離出有機層；用水及鹽水溶液洗滌，然後乾燥並濃縮，得到800 mg標題化合物。ESI質譜： $[M]^+=302$ 。

中間體 18.1.2

N-[6-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氯-苯甲醯胺

向中間體 18.1.1 (2 g)於甲苯(5 ml)中之經脫氣攪拌之溶液中添加3,4-二氯-苯甲醯胺(1.51 g)、N,N'-二甲基-環己

烷-1,2-二胺(141 mg)、 K_3PO_4 (3.2g)及碘化亞銅(189 mg)並將反應加熱至100°C過夜。使反應冷卻至室溫並添加水。將其用乙酸乙酯萃取3次並分離出有機層；用水及鹽水溶液洗滌，然後乾燥並濃縮。在正相MPLC(梯度為乙酸乙酯之環己烷溶液)上純化殘餘物，得到1.34 g標題化合物。HPLC滯留時間：1.64 min(方法K)，ESI質譜： $[M]^+=411$ 。

中間體 18.1.3

3,4-二氯-N-(6-羥基甲基-吡啶-3-基)-苯甲醯胺

在室溫下向中間體18.1.2 (0.34 g)於四氫呋喃(5 ml)中之經攪拌溶液中逐滴添加四丁基氟化銨(1.24 ml)。在攪拌過夜後，添加水。將其用乙酸乙酯萃取3次並分離出有機層；用水及鹽水溶液洗滌，然後乾燥並濃縮，得到1.17 g標題化合物。HPLC滯留時間：1.34 min(方法K)，ESI質譜： $[M]^+=297$ 。

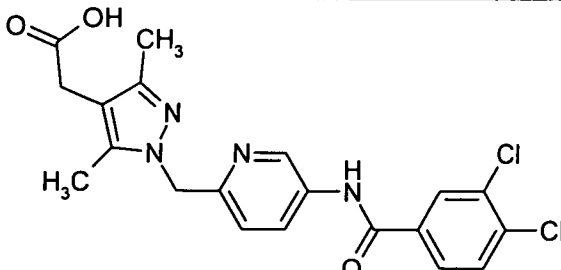
中間體 18.1.4

3,4-二氯-N-(6-氯甲基-吡啶-3-基)-苯甲醯胺

在室溫下向中間體18.1.3 (200 mg)於 CH_3CN (5 ml)中之溶液中添加亞硫醯氯(0.15 ml)及DMF(數滴)並將反應攪拌過夜。小心地添加冰/水並將反應用乙酸乙酯萃取3次。分離出有機層；用水及鹽水溶液洗滌，然後乾燥並濃縮。在正相MPLC(梯度為乙酸乙酯之環己烷溶液)上純化殘餘物，得到209 mg標題化合物。HPLC滯留時間：1.40 min(方法P)，ESI質譜： $[M]^+=315$ 。

實例 18.1

在微波小瓶中向(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸第三丁基酯(150 mg)(根據 WO 2007/141267 進行製備)於 DMF(2 ml)中之溶液中添加中間體 18.1.4 (248 mg)、 K_2CO_3 (148 mg)及一些碘化鈉晶體。在微波反應器中將其在 100°C 下加熱 1 h。使反應冷卻至室溫，添加水並將反應用萃取乙酸乙酯 3 次。分離出有機層；用水及鹽水溶液洗滌，然後乾燥並濃縮。在正相 MPLC(梯度為乙酸乙酯之環己烷溶液)上純化殘餘物，得到 176 mg 固體。HPLC 滯留時間：1.40 min(方法 K)，ESI 質譜： $[M]^+=1.52$ 。水解：用 TFA (0.44 mL)處理酯中間體於 DCM (5 mL)中之溶液。18 h 後，向該反應混合物中添加水並將其用二氯甲烷萃取 3 次。分離出有機層，乾燥並濃縮。用乙醚研磨殘餘物，得到 24 mg 標題化合物。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	R _t (HPLC) (方法)
18.1		433	1.09 min 方法 K

合成實例 19.1-19.4.

中間體 19.1.1

萘-2-基-甲硫醇

向 2-(溴甲基)萘(10 g)於乙醇(40 ml)中之經攪拌溶液中添加硫脲(3.79 g)並將反應加熱至回流。6 h 後，使反應在冰

浴中冷卻，濾出沉澱並用冰冷的乙醇洗滌。然後將其添加至NaOH溶液(25%，30 ml)中並加熱至回流。2 h後，將反應冷卻至室溫並添加水(200 ml)。將混合物用乙醚萃取3次，分離出有機相，乾燥並濃縮，得到5 g標題化合物。

ESI質譜： $[M-H]^{-}=173$ 。

中間體 19.1.2

[1-(4-溴-苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酸甲基酯

向(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酸甲基酯(30.7 g)(根據WO 2007/141267進行製備)於CH₃CN (500 ml)中之溶液中添加K₂CO₃ (43.5 g)及4-溴苄基溴(38.6 g)並將反應加熱至回流。15 h後，將反應冷卻並過濾，然後濃縮濾液。使殘餘物自環己烷重結晶，得到37.3 g標題化合物。

中間體 19.1.3

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

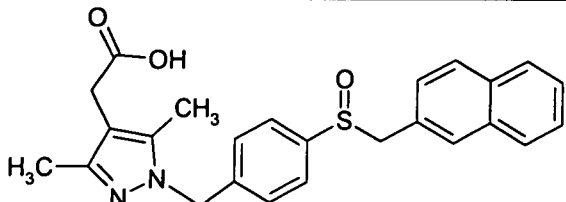
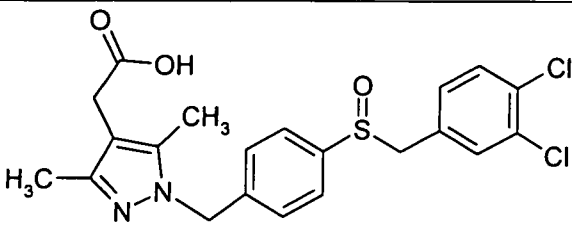
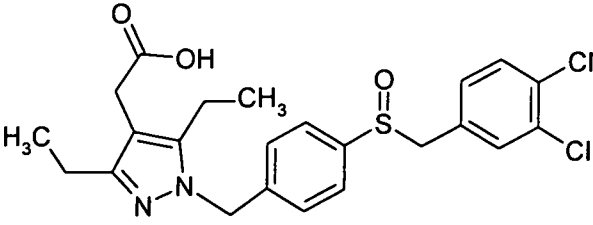
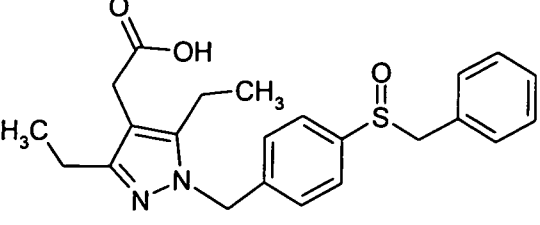
在微波小瓶中向中間體 19.1.2 (5.4 g)於NMP (2 ml)中之溶液中添加中間體 19.1.1(2.8 g)及甲醇鈉(1.7 g)。在微波反應器中將其在220°C下加熱3 h。使反應冷卻至室溫，添加水並用冰乙酸中和反應。濾出沉澱並用丙酮及二異丙基醚洗滌固體。濃縮濾液，得到170 mg標題化合物。HPLC滯留時間：1.52 min(方法D)，ESI質譜： $[M+H]^{+}=417$ 。

實例 19.1

在0°C下向中間體 19.1.3 (170 mg)於二氯甲烷(10 ml)中之經攪拌溶液中添加間-氯過苯甲酸(77 mg)。2 h後，濃縮

反應並藉由 HPLC 來純化殘餘物(方法 Q)。藉此得到 10 mg 標題化合物。

實例 19.2-19.4 係以與實例 19.1 類似之方式進行製備，在實例 19.3 及 19.4 之情形下自相應溴化物並使用 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)-乙酸甲基酯製備所需芳基甲硫醇。

實例	結構	m/z (ESI-MS)	R _t (HPLC) (方法)
19.1		433	0.93 min 方法J
19.2		451	0.93 min 方法J
19.3		479	1.01 min 方法J
19.4		411	0.88 min 方法J

HPLC-方法：

方法 A：

HPLC-MS：Waters ZMD, Alliance 2790/2695 HPLC,
Waters 2996 二極體陣列偵測器

流動相：

A：含有 0.1% 三氟乙酸之水

B：含有 0.1% 三氟乙酸之甲醇

時間(以min計)	%A	%B	流速(以ml/min計)
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

管柱：Waters Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6×50 mm(管柱溫度：恆定在 40°C)。

藉由二極體陣列偵測器在 210-500 nm 波長下檢測。

方法 B：

HPLC-MS: Agilent 1100

流動相：

A：含有 0.032% NH_4OH 之水

B：甲醇

時間(以min計)	%A	%B	流速(以ml/min計)
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

管柱：XBridge C18, 3.5 μ m, 4.6×50 mm(管柱溫度：恆定在 40°C)。

藉由二極體陣列偵測器在 210-500 nm 波長下檢測。

方法 C：

HPLC-MS-1及HPLC-MS-2：

Waters ZQ MS, Alliance 2690/2695 HPLC, Waters 996/2996二極體陣列偵測器

流動相：

A：含有0.10% NH₃之水

B：甲醇

時間(以min計)	%A	%B	流速(以ml/min計)
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

管柱：Waters XBridge™ C18 3.5 μm, 4.6×20 mm ISTM

(管柱溫度：恆定在40℃)。

藉由二極體陣列偵測器在210-400 nm波長下檢測。

方法D

HPLC-MS-1及HPLC-MS-2：

Waters ZQ MS, Alliance 2690/2695 HPLC, Waters 996/2996二極體陣列偵測器

流動相：

A：含有0.10%三氟乙酸之水

B：甲醇

時間(以min計)	%A	%B	流速(以ml/min計)
0.00	95	5	4.00
0.20	95	5	4.00
1.60	0	100	4.00
2.10	0	100	4.00

管柱：Waters XBridge™ C18 3.5 μ m, 4.6×20 mm ISTM
(管柱溫度：恆定在40℃)。

藉由二極體陣列偵測器在210-400 nm波長下檢測。

方法E

儀器：LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD，
MSQ單四極

管柱：Synergi Hydro RP80A, 4 μ m, 4.6×100 mm

流動相：A=90% H₂O+10% H₃CCN+NH₄COOH 10 mM
B=90% H₃CCN+10% H₂O+NH₄COOH 10 mM

流速：1200 μ L/min

梯度：A (100%) 1.5 min。然後在10 min內至B
(100%)，保持3 min。

檢測：UV, 254 nm

檢測：Finnigan MSQ，四極

離子源：APCI

掃描範圍：110-900

方法F

儀器：LC/MS Waters. Hplc Alliance 2695 DAD，ZQ
四極

管柱：Gemini C18, 3 μ m, 4.6×50 mm

流動相：A=90% H₂O+0.1% F₃CCO₂H+10% H₃CCN
B=H₃CCN

流速：1300 μ L/min

梯度：A/B(70:30)，然後在3.50分鐘內至A/B (10:90)，

保持 1 分鐘

檢測：UV, 254 nm

檢測：Waters ZQ，四極

離子源：ESI

掃描範圍：120-900

方法 G

儀器：LC/MS Waters. Hplc Alliance 2695 DAD，ZQ
四極

管柱：Gemini C18, 3 μ m, 4.6 $\times$ 50 mm

流動相：A=90% H₂O+0.1% F₃CCO₂H+10% H₃CCN
B= H₃CCN

流速：1300 μ L/min

梯度：A/B(50:50)，然後在 3.50 分鐘內至 A/B (10:90)，
保持 1 分鐘

檢測：UV, 254 nm

檢測：Waters ZQ，四極

離子源：ESI

掃描範圍：120-900

方法 H

儀器：LC/MS Waters Acquity SQD UPLC 系統

管柱：BEH C18, 1.7 μ m, 2.1 $\times$ 50 mm

流動相：A=90% H₂O+0.1% F₃CCO₂H+10% H₃CCN
B=H₃CCN

流速：480 μ L/min

梯度： A/B(70:30)，然後在1.2分鐘內至A/B (10:90)，
保持0.46分鐘

檢測： UV, 254 nm

檢測： Waters SQD，四極

離子源：ESI

掃描範圍：120-900

HPLC方法J

HPLC-MS： Waters LCTclassic MS, Agilent HP1200,
Waters 2996二極體陣列偵測器

管柱： Supelco Ascentis Express C18_2.1×30 mm,
2.7 μm(管柱溫度：恆定在60℃)

流動相： A：含有0.08%三氟乙酸之乙腈
B：含有0.1%三氟乙酸之水

時間(以min計)	%A	%B	流速(以ml/min計)
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

藉由二極體陣列偵測器在210-500 nm波長下檢測。

HPLC方法K

HPLC-MS： Waters 2695 HPLC, ZQ MS，2996二極體陣列
偵測器，2695自動進樣器

管柱： Waters XBridge C18, 4.6×30 mm, 3.5 μm (管
柱溫度：恆定在60℃)

流動相： A：含有 0.1% NH_3 之水
B：含有 0.1% NH_3 之甲醇

時間(以min計)	%A	%B	流速(以ml/min計)
0.00	95	5	4.0
0.20	95	5	4.0
1.50	0	100	4.0
1.75	0	100	4.0

藉由二極體陣列偵測器在 210-400 nm 波長下檢測。

HPLC 方法 L

HPLC-MS： Agilent 1200 HPLC，6140 四極 MS，1200 二極體陣列偵測器

管柱： Waters XBridge C18, 3.0×30 mm, 2.5 μm (管柱溫度：恆定在 40°C)

流動相： A：含有 0.2% NH_3 之水
B：含有 3% 水之甲醇

時間(以min計)	%A	%B	流速(以ml/min計)
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

藉由二極體陣列偵測器在 210-500 nm 波長下檢測。

HPLC 方法 M

HPLC： Acquity UPLC/MS Waters, Waters PDA(總掃描)，Waters ELSD, Waters SQD

管柱： Acquity UPLC BEH C18, 1.7 μm , 2.1×50 mm

離子源：ESI

流動相：A=(NH₄COOH 5 mM)+10% CH₃CN

B=CH₃CN+10%水

流速：700 µL/min

梯度：在 2.4 min 內自 A/B (100/0%) 至 A/B (0/100%)，
然後 A/B (0/100%) 0.3 min

HPLC 方法 N

HPLC：Waters Acquity, MS: SQD

管柱：XBridge BEH C18, 2.1×30 mm, 1.7 µm(管柱
溫度：恆定在 60°C)

流動相：A：含有 0.13% 三氟乙酸之水
B：含有 0.08% TFA 之甲醇

時間(以min計)	%A	%B	流速(以ml/min計)
0.00	99	1	1.3
0.05	99	1	1.3
0.35	0	100	1.3
0.50	0	100	1.3

HPLC 方法 P

HPLC：Waters Alliance, MS: ZQ

管柱：Waters XBridge C18, 4.6×30 mm, 3.5 µm (管
柱溫度：恆定在 60°C)

流動相：A：含有 0.1% 三氟乙酸之水
B：含有 0.1% 三氟乙酸之甲醇

時間(以min計)	%A	%B	流速(以ml/min計)
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

HPLC方法Q

製備型 HPLC-MS Gilson

管柱： Septech 100 g

流動相： A：含有 0.13% 三氟乙酸之水

B：甲醇

時間(以min計)	%A	%B	流速(以ml/min計)
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

生物學分析

使用下列生物學測試方法對本發明式(I)化合物進行測試，在整個系統中測定其自 CRTH2 受體取代 PGD₂ 之能力，及其拮抗 PGD₂ 在 CRTH2 受體處之功能效果之能力。

CRTH2 受體成員之製備及放射性配體結合分析

使用自經人類 CRTH2 受體 (CHO-K1-hCRTH2 細胞，Perkin Elmer，目錄編號 ES-561-C) 轉染之中國倉鼠卵巢細胞 (CHO-K1 細胞) 製得之膜來測定 CRTH2 拮抗劑之結合性。為產生細胞膜，將 CHO-K1-hCRTH2 細胞在含補充有

400 $\mu\text{g/ml}$ G418之CHO SFMII培養基中之懸浮液中培養。藉由在室溫下以300 g離心10 min來收穫細胞。將細胞沉澱物重新懸浮於包括蛋白酶抑制劑混合物(Complete, Roche)之磷酸鹽緩衝液(PBS)中，並調整至 10^7 個細胞/ml之濃度。藉由氮分解法來破壞CHO-K1-hCRTH2細胞，獲得膜製劑。藉由離心(在 4°C 下500 g，30 min)去除細胞碎片，並將上清液轉移至新試管中，隨後在 4°C 下以40000 g再次離心1 h，使膜沉澱。將膜懸浮於不含牛血清白蛋白之SPA培育緩衝液(50 mM Tris HCl、10 mM MgCl_2 、150 mM NaCl、1 mM EDTA, pH 7.4)中，藉由通過只使用一次之針頭(Terumo, 23Gx1")均質化，並分成等份儲存在 -80°C 下。

CRTH2受體結合分析係以閃爍接近分析(SPA)格式，利用放射性配體 $[^3\text{H}]\text{-PGD}_2$ (Perkin Elmer, NET616000MC)來進行。藉由使CHO-K1-hCRTH2細胞膜通過只使用一次之針頭(Terumo, 23Gx1")再次均質化，並於SPA培育緩衝液中稀釋至適宜濃度(0.5 -10 μg 蛋白/孔)。在96孔微量滴定板(Perkin Elmer, 目錄編號6005040)中在SPA培育緩衝液中建立SPA分析，其中最終體積為200 μl /孔且最終濃度為50 mM Tris-HCl、10 mM MgCl_2 、150 mM NaCl、1 mM EDTA pH 7.4、0.1%牛血清白蛋白。SPA分析混合物含有60 μl 膜懸浮液、80 μl 經麥胚凝集素塗佈之PVT珠粒(GE Healthcare, RPNQ-0001, 0.3 mg/孔)、於SPA緩衝液中稀釋之40 μl $[^3\text{H}]\text{-PGD}_2$ (最終濃度為1 nM (50 000 dpm))及20 μl 測試化合物(溶於二甲亞碸中)。在室溫下將SPA分析混合

物培育 3 h。利用閃爍計數器(Micro Beta Trilux, Wallac)來測定結合放射性。

在不存在(總結合性, B_o)及存在(非特異性結合性, NSB)未經標記之 PGD_2 ($1\ \mu M$, Cayman Chemical, 目錄編號 12010)或參考 CRTH2 拮抗劑 ($10\ \mu M$ CAY10471, Cayman Chemical, 目錄編號 10006735)時測定 $[^3H]$ - PGD_2 對 CHO-K1-hCRTH2 細胞膜之結合性。

由總結合性 (B_o) 或在測試化合物 (B) 之指定化合物濃度存在下之結合性減去非特異性結合性 (NSB) 之計算法測定測試化合物之親和性。將 NSB 值設定為 100% 抑制。將 B_o -NSB 值設定為 0% 抑制。

% 抑制值係在所指定化合物濃度下 (例如在 $1\ \mu M$ 下) 獲得, 測試化合物之 % 抑制係藉由公式 $100 - ((B - NSB) * 100 / (B_o - NSB))$ 來計算。藉由變方分析發現, % 抑制值高於 100%。

藉由使用基於質量作用定律之程式「easy sys」對以 0.1 nM 至 30 000 nM 劑量範圍內之若干化合物濃度獲得之實驗數據實施迭代擬合來計算解離常數 K_i (Schittkowski, Num Math 68, 129-142 (1994))。

CRTH2 CAMP 功能性分析方案

該分析係在 CHO-K1-hCRTH2 細胞中實施。藉由用 $10\ \mu M$ 福司柯林 (Forskolin) (一種腺苷酸環化酶活化劑) 刺激細胞來產生細胞內 cAMP。添加 PGD_2 以活化 CRTH2 受體, 從而導致福司柯林誘導之 cAMP 生成衰減。在 CHO-K1-hCRTH2 細胞中對測試化合物抑制福司柯林誘導之 cAMP 生成之

PGD2調介之衰減的能力進行測試。在轉瓶中在補充有400 $\mu\text{g/ml}$ G418之CHO SFMII培養基中培養CHO-K1-hCRTH2細胞。藉由在室溫下以300 g離心10 min收穫細胞。將細胞沉澱物洗滌並懸浮於PBS中。將細胞調節至 4×10^6 個細胞/ ml 之最終濃度。

將測試化合物稀釋於二甲亞碟中並在一些化合物濃度下在介於0.1 nM至3 000 nM間之劑量範圍內進行測試。

藉由AlphaScreen cAMP分析(Perkin Elmer, 目錄編號6760625M)在384孔光學板(PerkinElmer, 目錄編號6007290)中測定cAMP含量, 其中總分析體積為50 μl 。在37°C下將10 μl 細胞(40,000個細胞/孔)培育30 min, 其中10 μl 刺激混合物含有最終濃度為10 μM 福司柯林、30 nM PGD2、0.5 mM IBMX、5 mM HEPES、1xHBSS緩衝液、0.1% BSA(調節至pH 7.4)及不同濃度的測試化合物。然後, 添加含有SA供體珠粒、生物素化cAMP、抗-cAMP受體珠粒、0.3% Tween-20、5 mM HEPES、0.1% BSA(調節至pH 7.4)之30 μl 裂解及檢測混合物。在2 h培育時間後, 在AlphaQuest-HTS儀器上讀取AlphaScreen信號。藉由使用Prism軟體來計算 IC_{50} 值。

其他CRTH2功能性分析方案

所測試化合物拮抗PGD2在CRTH2受體處之功能效果之能力亦可藉由業內習知方法來證實, 例如藉由全細胞結合分析、GTP γ S分析、BRET分析、磷酸肌醇累積分析、CRTH2細胞表面表現分析、 Ca^{2+} 流入量分析、ERK磷酸化

分析、細胞遷移分析、嗜酸性粒細胞性質變化分析、Th2細胞脫粒分析或嗜鹼性粒細胞活化分析，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。

表現CRTH2受體之細胞系包括彼等本質上表現CRTH2受體者，例如 AML14.3D10 及 NCI-H292 細胞 (Sawyer 等人，Br J Pharmacol, 2002, 137:1163-72；Chiba 等人，Int Arch Allergy Immunol, 2007, 143 Suppl 1:23-7)；彼等經添加化學品誘導以表現CRTH2受體者，例如經(例如)丁酸處理之 HL-60 或 AML14.3D10 細胞 (Sawyer 等人，Br J Pharmacol, 2002, 137:1163-72) 或經改造以表現重組CRTH2受體之細胞系，例如 L1.2、CHO、HEK-293、K562 或 CEM 細胞 (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)。

最後，在該等分析中可利用血液或組織細胞，例如使用如 Hansel 等人，J Immunol Methods, 1991, 145, 105-110 所述方法分離得到之人類外周血嗜酸性粒細胞、或如 Xue 等人，J Immunol, 2005, 175:6531-6 所述分離及處理得到之人類 Th2 細胞、或如 Monneret 等人，J Pharmacol Exp Ther, 2005, 312:627-34 所述分離及表徵得到之人類嗜鹼性粒細胞。

具體而言，在上述分析中本發明化合物具有結合 CRTH2 受體之活性且藉由 CRTH2 配體來抑制 CRTH2 活化。當在上述分析中進行量測時，本文所用「活性」欲指化合物在 1 μM 下表現 50% 抑制或更高抑制、或 K_i 值 $< 1 \mu\text{M}$ 。此一結果指示化合物作為 CRTH2 受體活性抑制劑之固有活性。所選化合物之拮抗活性顯示於下文表 1 中。

表 1

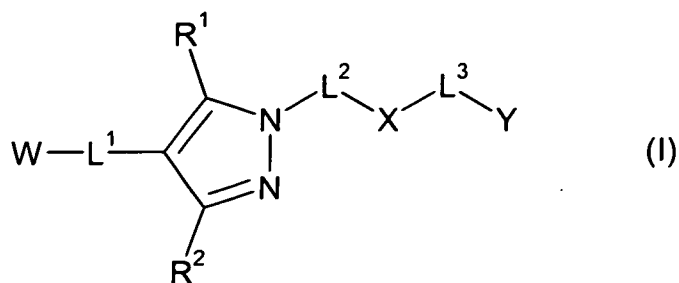
實例	CRTH2 K _i (nM)	實例	CRTH2 K _i (nM)	實例	CRTH2 K _i (nM)
1.1	2.9	1.13	4.0	1.25	3.1
1.2	16.3	1.14	1.1	1.26	36.0
1.3	30.8	1.15	0.2	1.27	9.3
1.4	7.7	1.16	3.9	1.28	12.4
1.5	12.9	1.17	2.5	1.29	2.5
1.6	3.5	1.18	17.9	1.30	14.6
1.7	2.5	1.19	16.2	1.31	18.9
1.8	2.6	1.20	29.3	1.32	32.5
1.9	28.3	1.21	80.2	1.33	29.8
1.10	7.4	1.22	3319	1.34	4.0
1.11	2.7	1.23	5.7	1.35	44.6
1.12	12.9	1.24	553	2.1	0.2

實例	CRTH2 Ki (nM)	實例	CRTH2 Ki (nM)	實例	CRTH2 Ki (nM)
2.2	1.1	2.35	11.6	3.8	28.6
2.3	3.4	2.36	0.7	3.9	0.1
2.4	1.3	2.37	0.4	3.10	5.2
2.5	0.75	2.38	1.0	3.11	3.5
2.6	0.25	2.39	1.6	3.12	0.1
2.7	12.9	2.40	0.2	3.13	4.7
2.8	1.3	2.41	0.2	3.14	8.9
2.9	1.8	2.42	0.1	4.1	16.8
2.10	0.8	2.43	17.4	5.1	43.9
2.11	1.2	2.44	10.2	5.2	33.7
2.12	2.3	2.45	8.9	5.3	30.6
2.13	2.9	2.46	0.6	5.4	230.2
2.14	0.2	2.47	0.1	6.1	437.8
2.15	1.4	2.48	1.8	6.2	311.4
2.16	23.9	2.49	0.6	6.3	261.1
2.17	0.7	2.50	0.1	7.1	406.6
2.18	2.8	2.51	3.5	7.2	161.6
2.19	5.8	2.52	0.5	7.3	13.5
2.20	13.9	2.53	0.2	7.4	2.2
2.21	0.5	2.54	0.1	7.5	0.3
2.22	1.9	2.55	21.6	7.6	1.2
2.23	6.1	2.56	27.8	7.7	3.4
2.24	2.8	2.57	19.3	7.8	0.8
2.25	46.6	2.58	24.6	7.9	2.5
2.26	3.6	2.59	17.4	7.10	5.5
2.27	4.3	2.60	4.2	7.11	0.9
2.28	17.1	3.1	3.8	7.12	4.7
2.29	6.3	3.2	785.7	7.13	1.3
2.30	5.8	3.3	0.3	7.14	1.6
2.31	5.0	3.4	0.5	7.15	0.6
2.32	2.6	3.5	16.8	7.16	3.5
2.33	0.8	3.6	14.9	7.17	1.1
2.34	4.3	3.7	0.6	7.18	2.4

實例	CPTH2 Ki (nM)	實例	CPTH2 Ki (nM)	實例	CPTH2 Ki (nM)
7.19	5.8	9.18	24.9	13.8	15.5
7.20	2.2	9.19	30.5	13.9	39.1
7.21	1.9	9.20	38.0	13.10	19.6
8.1	1664.4	9.21	7.8	13.11	48.8
8.2	124.7	9.22	15.6	13.12	5.0
8.3	3760.8	9.23	4.0	13.13	49.9
8.4	26.1	9.24	49.1	14.1	1532
8.5	427.1	9.25	32.1	14.2	43
8.6	125.5	9.26	39.4	14.3	742
8.7	668.6	9.27	0.5	14.4	29
9.1	1480.3	9.28	10.4	14.5	253
9.2	24.5	10.1	2.6	14.6	428
9.3	8.7	10.2	742	15.1	785
9.4	18.6	10.3	16.1	15.2	552
9.5	13.7	10.4	21.6	16.1	992
9.6	3	10.5	27.8	16.2	324
9.7	7.5	11.1	29.4	16.3	2288
9.8	31	12.1	127.0	16.4	875
9.9	19.4	12.2	56.3	16.5	325
9.11	7.1	12.3	12.3	16.6	853
9.10	39.1	13.1	30	17.1	0.1
9.12	4.8	13.2	1070	17.2	4.3
9.13	0.9	13.3	619	18.1	1.6
9.14	3.1	13.4	325	19.1	43.5
9.15	32	13.5	36.0	19.2	12.0
9.16	6.7	13.6	28.9	19.3	12.2
9.17	34.9	13.7	4.8	19.4	48.8

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之吡唑化合物，



104年3月26日修正本

公告本

其中

W 選自羥基羰基及 $-C(O)-NH-S(O)_2-R^a$ ，其中 R^a 選自 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -鹵代烷基、環丙基、苯基及甲基；

L^1 係亞甲基，其未經取代或帶有1個或2個彼此獨立地選自羥基、鹵素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -鹵代烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -鹵代烷氧基及 C_3-C_8 -環烷基之基團；

L^2 係亞甲基，其未經取代或帶有1個或2個彼此獨立地選自 C_1-C_4 -烷基及 C_3-C_6 -環烷基之基團，或其中兩個結合至 L^2 中同一碳原子之基團可與該碳原子一起形成3-至6員環；

X 係伸苯-1,4-基或伸吡啶-2,5-基，其未經取代或可帶有1個、2個或3個彼此獨立地選自羥基、鹵素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -鹵代烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -鹵代烷氧基及 C_3-C_8 -環烷基之基團；

L^3 選自 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CR^bR^c-CH(OH)-$ 、 $-CR^bR^c-C(O)-$ 、 $-CR^bR^c-O-$ 、 $-CR^bR^c-NR^d-$ 、 $-CR^bR^c-S(O)_m-$

、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{d}}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{d}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{d}}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{d}}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{e}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{d}}-\text{S}(\text{O})_n-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ 及 $-\text{S}(\text{O})_q-\text{NR}^{\text{d}}-$ ，其中 m 、 n 及 p 係 0、1 或 2 且 q 係 1 或 2，且其中

R^{b} 及 R^{c} 彼此獨立地選自 H 、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -環烷基且其中兩個結合至同一碳原子之基團 R^{b} 及 R^{c} 可連同該碳原子一起形成 3-至 8 員環，其中該環可含有 1 個或 2 個選自 O 、 N 及 S 之雜原子作為環成員，且其中該環之環成員可視情況獨立地經羥基、鹵素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -鹵代烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -鹵代烷氧基及 C_3-C_8 -環烷基取代，且其中

R^{d} 及 R^{e} 彼此獨立地為 H 或 C_1-C_6 -烷基；

Y 選自 C_3-C_8 -環烷基、 C_3-C_8 -環烷基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -環烷基- 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、雜環基、雜環基- C_1-C_6 -烷基及雜環基- C_2-C_6 -烯基，其中

上述基團 Y 中之 C_1-C_6 -烷基及 C_2-C_6 -烯基部分未經取代或帶有至少一個選自羥基、鹵素、氰基、硝基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -鹵代烷氧基、 C_1-C_6 -烷基胺基、二- C_1-C_6 -烷基胺基及 C_1-C_6 -烷基磺醯基之取代基，且其中該等取代基中兩個結合至 C_1-C_6 -烷基部分中同一碳原子之取代基可連同該碳原子一

起形成3-至8員環，其中該環可含有1個或2個選自O、N及S之雜原子作為環成員，且

其中上述基團Y中之C₃-C₈-環烷基、苯基、萘基或雜環基部分未經取代或帶有至少一個選自下列之取代基：羥基、鹵素、氰基、硝基、SF₅、-C(O)NR^fR^g、C₁-C₆-烷基、羥基-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基、C₃-C₈-環烷基、C₁-C₆-鹵代烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-鹵代烷氧基、C₃-C₈-環烷氧基、C₁-C₆-烷基胺基、二-C₁-C₆-烷基胺基、C₁-C₆-烷基磺醯基、苯基、苯氧基、5-或6員雜環基及5-或6員雜環基氧基，其中R^f及R^g彼此獨立地選自H、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-鹵代烷基、C₃-C₈-環烷基、C₃-C₈-環烯基及5-或6員雜環基，或R^f及R^g連同其所結合之氮原子一起形成環胺，其可包含另一選自O、N及S之雜原子作為環成員及/或

其中兩個結合至上述基團Y中之C₃-C₈-環烷基或雜環基部分中同一碳原子之基團可連同該碳原子一起形成羰基及/或

其中上述基團Y中之C₃-C₈-環烷基、苯基、萘基或雜環基部分可帶有稠合碳環或雜環部分，其中該稠合碳環或雜環部分未經取代或帶有至少一個選自羥基、鹵素、氰基、硝基、C₁-C₆-烷基、C₃-C₈-環烷基、C₁-C₆-鹵代烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-

鹵代烷氧基、 C_1-C_6 -烷基胺基、二- C_1-C_6 -烷基胺基、 C_1-C_6 -烷基磺醯基、苯基及5-或6員雜芳基之取代基及/或

其中兩個結合至該稠合碳環或雜環部分中同一碳原子之基團可連同該碳原子一起形成羰基；且其中

R^1 及 R^2 彼此獨立地選自 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -環烷基、苯基及萘基，其中

上述基團 R^1 及 R^2 中之 C_1-C_6 -烷基未經取代或帶有至少一個選自羥基、鹵素、氰基、硝基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -鹵代烷氧基、 C_1-C_6 -烷基胺基、二- C_1-C_6 -烷基胺基及 C_1-C_6 -烷基磺醯基之取代基及/或

其中兩個結合至上述基團 R^1 及 R^2 中該 C_1-C_6 -烷基中同一碳原子之基團可連同該碳原子一起形成羰基，且其中

上述基團 R^1 及 R^2 中之 C_3-C_8 -環烷基、苯基及萘基未經取代或帶有至少一個選自羥基、鹵素、氰基、硝基、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -環烷基、 C_1-C_6 -鹵代烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -鹵代烷氧基、 C_1-C_6 -烷基胺基、二- C_1-C_6 -烷基胺基、 C_1-C_6 -烷基磺醯基、苯基及5-或6員雜芳基之取代基及/或

其中兩個結合至基團 R^1 及 R^2 之該等 C_3-C_8 -環烷基中同一碳原子之基團可連同該碳原子一起形成羰基；或其醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之式(I)之吡唑化合物，其中W係羥基羰基。

3. 如請求項2之式(I)之吡唑化合物，其中 L^1 係未經取代之亞甲基。
4. 如請求項1至3中任一項之式(I)之吡唑化合物，其中 L^2 係未經取代之亞甲基。
5. 如請求項1至3中任一項之式(I)之吡唑化合物，其中X係伸苯-1,4-基，其未經取代或帶有1個、2個或3個如請求項1中所定義之基團。
6. 如請求項5之式(I)之吡唑化合物，其中X係未經取代之伸苯-1,4-基。
7. 如請求項1至3中任一項之式(I)之吡唑化合物，其中 L^3 選自 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CR}^b\text{R}^c-\text{O}-$ 、 $-\text{CR}^b\text{R}^c-\text{S}(\text{O})_m-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^d-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^d-$ 、 $-\text{NR}^d-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^d-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^e-$ 、 $-\text{NR}^d-\text{S}(\text{O})_n-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ 及 $-\text{S}(\text{O})_q-\text{NR}^d-$ ，其中 m 、 n 、 p 、 q 、 R^b 、 R^c 、 R^d 及 R^e 係如請求項1中所定義。
8. 如請求項7之式(I)之吡唑化合物，其中 L^3 選自 $-\text{CR}^b\text{R}^c-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^d-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^d-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})-\text{NR}^e-$ 、 $-\text{NR}^d-\text{S}(\text{O})_n-$ 及 $-\text{S}(\text{O})_q-\text{NR}^d-$ ，其中 n 、 q 、及 R^b 、 R^c 、 R^d 及 R^e 係如請求項1中所定義。
9. 如請求項8之式(I)之吡唑化合物，其中 L^3 係 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^d-$ ，其中 R^d 係H或 C_1-C_6 -烷基。
10. 如請求項8之式(I)之吡唑化合物，其中 L^3 係 $-\text{NR}^d-\text{C}(\text{O})-$ ，其中 R^d 係H或 C_1-C_6 -烷基。

11. 如請求項8之式(I)之吡唑化合物，其中 L^3 係 $-NR^dC(O)O-$ ，其中 R^d 係H或 C_1-C_6 -烷基。
12. 如請求項8之式(I)之吡唑化合物，其中 L^3 係 $-S(O)_2-NR^d-$ ，其中 R^d 係如請求項1中所定義。
13. 如請求項1至3中任一項之式(I)之吡唑化合物，其中Y選自苯基、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

上述基團Y中之苯基或萘基部分未經取代或帶有至少一個如請求項1中所定義之取代基及/或

其中上述基團Y中之苯基或萘基部分可帶有稠合碳環或雜環部分，其中該稠合碳環或雜環部分未經取代或帶有至少一個選自羥基、鹵素、氰基、硝基、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -環烷基、 C_1-C_6 -鹵代烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -鹵代烷氧基、 C_1-C_6 -烷基胺基、二- C_1-C_6 -烷基胺基、 C_1-C_6 -烷基磺醯基、苯基及5-或6員雜芳基之取代基及/或

其中兩個結合至該稠合碳環或雜環部分中同一碳原子之基團可連同該碳原子一起形成羰基。

14. 如請求項13之式(I)之吡唑化合物，其中Y選自苯基、苄基、苄乙基、苄烯基、萘基、萘基甲基、萘基乙基、萘基烯基，其中

上述基團Y中之苯基及萘基部分未經取代或帶有至少一個如請求項1中所定義之取代基。

15. 如請求項14之式(I)之吡唑化合物，其中Y選自苯基及萘

基，其中上述基團Y中之苯基及萘基部分未經取代或帶有至少一個如請求項1中所定義之取代基。

16. 如請求項1至3中任一項之式(I)之吡唑化合物，其中 R^1 及 R^2 彼此獨立地選自 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_8 -環烷基、苯基及萘基。
17. 如請求項16之式(I)之吡唑化合物，其中 R^1 及 R^2 彼此獨立地選自 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基及苯基。
18. 如請求項1至3中任一項之式(I)之吡唑化合物，其中基團 R^1 及 R^2 中之至少一者係 C_1 - C_4 -烷基。
19. 一種如請求項1至18中任一項之式(I)之吡唑化合物之用途，其用作藥劑。
20. 一種如請求項1至18中任一項之式(I)之吡唑化合物之用途，其用於製備用於治療CRTH2-活性相關疾病之藥劑。
21. 一種如請求項1至18中任一項之式(I)之吡唑化合物之用途，其用於製備用於預防及/或治療炎性、傳染性及免疫調節性病症、呼吸或胃腸疾病或病狀、關節炎性疾病及鼻咽、眼睛及皮膚之過敏性疾病的藥劑。
22. 一種醫藥調配物，其含有一或多種如請求項1至18中任一項之式(I)之吡唑化合物。
23. 一種醫藥調配物，其含有一或多種如請求項1至18中任一項之式(I)之吡唑化合物與一或多種選自下列之活性物質之組合：倍他米美類藥物(betamimetics)、抗膽鹼能藥、皮質類固醇、PDE4抑制劑、LTD4拮抗劑、EGFR抑制劑、CCR3拮抗劑、CCR5拮抗劑、CCR9拮抗劑、5-LO抑制劑、組胺-受體拮抗劑、SYK抑制劑及磺胺類藥。