



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110025** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)
C07D 231/12 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 29/00
A61P 37/00

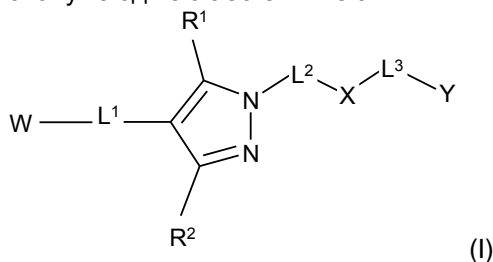
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

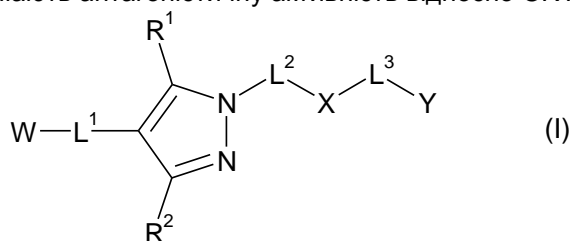
(21) Номер заявки: а 2012 10049	(72) Винахідник(и): Ост Торстен (DE), Андерскевіц Ральф (DE), Хампрехт Дітер Вольфганг (DE), Хьонке Крістоф (DE), Мартірес Домнік (DE), Ріст Вольфганг (DE), Зайтер Петер (DE)
(22) Дата подання заявки: 24.01.2011	(73) Власник(и): БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.11.2015	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10151785.2	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 0138325 (A1), 31.05.2001 US 2010016368 (A1), 21.01.2010
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 27.01.2010	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.12.2012, Бюл.№ 23	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2015, Бюл.№ 21	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2011/050910, 24.01.2011	

(54) ПІРАЗОЛИ ЯК АНТАГОНІСТИ CRTN2**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується піразолів формули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей, які мають активність відносно CRTN2, де значення W, L¹, L², X, L³, Y, R¹ і R² є такими, як визначено в описі й формулі винаходу, застосування зазначених сполук як лікарських засобів і фармацевтичних складів, що містять зазначені сполуки або містять комбінацію зазначених сполук з однією або більше активними речовинами.

**UA 110025 C2**

Даний винахід відноситься до піразолів формули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей, які мають антагоністичну активність відносно CRTH2,



в якій W, L¹, L², L³, Y, R¹ і R² мають одне із значень, наведених в описі, до застосування зазначених сполук як лікарських засобів; до фармацевтичних складів, що містять зазначені сполуки, і до фармацевтичних складів, що містять зазначені сполуки в комбінації з одним або більш активних речовин.

Рівень техніки

Простагландин D2 (PGD2) представляє собою ейкозаноїд, який утворюється в результаті метаболізму арахідонових кислот при стимуляції запальних клітин алергенами, запальними факторами або при ушкодженні тканин. PGD2 в першу чергу вивільняється мастоцитами з клітинами Th2, дендритними клітинами, і його вторинним джерелом є макрофаги. PGD2 є головним метаболітом арахідонової кислоти, який продукують мастоцити при стимуляції алергеном (Lewis et al., J. Immunol. 1982, 129:1627-1631), і його виявили у високій концентрації в дихальних шляхах пацієнтів, які страждають астмою (Murray et al., N Engl J Med, 1986, 315:800-804; Liu et al., Am Rev Respir Dis, 1990, 142 126-132; Zehr et al., Chest, 1989, 95:1059-63; Wenzel et al., J Allergy Clin Immunol, 1991, 87:540-548). Продукування PGD2 підсилюється також у пацієнтів, які страждають системним мастоцитозом (Roberts N. Engl. J. Med. 1980, 303, 1400-1404; Butterfield et al., Int Arch Allergy Immunol, 2008, 147:338-343) алергійним ринітом (Naclerio et al., Am Rev Respir Dis, 1983, 128:597-602; Brown et al., Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1987, 113:179-183; Lebel et al., J Allergy Clin Immunol, 1988, 82:869-877), уртикарною висипкою (Heavy et al., J Allergy Clin Immunol, 1986, 78:458-461), хронічним риносинуситом (Yoshimura et al., Allergol Int, 2008, 57:429-436), хронічним обструктивним захворюванням легень (Csanky et al., Electrophoresis, 2009, 30:1228-1234), і під час анафілаксії (Ono et al., Clin Exp Allergy, 2009, 39:72-80).

Введення PGD2 в дихальні шляхи може викликати реакцію, характерну для астматичної відповіді, включаючи бронхостеноз (Hardy et al., 1984, N Engl J. Med 311:209-213; Sampson et al 1997, Thorax 52: 513-518) і накопичення еозинофілів (Emery et al., 1989, J. Applied Physiol 67: 959-962). Здатність PGD2 ініціювати запальні відповіді підтверджена надекспресуванням PGD2 синтази людини у мишей, яке призводить до підсилення еозинофільного запалення легень і продукування цитокінів Th2 у відповідь на алерген (Fujitani et al, 2002 J. Immunol. 168:443-449).

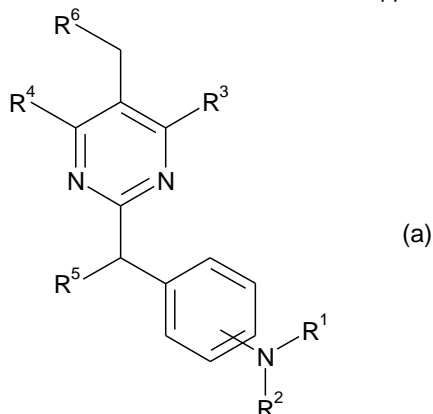
PGD2 є агоністом двох типів що містять 7 трансмембранних спіралей зшитих з білком G рецепторів, рецептора PGD2 DP1 (Boie et al., J Biol Chem, 1995, 270:18910-6) і нещодавно ідентифікованого рецептора CRTH2 (хемотаксичний рецептор-гомолігічна молекула, що експресується в клітинах Th2) (також називаний рецептором DP2) (Nagata et al., J. Immunol., 1999, 162:1278-86).

CRTH2 експресується в клітинах Th2, еозинофілах, базофілах і мастоцитах (Nagata et al., FEBS Lett, 1999, 459: 195-199; Nagata et al., J Immunol, 1999, 162: 1278-1286; Cosmi et al., Eur J Immunol, 2000, 30:2972-2979; Boehme et al., Int Immunol, 2009, 21: 621-32). З використанням агоністів CRTH2, таких як 13,14-дигідро-15-кето-PGD2 (DK-PGD2) і 15R-метил-PGD2, було встановлено, що активація CRTH2 ініціює клітинні процеси, що приводить до рекрутмента і активації запальних клітин (Spik et al., J. Immunol., 2005;174:3703-8; Shiraishi, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2005, 312:954-60; Monneret et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2003, 304:349-355). З використанням селективних антагоністів CRTH2 було встановлено, що можна послабити запальні відповіді й патофізіологічні зміни в експериментальних моделях на тваринах таких захворювань, як астма, алергійний риніт, atopічний дерматит і ХОЗЛ (хронічне обструктивне захворювання легень) (Uller et al., Respir Res. 2007, 8:16; Lukacs et al., 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 et al., Int Immunol, 2009, 21:1-17; Boehme et al., Int Immunol, 2009, 21:81-93; Takeshita et al., Int Immunol, 2004, 16:947-59; Stebbins et al., J Pharmacol Exp Ther. 2009). Крім того, генетична делеція CRTH2 у мишей послаблює запальні відповіді в експериментальних моделях на тваринах алергії (Shiraishi et al., J Immunol. 2008;180:541-549; Oiwa, Clin Exp Allergy, 2008, 38:1357-66; Satoh et al., J Immunol, 2006,177:2621-9). На відміну від

цього, селективний щодо DP1 агоніст BW245C не сприяє запальним відповідям, таким як міграція або активація лімфоцитів Th2, базофілів або еозинофілів (Yoshimura-Uchiyama et al., Clin Exp Allergy, 2004, 34:1283-90; Xue et al., Immunol, 2005, 175:6531-6; Gervais et al., J Allergy Clin Immunol, 2001, 108:982-8). Тому, засоби, які протидіють впливу PGD2 на рецептор CRTH2, повинні бути придатними для лікування патологічних станів дихальних шляхів або шлунково-кишкового тракту, а також запальних захворювань суглобів і алергійних захворювань носоглотки, очей і шкіри.

5

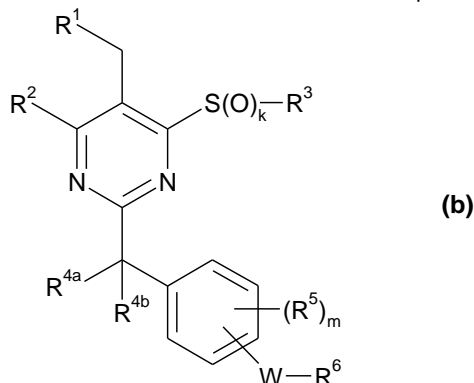
У WO2004/096777 описані похідні піримідину формули (a) і їх солі,



10

в якій R⁶ означає карбоксигрупу, карбоксамід, нітрil або тетразоліл, зазначені похідні мають антагоністичну активність відносно RTH2 і їх можна використовувати для профілактики й лікування захворювань, пов'язаних з активністю CRTH2.

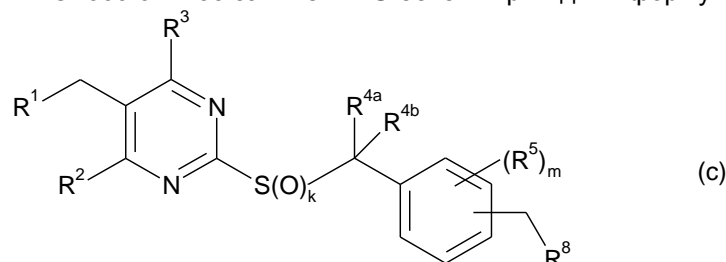
У WO2009/042138 заявлені заміщені алкілтіогрупою піримідини формули (b),



15

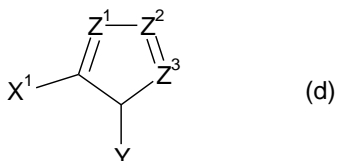
зазначені сполуки мають антагоністичну активність відносно CRTH2.

В WO2009/042139 заявлені 2-S-бензилпіримідини формули (c),



зазначені сполуки мають антагоністичну активність відносно CRTH2.

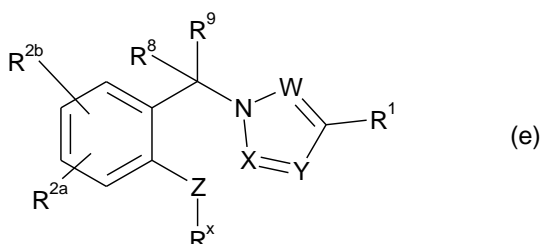
У EP0480659 заявлені сполуки загальної формули (d),



20

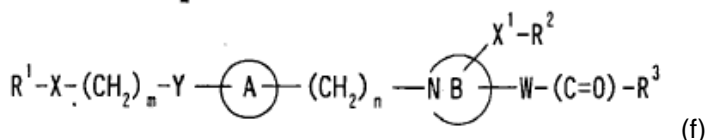
в якій Z², зокрема, може означати карбокси-C₁-C₁₀-алкіл-C= і Y може означати заміщений бензил, зазначені сполуки можуть бути придатними для лікування гіперурикемії.

У WO2005/040128 заявлені сполуки загальної формули (e),



зазначені сполуки можуть бути придатними для лікування патологічних станів, таких як біль, або запальних, імунологічних, порушень кісток, нейродегенеративних або ниркових порушень.

У WO01/38325 заявлені сполуки загальної формули (f),



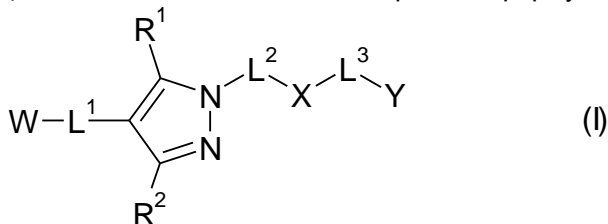
в якій А означає ароматичне кільце і В означає азотовмісне 5-членне гетероциклічне кільце, яке може бути додатково заміщене, зазначені сполуки мають гіпоглікемічну і гіполіпідемічну активність.

Задачею даного винаходу є одержання додаткових сполук, які мають антагоністичну активність відносно CRTN2.

Переважні сполуки, які пропонуються в даному винаході, мають покращену хімічну стабільність, покращені фармакокінетичні характеристики (ФК) і/або покращену активність при дослідженні цілих клітин.

Докладний опис винаходу

Даний винахід відноситься до піразолів формули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей,



в якій

W вибраний з групи, яка включає гідроксикарбоніл, -C(O)-NH-S(O)₂-R^a, тетразол-5-іл, 1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он-3-іл і 1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он-5-іл, де R^a вибраний з групи, яка включає C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, циклопропіл, феніл і толіл;

L¹ означає метилен, етилен, етенілен або ацетилен, де кожний атом вуглецю метилену або етилену є незаміщеним або містить 1 або 2 радикали, незалежно один від іншого вибраних з групи, яка включає гідроксигрупу, галоген, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкоксигрупу, C₁-C₆-галогеналкоксигрупу і C₃-C₈-циклоалкіл, і

де два радикали, пов'язані з одним і тим самим атомом вуглецю метилену або етилену, разом із зазначеним атомом вуглецю можуть утворити 3-8-членне кільце, де зазначене кільце може містити як елементи кільця 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, N і S, і де елементи зазначеного кільця необов'язково можуть бути незалежно заміщені гідроксигрупою, галогеном, C₁-C₆-алкілом, C₁-C₆-галогеналкілом, C₁-C₆-алкоксигрупою, C₁-C₆-галогеналкоксигрупою і C₃-C₈-циклоалкілом, і/або

де два радикали, пов'язані з одним і тим самим атомом вуглецю метилену або етилену, разом із зазначеним атомом вуглецю можуть утворити карбонільну групу;

L² означає метилен або етилен, де кожний атом вуглецю метилену або етилену є незаміщеним або містить 1 або 2 радикали, незалежно один від іншого вибраних з групи, яка включає гідроксигрупу, галоген, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл і C₃-C₈-циклоалкіл, і де два радикали, пов'язані з одним і тим самим атомом вуглецю метилену або етилену, разом із зазначеним атомом вуглецю можуть утворити карбонільну групу, і

де два радикали, пов'язані з одним і тим самим атомом вуглецю метилену або етилену, разом із зазначеним атомом вуглецю можуть утворити 3-8-членне кільце, де зазначене кільце може містити як елементи кільця 1 або 2 гетероатоми, вибраних з O, N і S, і де елементи зазначеного кільця необов'язково можуть бути незалежно заміщені гідроксигрупою, галогеном, C₁-C₆-алкілом, C₁-C₆-галогеналкілом, C₁-C₆-алкоксигрупою, C₁-C₆-галогеналкоксигрупою і C₃-C₈-циклоалкілом;

X означає 6-членний карбоциклічний або гетероциклічний фрагмент, вибраний з групи, яка включає фен-1,4-ілен, піридин-2,5-ілен, піридазин-3,6-ілен, піримідин-2,5-ілен і піразин-2,5-ілен, де зазначені вище фрагменти X є незаміщеними або можуть містити 1, 2 або 3 радикали, незалежно один від іншого вибраних з групи, яка включає гідроксигрупу, галоген, C₁-C₆-алкіл,

5 C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкоксигрупу, C₁-C₆-галогеналкоксигрупу і C₃-C₈-циклоалкіл;

L³ вибраний з групи, яка включає -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^d-C(O)-O-, -NR^d-C(O)-NR^e-, -NR^d-S(O)_n-, -S(O)_p- і -S(O)_q-NR^d-, де m, n і p дорівнюють 0, 1 або 2 і q дорівнює 1 або 2, і де

10 R^b і R^c незалежно один від іншого вибрані з групи, яка включає H, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, і де два радикали R^b і R^c, пов'язані з одним і тим самим атомом вуглецю метилену або етилену, разом із зазначеним атомом вуглецю можуть утворити 3-8-членне кільце, де зазначене кільце може містити як елементи кільця 1 або 2 гетероатоми, вибраних з O, N і S, і де елементи зазначеного кільця необов'язково можуть бути незалежно заміщені гідроксигрупою,

15 галогеном, C₁-C₆-алкілом, C₁-C₆-галогеналкілом, C₁-C₆-алкоксигрупою, C₁-C₆-галогеналкоксигрупою і C₃-C₈-циклоалкілом, і де

R^d і R^e незалежно один від іншого означають H або C₁-C₆-алкіл;

Y вибраний з групи, яка включає H, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, C₃-C₈-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл-C₂-C₆-алкеніл, феніл, феніл-C₁-C₆-алкіл, феніл-C₂-C₆-алкеніл, нафтил, нафтил-C₁-C₆-алкіл, нафтил-C₂-C₆-алкеніл, гетероцикліл, гетероцикліл-C₁-C₆-алкіл і гетероцикліл-C₂-C₆-алкеніл, де

20 C₁-C₆-алкільні і C₂-C₆-алкенільні фрагменти в зазначених вище радикалах Y є незаміщеними або містять щонайменше один замісник, вибраний з групи, яка включає гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, C₁-C₆-алкоксигрупу, C₁-C₆-галогеналкоксигрупу, C₁-C₆-алкіламіногрупу, ді-C₁-C₆-алкіламіногрупу і C₁-C₆-алкілсульфоніл, і де два з зазначених замісників, пов'язані з одним і тим самим атомом вуглецю C₁-C₆-алкільних фрагментів, разом із зазначеним атомом вуглецю можуть утворити 3-8-членне кільце, де зазначене кільце може містити як елементи кільця 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, N і S, і

25 де C₃-C₈-циклоалкільні, фенільні, нафтильні або гетероциклільні фрагменти в зазначених вище радикалах Y є незаміщеними або містять щонайменше один замісник, вибраний з групи, яка включає гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, SF₅, -C(O)NR^fR^g, C₁-C₆-алкіл, гідроксі-C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкоксі-C₁-C₆-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкоксигрупу, C₁-C₆-алкоксі-C₁-C₆-алкоксигрупу, C₁-C₆-галогеналкоксигрупу, C₃-C₈-циклоалкоксигрупу, C₁-C₆-алкіламіногрупу, ді-C₁-C₆-алкіламіногрупу, C₁-C₆-алкілсульфоніл, феніл, феноксигрупу, 5- або 6-членний гетероцикліл і 5- або 6-членну гетероциклілоксигрупу, де R^f і R^g незалежно один від іншого вибрані з групи, яка включає H, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, C₃-C₈-циклоалкеніл і гетероцикліл, або R^f і R^g разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють циклічний амін, який може містити як елемент кільця додатковий гетероатом, вибраний з O, N і S і/або

30 де два радикали, пов'язані з одним і тим самим атомом вуглецю C₃-C₈-циклоалкільних або гетероциклільних фрагментів у зазначених вище радикалах Y, разом із зазначеним атомом вуглецю можуть утворити карбонільну групу, і/або

35 де C₃-C₈-циклоалкільні, фенільні, нафтильні або гетероциклільні фрагменти в зазначених вище радикалах Y можуть містити конденсований карбоциклічний або гетероциклічний фрагмент, де зазначений конденсований карбоциклічний або гетероциклічний фрагмент є незаміщеним або містить щонайменше один замісник, вибраний з групи, яка включає гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкоксигрупу, C₁-C₆-галогеналкоксигрупу, C₁-C₆-алкіламіногрупу, ді-C₁-C₆-алкіламіногрупу, C₁-C₆-алкілсульфоніл, феніл і 5- або 6-членний гетероарил, і/або

40 де два радикали, пов'язані з одним і тим самим атомом вуглецю конденсованого карбоциклічного або гетероциклічного фрагмента, разом із зазначеним атомом вуглецю можуть утворити карбонільну групу; і де

45 R¹ і R² незалежно один від іншого вибрані з групи, яка включає H, галоген, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₁-C₆-алкоксигрупу, C₁-C₆-алкілтіогрупу, -NR^fR^g, C₃-C₈-циклоалкіл, C₃-C₈-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл-C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₈-циклоалкеніл, C₃-C₈-циклоалкеніл-C₁-C₆-алкіл, C₃-C₈-циклоалкеніл-C₂-C₆-алкеніл, феніл, феніл-C₁-C₆-алкіл, феніл-C₂-C₆-алкеніл, нафтил, нафтил-C₁-C₆-алкіл, нафтил-C₂-C₆-алкеніл, гетероцикліл, гетероцикліл-C₁-C₆-алкіл і гетероцикліл-C₂-C₆-алкеніл, де

60 C₁-C₆-алкільні, C₂-C₆-алкенільні й C₂-C₆-алкінільні фрагменти в зазначених вище радикалах R¹ і R² є незаміщеними або містять щонайменше один замісник, вибраний з групи, яка включає

гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, C₁-C₆-алкоксигрупу, C₁-C₆-галогеналкоксигрупу, C₁-C₆-алкіламіногрупу, ді-C₁-C₆-алкіламіногрупу і C₁-C₆-алкілсульфоніл, і/або

де два радикали, пов'язані з одним і тим самим атомом вуглецю зазначених C₁-C₆-алкільних, C₂-C₆-алкенільних і C₂-C₆-алкінільних фрагментів у зазначених вище радикалах R¹ і R², разом із зазначеним атомом вуглецю можуть утворити карбонільну групу, і де

C₃-C₈-циклоалкільні, циклоалкенільні, фенільні, нафтильні і гетероциклільні фрагменти в зазначених вище радикалах R¹ і R² є незаміщеними або містять щонайменше один замісник, вибраний з групи, яка включає гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкоксигрупу, C₁-C₆-галогеналкоксигрупу, C₁-C₆-алкіламіногрупу, ді-C₁-C₆-алкіламіногрупу, C₁-C₆-алкілсульфоніл, феніл і 5- або 6-членний гетероарил, і/або

де два радикали, пов'язані з одним і тим самим атомом вуглецю зазначених C₃-C₈-циклоалкільних, C₃-C₈-циклоалкенільних і гетероциклільних фрагментів у радикалах R¹ і R², разом із зазначеним атомом вуглецю можуть утворити карбонільну групу, і де

R^f і R^g незалежно один від іншого вибрані з групи, яка включає H, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, C₃-C₈-циклоалкеніл і гетероцикліл, або

R^f і R^g разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють циклічний амін, який може містити як елемент кільця додатковий гетероатом, вибраний з O, N і S.

Згідно з винаходом несподівано було встановлено, що сполуки формули (I), які пропонуються в даному винаході, мають значну антагоністичну активність відносно CRTH2. Крім того, згідно з винаходом було встановлено, що зазначені сполуки звичайно мають покращену хімічну стабільність, покращені фармакокінетичні характеристики (ФК) і/або покращену активність при дослідженні цілих клітин.

Таким чином, піразоли формули I, які пропонуються в даному винаході, є придатними для лікування захворювань, пов'язаних з активністю CRTH2.

Відповідно до цього даний винахід також відноситься до застосування піразолів формули (I), які пропонуються в даному винаході, як лікарських засобів.

Крім того даний винахід відноситься до застосування сполук формули (I) для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань, пов'язаних з активністю CRTH2. Точніше, даний винахід відноситься до застосування піразолів формули (I) для приготування лікарського засобу, призначеного для попередження і/або лікування запальних, інфекційних й імунорегуляторних порушень, захворювань або патологічних станів дихальних шляхів або шлунково-кишкового тракту, запальних захворювань суглобів і алергійних захворювань носоглотки, очей і шкіри.

Крім того, даний винахід відноситься до сполук формули (I), призначених для застосування як лікарського засобу для лікування захворювань, пов'язаних з активністю CRTH2. Точніше, даний винахід відноситься до піразолів формули (I), призначених для застосування як лікарського засобу для попередження і/або лікування запальних, інфекційних й імунорегуляторних порушень, захворювань або патологічних станів дихальних шляхів або шлунково-кишкового тракту, запальних захворювань суглобів і алергійних захворювань носоглотки, очей і шкіри.

Крім того, даний винахід відноситься до фармацевтичних складів, які містять один або більш піразолів формули (I), які пропонуються в даному винаході, як єдину активну речовину, або в комбінації з однією або більше активних речовин, вибраних з групи, яка включає бета-міметики, антихолінергетики, кортикостероїди, інгібітори PDE4, антагоністи LTD4, інгібітори EGFR, антагоністи CCR3, антагоністи CCR5, антагоністи CCR9, інгібітори 5-LO, антагоністи гістамінового рецептора, інгібітори SYK і сульфонаміди.

Активність сполук, які пропонуються в даному винаході, в дослідженні зміни форми цілісних клітин еозинофілів можна визначити, наприклад, за методиками, описаними в наступних публікаціях: (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, Kollrosier 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.

Хімічну стабільність сполук, які пропонуються в даному винаході, можна визначити, наприклад, при наступних умовах: (i) інкубація в 0,1 н. розчині HCl при 60 °C протягом 3 днів (стійкість до гідролізу в кислому середовищі); (ii) інкубація в буферному розчині, що має pH 4,0,

при 60 °C протягом 3 днів (стійкість до гідролізу в слабкокислому середовищі); (iii) інкубація в буферному розчині, що має рН 7,4, при 60 °C протягом 3 днів (стійкість до гідролізу в середовищі, яке має фізіологічне значення рН); (iv) інкубація в 0,3 % розчині пероксиду водню при 20 °C протягом 3 днів (стійкість до впливу окиснювальних реагентів); (v) інкубація у воді при обробці УФ-випромінюванням (ультрафіолетове випромінювання) (лямбда = 300-800 нм, Р=250 Вт/м²) протягом 24 год. (стійкість до впливу світла). Кінетику розкладання можна дослідити, наприклад, з використанням аналізу за допомогою ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія).

Фармакокінетичні характеристики (ФК) сполук, які пропонуються в даному винаході, можна визначити з використанням доклінічних досліджень видів тварин, наприклад, мишей, щурів, собак, морських свинок, міні-свиней, макак-крабоїдів, макак-резусів. Фармакокінетичні характеристики сполуки можна описати, наприклад, за допомогою наступних параметрів: середній час утримання, період напіввиведення, об'єм розподілу, ППК (площа під кривою), кліренс, біологічна доступність після перорального введення.

Терміни і визначення

Термінам, спеціально не визначеним в даному винаході, слід надавати значення, які їм надав би спеціаліст в даній галузі техніки з урахуванням опису і контексту. Однак якщо не зазначене інше, то при використанні в описі наведені нижче терміни мають зазначені значення і використовуються зазначені нижче позначення.

У визначених нижче групах, радикалах або фрагментах, перед групою часто зазначена кількість атомів вуглецю. Наприклад, "C₁-C₆-алкіл" означає алкільну групу або алкільний радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю.

Звичайно в групах, що складаються з двох або більшої кількості підгруп, остання названа група є положенням приєднання радикала.

Якщо не зазначене інше, то для всіх формул і груп передбачаються звичайні значення термінів і звичайні валентності стабільних атомів.

Звичайно в обсяг даного винаходу входять всі таутомерні форми й ізомерні форми і суміші, а саме окремі геометричні ізомери або оптичні ізомери, або рацемічні або нерацемічні суміші ізомерів хімічної структури або сполуки, якщо в назві або структурі сполуки не зазначена конкретна стереохімічна конфігурація або ізомерна форма.

Термін "заміщений" при використанні в даному винаході означає, що у зазначеного атома, фрагмента або радикала будь-який один або більше атомів водню заміщені елементом із зазначеної групи радикалів за умови, що не перевищена нормальна валентність зазначеного атома і що заміщення приводить до стабільної сполуки.

Сполуки, розкриті в даному винаході, можуть існувати у вигляді фармацевтично прийнятних солей. В обсяг даного винаходу входять сполуки у вигляді солей, включаючи солі приєднання з кислотами. Придатні солі включають утворені і з органічними, і з неорганічними кислотами. Такі солі приєднання з кислотами звичайно є фармацевтично прийнятними. Однак солі з фармацевтично неприйнятними кислотами можна використовувати для приготування і очищення використовуваної сполуки. Також можна одержати солі приєднання з основами і вони є фармацевтично прийнятними. Більш повне обговорення одержання і вибору солей наведено в публікації *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCH, Zurich, Switzerland, 2002).

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" при використанні в даному винаході означає солі або цвіттеріонні форми сполук, розкритих в даному винаході, які розчиняються або диспергуються у воді або олії і є фармацевтично прийнятними, як це визначено в даному винаході. Солі можна одержати при остаточному виділенні і очищенні сполук або окремо за реакцією відповідної сполуки в формі вільної основи з придатною кислотою. Типові солі приєднання з кислотами включають ацетат, адипат, альгінат, L-аскорбат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бісульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, диглюконат, форміат, фумарат, гентизат, глутарат, гліцерофосфат, гліколят, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гіппурат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2- гідроксіетансульфонат (ізетіонат), лактат, малеат, малонат, DL-манделат, мезитиленсульфонат, метансульфонат, нафтилсульфонат, нікотинат, 2-нафталінсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфонат, пікрат, півалат, пропіонат, піроглутамат, сукцинат, сульфонат, тартрат, L-тартрат, трихлорацетат, трифторацетат, фосфат, глутамат, бикарбонат, паратолуолсульфонат (п-тозилат) й ундеканат. Крім того, основні групи в сполуках, розкритих в даному винаході, можна кватернізувати метил-, етил-, пропіл- і бутилхлоридами, -бромідами і -йодидами; диметил-, діетил-, дибутил- і діамілсульфатами; децил-, лаурил-, міристил- і стерилхлоридами, -бромідами і -йодидами; і бензил- і фенетилбромідами. Приклади кислот, які

можна використовувати для одержання терапевтично прийнятних солей приєднання, включають неорганічні кислоти, такі як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота і фосфорна кислота, і органічні кислоти, такі як щавлева кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота і лимонна кислота. Солі також можна одержати шляхом координативної сполук з іоном лужного або лужноземельного металу. Таким чином, в обсяг даного винаходу входять солі натрію, калію, магнію й кальцію сполук, розкритих в даному винаході тощо.

Солі приєднання з основами можна одержати при остаточному виділенні й очищенні сполук за реакцією карбоксигрупи з придатною основою, такою як гідроксид, карбонат або бікарбонат катіону металу, або з аміаком або з органічним первинним, вторинним або третинним аміном. Катіони фармацевтично прийнятних солей включають катіони літію, натрію, калію, кальцію, магнію і алюмінію, а також катіони нетоксичних четвертинних амінів, такі як амоній, тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламін, диметиламін, триметиламін, тріетиламін, діетиламін, етиламін, трибутиламін, піридин, N, N-диметиланілін, N-метилпіперидин, N-метилморфолін, дихлоргексиламін, прокаїн, дибензиламін, N, N-дибензилфенетиламін, 1-ефенамін і N, N'-дибензилетилендіамін. Інші типові органічні аміни, застосовні для одержання солей приєднання з основами, включають етилендіамін, етаноламін, діетаноламін, піперидин і піперазин.

Хоча сполуки, які пропонуються в даному винаході, можна вводити у вигляді самої речовини, їх також можна використовувати у вигляді фармацевтичного препарату. Відповідно до цього даний винахід відноситься до фармацевтичного препарату, який містить одну або більше деяких сполук, розкритих в даному винаході, або одну або більше їх фармацевтично прийнятних солей, складних ефірів, проліків, амідів або сольватів разом з одним або більше фармацевтично прийнятних носіїв і необов'язково одним або більше інших терапевтичних інгредієнтів. Носій (носії) повинний бути "прийнятним" в тому сенсі, що він повинний бути сумісним з іншими інгредієнтами препарату і не мати шкідливого впливу на його реципієнта. Те, який препарат використовується, залежить від обраного шляху введення. Можна використовувати будь-які з добре відомих придатних методик, носіїв й інертних наповнювачів, відомих в даній галузі техніки; наприклад, описаних в публікації Remington's Pharmaceutical Sciences. Фармацевтичні композиції, розкриті в даному винаході, можна приготувати за будь-якою методикою, відомою в даній галузі техніки, наприклад, за допомогою звичайних методик змішування, розчинення, гранулювання, приготування драже, розтирання в порошок, емульгування, капсулювання, включення або пресування.

Термін "галоген" при використанні в даному винаході означає галогенідний замісник, вибраний з групи, яка включає фтор, хлор, бром або йод.

Термін "C₁-C₆-алкіл" при використанні в даному винаході (включаючи алкільні фрагменти C₁-C₆-алкоксигрупи, C₁-C₆-алкіламіногрупи, ді-C₁-C₆-алкіламіногрупи тощо.) означає розгалужені й нерозгалужені алкільні фрагменти, які містять від 1 до 6 атомів вуглецю, приєднаних до залишкової частини молекули сполуки в будь-якому положенні алкільного ланцюга. Термін "C₁-C₄-алкіл" відповідно означає розгалужений або нерозгалужений алкільний фрагмент, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. "C₁-C₄-Алкіл" звичайно є переважним. Приклади "C₁-C₄-алкілу" включають: метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил або гексил. Якщо не зазначено інше, то визначення пропілу, бутилу, пентилу й гексилу включають всі можливі ізомерні форми зазначених груп. Так, наприклад, пропіл включає н-пропіл й ізопропіл, бутил включає ізобутил, втор-бутил і трет-бутил тощо.

Термін "C₁-C₆-галогеналкіл" при використанні в даному винаході (включаючи алкільні фрагменти C₁-C₆-галогеналкоксигрупи, C₁-C₆-галогеналкіламіногрупи, ді-C₁-C₆-галогеналкіламіногрупи, C₁-C₆-галогеналкілтіогрупи тощо) означає розгалужені й нерозгалужені алкільні фрагменти, які містять від 1 до 6 атомів вуглецю, в яких один або більше атомів водню замінені атомом галогену, вибраним з групи, яка включає фтор, хлор або бром, переважно фтор і хлор, особливо переважно фтор. Термін "C₁-C₄-галогеналкіл" відповідно означає розгалужені й нерозгалужені алкільні фрагменти, які містять від 1 до 4 атомів вуглецю, в яких один або більше атомів водню замінені аналогічно до того, як зазначено вище. C₁-C₄-Галогеналкіл звичайно є переважним. Приклади включають: CH₂F, CHF₂, CF₃.

Термін "C₂-C₆-алкеніл" при використанні в даному винаході (включаючи алкенільні фрагменти інших радикалів) означає розгалужені й нерозгалужені алкенільні групи, які містять від 2 до 6 атомів вуглецю, приєднаних до залишкової частини молекули сполуки в будь-якому положенні алкенільного ланцюга, і які містять щонайменше один подвійний зв'язок. Термін "C₂-C₄-алкеніл" відповідно означає розгалужені й нерозгалужені алкенільні фрагменти, які містять

від 2 до 4 атомів вуглецю. Переважними є алкенільні фрагменти, які містять від 2 до 4 атомів вуглецю. Приклади включають етеніл або вініл, пропеніл, бутеніл, пентеніл або гексеніл. Якщо не зазначене інше, то визначення пропенілу, бутенілу, пентенілу й гексенілу включають всі можливі ізомерні форми зазначених фрагментів. Так, наприклад, пропеніл включає 1-пропеніл і 2-пропеніл, бутеніл включає 1-, 2- і 3-бутеніл, 1-метил-1-пропеніл, 1-метил-2-пропеніл тощо.

Термін " C_2 - C_6 -алкініл" при використанні в даному винаході (включаючи алкінільні фрагменти інших радикалів) означає розгалужені й нерозгалужені алкінільні групи, які містять від 2 до 6 атомів вуглецю, приєднаних до залишкової частини молекули сполуки в будь-якому положенні алкенільного ланцюга, і які містять щонайменше один потрібний зв'язок. Термін " C_2 - C_4 -алкініл" відповідно означає розгалужені й нерозгалужені алкінільні фрагменти, які містять від 2 до 4 атомів вуглецю. Алкінільні фрагменти, які містять від 2 до 4 атомів вуглецю є переважними. Приклади включають етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл або гексиніл. Якщо не зазначене інше, то визначення пропінілу, бутинілу, пентинілу і гексинілу включають всі можливі ізомерні форми відповідних фрагментів. Так, наприклад, пропініл включає 1-пропініл і 2-пропініл, бутиніл включає 1-, 2- і 3-бутиніл, 1-метил-1-пропініл, 1-метил-2-пропініл тощо.

Термін " C_3 - C_8 -циклоалкіл" при використанні в даному винаході (включаючи циклоалкільні фрагменти інших радикалів) означає циклопропіл, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил.

Переважають є циклічні алкільні групи, які містять від 3 до 6 атомів вуглецю, такі як циклопропіл, цикlopентил і циклогексил.

Термін " C_3 - C_8 -циклоалкеніл" при використанні в даному винаході (включаючи циклоалкенільні фрагменти інших радикалів) означає карбоциклічні радикали, які містять від 3 до 8 атомів вуглецю і які містять щонайменше один, переважно один або два, неспряжені подвійні зв'язки. Прикладами є цикlopентеніл, цикlopентадієніл, циклогексеніл і циклогексадієніл.

Термін "гетероцикліл" при використанні в даному винаході (включаючи гетероциклільні фрагменти інших радикалів) означає 5-7-членні гетероциклічні радикали й 5-10-членні біциклічні гетероциклічні радикали, які містять як елементи кільця 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, N і S. Гетероцикліл може бути зв'язаний з молекулою через атом вуглецю або, якщо він є, через атом азоту. Термін "гетероцикліл" при використанні в даному винаході включає насичений або частково ненасичений гетероцикліл, а також гетероарил.

Термін "насичений або частково ненасичений гетероцикліл" при використанні в даному винаході (включаючи гетероциклільні фрагменти інших радикалів) означає 5-7-членні моноциклічні гетероциклічні радикали, визначені вище, які містять таку кількість подвійних зв'язків, що не утворюється ароматична система, а також 5-10-членні біциклічні гетероциклічні радикали, визначені вище, які містять таку кількість подвійних зв'язків, що щонайменше в одному з циклів не утворюється ароматична система.

Приклади моноциклічних насичених або частково ненасичених гетероциклілів включають піролідін, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, тіазолідін, діоксолан, піперидин, тетрагідропіран, тетрагідротіопіран, піперазин, морфолін, тіоморфолін, оксазепан тощо.

Приклади біциклічних насичених або частково ненасичених гетероциклілів включають дигідропіролізин, піролізин, тетрагідрохінолін, тетрагідроізохінолін, тетрагідроімідазопіридин, тетрагідропіразолопіридин, бензопіран, бензодіазепін тощо.

Термін "гетероарил" при використанні в даному винаході (включаючи гетероциклільні фрагменти інших радикалів) означає 5-7-членні моноциклічні гетероциклічні радикали, визначені вище, які містять таку кількість подвійних зв'язків, що утворюється ароматична система, а також 5-10-членні біциклічні гетероциклічні радикали, визначені вище, які містять таку кількість подвійних зв'язків, що в обох циклах утворюється ароматична система.

Приклади моноциклічних ароматичних гетероциклілів включають фуран, тіазол, пірол, тіофен, піразол, імідазол, тіадіазол, 1,2,3-тріазол, 1,2,4-тріазол, тетразол, оксазол, оксадіазол, піридин, піридазин, піримідин, піразин тощо.

Приклади біциклічних ароматичних гетероциклілів включають піролізин, індол, індолізін, ізоіндол, індазол, пурин, хінолін, ізохінолін, бензімідазол, бензофуран, бензотіазол, бензоізотіазол, піридопіримідин, птеридин, піримідопіримідин, імідазопіридин, піразолопіридин тощо.

Термін "конденсований карбоциклічний або гетероциклічний фрагмент" при використанні в даному винаході означає C_3 - C_8 -циклоалкільні, C_3 - C_8 -циклоалкенільні, бензильні й гетероциклільні фрагменти, визначені вище, де зазначені фрагменти містять щонайменше один загальний зв'язок з циклічним фрагментом, з яким вони пов'язані. Наприклад, бензол, сконденсований з бензолом, означає нафталін. Переважають є конденсовані циклічні

фрагменти, які містять один загальний зв'язок з циклічним фрагментом, з яким вони сконденсовані. Іншим переважним конденсованим фрагментом є бензол.

Термін "3-8-членне кільце, утворене двома радикалами разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, де зазначене кільце може містити як елементи кільця 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, N і S" при використанні в даному винаході означає C₃-C₈-циклоалкільні, C₃-C₈-циклоалкенільні й гетероциклільні фрагменти, визначені вище.

Термін "циклічний амін, утворений двома радикалами разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, де зазначене кільце може містити як елемент кільця додатковий гетероатом, вибраний з O, N і S" при використанні в даному винаході означає циклічні аміни, які містять від 3 до 8, переважно 5 або 6 елементів кільця. Прикладами таких утворених амінів є піролідін, піперидин, піперазин, морфолін, пірол, імідазол тощо.

Терміни "гетероцикліл-C₁-C₆-алкіл", "C₃-C₈-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл", "феніл-C₁-C₆-алкіл" і "нафтил-C₁-C₆-алкіл" при використанні в даному винаході означають алкільні фрагменти, визначені вище, які містять від 1 до 6 атомів вуглецю, де будь-який з атомів водню замінений циклічним фрагментом, визначеним вище. В цих термінах алкільний фрагмент переважно містить від 1 до 4 атомів вуглецю (C₁-C₄-алкіл). Більш переважним алкільним фрагментом є метил або етил, і найбільш переважним є метил. Переважними прикладами феніл-C₁-C₆-алкілу є бензил або фенетил.

Терміни "гетероцикліл-C₂-C₆-алкеніл", "C₃-C₈-циклоалкіл-C₂-C₆-алкеніл", "феніл-C₂-C₆-алкеніл" і "нафтил-C₂-C₆-алкеніл" при використанні в даному винаході означають алкенільні фрагменти, визначені вище, які містять від 2 до 6 атомів вуглецю, де будь-який з атомів водню замінений циклічним фрагментом, визначеним вище. В цих термінах алкенільний фрагмент переважно містить від 2 до 4 атомів вуглецю (C₂-C₄-алкеніл). Більш переважним алкенільним фрагментом є етеніл. Переважним прикладом феніл-C₂-C₆-алкенілу є фенетиніл.

Конкретні і переважні визначення, наведені нижче в даному винаході для окремих радикалів і фрагментів W, L¹, L², X, L³, Y, R¹ і R², використовуються окремо, а також в комбінації. Слід розуміти, що переважними є сполуки формули (I), в якій один або більше окремих радикалів і фрагментів W, L¹, L², X, L³, Y, R¹ і R² мають одне із значень, зазначених нижче в даному винаході як переважні, і в якій решта радикалів і фрагментів є такими, як зазначено вище в даному винаході. Найбільш переважними є сполуки формули (I), в якій всі окремі радикали і фрагменти W, L¹, L², X, L³, Y, R¹ і R² мають одне із значень, зазначених нижче в даному винаході як переважні.

Переважними є піразоли формули (I), які пропонуються в даному винаході, в яких W означає гідроксикарбоніл і -C(O)-NH-S(O)₂-R^a. Радикал R^a, який міститься в радикалі W, переважно вибраний з групи, яка включає C₁-C₄-алкіл, C₁-C₂-галогеналкіл, циклопропіл, феніл і толіл. Більш переважно, якщо R^a вибраний з групи, яка включає метил, етил, трифторметил, циклопропіл, феніл і толіл.

В контексті даного винаходу більш переважними є сполуки формули (I), в яких W означає гідроксикарбоніл.

Переважними також є піразоли формули (I), які пропонуються в даному винаході, в яких L¹ означає метилен, який є незаміщеним або містить 1 або 2 радикали, визначені вище.

Радикали, які містяться у фрагменті L¹, якщо вони є, переважно вибрані з групи, яка включає C₁-C₄-алкіл і C₃-C₆-циклоалкіл, або два з зазначених радикалів, пов'язані з одним і тим самим атомом вуглецю фрагмента L¹, разом із зазначеним атомом вуглецю утворюють 3-6-членне кільце. Більш переважні зазначені радикали, якщо вони є, вибрані з числа C₁-C₄-алкілів.

Більш переважними є піразоли формули (I), в якій L¹ є незаміщеним, переважно такі, в яких L¹ означає незаміщений метилен.

Переважними також є піразоли формули (I), які пропонуються в даному винаході, в яких L² означає метилен, який є незаміщеним або містить 1 або 2 радикали, визначені вище.

Радикали, які містяться у фрагменті L¹, якщо вони є, переважно вибрані з групи, яка включає C₁-C₄-алкіл і C₃-C₆-циклоалкіл, або два з зазначених радикалів, пов'язані з одним і тим самим атомом вуглецю фрагмента L², разом із зазначеним атомом вуглецю утворюють 3-6-членне кільце. Більш переважні зазначені радикали, якщо вони є, вибрані з числа C₁-C₄-алкілів.

Більш переважними є піразоли формули (I), які пропонуються в даному винаході, в яких L² є незаміщеним, переважно такі, в яких L² означає незаміщений метилен.

Переважними також є піразоли формули (I), які пропонуються в даному винаході, в яких X означає фен-1,4-ілен або піридин-2,5-ілен, які є незаміщеними або містять 1, 2 або 3 радикали, визначені вище.

Радикали, які містяться у фрагменті X, якщо вони є, переважно вибрані з групи, яка включає галоген, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл і C₃-C₈-циклоалкіл. Більш переважними радикалами, які

містяться у фрагменті X, є C₁-C₄-алкіл, C₁-C₂-галогеналкіл або C₃-C₆-циклоалкіл.

Більш переважними є піразоли формули (I), які пропонуються в даному винаході, в яких X означає фен-1,4-ілен, який є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 радикали, визначених вище. Переважно, якщо X означає незаміщений фен-1,4-ілен.

5 Переважними також є піразоли формули (I), які пропонуються в даному винаході, в яких L³ вибраний з групи, яка включає -CH=CH-, -C≡C-, -CR^bR^c-O-, -CR^bR^c-S(O)_m-, -CH(OH)-, -C(O)-, -C(O)-NR^d-, -O-, -NR^d-, -NR^d-C(O)-, -NR^dC(O)O-, -NR^d-C(O)-NR^e-, -NR^d-S(O)_n-, -S(O)_p- і -S(O)_q-NR^d-, де m, n, p, q, R^b, R^c, R^d і R^e є такими, як визначено вище.

10 Більш переважними є піразоли формули (I), в якій L³ вибраний з групи, яка включає -CR^bR^c-O-, -C(O)-NR^d-, -O-, -NR^d-C(O)-, -NR^dC(O)O-, -NR^dC(O)-NR^e-, -NR^d-S(O)_n- і -S(O)_q-NR^d-, де n, q, і R^b, R^c, R^d і R^e є такими, як визначено вище.

Особливо переважними є піразоли формули (I), які пропонуються в даному винаході, в яких L³ означає -C(O)-NR^d-, -NR^d-C(O)-, -NR^dC(O)O- або -S(O)₂-NR^d-, де R^d є таким, як визначено вище.

15 Радикали R^b, R^c, які містяться в зазначених вище фрагментах L³, переважно означають H або C₁-C₆-алкіл. Більш переважно, якщо R^b і R^c означають H або C₁-C₄-алкіл. Особливо переважно, якщо R^b і R^c означають H.

20 Радикали R^d, R^e, які містяться в зазначених вище фрагментах L³, переважно означають H або C₁-C₆-алкіл. Більш переважно, якщо R^d і R^e означають H або C₁-C₄-алкіл. Особливо переважно, якщо R^d і R^e означають H.

В одному конкретному варіанті здійснення даний винахід відноситься до піразолів формули (I), які пропонуються в даному винаході, в яких L³ означає -C(O)-NR^d-, де R^d є таким, як визначено вище.

25 В іншому конкретному варіанті здійснення даний винахід відноситься до піразолів формули (I), які пропонуються в даному винаході, в яких L³ означає -NR^d-C(O)-, де R^d є таким, як визначено вище.

В іншому конкретному варіанті здійснення даний винахід відноситься до піразолів формули (I), які пропонуються в даному винаході, в яких L³ означає -NR^dC(O)O-, де R^d є таким, як визначено вище.

30 В іншому конкретному варіанті здійснення даний винахід відноситься до піразолів формули (I), які пропонуються в даному винаході, в яких L³ означає -S(O)₂-NR^d-, де R^d є таким, як визначено вище.

35 Переважними також є піразоли формули (I), які пропонуються в даному винаході, в яких Y вибраний з групи, яка включає феніл, феніл-C₁-C₆-алкіл, феніл-C₂-C₆-алкеніл, нафтил, нафтил-C₁-C₆-алкіл, нафтил-C₂-C₆-алкеніл, де

фенільні або нафтильні фрагменти в зазначених вище радикалах Y є незаміщеними або містять щонайменше один замісник, визначений вище, і/або

40 де фенільні або нафтильні фрагменти в зазначених вище радикалах Y можуть містити конденсований карбоциклічний або гетероциклічний фрагмент, де зазначений конденсований карбоциклічний або гетероциклічний фрагмент є незаміщеним або містить щонайменше один замісник, вибраний з групи, яка включає гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкоксигрупу, C₁-C₆-галогеналкоксигрупу, C₁-C₆-алкіламіногрупу, ді-C₁-C₆-алкіламіногрупу, C₁-C₆-алкілсульфоніл, феніл і 5- або 6-членний гетероарил, і/або

45 де два радикали, пов'язані з одним і тим самим атомом вуглецю конденсованого карбоциклічного або гетероциклічного фрагмента, разом із зазначеним атомом вуглецю можуть утворити карбонільну групу.

50 Більш переважними є піразоли формули (I), які пропонуються в даному винаході, в яких Y вибраний з групи, яка включає феніл, бензил, фенетил, фенетеніл, нафтил, нафтилметил, нафтилетил, нафтилетеніл, де

фенільні й нафтильні фрагменти в зазначених вище радикалах Y є незаміщеними або містять щонайменше один замісник, вибраний з числа визначених вище.

55 Особливо переважними є піразоли формули (I), які пропонуються в даному винаході, в яких Y вибраний з групи, яка включає феніл і нафтил, де фенільні і нафтильні фрагменти в зазначених вище радикалах Y є незаміщеними або містять щонайменше один замісник, визначений вище.

60 Радикали, які містяться у фрагменті Y, якщо вони є, переважно вибрані з групи, яка включає гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкоксигрупу, C₁-C₆-галогеналкоксигрупу, C₁-C₆-алкіламіногрупу, ді-C₁-C₆-алкіламіногрупу, C₁-C₆-алкілсульфоніл, феніл і 5- або 6-членний гетероцикліл.

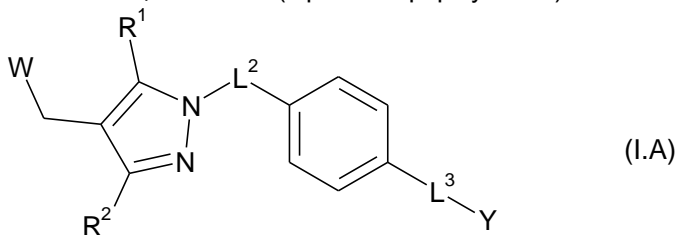
Більш переважні радикали, які містяться у фрагменті Y, якщо вони є, вибрані з групи, яка включає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₂-галогеналкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₂-галогеналкоксигрупу, C₁-C₄-алкіламіногрупу і ді-C₁-C₄-алкіламіногрупу.

5 Переважними також є піразоли формули (I), які пропонуються в даному винаході, в яких R¹ і R² незалежно один від іншого вибрані з групи, яка включає C₁-C₆-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, феніл і нафтил.

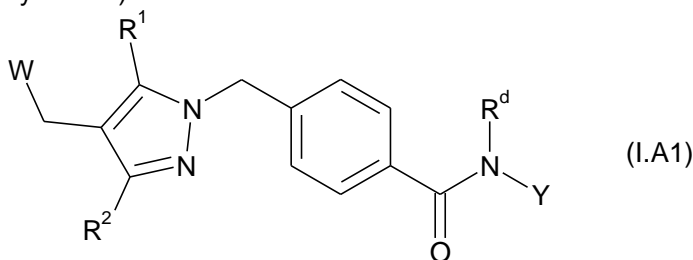
Більш переважними є піразоли формули (I), які пропонуються в даному винаході, в яких R¹ і R² незалежно один від іншого вибрані з групи, яка включає C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл і феніл.

10 Особливо переважними є піразоли формули (I), які пропонуються в даному винаході, в яких щонайменше один з радикалів R¹ і R² означає C₁-C₄-алкіл. Більш переважно, якщо щонайменше один з радикалів R¹ і R² означає метил.

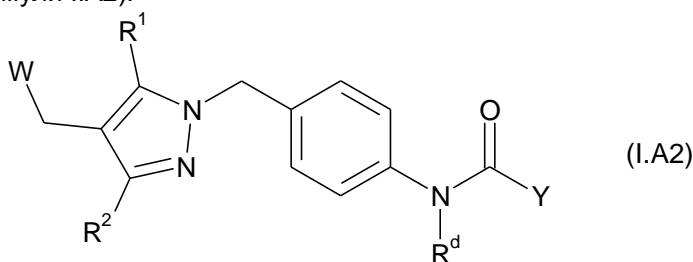
15 В одному переважному варіанті здійснення даний винахід відноситься до піразолів формули (I), в якій L¹ означає метилен, X означає 1,4-фенілен і L², L³, W, Y, R¹, R² мають одне з зазначених вище значень (піразоли формули I.A).



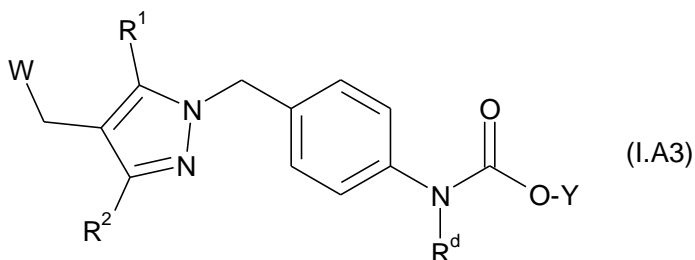
20 В одному переважному варіанті здійснення даний винахід відноситься до піразолів формули (I), в якій L¹ і L² означають незаміщений метилен, X означає 1,4-фенілен і L³ означає -C(O)-NR^d-, де R^d означає H або C₁-C₆-алкіл, і W, Y, R¹, R² мають одне з зазначених вище значень (піразоли формули I.A1).



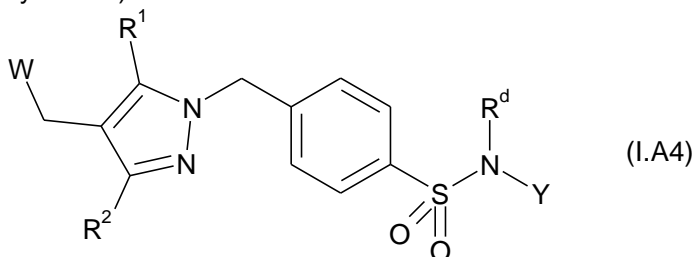
25 В іншому переважному варіанті здійснення даний винахід відноситься до піразолів формули (I), в якій L¹ і L² означають незаміщений метилен, X означає 1,4-фенілен, L³ означає -NR^d-C(O)-, де R^d означає H або C₁-C₆-алкіл, і W, Y, R¹ і R² мають одне з зазначених вище значень (піразоли формули I.A2).



30 В іншому переважному варіанті здійснення даний винахід відноситься до піразолів формули (I), в якій L¹ і L² означають незаміщений метилен, X означає 1,4-фенілен, L³ означає -NR^d-C(O)O-, де R^d означає H або C₁-C₆-алкіл, і W, Y, R¹ і R² мають одне з зазначених вище значень (піразоли формули I.A3).



В іншому переважному варіанті здійснення даний винахід відноситься до піразолів формули (I), в якій L^1 і L^2 означають незаміщений метилен, X означає 1,4-фенілен, L^3 означає $-S(O)_2-NR^d$, де R^d означає H або C_1-C_6 -алкіл, і W, Y, R^1 і R^2 мають одне з зазначених вище значень (піразоли формули I.A4).



Переважними є піразоли формул (I.A1), (I.A2), (I.A3) або (I.A4), в яких Y вибраний з групи, яка включає феніл і нафтил, де фенільні і нафтильні фрагменти в зазначених вище радикалах Y є незаміщеними або містять щонайменше один замісник, визначений вище.

Переважними також є піразоли формул (I.A1), (I.A2), (I.A3) або (I.A4), в яких W означає гідроксикарбоніл.

Переважними також є піразоли формул (I.A1), (I.A2), (I.A3) або (I.A4), в яких R^1 і R^2 незалежно один від іншого вибрані з групи, яка включає C_1-C_4 -алкіл, C_3-C_6 -циклоалкіл і феніл.

Переважними також є піразоли формул (I.A1), (I.A2), (I.A3) або (I.A4), в яких щонайменше один з радикалів R^1 і R^2 означає C_1-C_4 -алкіл.

Особливо переважними також є піразоли формул (I.A1), (I.A2), (I.A3) або (I.A4), в яких Y вибраний з групи, яка включає феніл і нафтил, де фенільні і нафтильні фрагменти в зазначених вище радикалах Y є незаміщеними або містять щонайменше один замісник, визначений вище, W означає гідроксикарбоніл, R^1 і R^2 незалежно один від іншого вибрані з групи, яка включає C_1-C_4 -алкіл, C_3-C_6 -циклоалкіл і феніл, і в яких щонайменше один з радикалів R^1 і R^2 означає.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), які містяться у вигляді окремих оптичних ізомерів, сумішей окремих енантіомерів або рацематів, переважно у вигляді енантіомерно чистих сполук.

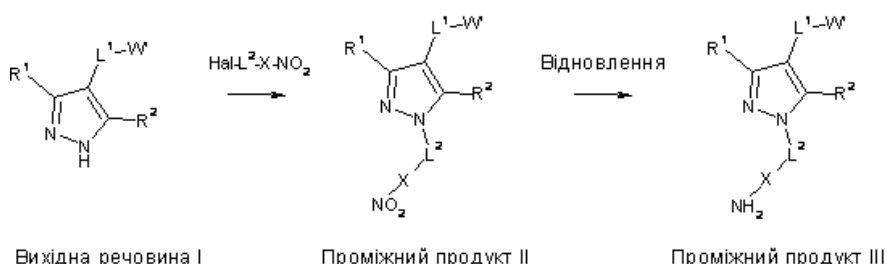
В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), які містяться у вигляді солей приєднання з фармакологічно прийнятними кислотами, а також необов'язково у вигляді сольватів і/або гідратів.

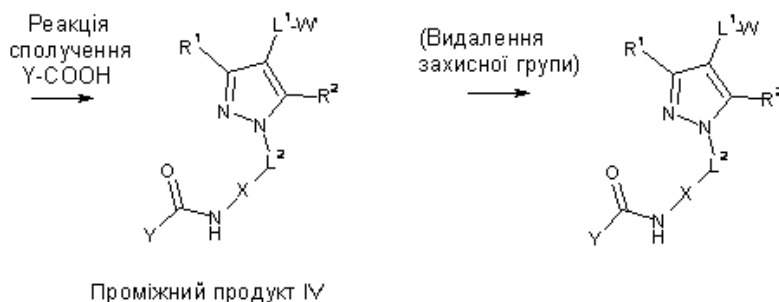
Одержання

Сполуки, які пропонуються в даному винаході, можна одержати за методиками синтезу, які є відомими спеціалісту в даній галузі техніки й описані в літературі з органічного синтезу. Ці сполуки переважно одержують за методиками, аналогічним до методик одержання, більш докладно описаних нижче в даному винаході, переважно описаних в експериментальному розділі.

Сполуки, які пропонуються в даному винаході, в якій L^3 означає $-NR^d-C(O)-$, можна одержати відповідно до схеми 1,

Схема 1





Відповідно до схеми 1, сполуки, які пропонуються в даному винаході, можна одержати з використанням як вихідних речовин - похідних (1H-піразол-4-ілу), які містять як замісники R^1 , R^2 і групу L^1-W' , в якій W' означає відповідним чином захищене похідне W . В деяких випадках ці сполуки можна придбати у постачальників або їх можна одержати за методиками, описаними в літературі, наприклад, у WO 2007/141267. Придатні захисні групи описані в публікації Т. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 3rd edition, 1999. Переважними захисними групами для W , що позначає гідроксикарбоніл, є метильна, етильна, трет-бутильна.

Проміжний продукт II можна одержати алкілуванням вихідної речовини I нітрозаміщеними галогенідами, наприклад, 4-нітробензилгалогенідами, переважно 4-нітробензилбромідом, в присутності основи. Придатними основами є неорганічні основи, такі як карбонати, переважно карбонат калію. Реакцію переважно проводять в органічному розчиннику, такому як диметилформамід, диметилсульфоксид, ацетонітрил, тетрагідрофуран, дихлорметан, або в суміші розчинників. Реакцію звичайно проводять протягом від 1 до 48 год. Переважна температура проведення реакції складає від 0 °C до температури кипіння реакційної суміші. Якщо R^1 відрізняється від R^2 , то реакція алкілування може привести до одержання суміші регіоізомерів. Окремі ізомери можна виділити за методиками, які є відомими спеціалісту в даній галузі техніки, наприклад, за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням придатного розчинника або суміші розчинників або препаративної хроматографії з оберненою фазою з використанням придатних розчинників у градієнтному режимі, або розтиранням або кристалізацією з придатного розчинника або суміші розчинників.

Проміжний амін III можна одержати з проміжного продукту II відновленням нітрогрупи, наприклад, шляхом гідрогенолізу в присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі. Реакцію переважно проводять в інертному органічному розчиннику, такому як метанол, етанол, оцтова кислота, етилацетат, або в суміші розчинників. Реакцію звичайно проводять протягом від 1 до 48 год. Переважна температура проведення реакції складає від 0 до 50 °C. Переважний тиск, при якому проводять реакцію, знаходиться в діапазоні від атмосферного тиску до 100 бар. Відновлення нітрогрупи проміжного продукту II також можна провести за альтернативними методиками, описаними в публікації J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 4th edition, 1992, p. 1216-1217.

Проміжний амід IV можна одержати з проміжного аміну III за реакцією сполучення з карбоною кислотою Y-COOH в присутності реагенту сполучення, такого як 2-(1H-бензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронітетрафторборат (TBTU), і основи, такої як діізопропілетиламін. Реакцію переважно проводять в інертному органічному розчиннику, такому як диметилформамід, тетрагідрофуран, дихлорметан, або в суміші розчинників. Реакцію звичайно проводять протягом від 1 до 48 год. Переважна температура проведення реакції складає від 0 до 30 °C. Реакцію сполучення карбонової кислоти з проміжним продуктом III, який містить аміногрупу також можна провести за альтернативними методиками, описаними в публікації J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 4th edition, 1992, p. 419-421. Альтернативно, замість карбонової кислоти Y-COOH і реагенту сполучення, можна використовувати відповідний ацилхлорид Y-CO-Cl або ангідрид Y-CO-O-CO-Y.

Сполуки формули (I), які містять карбаматний місток замість амідного містка, можна одержати з проміжного продукту III за реакцією з хлорформіатом Y-O-CO-Cl в присутності основи, такої як діізопропілетиламін. Реакцію переважно проводять в інертному органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, дихлорметан, або в суміші розчинників. Реакцію звичайно проводять протягом від 1 до 48 год. Переважна температура проведення реакції складає від 0 до 30 °C.

Сполуки формули (I), які містять сечовинний місток замість амідного містка, можна одержати з проміжного продукту III за реакцією з ізоціанатом Y-N=C=O. Реакцію переважно проводять в

інертному органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, дихлорметан, або в суміші розчинників. Реакцію звичайно проводять протягом від 1 до 48 год. Переважна температура проведення реакції складає від 0 до 30 °C.

5 Сполуки формули (I), які містять сульфонамідний місток замість амідного містка, можна одержати з проміжного продукту III за реакцією з сульфонілхлоридом $Y-SO_2Cl$ в присутності основи, такої як діізопропілетиламін або тріетиламін. Реакцію переважно проводять в інертному органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, дихлорметан, диметилформамід, або в суміші розчинників. Реакцію звичайно проводять протягом від 1 до 48 год. Переважна температура проведення реакції складає від 0 до 30 °C.

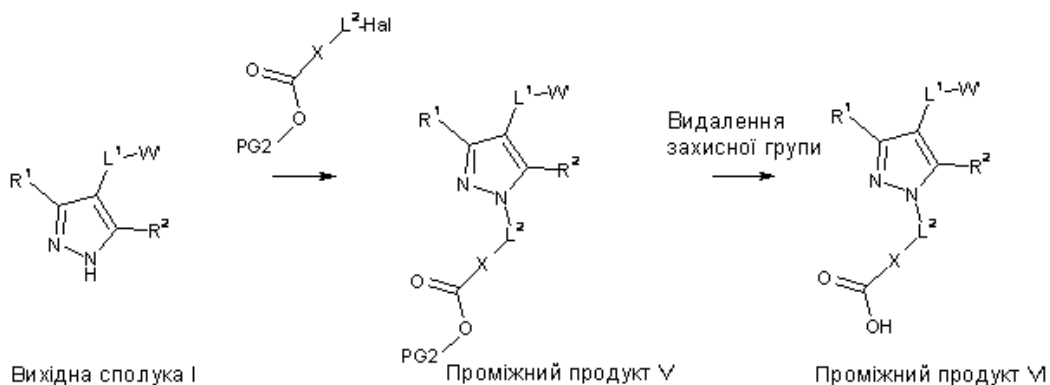
10 Сполуки формули (I), які містять амінометиленовий місток замість амідного містка, можна одержати з проміжного продукту III за реакцією з альдегідом $Y-CHO$ в присутності відновлювального реагенту, такого як тріацетоксиборогідрид натрію або ціаноборогідрид натрію. Реакцію переважно проводять в інертному органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, дихлорметан, диметилформамід, або в суміші розчинників. Реакцію звичайно проводять протягом від 1 до 48 год. Переважна температура проведення реакції складає від 0 до 30 °C. Відновлювальне амінування також можна провести за альтернативними методиками, описаними в публікації J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 4th edition, 1992, p. 898-900.

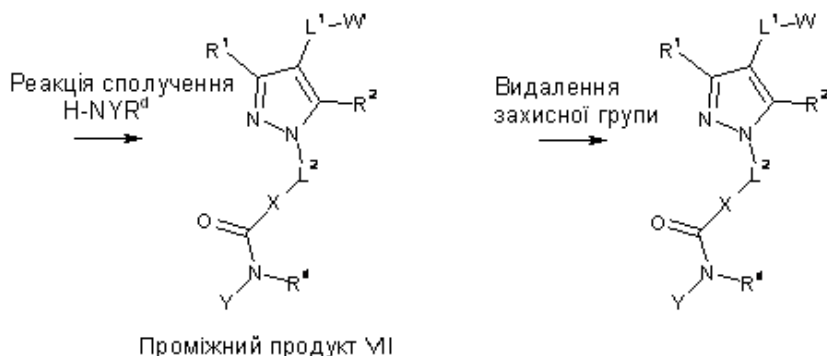
20 Сполуки формули (I) можна одержати з проміжного продукту IV шляхом видалення захисної групи. У випадку, якщо гідроксикарбонільна група захищена за допомогою CH_3 або C_2H_5 , це перетворення можна провести в водному середовищі в присутності неорганічної основи, такої як NaOH або LiOH. Реакцію переважно проводять у воді або в суміші води і CH_3OH , C_2H_5OH , тетрагідрофурану або діоксану. Реакцію звичайно проводять протягом від 1 до 48 год. Переважна температура проведення реакції складає від 0 °C до температури кипіння реакційної суміші. Відщеплення захисної групи також можна провести за альтернативними методиками, описаними в публікації J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 4th edition, 1992, ss. 378-383, або в публікації T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 3rd edition, 1999.

25 Сполуки формули (I), які містять фрагмент похідного (1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти, можна одержати згідно з процедурою, представленою на схемі 1, з використанням як вихідної речовини похідного (1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти.

30 Сполуки формули (I), які містять фрагмент похідного (1H-піразол-4-іл)-пропіонової кислоти, можна одержати згідно з процедурою, представленою на схемі 1, з використанням як вихідної речовини похідного (1H-піразол-4-іл)-пропіонової кислоти.

35 Сполуки формули (I), які пропонуються в даному винаході, в яких L^3 означає $-C(O)NR^d$, можна одержати згідно зі схемою 2.





Сполуки формули (I), які пропонуються в даному винаході, в яких L^3 означає $-C(O)NR^d$, можна одержати з використанням як вихідних речовин похідних 1H-піразол-4-ілу, які містять як

замісники R^1 , R^2 і фрагмент $-L^1-W'$, в якому W' означає захищену форму W . Проміжний продукт V можна одержати алкілюванням вихідної речовини I придатним галогенідом, наприклад, алкіловими ефірами 4-бромметилбензойної кислоти, в присутності основи. Придатними основами є неорганічні основи, такі як карбонати, переважно карбонат калію. Реакцію переважно проводять в органічному розчиннику, такому як диметилформамід, диметилсульфоксид, ацетонітрил, тетрагідрофуран, дихлорметан, або в суміші розчинників. Реакцію звичайно проводять протягом від 1 до 48 год. Переважна температура проведення реакції складає від 0°C до температури кипіння реакційної суміші. Якщо R^1 відрізняється від R^2 , то реакція алкілювання може привести до одержання суміші регіоізомерів. Окремі ізомери можна розділити за методиками, які є відомими спеціалісту в даній галузі техніки, наприклад, за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням придатного розчинника або суміші розчинників або препаративної хроматографії з оберненою фазою з використанням придатних розчинників у градієнтному режимі, або розтиранням або кристалізацією з придатного розчинника або суміші розчинників.

Захисна група, яка використовується для W' , і PG2 на схемі 2 повинні бути "ортогональними" згідно з публікацією T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 3rd edition, 1999, це означає, що одну захисну групу можна видалити при таких умовах, при яких інша група залишається незмінною (і навпаки).

Проміжний продукт VI можна одержати з проміжного продукту V шляхом селективного видалення захисної групи PG2. У випадку, якщо PG2=Me або Et, це перетворення можна провести у водному середовищі в присутності неорганічної основи, такої як NaOH або LiOH. Реакцію переважно проводять у воді або в суміші води і MeOH, EtOH, тетрагідрофурану або діоксану. Реакцію звичайно проводять протягом від 1 до 48 год. Переважна температура проведення реакції складає від 0°C до температури кипіння реакційної суміші. У випадку, якщо PG2 = трет-бутил, видалення захисної групи можна провести у кислому середовищі, наприклад з використанням трифтороцтової кислоти. Реакцію можна провести в нерозведений трифтороцтовій кислоті або в інертному розчиннику, такому як дихлорметан. Реакцію звичайно проводять протягом від 1 до 48 год. Переважна температура проведення реакції складає від 0 до 30°C . Відщеплення захисної групи PG2 також можна провести за альтернативними методиками, описаними в публікації J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 4th edition, 1992, p. 378-383, або в публікації T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 3rd edition, 1999.

Проміжний амід VII можна одержати з проміжної карбонової кислоти VI за реакцією сполучення з аміном $H-NYR^d$ в присутності реагенту сполучення, такого як TBTU, і основи, такої як діізопропілетиламін. Реакцію переважно проводять в інертному органічному розчиннику, такому як диметилформамід, тетрагідрофуран, дихлорметан, або в суміші розчинників. Реакцію звичайно проводять протягом від 1 до 48 год. Переважна температура проведення реакції складає від 0 до 30°C . Реакцію сполучення аміну з карбоновою кислотою також можна провести за альтернативними методиками, описаними в публікації J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 4th edition, 1992, p. 419-421.

Сполуки, які пропонуються в даному винаході, можна одержати з проміжного продукту VII шляхом видалення захисної групи W. Відщеплення захисної групи W також можна провести за альтернативними методиками, описаними в публікації J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 4th edition, 1992, p. 378-383, або в публікації T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 3rd edition, 1999.

Показання

Сполуки формули (I), які пропонуються в даному винаході, є особливо придатними для приготування лікарського засобу, призначеного для попередження і/або лікування захворювань, при яких має значення активність рецептора CRTH2.

Один варіант здійснення даного винаходу відноситься до приготування лікарського засобу, призначеного для попередження і/або лікування найрізноманітніших запальних, інфекційних й імунорегуляторних порушень, захворювань або патологічних станів дихальних шляхів або шлунково-кишкового тракту, запальних захворювань суглобів і алергійних захворювань носоглотки, очей і шкіри. Такі порушення, захворювання і патологічні стани включають астму і алергійні захворювання, еозинофільні захворювання, хронічне обструктивне захворювання легенів, інфікування патогенними мікробами (які за визначеннями включають віруси), а також аутоімунні патології, такі як ревматоїдний артрит і атеросклероз.

Переважає приготування лікарського засобу, призначеного для попередження і/або лікування запальних або алергійних захворювань і патологічних станів, включаючи алергійний або неалергійний риніт або синусит, хронічний синусит або риніт, назальний поліпоз, хронічний риносинусит, гострий риносинусит, астму, астму у дітей, алергійний бронхіт, альвеоліт, хворобу фермера, гіперреактивність дихальних шляхів, алергійний кон'юнктивіт, бронхіт або пневмоніт, викликаний інфекцією, наприклад, бактеріями або вірусами, або гельмінтами, або грибами, або найпростішими, або іншими патогенними мікроорганізмами, бронхоектаз, респіраторний дистрес-синдром у дорослих, набряк бронхів і легенів, бронхіт або пневмоніт, або інтерстиціальний пневмоніт різної етіології, наприклад, викликаний аспірацією, вдиханням токсичних газів, парів, бронхіт або пневмоніт, або інтерстиціальний пневмоніт, викликаний серцевою недостатністю, рентгенівським випромінюванням, радіоактивним випромінюванням, хіміотерапією, бронхіт або пневмоніт, або інтерстиціальний пневмоніт, пов'язаний з колагенозом, наприклад, червону вовчанку, системну склеродермію, фіброз легенів, ідіопатичний фіброз легенів (ІФЛ), інтерстиціальні захворювання легенів або інтерстиціальний пневмоніт різної етіології, включаючи асбестоз, силікоз, хворобу Бека або саркоїдоз, гранулематоз, кістозний фіброз або муковісцидоз, або α 1-антитрипсина недостатність, еозинофільний целюліт (наприклад, синдром Велла), еозинофільні пневмонії (наприклад, синдром Леффлера, хронічна еозинофільна пневмонія), атонічний фасциїт (наприклад, синдром Шулмана), гіперчутливість уповільненого типу, неалергічну астму; викликаний фізичним навантаженням бронхостеноз; хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), гострий бронхіт, хронічний бронхіт, кашель, емфізему легенів; загальну анафілактичну реакцію або реакції гіперчутливості, лікарські алергії (наприклад, на пеніцилін, цефалоспорин), еозинофільну міалгію, викликану споживанням забрудненого триптофану, алергійні реакції на укуси комах; аутоімунні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, розсіяний склероз, системна червона вовчанка, злоякісна міастенія, імунна тромбоцитопенія (ІТП) (ІТП дорослих, тромбоцитопенія новонароджених, ІТП у дітей), імунна гемолітична анемія (аутоімунна і викликана лікарським засобом), синдром Еванса (тромбоцитарна і еритроцитарна імунні цитопенії), гемолітична анемія новонароджених з Rhg-фенотипом, синдром Гудпасчера (відкладення антитіл до базальної мембрани клубочків нирок), захворювання черевної порожнини, аутоімунна кардіоміопатія, юнацький діабет; гломерулонефрит, аутоімунний тиреоїдит, хворобу Бехчета; відторгнення трансплантата (наприклад, при трансплантації), включаючи відторгнення алотрансплантата або реакцію "трансплантат проти хазяїна"; запальні захворювання кишечника, такі як хвороба Крона і виразковий коліт; спондилоартропатію; склеродермію; псоріаз (включаючи опосередкований Т-клітинами псоріаз) і запальні дерматози, такі як дерматит, екзема, атопічний дерматит, алергійний контактний дерматит, уртикарія; васкуліт (наприклад, некротичний, шкірний і алергійний васкуліт); нодозну еритему; еозинофільний міозит, атонічний фасциїт, ракові захворювання з інфільтрацією лейкоцитів у шкіру або органи.

Спосіб лікування

Відповідно до цього сполуки формули (I), які пропонуються в даному винаході, є застосовними для попередження і/або лікування найрізноманітніших запальних, інфекційних й імунорегуляторних порушень і захворювань. Такі порушення й захворювання включають, але не обмежуються тільки ними, астму й алергійні захворювання, хронічне обструктивне захворювання легенів, інфікування патогенними мікробами (які за визначеннями включають, інфікування патогенними мікробами (які за визначеннями включають віруси), аутоімунні патології, такі як ревматоїдний артрит і атеросклероз.

Наприклад, сполука формули (I), яка пропонується в даному винаході, яка інгібує одну або більше функцій рецептора CRTH2 ссавців (наприклад, рецептора CRTH2 людини), можна вводити для інгібування (тобто ослаблення або попередження) запалення і бронхостенозу. В

результаті пригнічується один або більше запальних процесів, таких як еміграція лейкоцитів, адгезія, хемотаксис, екзоцитоз (наприклад, ферментів, факторів росту, гістаміну, цитотоксичних білків), вивільнення запального медіатора, виживання або проліферація експресуючих CRTN2 клітин. Наприклад, способом, який пропонується в даному винаході, можна пригнітити

активацію або рекрутмент клітин Th2, мастоцитів, базофілів і еозинофілів в центрах запалення (наприклад, при астмі або алергійному риніті).

Зокрема, за даними зазначених вище досліджень сполуки, зазначені в наведених нижче

прикладів мають активність, яка забезпечує блокування активації і міграції клітин, експресуючих рецептор CRTN2 з використанням відповідних агоністів CRTN2.

Захворювання й патологічні стани у людей, які можна лікувати за допомогою інгібіторів функції рецептора CRTN2, включають, але не обмежуються тільки ними, запальні або алергійні захворювання й патологічні стани, включаючи алергійний або неалергійний риніт або синусит, хронічний синусит або риніт, назальний поліпоз, хронічний риносинусит, гострий риносинусит, астму, астму у дітей, алергійний бронхіт, альвеоліт, хворобу фермера, гіперреактивність дихальних шляхів, алергійний кон'юнктивіт, бронхіт або пневмоніт, викликаний інфекцією, наприклад, бактеріями або вірусами, або гельмінтами, або грибами, або найпростішими, або іншими патогенними мікроорганізмами, бронхоектаз, респіраторний дистрес-синдром у дорослих, набряк бронхів і легенів, бронхіт або пневмоніт, або інтерстиціальний пневмоніт різної етіології, наприклад, викликаний аспірацією, вдиханням токсичних газів, парів, бронхіт або пневмоніт, або інтерстиціальний пневмоніт, викликаний серцевою недостатністю, рентгенівським випромінюванням, радіоактивним випромінюванням, хіміотерапією, бронхіт або пневмоніт, або інтерстиціальний пневмоніт, пов'язаний з колагенозом, наприклад, червону вовчанку, системну склеродермію, фіброз легенів, ідіопатичний фіброз легенів (ІФЛ), інтерстиціальні захворювання легенів або інтерстиціальний пневмоніт різної етіології, включаючи асбестоз, силікоз, хворобу Бека або саркоїдоз, гранулематоз, кістозний фіброз або муковісцидоз, або α 1-антитрипсина недостатність, еозинофільний целюліт (наприклад, синдром Велла), еозинофільні пневмонії (наприклад, синдром Леффлера, хронічна еозинофільна пневмонія), атонічний фасциїт (наприклад, синдром Шулмана), гіперчутливість уповільненого типу, неалергійну астму; викликаний фізичним навантаженням бронхостеноз; хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), гострий бронхіт, хронічний бронхіт, кашель, емфізему легенів; загальну анафілактичну реакцію або реакції гіперчутливості, лікарські алергії (наприклад, на пеніцилін, цефалоспорин), еозинофільну міалгію, викликану споживанням забрудненого триптофану, алергійні реакції на укуси комах; аутоімунні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, розсіяний склероз, системна червона вовчанка, злоякісна міастенія, імунна тромбоцитопенія (ІТП) (ІТП дорослих, тромбоцитопенія новонароджених, ІТП у дітей), імунна гемолітична анемія (аутоімунна і викликана лікарським засобом), синдром Еванса (тромбоцитарна і еритроцитарна імунні цитопенії), гемолітична анемія новонароджених з Rhg-фенотипом, синдром Гудпасчера (відкладення антитіл до базальної мембрани клубочків нирок), захворювання черевної порожнини, аутоімунна кардіоміопатія, юнацький діабет; гломерулонефрит, аутоімунний тиреоїдит, хворобу Бехчета; відторгнення трансплантата (наприклад, при трансплантації), включаючи відторгнення алотрансплантата або реакцію "трансплантат проти хазяїна"; запальні захворювання кишечника, такі як хворобу Крона і виразковий коліт; спондилоартропатію; склеродермію; псоріаз (включаючи опосередкований Т-клітинами псоріаз) і запальні дерматози, такі як дерматит, екзема, atopічний дерматит, алергійний контактний дерматит, уртикарія; васкуліт (наприклад, некротичний, шкірний і алергійний васкуліт); нодозну еритему; еозинофільний міозит, атонічний фасциїт, ракові захворювання з інфільтрацією лейкоцитів у шкіру або органи.

Комбінації

Сполуки формули (I), які пропонуються в даному винаході, можна використовувати окремо або в комбінації з іншими сполуками формули (I). Сполуки формули (I) також необов'язково можна об'єднувати з іншими фармакологічно активними речовинами.

Такі фармакологічно активні речовини, які використовуються в фармацевтичній композиції, яка містить сполуки формули (I), які пропонуються в даному винаході, можуть бути вибрані з класів, які включають, але не обмежуються тільки ними, агоністи β 2-адренорецептора (бета-міметики короткочасної і тривалої дії), антихолінергетики (короткочасної і тривалої дії), протизапальні стероїди (кортикостероїди для перорального і місцевого введення), дисоційовані глюкокортикоїдміметики, інгібітори PDE3, інгібітори PDE4, інгібітори PDE7, антагоністи LTD4, інгібітори EGFR, антагоністи PAF, похідні ліпоксину A4, модулятори FPRL1, антагоністи рецептора LTB4 (BLT1, BLT2), антагоністи гістамінового рецептора, інгібітори кінази PI3,

інгібітори нерцепторних тирозинкіназ, такі як, наприклад, LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK або ITK, інгібітори кіназ MAP, такі як, наприклад, p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 або SAP, інгібітори сигнального шляху NF-κB, такі як, наприклад, інгібітори кінази IKK2, інгібітори iNOS, інгібітори MRP4, інгібітори біосинтезу лейкотрієну, такі як, наприклад, інгібітори 5-ліпоксигенази (5-LO), інгібітори cPLA2, інгібітори лейкотрієн-A4-гідролази або інгібітори FLAP, нестероїдні протизапальні засоби (НСПВС), модулятори рецептора DP1, антагоністи тромбоксанового рецептора, антагоністи CCR1, антагоністи CCR2, антагоністи CCR3, антагоністи CCR4, антагоністи CCR5, антагоністи CCR6, антагоністи CCR7, антагоністи CCR8, антагоністи CCR9, антагоністи CCR10, антагоністи CXCR1, антагоністи CXCR2, антагоністи CXCR3, антагоністи CXCR4, антагоністи CXCR5, антагоністи CXCR6, антагоністи CX3CR1, антагоністи нейрокініну (NK1, NK2), модулятори сфінгозин-1-фосфатного рецептора, інгібітори сфінгозин-1-фосфатліази, модулятори аденозинового рецептора, такі як, наприклад, агоністи A2a, модулятори пуринергічних рецепторів, такі як, наприклад, інгібітори P2X7, активатори гістондеацетилази (HDAC), антагоністи брадикініну (BK1, BK2), інгібітори TACE, модулятори PPAR-гамма, інгібітори кінази Rho, інгібітори інтерлейкін 1-бета-конвертувального фермента (ICE), модулятори Toll-подібного рецептора (TLR), інгібітори HMG-CoA редуктази, антагоністи VLA-4, інгібітори ICAM-1, агоністи SHIP, антагоніст рецептора GABAa, інгібітори ENaC, модулятори меланокортинового рецептора (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R), антагоністи CGRP, антагоністи ендотеліну, мукорегулятори, імунотерапевтичні засоби, сполуки, що перешкоджають набряку дихальних шляхів, протикашлеві сполуки, агоністи CB2, ретиноїди, імуносупресивні засоби, стабілізатори мастоцитів, метилксантин, агоністи опіоїдного рецептора, проносні засоби, протиспіювальні агенти, протиспазматичні засоби, агоністи 5-HT4, а також комбінації двох або трьох активних речовин.

Переважними є комбінації двох або трьох активних речовин, такі як: антагоністи CRTH2, які пропонуються в даному винаході, з бета-міметиками, антихолінергетиками, кортикостероїдами, інгібіторами PDE4, антагоністами LTD4, інгібіторами EGFR, антагоністами CCR3, антагоністами CCR5, антагоністами CCR9, інгібіторами 5-LO, антагоністами гістамінового рецептора, інгібіторами SYK і сульфонамідами, а саме:

- антагоністи CRTH2 з бета-міметиками й кортикостероїдами, інгібіторами PDE4, антагоністами CCR3 або антагоністами LTD4,
- антагоністи CRTH2 з антихолінергетиками і бета-міметиками, кортикостероїдами, інгібіторами PDE4, антагоністами CCR3 або антагоністами LTD4,
- антагоністи CRTH2 з кортикостероїдами й інгібіторами PDE4, антагоністами CCR3 або антагоністами LTD4

У фармацевтичних композиціях, які пропонуються в даному винаході, залежно від конкретної сполуки антагоністи CRTH2 формули (I) можуть міститися в формі, вибраній з групи, яка включає таутомери, оптичні ізомери, енантіомери, рацемати, діастереоізомери, фармакологічно прийнятні солі приєднання з кислотами, сольвати або гідрати, якщо такі форми існують. Фармацевтичні композиції, що включають одну або більше, переважно одну сполуку 1 в формі в основному чистого енантіомера, є переважними.

У фармацевтичних композиціях, які пропонуються в даному винаході, може міститися більше одного антагоніста CRTH2 формули (I) і більше однієї додаткової фармакологічно активної сполуки.

Фармацевтичні форми

Препарати, придатні для введення сполук формули (I) включають наприклад, таблетки, капсули, супозиторії, розчини й порошки тощо. Вміст фармацевтично активної сполуки (сполук) повинний знаходитися в діапазоні від 0,05 до 90 мас. %, переважно від 0,1 до 50 мас. % в перерахунку на композицію в цілому.

Придатні таблетки можна виготовити, наприклад, шляхом змішування активної речовини (речовин) з відомими інертними наповнювачами, наприклад, інертними розріджувачами, такими як карбонат кальцію, фосфат кальцію або лактоза, розпушувачами, такими як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота, зв'язувальними речовинами, такими як крохмаль або желатин, змащувальними речовинами, такими як стеарат магнію або тальк і/або агентами для уповільнення вивільнення, такими як карбоксиметилцелюлоза, ацетат-фталат целюлози або полівінілацетат. Таблетки також можуть містити декілька шарів.

Таблетки з покриттям можна виготовити шляхом нанесення на ядра, одержані аналогічно до таблеток, покриття з речовин, звичайно використовуваних для нанесення на таблетки, наприклад, колідону або шелаку, гуміарабіку, тальку, діоксиду титану або цукру. Для забезпечення уповільненого вивільнення або попередження несумісності ядро також може

складатися з декількох шарів. Аналогічним чином, покриття таблетки також може складатися з низки шарів, які забезпечують уповільнене вивільнення, можливо, з включенням інертних наповнювачів, зазначених вище для таблеток.

Сиропа або еліксири, які містять активні речовини або їх комбінації, які пропонуються в даному винаході, можуть додатково містити підсолоджувач, такий як сахарин, цикламат, гліцерин або цукор, і підсилювач смаку, наприклад, ароматизатор, такий як ванілін або апельсиновий екстракт. Вони також можуть містити суспендувальні допоміжні речовини або загущувачі, такі як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, змочувальні агенти, такі як, наприклад, продукти конденсації жирних спиртів з етиленоксидом, або консерванти, такі як п-гідроксибензоати.

Розчини готують звичайним чином, наприклад, шляхом додавання ізотонічних агентів, консервантів, таких як п-гідроксибензоати, або стабілізаторів, таких як солі лужних металів етилендіамінтетраоцтової кислоти, необов'язково з використанням емульгаторів і/або диспергувальних агентів і при використанні води як розріджувача, наприклад, органічні розчинники необов'язково можна використовувати як солюбілізатори або засоби, що сприяють розчиненню, і розчини можна поміщати у флакони або ампули для ін'єкцій або в бутили для вливання.

Капсули, які містять одну або більше активних речовин або комбінації активних речовин можна виготовити, наприклад, шляхом змішування активних речовин з інертними носіями, такими як лактоза або сорбіт, і їх поміщення в капсули з желатину.

Придатні супозиторії можна виготовити, наприклад, шляхом змішування з носіями, призначеними для цієї мети, такими як нейтральні жири або поліетиленгліколь або його похідні.

Інертні наповнювачі, які можна використовувати, включають, але не обмежуються тільки ними, воду, фармацевтично прийнятні органічні розчинники, такі як парафіни (наприклад, фракції нафти), рослинні олії (наприклад, арахісове або кунжутне олія), одно- або багатоатомні спирти (наприклад, етанол або гліцерин), носії, такі як, наприклад, порошкоподібні природні мінерали (наприклад, каоліни, глини, тальк, крейда), порошкоподібні синтетичні мінерали (наприклад, високодисперсна кремнієва кислота і силікати), цукри (наприклад, тростинний цукор, лактоза і глюкоза), емульгатори (наприклад, лігнін, відпрацьовані сульфідні луги, метилцелюлоза, крохмаль і полівінілпіролідон) і змащувальні речовини (наприклад, стеарат магнію, тальк, стеаринова кислота і лаурилсульфат натрію).

Звичайно, у випадку перорального введення поряд з зазначеними вище носіями таблетки можуть містити добавки, такі як цитрат натрію, карбонат кальцію і дикальційфосфат разом з різними добавками, такими як крохмаль, переважно картопляний крохмаль, желатин тощо. Крім того, для виготовлення таблеток одночасно можна використовувати змащувальні речовини, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк. У випадку водних суспензій на додаток до зазначених вище інертних наповнювачів активні речовини можна об'єднувати з різними підсилювачами смаку і барвниками.

Сполуки формули (I) також можна вводити як препарати або фармацевтичні композиції, придатні для інгаляції. Препарати для інгаляції включають порошки для інгаляції, які містять пропелент дозувальні аерозолі або розчини для інгаляції без пропелента. В обсяг даного винаходу термін "розчини для інгаляції без пропелента" також включає концентрати або стерильні, готові до застосування розчини для інгаляції. Препарати, які можна використовувати в контексті даного винаходу більш докладно описані в наступній частині опису.

Порошки для інгаляції, які можна використовувати в контексті даного винаходу, можуть містити сполуку формули (I) в чистому вигляді або в суміші з придатними фізіологічно прийнятними інертними наповнювачами.

Якщо активні сполуки (I) містяться в суміші з фізіологічно прийнятними інертними наповнювачами, то для приготування порошоків для інгаляції, які пропонуються в даному винаході, можна використовувати наступні фізіологічно прийнятні інертні наповнювачі: моносахариди (наприклад, глюкоза або арабіноза), дисахариди (наприклад, лактоза, сахароза, мальтоза), оліго- і полісахариди (наприклад, декстрини), багатоатомні спирти (наприклад, сорбіт, маніт, ксиліт), солі (наприклад, хлорид натрію, карбонат кальцію) або суміші цих інертних наповнювачів. Переважно використовувати моно- або дисахариди, але особливо переважно використовувати лактозу або глюкозу, переважно, але не виключно, у вигляді їх гідратів. Для даного винаходу особливо переважним інертним наповнювачем є лактоза, і моногідрат лактози є найбільш переважним.

В порошках для інгаляції, які пропонуються в даному винаході інертні наповнювачі мають частинки з максимальним розміром, що дорівнює до 250 мкм, переважно від 10 до 150 мкм, найбільш переважно від 15 до 80 мкм. Іноді може виявитися доцільним додавати до

зазначеного вище інертного наповнювача більш дрібні фракції інертного наповнювача, які мають частинки з середнім розміром, що дорівнює від 1 до 9 мкм. Ці більш дрібні інертні наповнювачі також вибрані з групи можливих інертних наповнювачів, перерахованих вище в даному винаході. Крім того, для приготування порошків для інгаляції, які пропонуються в даному

винаході, до суміші інертних наповнювачів додають мікронізовану активну речовину 1, яка переважно має частинки з середнім розміром, що дорівнює від 0,5 до 10 мм, більш переважно від 1 до 5 мм. Методи приготування порошків для інгаляції, які пропонуються в даному винаході, шляхом розмелювання і мікронізації з заключним змішуванням інгредієнтів є відомими з попереднього рівня техніки.

Порошки для інгаляції, які пропонуються в даному винаході, можна вводити за допомогою інгаляторів, відомих з попереднього рівня техніки.

Аерозолі для інгаляції, які містять газоподібний пропелент, які пропонуються в даному винаході, можуть містити сполуки формули (I), розчинені в газоподібному пропеленті або в диспергованій формі. Сполуки формули (I) можуть міститися в окремих препаратах або в загальному препараті, в якому сполуки формули (I) обидві розчинені, обидві дисперговані або в кожному випадку тільки один компонент розчинений і інший диспергований. Газоподібні пропеленти, які можна використовувати для приготування аерозолів для інгаляції, є відомими з попереднього рівня техніки. Придатні газоподібні пропеленти вибрані з групи, яка включає вуглеводні, такі як н-пропан, н-бутан або ізобутан, і галогеновані вуглеводні, такі як фторовані похідні метану, етану, пропану, бутану, циклопропану або циклобутану. Зазначені вище газоподібні пропеленти можна використовувати в чистому вигляді або в сумішах один з іншим. Особливо переважними газоподібними пропелентами є галогеновані похідні алканів, вибрані з групи, яка включає TG134a і TG227 і їх суміші.

Аерозолі для інгаляції, які приводяться в дію пропелентом, також можуть містити інші інгредієнти, такі як співрозчинники, стабілізатори, поверхнево-активні речовини, антиоксиданти, змащувальні речовини і регулятори pH. Всі ці інгредієнти є відомими в даній галузі техніки.

Аерозолі для інгаляції, які приводяться в дію пропелентом, які пропонуються в даному винаході, зазначені вище, можна вводити з використанням інгаляторів, відомих в даній галузі техніки (МДИ = мірні дозувальні інгалятори).

Крім того, активні сполуки формули (I), які пропонуються в даному винаході, можна вводити у формі розчинів і суспензій для інгаляції без пропелента. Використовуваний розчинник може бути водним або спиртовим, переважно використовувати етанольний розчин. Розчинником може бути чиста вода або суміш води й етанолу. Відносний вміст етанолу в порівнянні з водою не обмежується, але максимально переважно складає до 70 об. %, більш переважно до 60 об. % і ще більш переважно до 30 об. %. Решту об'єму складає вода. Значення pH розчинів або суспензій, що містять сполуку формули (I), доводять до рівного від 2 до 7, переважно від 2 до 5 за допомогою придатних кислот. Значення pH можна встановити з використанням кислот, вибраних з ряду неорганічних або органічних кислот. Приклади особливо придатних неорганічних кислот включають хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, азотну кислоту, сірчану кислоту і/або фосфорну кислоту. Приклади особливо придатних органічних кислот включають аскорбінову кислоту, лимонну кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, малеїнову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, оцтову кислоту, мурашину кислоту і/або пропіонову кислоту тощо. Переважними неорганічними кислотами є хлористоводнева і сірчана кислоти. Також можна використовувати кислоти, які уже утворили сіль приєднання з кислотою однієї з активних речовин. З органічних кислот переважними є аскорбінова кислота, фумарова кислота і лимонна кислота. При необхідності можна використовувати суміші зазначених вище кислот, особливо у випадку кислот, які на додаток до здатності підкислювати мають інші характеристики, наприклад, є смаковими добавками, антиоксидантами або комплексоутворюючими реагентами, такі як, наприклад, лимонна кислота або аскорбінова кислота. В контексті даного винаходу для регулювання pH особливо переважно використовувати хлористоводневу кислоту.

При необхідності для цих препаратів можна виключити додавання етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТК) або однієї з її відомих солей, етилендіамінтетраацетату натрію як стабілізатора або комплексоутворюючого реагенту. Інші варіанти здійснення можуть містити цю сполуку або ці сполуки. В переважному варіанті здійснення вміст у перерахунку на етилендіамінтетраацетат натрію складає менше 100 мг/100 мл, переважно менше 50 мг/100 мл, більш переважно менше 20 мг/100 мл. Звичайно розчини для інгаляції, в яких вміст етилендіамінтетраацетату натрію складає від 0 до 10 мг/100 мл, є переважним.

В розчини для інгаляції без пропелента можна додати співрозчинники і/або інші інертні наповнювачі. Переважними співрозчинниками є такі, які містять гідроксигрупи або інші полярні

групи, наприклад, спирти - переважно ізопропіловий спирт, гліколі - переважно пропіленгліколь, поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь, простий ефір гліколю, гліцерин, поліоксіетиленові спирти і поліоксіетиленові ефіри жирних кислот. Терміни інертні наповнювачі і добавки в цьому контексті означають будь-яку фармакологічно прийнятну речовину, яка не є активною речовиною, але які можна приготувати разом з активною речовиною або речовинами у фізіологічно прийнятному розчиннику для покращення якісних характеристик композиції активної речовини. Переважно, якщо ці речовини не мають фармакологічного впливу або, у зв'язку з необхідним лікуванням не мають суттєвого або щонайменше небажаного фармакологічного впливу. Інертні наповнювачі і добавки включають, наприклад, поверхнево-активні речовини, такі як лецитин сої, олеїнову кислоту, складні ефіри сорбіту, такі як полісорбати, полівінілпіролідон, інші стабілізатори, комплексоутворюючі реагенти, антиоксиданти і/або консерванти, які забезпечують або збільшують термін придатності готового фармацевтичного препарату, смакові добавки, вітаміни і/або інші добавки, відомі в даній галузі техніки. Добавки також включають фармакологічно прийнятні солі, такі як хлорид натрію, як ізотонічних реагентів.

Переважні інертні наповнювачі включають антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, наприклад, за умови, що її вже не використовували для регулювання значення pH, вітамін А, вітамін Е, токоферолі і аналогічні вітаміни і провітаміни, які містяться в організмі людини.

Консерванти можна використовувати для захисту композиції від зараження патогенами. Придатними консервантами є відомі в даній галузі техніки, зокрема, цетилпіридиній хлорид, бензалконій хлорид або бензойна кислота або бензоати, такі як бензоат натрію в концентрації, відомій з попереднього рівня техніки. Зазначені вище консерванти переважно містяться в концентраціях, що складають до 50 мг/100 мл, більш переважно від 5 до 20 мг/100 мл.

Доза сполук, які пропонуються в даному винаході, звичайно, дуже залежить від методики введення і захворювання, яке піддається лікуванню. При введенні шляхом інгаляції сполуки формули (I) характеризуються високою активністю навіть при дозах, які знаходяться в мікрограмовому діапазоні. Сполуки формули (I) також можна ефективно використовувати в кількостях, які перевищують такі, що знаходяться в мікрограмовому діапазоні. Крім того, доза може знаходитися, наприклад, у грамовому діапазоні.

Іншим об'єктом даного винаходу є зазначені вище фармацевтичні складі самі по собі, які характеризуються тим, що вони містять сполуку формули (I), переважно зазначені вище фармацевтичні складі, які можна вводити шляхом інгаляції.

Наведені нижче приклади препаратів ілюструють даний винахід, не обмежуючи його об'єм:

Приклади фармацевтичних препаратів:

А) Таблетки	в одній таблетці
активна речовина (I)	100 мг
лактоза	140 мг
кукурудзяний крохмаль	240 мг
полівінілпіролідон	15 мг
стеарат магнію	5 мг
Σ	500 мг

Змішують тонкоподрібнену активну речовину, лактозу і частину кукурудзяного крохмалю. Суміш просіюють, потім зволожують розчином полівінілпіролідону у воді, замішують, піддають вологій грануляції і сушать. Гранули, залишковий кукурудзяний крохмаль і стеарат магнію просіюють і змішують. Суміш пресують в таблетки придатної форми і розміру.

В) Таблетки	в одній таблетці
активна речовина (I)	80 мг
лактоза	55 мг
кукурудзяний крохмаль	190 мг
мікрокристалічна целюлоза	35 мг
полівінілпіролідон	15 мг
натрієва сіль	
карбоксиметилкрохмаль	23 мг
стеарат магнію	2 мг
Σ	400 мг

Змішують тонкоподрібнену активну речовину, частину кукурудзяного крохмалю, лактозу, мікрокристалічну целюлозу й полівінілпіролідон, суміш просіюють і обробляють залишковим кукурудзяним крохмалем і водою з одержанням грануляту, який сушать і просіюють. Додають

натрієву сіль карбоксиметилкрохмалю і стеарат магнію і змішують, і суміш пресують у таблетки придатного розміру.

С) Розчин для розфасовування в ампули

активна речовина (I)	50 мг
хлорид натрію	50 мг
вода для ін'єкцій	5 мл

Активну речовину розчиняють у воді при її власному рН або необов'язково при рН, що дорівнює від 5,5 до 6,5 і додають хлорид натрію для одержання ізотонічного розчину. Одержаний розчин фільтрують для видалення пірогенів і фільтрат в асептичних умовах переносять в ампули, які потім стерилізують і термічно герметизують. Ампули містять 5 мг, 25 мг і 50 мг активної речовини.

D) Дозовуваний аерозоль

активна речовина (I)	0,005
сорбітантріолеат	0,1
монофтортрихлорметан і TG134a: TG227 2:1	до 100

Суспензію переносять у звичайний контейнер для аерозолі з дозувальним клапаном. Переважно, щоб при кожному увімкненні подавалося 50 мкл суспензії. Активну речовину при бажанні також можна подавати у більш значних дозах (наприклад, 0,02 мас. %).

Розчини (в мг/100 мл)

активна речовина (I)	333,3 мг
бензалконійхлорид	10,0 мг
ЕДТК	50,0 мг
HCl (1 н.)	до рН 2,4

Цей розчин можна приготувати звичайним чином.

F) Порошок для інгаляції

активна речовина (I)	12 мкг
моногідрат лактози	до 25 мг

Порошок для інгаляції готують звичайним чином шляхом змішування окремих інгредієнтів

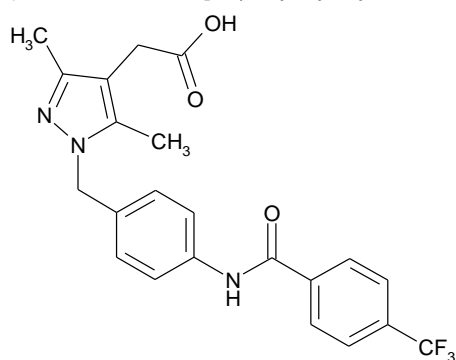
Наведені нижче приклади призначені для додаткової ілюстрації даного винаходу, без обмеження його об'єму.

Приклади

Приклади синтезу

Приклад 1.1

{3,5-Диметил-1-[4-(4-трифторметилбензоїламіно)бензил]-1H-піразол-4-іл}-оцтова кислота



Проміжний продукт 1.1.1

Метильний ефір (1-бензил-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти

(1-Бензил-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-оцтову кислоту (1,00 г, 4,1 ммолі) розчиняли в 3 н. метанольному розчині HCl (7,5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш нейтралізували водним розчином NaHCO₃ і екстрагували дихлорметаном.

Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували при знижуваному тиску.

Вихід: 963 мг

Мас спектр (МС) ІЕР (іонізація електророзпиленням): [M+H]⁺ = 259

Час утримання ВЕРХ: 2,05 хв. (методика А)

Проміжний продукт 1.1.2 (одержання шляхом нітрування)

Метильний ефір [3,5-диметил-1-(4-нітробензил)-1H-піразол-4-іл]оцтової кислоти

Метильний ефір (1-бензил-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти (проміжний продукт

1.1.1, 3,10 г, 12,0 ммолі) при охолодженні розчиняли в концентрованій H_2SO_4 (7 мл). Суміш охолоджували до -7°C і при перемішуванні по краплях додавали HNO_3 (65 %, 0,77 мл), підтримуючи температуру нижче 0°C . Реакційній суміші давали нагрітись до кімнатної температури і її перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Реакційну суміш

5

Вихід: 3,90 г

Мас спектр ІЕР: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304$

10

Час утримання ВЕРХ: 2,08 хв. (методика А)

Альтернативно, проміжний продукт 1.1.2 можна одержати за наступною методикою:

Проміжний продукт 1.1.2 (одержання шляхом алкілування)

Метилловий ефір [3,5-диметил-1-(4-нітробензил)-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти

15

До розчину метилового ефіру (3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)оцтової кислоти (3,90 г, 23 ммолі, Enamine EN300-15247) і 4-нітробензилброміду (4,60 г, 20,7 ммолі) в ацетонітрилі додавали K_2CO_3 (2,76 г, 19,9 ммолі) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш виливали у воду і двічі екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили над MgSO_4 і випарювали при знижуваному тиску.

Вихід: 7,50 г (кількісний)

20

Мас спектр ІЕР: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304$

Проміжний продукт 1.1.3

Метилловий ефір [1-(4-амінобензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти

25

До розчину метилового ефіру [3,5-диметил-1-(4-нітробензил)-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти (проміжний продукт 1.1.2, 3,90 г, 10,3 ммолі) в метанолі (10 мл) додавали 10 % паладій на деревному вугіллі (500 мг) і суміш гідрували. Каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при знижуваному тиску. Суміш очищували за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (градієнтний режим, метанол у воді + 0,1 % NH_3).

Вихід: 1,18 г

30

Мас спектр ІЕР: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 274$

Час утримання ВЕРХ: 2,13 хв. (методика В)

Приклад 1.1

{3,5-Диметил-1-[4-(4-трифторметилбензоїламіно)бензил]-1Н-піразол-4-іл}-оцтова кислота

35

Реакція сполучення: До розчину метилового ефіру [1-(4-амінобензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти (проміжний продукт 1.1.3, 85 мг, 0,26 ммолі) в диметилформаміді (1 мл) додавали 4-(трифторметил)бензойну кислоту (62 мг, 0,32 ммолі), діізопропілетиламін (90 мкл, 0,53 ммолі) і TBUTU (94 мг, 0,29 ммолі). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш обробляли водним розчином K_2CO_3 (2 М, 0,15 мл) і фільтрували через Alox В при елююванні за допомогою 10 % метанолу в дихлорметані. Омилення: Леткі речовини видаляли при знижуваному тиску і одержаний залишок обробляли водним розчином NaOH (4 М, 0,2 мл). Суміш очищували за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (градієнтний режим, метанол у воді + 0,1 % NH_3).

40

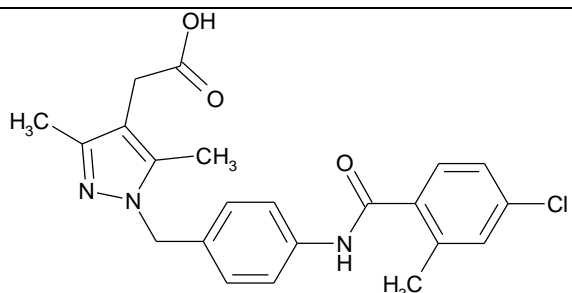
Вихід: 44 мг

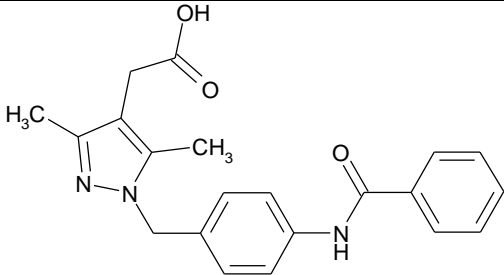
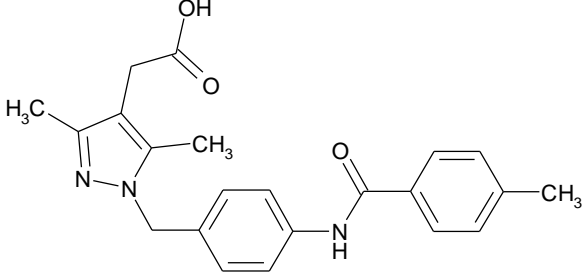
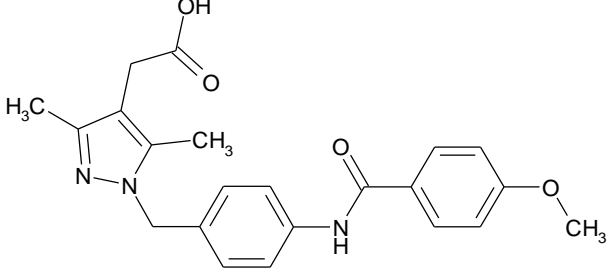
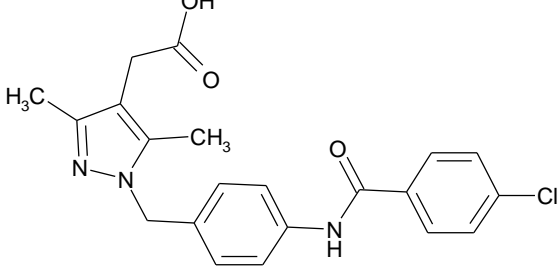
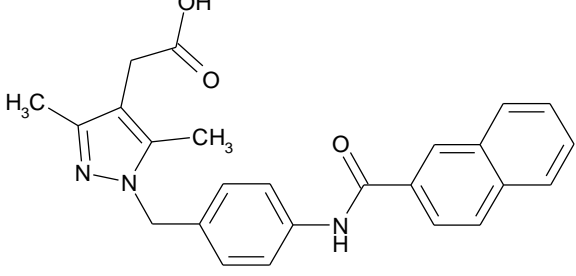
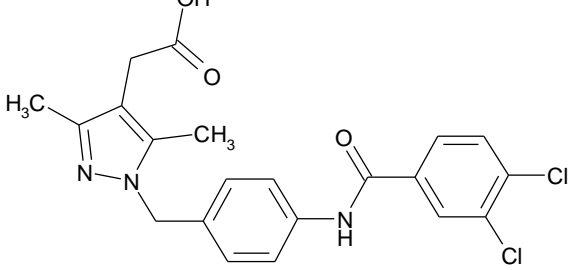
Мас спектр ІЕР: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432$

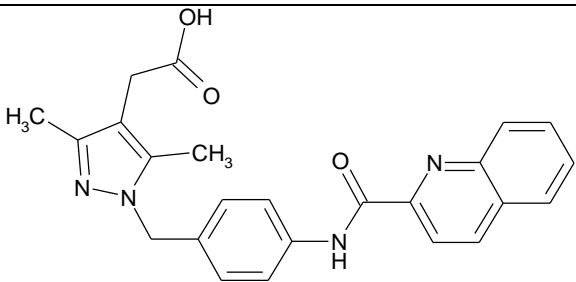
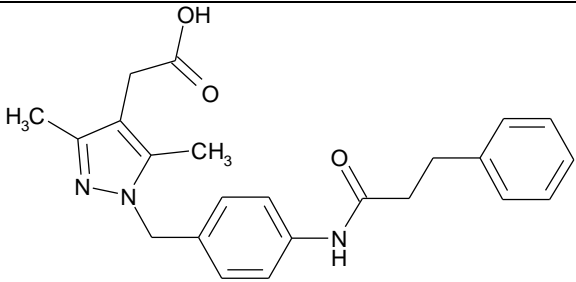
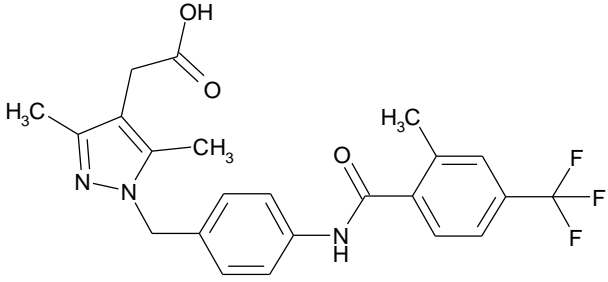
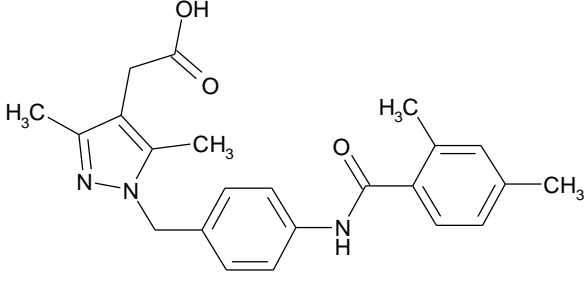
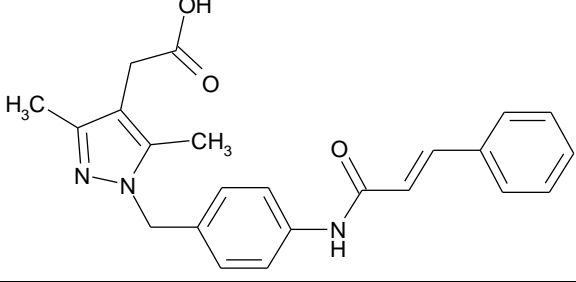
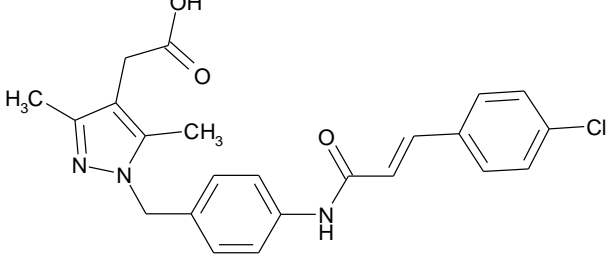
Час утримання ВЕРХ: 1,94 хв. (методика А)

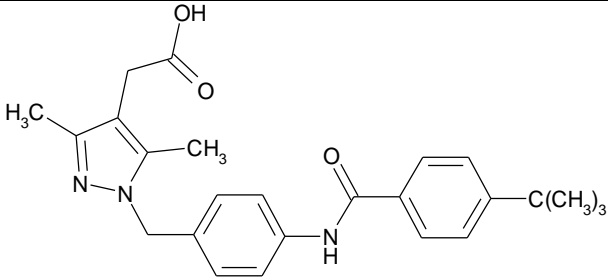
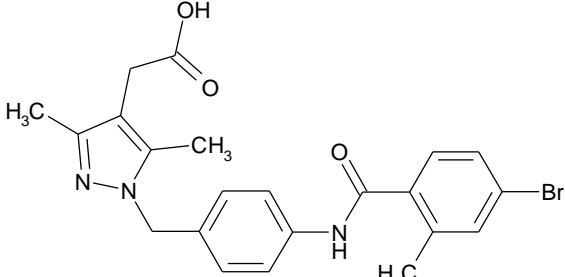
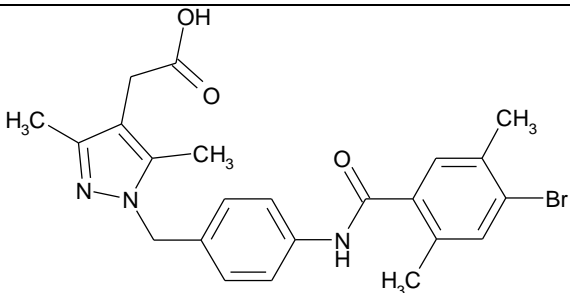
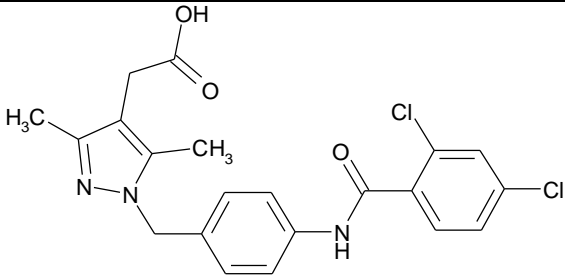
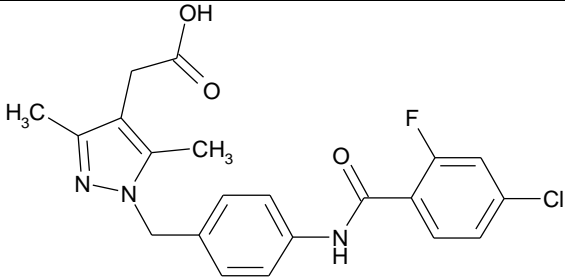
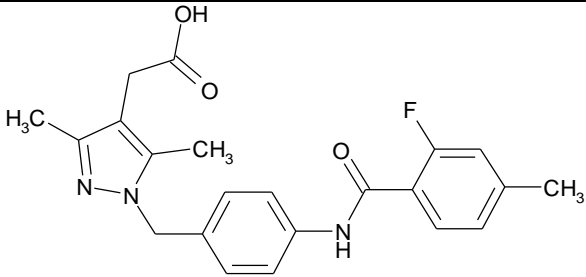
45

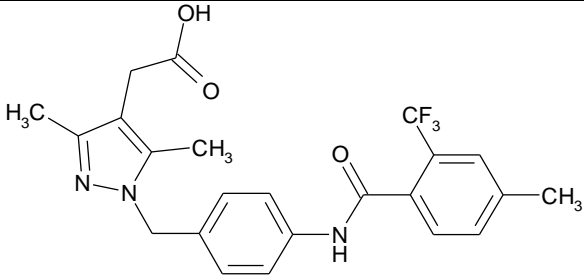
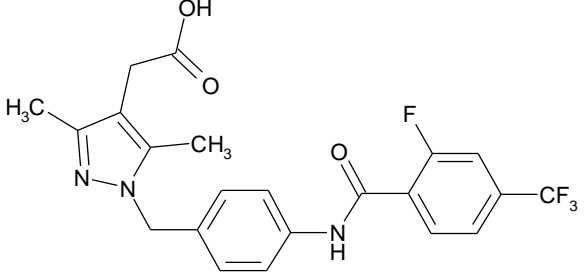
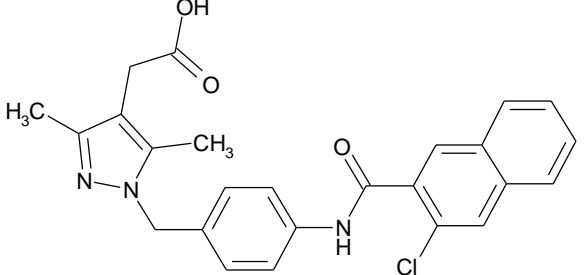
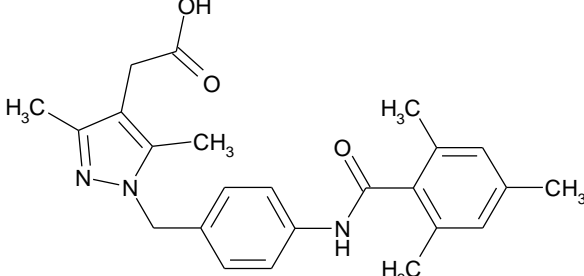
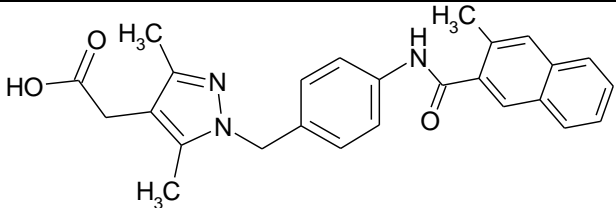
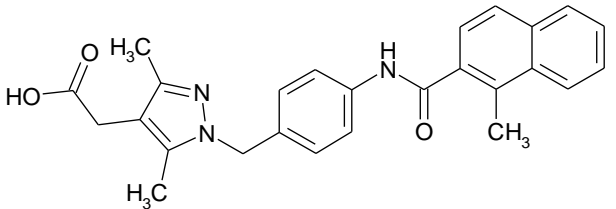
Наведені нижче сполуки прикладів одержували згідно з методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 1.1, з використанням відповідних карбонових кислот як компонентів реакції сполучення.

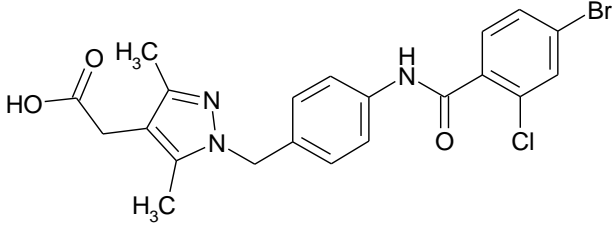
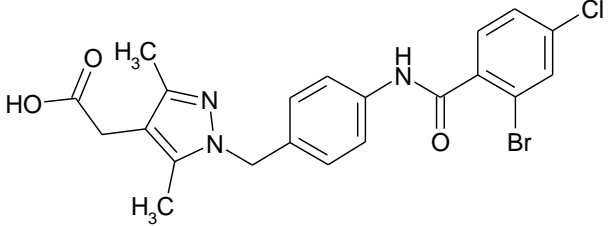
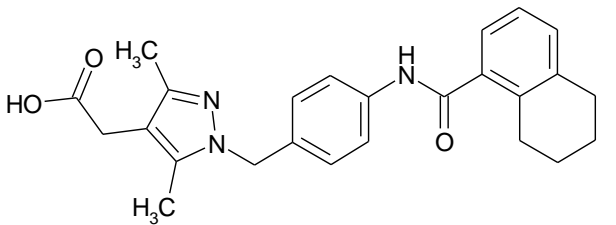
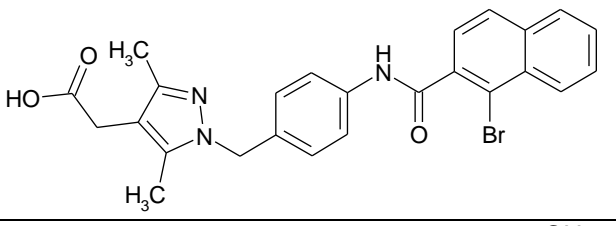
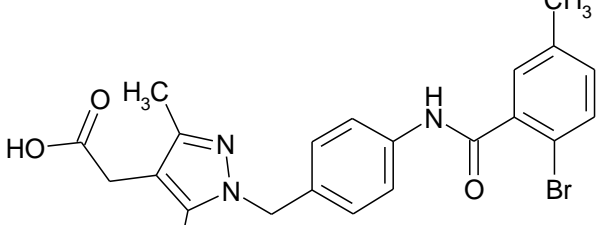
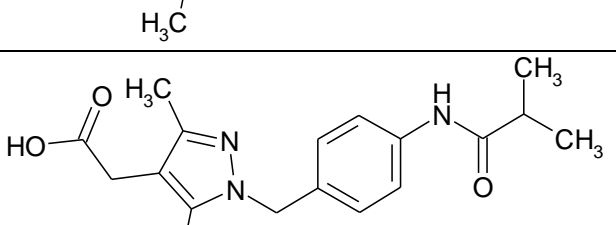
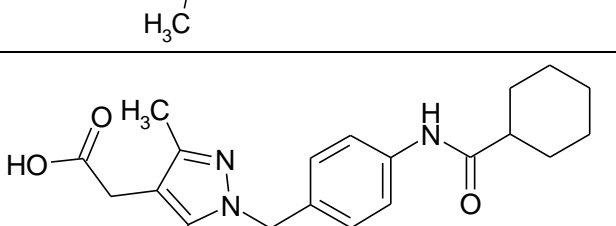
Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt* (ВЕРХ) (методика)
1.2		412/414 (Cl) $(\text{M}+\text{H})^+$	1,86 хв. методика А

Приклад	Структура	m/z (IEP-МС)	Rt* (ВЕРХ) (методика)
1.3		364 (M+H) ⁺	1,63 хв. методика А
1.4		378 (M+H) ⁺	1,75 хв. методика А
1.5		394 (M+H) ⁺	1,68 хв. методика А
1.6		398/400 (Cl) (M+H) ⁺	1,82 хв. методика А
1.7		414 (M+H) ⁺	1,90 хв. методика А
1.8		432/434/436 (Cl ₂) (M+H) ⁺	1,99 хв. методика А

Приклад	Структура	m/z (IEP-МС)	Rt* (ВЕРХ) (методика)
1.9		415 (M+H) ⁺	1,94 хв. методика А
1.10		392 (M+H) ⁺	1,76 хв. методика А
1.11		446 (M+H) ⁺	2,12 хв. методика А
1.12		392 (M+H) ⁺	1,78 хв. методика В
1.13		390 (M+H) ⁺	1,84 хв. методика А
1.14		424/426 (Cl) (M+H) ⁺	1,97 хв. методика А

Приклад	Структура	m/z (IEP-МС)	Rt* (ВЕРХ) (методика)
1.15		420 (M+H) ⁺	2,04 хв. методика В
1.16		456/458 (Br) (M+H) ⁺	1,87 хв. методика В
1.17		470/472 (Br) (M+H) ⁺	1,99 хв. методика В
1.18		432/434/436 (Cl ₂) (M+H) ⁺	1,80 хв. методика В
1.19		416/418 (Cl) (M+H) ⁺	1,81 хв. методика В
1.20		396 (M+H) ⁺	1,78 хв. методика В

Приклад	Структура	m/z (IEP-МС)	Rt* (ВЕРХ) (методика)
1.21		446 (M+H) ⁺	1,79 хв. методика В
1.22		450 (M+H) ⁺	1,68 хв. методика В
1.23		448/450 (Cl) (M+H) ⁺	1,88 хв. методика В
1.24		406 (M+H) ⁺	1,80 хв. методика В
1.25		428	0,99 хв. методика J
1.26		428	0,98 хв. методика J

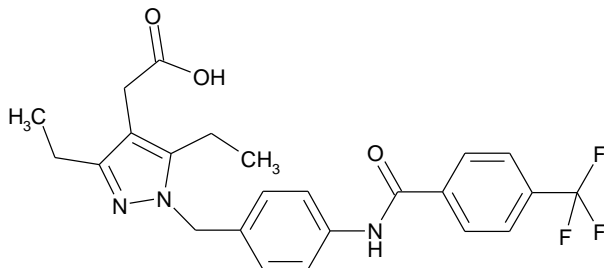
Приклад	Структура	m/z (IEP-МС)	Rt* (ВЕРХ) (методика)
1.27		476	0,97 хв. методика J
1.28		476	0,95 хв. методика J
1.29		418	0,98 хв. методика J
1.30		492	0,99 хв. методика J
1.31		456	0,92 хв. методика J
1.32		330	0,73 хв. методика J
1.33		370	0,88 хв. методика J

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt* (ВЕРХ) (методика)
1.34		422	1,44 хв. методика D
1.35		342	0,77 хв. методика J

Rt* - час утримання

Приклад 2.1

{3,5-Діетил-1-[4-(4-трифторметилбензоїламіно)бензил]-1H-піразол-4-іл]-оцтова кислота



5

Проміжний продукт 2.1.1

трет-Бутиловий ефір [3,5-діетил-1-(4-нітробензил)-1H-піразол-4-іл]оцтової кислоти

трет-Бутиловий ефір [3,5-діетил-1-(4-нітробензил)-1H-піразол-4-іл]оцтової кислоти

одержували згідно з одержанням проміжного продукту 1.1.2 з використанням в реакції алкілювання трет-бутилового ефіру (3,5-діетил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти (одержували згідно з WO2007/141267) замість метилового ефіру (3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти.

10

Проміжний продукт 2.1.2

трет-Бутиловий ефір [1-(4-амінобензил)-3,5-діетил-1H-піразол-4-іл]оцтової кислоти

трет-Бутиловий ефір [1-(4-амінобензил)-3,5-діетил-1H-піразол-4-іл]оцтової кислоти

одержували згідно з одержанням проміжного продукту 1.1.3 з використанням в реакції гідрування проміжного продукту 2.1.1 замість проміжного продукту 1.1.2.

15

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 344$

Час утримання ВЕРХ: 1,90 хв. (методика А)

Приклад 2.1

20

{3,5-Діетил-1-[4-(4-трифторметилбензоїламіно)бензил]-1H-піразол-4-іл]-оцтова кислота

Реакція сполучення: До розчину трет-бутилового ефіру [1-(4-амінобензил)-3,5-діетил-1H-піразол-4-іл]оцтової кислоти (проміжний продукт 2.1.2, 99 мг, 0,29 ммолі) в диметилформаміді (1,5 мл) додавали 4-(трифторметил)бензойну кислоту (67 мг, 0,34 ммолі), діізопропілетиламін (90 мкл, 0,53 ммолі) і TBTU (82 мг, 0,25 ммолі). Реакційну суміш перемішували при кімнатній

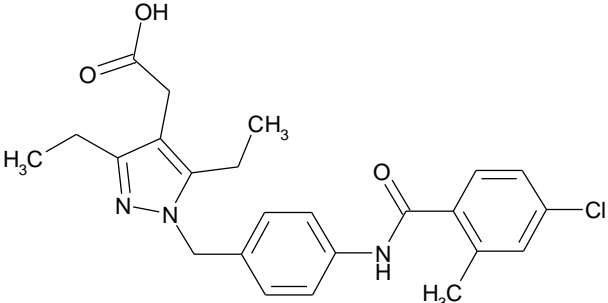
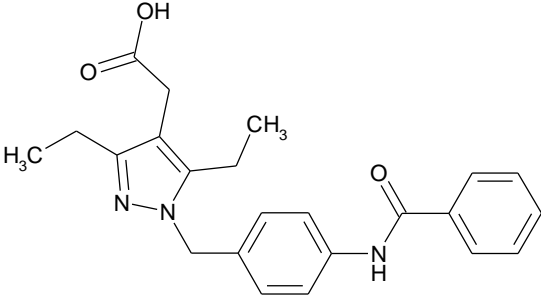
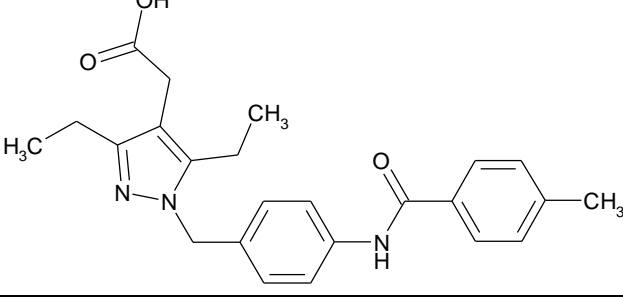
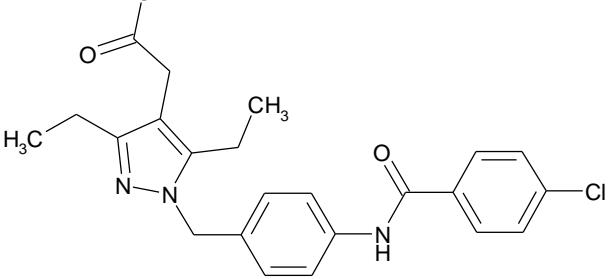
температурі протягом 18 год. Реакційну суміш обробляли водним розчином K_2CO_3 (2 М, 0,15 мл) і фільтрували через Alox В при елюванні за допомогою 10 % метанолу в дихлорметані. Відщеплення трет-бутильної групи: Леткі речовини видаляли при знижуваному тиску і залишок обробляли трифтороцтовою кислотою (2 мл). Через 42 год. суміш концентрували при знижуваному тиску і очищували за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (ґрадієнтний режим, метанол у воді + 0,1 % NH_3).

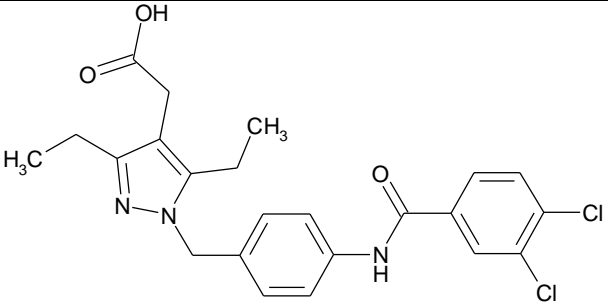
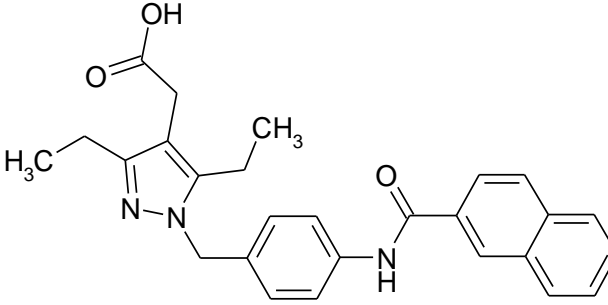
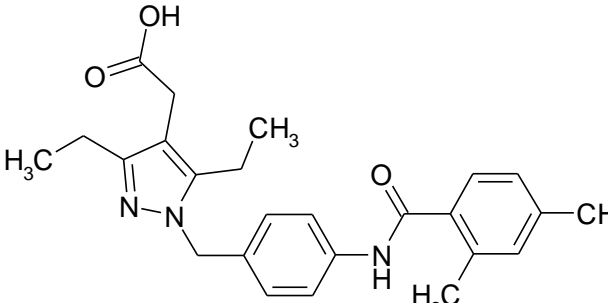
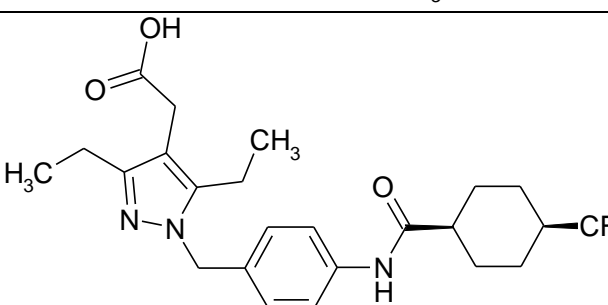
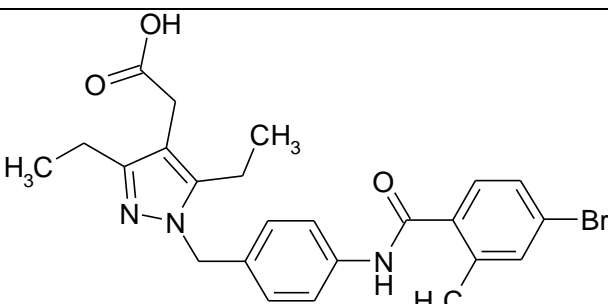
Вихід: 39 мг

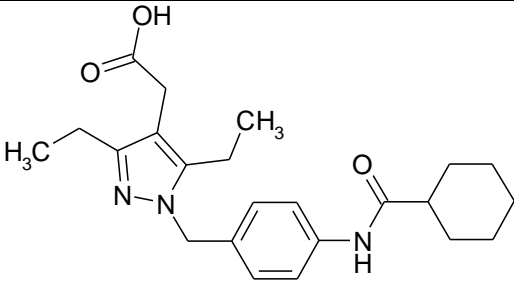
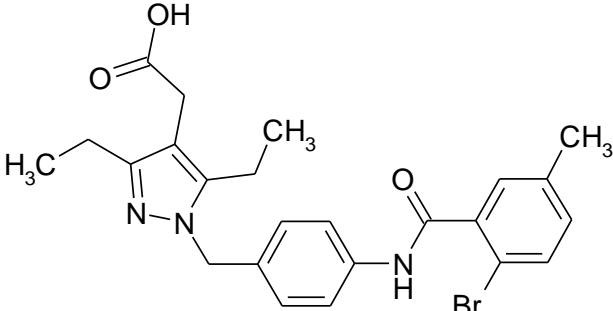
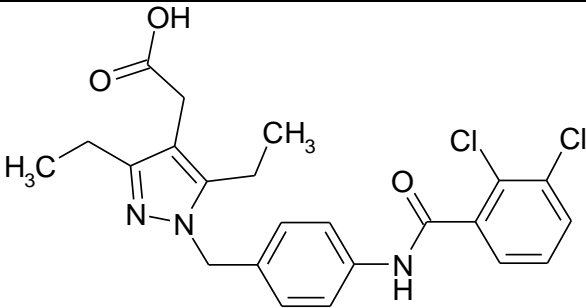
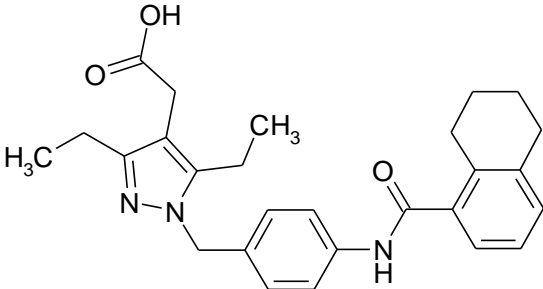
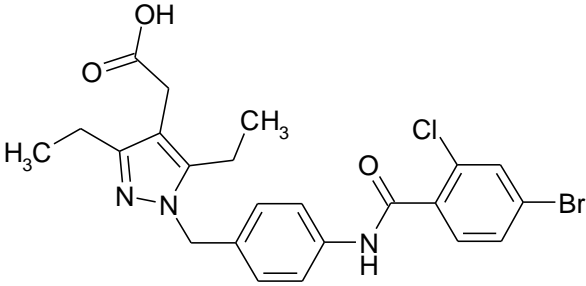
Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 460$

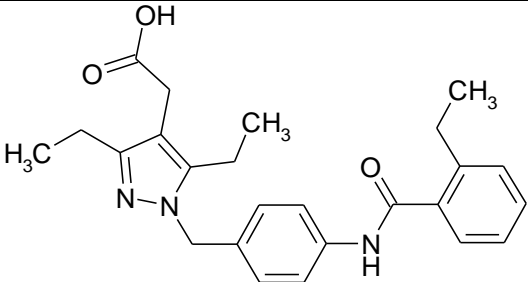
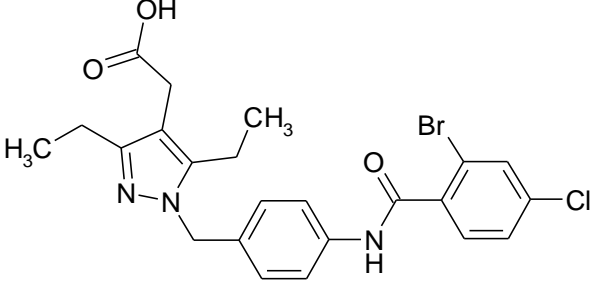
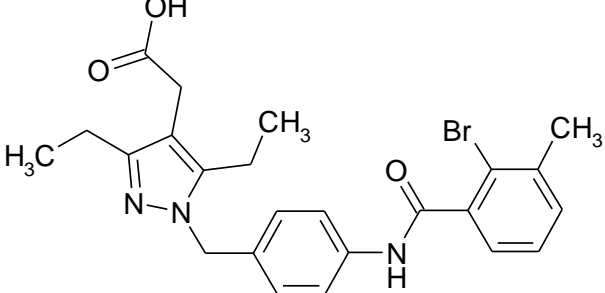
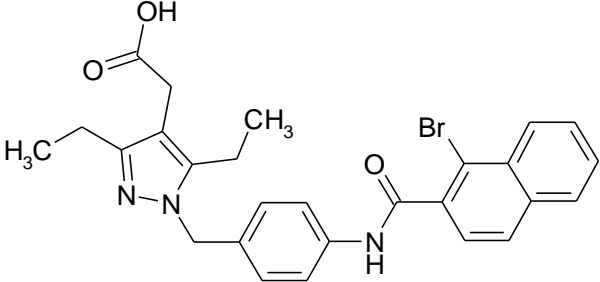
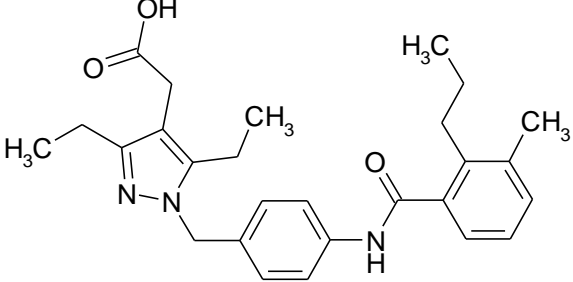
Час утримання ВЕРХ: 2,03 хв. (методика В)

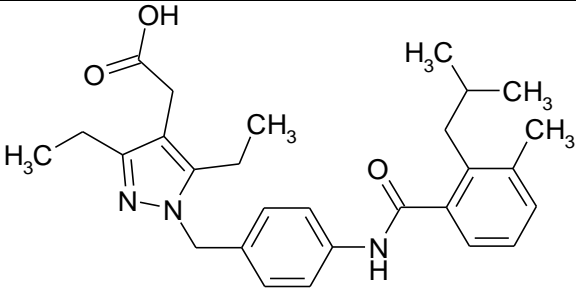
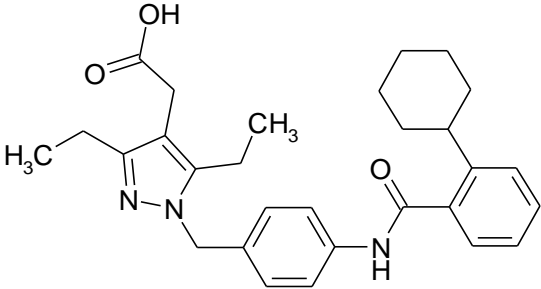
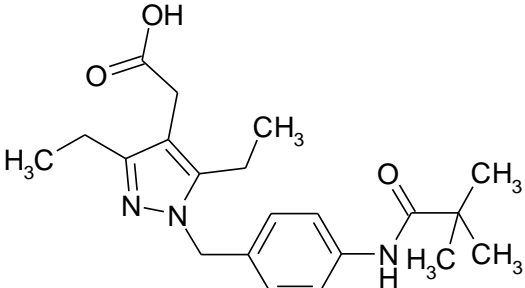
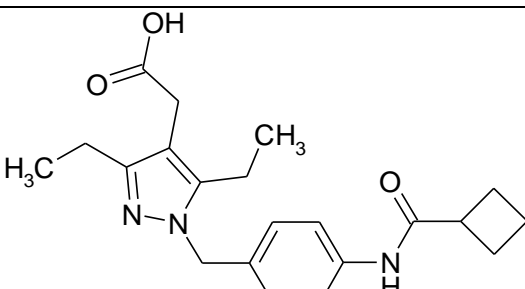
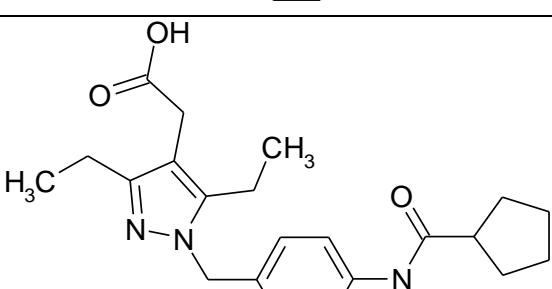
10 Наведені нижче сполуки прикладів одержували згідно з методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 2.1, з використанням відповідних карбонових кислот як компонентів реакції сполучення.

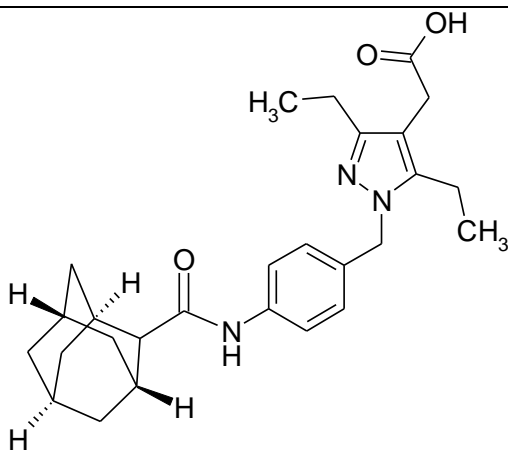
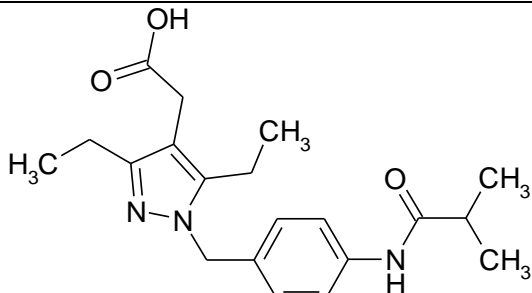
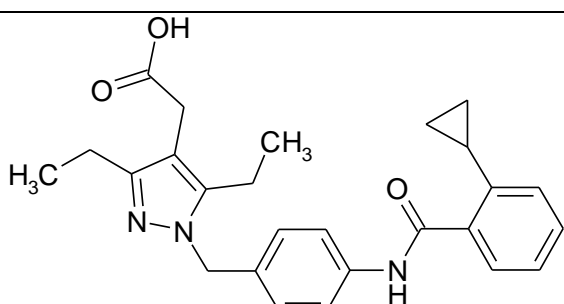
Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
2.2		440/442 (Cl) $(M+H)^+$	1,95 хв. методика В
2.3		392 $(M+H)^+$	1,76 хв. методика В
2.4		406 $(M+H)^+$	1,87 хв. методика В
2.5		426/428 (Cl) $(M+H)^+$	1,92 хв. методика В

Приклад	Структура	m/z (IEP-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
2.6		460/462/464 (Cl ₂) (M+H) ⁺	2,06 хв. методика В
2.14		442	1,04 хв. методика J
2.15		420	0,99 хв. методика J
2.16		466	1,3 хв. методика J
2.17		484	1,04 хв. методика J

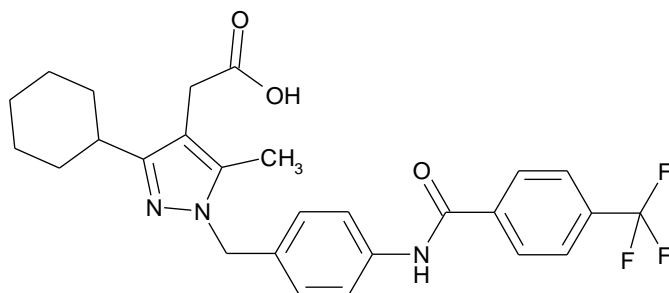
Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
2.18		398	0,95 хв. методика J
2.19		484	1,00 хв. методика J
2.20		460	1,01 хв. методика J
2.21		446	1,04 хв. методика J
2.22		504	1,03 хв. методика J

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
2.23		420	0,98 хв. методика J
2.24		504	1,02 хв. методика J
2.25		484	0,99 хв. методика J
2.26		520	1,05 хв. методика J
2.27		448	1,09 хв. методика J

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
2.28		462	1,12 хв. методика J
2.29		474	1,16 хв. методика J
2.30		372	0,88 хв. методика J
2.31		370	0,85 хв. методика J
2.32		384	0,9 хв. методика J

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
2.33		450	1,12 хв. методика J
2.34		358	0,81 хв. методика J
2.35		432	0,99 хв. методика J

Приклад 2.7
 {3-Циклогексил-5-метил-1-[4-(4-трифторметилбензоїламіно)бензил]-1H-піразол-4-іл}-оцтова кислота



5

Проміжний продукт 2.7.1
 трет-Бутиловий ефір [3-циклогексил-5-метил-1-(4-нітробензил)-1H-піразол-4-іл]оцтової кислоти

10

трет-Бутиловий ефір [3-циклогексил-5-метил-1-(4-нітробензил)-1H-піразол-4-іл]оцтової кислоти одержували згідно з одержанням проміжного продукту 1.1.2 з використанням в реакції алкілування трет-бутиловий ефір (3-циклогексил-5-метил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти (одержували згідно з одержанням трет-бутилового ефіру (3,5-діетил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти, WO2007/141267, використовуючи 1-циклогексилбутан-1,3-діон замість гептан-3,5-діону)

замість метилового ефіру (3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти.

Проміжний продукт 2.7.2

трет-Бутиловий ефір [1-(4-амінобензил)-3-циклогексил-5-метил-1H-піразол-4-іл]оцтової кислоти

5 трет-Бутиловий ефір [1-(4-амінобензил)-3-циклогексил-5-метил-1H-піразол-4-іл]оцтової кислоти одержували згідно з одержанням проміжного продукту 1.1.3 з використанням в реакції гідратування проміжного продукту 2.7.1 замість проміжного продукту 1.1.2.

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 384$

Приклад 2.7

10 {3-Циклогексил-5-метил-1-[4-(4-трифторметилбензоїламіно)бензил]-1H-піразол-4-іл}-оцтова кислота

Сполуку прикладу 2.7 одержували згідно з методикою одержання сполуки прикладу 2.1 з використанням в реакції сполучення проміжного продукту 2.7.2 замість проміжного продукту 2.1.2.

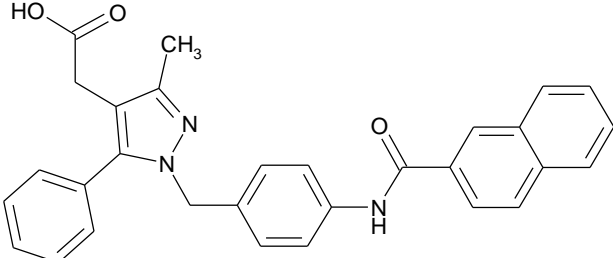
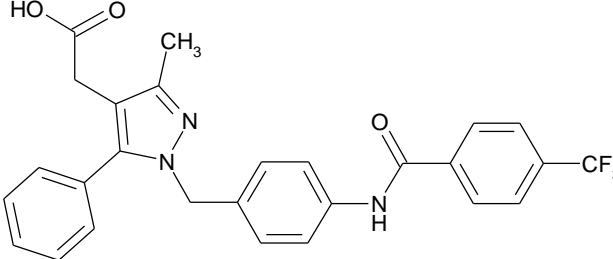
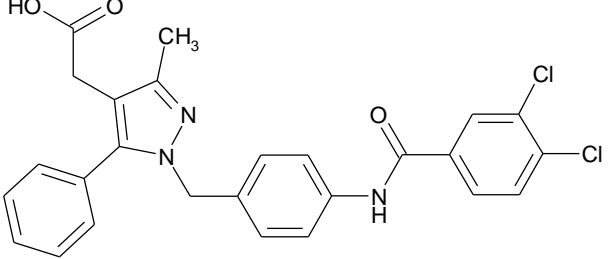
15 Вихід: 35 мг (30 % від теоретичного значення)

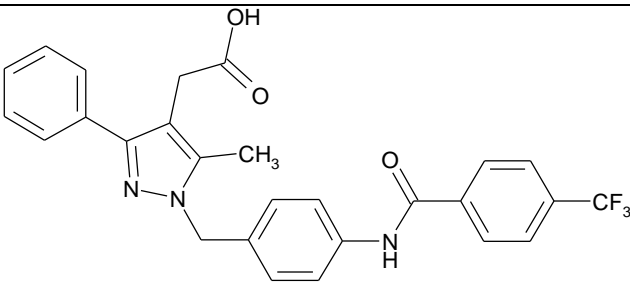
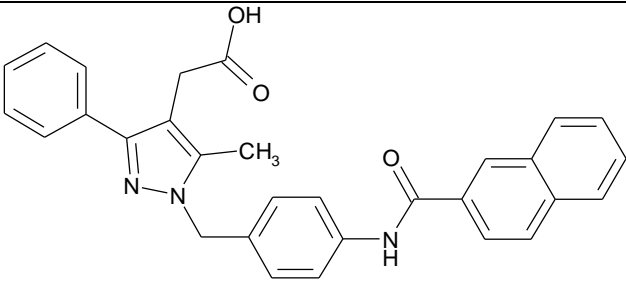
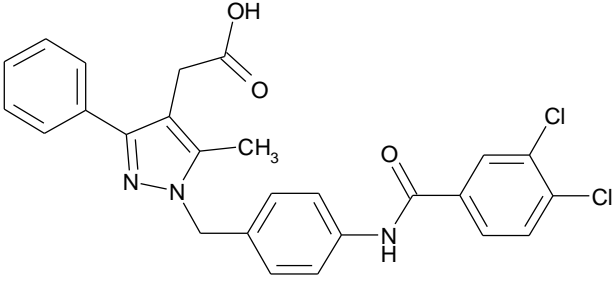
Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 500$

Час утримання ВЕРХ: 1,50 хв. (методика D)

20 Наведені нижче сполуки прикладів можна одержати аналогічно до одержання сполуки прикладу 2.7 з використанням на стадії алкілування трет-бутилового ефіру (3-метил-5-феніл-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти (одержували згідно з одержанням трет-бутилового ефіру (3,5-діетил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти, WO2007/141267, використовуючи 1-фенілбутан-1,3-діон замість гептан-3,5-діону) замість трет-бутилового ефіру (3-циклогексил-5-метил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти і з використанням в реакції сполучення з утворенням амідів відповідних карбонових кислот як компонентів реакції сполучення.

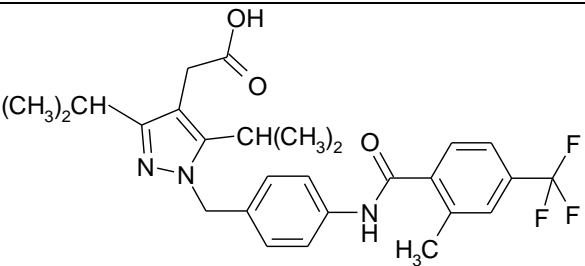
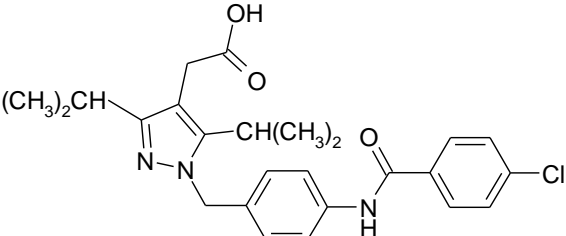
25

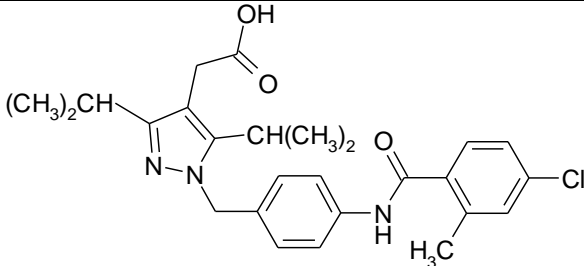
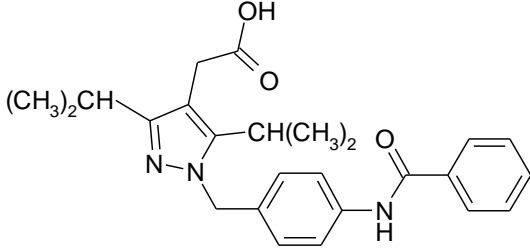
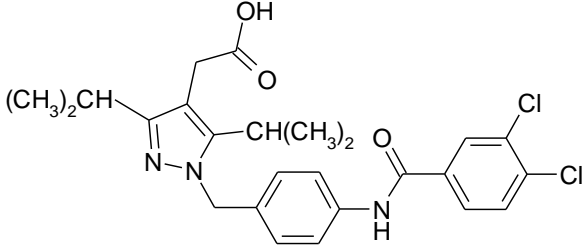
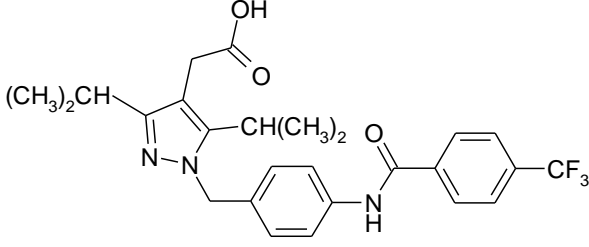
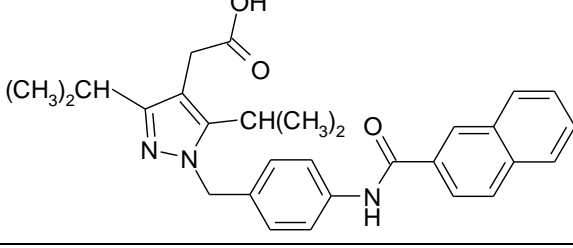
Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
2.8		476	1,47 методика D
2.9		494	1,47 методика D
2.10		494	1,53 хв. методика D

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
2.11		494	1,46 хв. методика D
2.12		476	1,48 хв. методика D
2.13		494	методика D

Синтез сполук прикладів 2.36 – 2.42

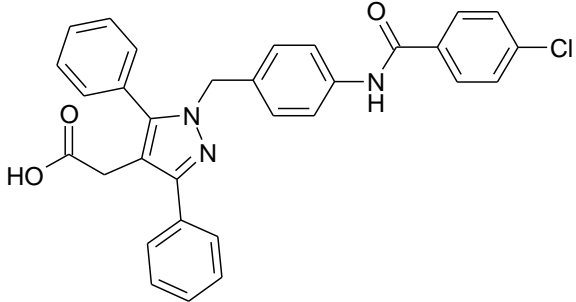
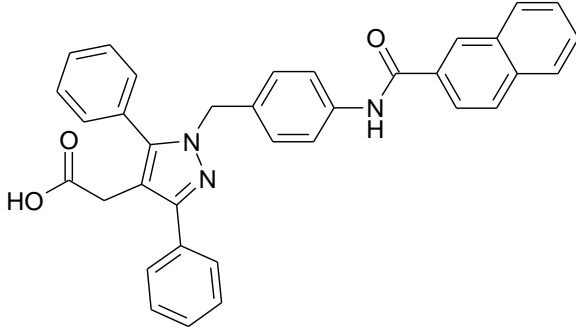
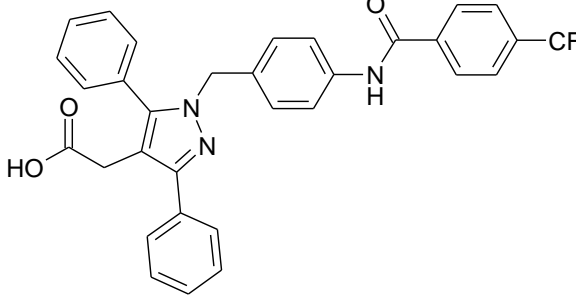
Наведені нижче сполуки прикладів можна одержати аналогічно до одержання сполуки прикладу 2.7 з використанням на стадії алкілювання трет-бутилового ефіру (3,5-діізопропіл-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти (одержували згідно з одержанням трет-бутилового ефіру (3,5-діетил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти, WO2007/141267, використовуючи 2,6-диметилгептан-3,5-діон замість гептан-3,5-діону) замість трет-бутилового ефіру (3-циклогексил-5-метил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти і з використанням в реакції сполучення з утворенням амідів відповідних карбонових кислот як компонентів реакції сполучення.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
2.36		502	1,13 хв. методика J
2.37		454	1,06 хв. методика J

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
2.38		468	1,09 хв. методика J
2.39		420	0,97 хв. методика J
2.40		488	1,15 хв. методика J
2.41		488	1,11 хв. методика J
2.42		470	1,1 хв. методика J

Синтез сполук прикладів 2.43 – 2.45

Наведені нижче сполуки прикладів можна одержати аналогічно до одержання сполуки прикладу 2.7 з використанням на стадії алкілювання етилового ефіру (3,5-дифеніл-1Н-піразол-4-іл)оцтової кислоти (одержували згідно з одержанням трет-бутилового ефіру (3,5-діетил-1Н-піразол-4-іл)оцтової кислоти, WO2007/141267, використовуючи 2,6-дифенілгептан-3,5-діон замість гептан-3,5-діону і етиловий ефір бромоцтової кислоти замість трет-бутилового ефіру бромоцтової кислоти) замість трет-бутилового ефіру (3-циклогексил-5-метил-1Н-піразол-4-іл)оцтової кислоти і з використанням в реакції сполучення з утворенням аміду відповідних карбонових кислот як компонентів реакції сполучення.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
2.43		522	1,27 хв. методика J
2.44		538	1,31 хв. методика J
2.45		556	1,31 хв. методика J

Синтез сполук прикладів 2.46 – 2.51

5 Наведені нижче сполуки прикладів можна одержати аналогічно до одержання сполуки прикладу 2.7 з використанням на стадії алкілювання етилового ефіру (3-циклопропіл-5-етил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти (одержували згідно з одержанням трет-бутилового ефіру (3,5-діетил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти, WO2007/141267, використовуючи 2-циклопропіл-6-етил-3,5-діон замість гептан-3,5-діону) замість трет-бутилового ефіру (3-циклогексил-5-метил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти і з використанням в реакції сполучення з утворенням амідів

10 відповідних карбонових кислот як компонентів реакції сполучення.

Кожна сполука прикладу представляє собою один регіоізомер; шукані проміжні [1-(4-амінобензил)-3-циклопропіл-5-етил-1H-піразол-4-іл]оцтову кислоту і [1-(4-амінобензил)-5-циклопропіл-3-етил-1H-піразол-4-іл]оцтову кислоту одержують в результаті однієї реакції і їх розділяють за допомогою РХСД (рідинна хроматографія середнього тиску).

15

Приклад	Структура	m/z (IEP-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
2.46		452	1,06 хв. методика J
2.47		472	1,08 хв. методика J
2.48		454	1,03 хв. методика J
2.49		452	1,05 хв. методика J
2.50		472	1,08 хв. методика J
2.51		454	1,04 хв. методика J

Синтез сполук прикладів 2.52 – 2.53

Наведені нижче сполуки прикладів можна одержати аналогічно до одержання сполуки прикладу 2.7 з використанням на стадії алкілування трет-бутилового ефіру (3-метил-5-етил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти (одержували згідно з одержанням трет-бутилового ефіру (3,5-діетил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти, WO2007/141267, використовуючи гексан-2,4-діон замість гептан-3,5-діону) замість трет-бутилового ефіру (3-циклогексил-5-метил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти і з використанням в реакції сполучення з утворенням амідів відповідних карбонових кислот як компонентів реакції сполучення.

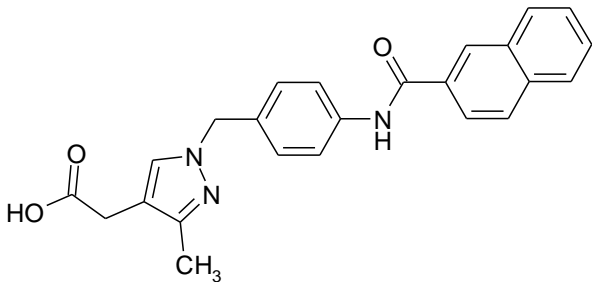
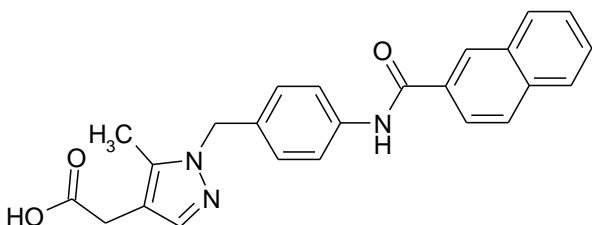
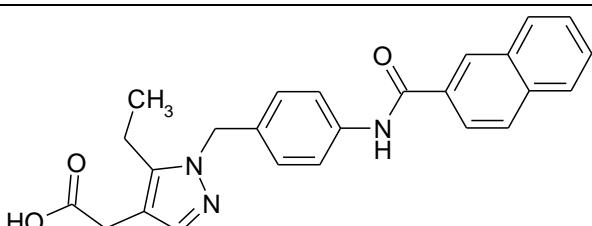
Кожна сполука прикладу одержують у вигляді одного регіоізомера.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
2.52		446	1,01 хв. методика J
2.53		446	1,01 хв. методика J

Синтез сполук прикладів 2.55 – 2.59

Наведені нижче сполуки прикладів можна одержати аналогічно до одержання сполуки прикладу 1.1 з використанням на стадії відновлення трет-бутилового ефіру [5-метил-1-(4-нітробензил)-1H-піразол-4-іл]оцтової кислоти або, у випадку сполуки прикладу 2.59, трет-бутилового ефіру [5-етил-1-(4-нітробензил)-1H-піразол-4-іл]оцтової кислоти (одержували згідно з WO2008/138876) замість метилового ефіру [3,5-диметил-1-(нітробензил)-1H-піразол-4-іл]оцтової кислоти і з використанням в реакції сполучення з утворенням амідів відповідних карбонових кислот як компонентів реакції сполучення. Кожна сполука прикладу, за виключенням сполуки прикладу 2.59, представляє собою один регіоізомер; шукані проміжні трет-бутиловий ефір [1-(4-амінобензил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]оцтової кислоти і трет-бутиловий ефір [1-(4-амінобензил)-5-метил-1H-піразол-4-іл]оцтової кислоти одержують в результаті однієї реакції і їх розділяють за допомогою РХСТ.

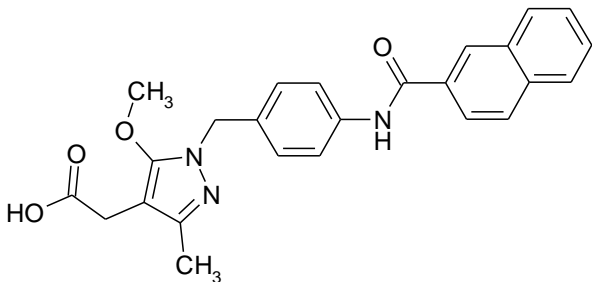
Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
2.55		400	1,01 хв. методика J
2.56		418	1,05 хв. методика J

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
2.57		400	1,00 хв. методика J
2.58		400	1,01 хв. методика J
2.59		414	1,05 хв. методика J

Синтез сполуки прикладу 2.60

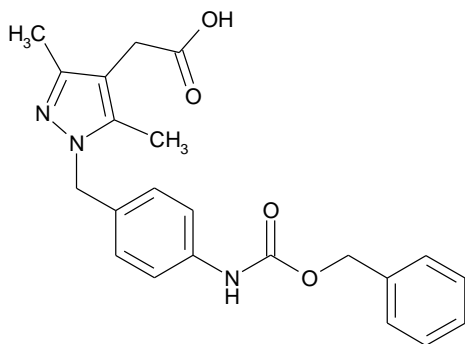
Наведену нижче сполуку прикладу можна одержати аналогічно до одержання сполуки прикладу 2.7 з використанням на стадії алкілування метилового ефіру (3-метокси-5-метил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти (одержували згідно з одержанням трет-бутилового ефіру (3,5-діетил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти, WO2007/141267, використовуючи метиловий ефір 3-оксоолійної кислоти замість гептан-3,5-діону) замість трет-бутилового ефіру (3-циклогексил-5-метил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти і з використанням в реакції сполучення з утворенням амідів відповідних карбонових кислот як компонентів реакції сполучення.

Сполуку прикладу одержували у вигляді суміші регіоізомерів.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
2.60		430	1,06 хв. методика J

Приклад 3.1

[1-(4-Бензилоксикарбоніламінобензил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]оцтова кислота



- Одержання карбамату: До розчину метилового ефіру [1-(4-амінобензил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]оцтової кислоти (проміжний продукт 1.1.3, 70 мг, 0,26 ммолі) в дихлорметані (1 мл) додавали дізопропілетиламін (55 мкл, 0,32 ммолі) і бензилхлорформіат (55 мкл, 0,39 ммолі). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш фільтрували через Алох В при елююванні за допомогою 10 % метанолу в дихлорметані. Омилення: Після видалення летких речовин при знижуваному тиску одержаний залишок розчиняли в метанолі (1 мл) і обробляли водним розчином NaOH (4 М, 0,2 мл). Суміш нейтралізували водним розчином HCl і очищували за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (градієнтний режим, метанол у воді + 0,1 % NH₃).

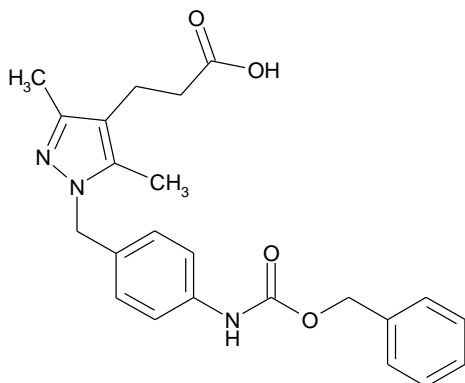
Вихід: 34 мг

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 394$

Час утримання ВЕРХ: 1,84 хв. (методика В)

Приклад 3.2

3-[1-(4-Бензилоксикарбоніламінобензил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]-пропіонова кислота



- Сполуку прикладу 3.2 одержували згідно з методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 3.1, з використанням проміжного продукту 8.1.2 замість проміжного продукту 1.1.3.

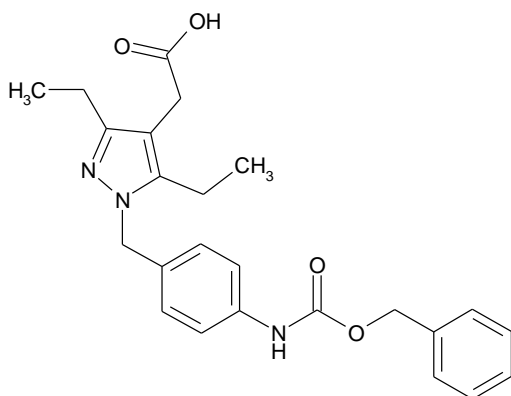
Вихід: 100 мг (45 % від теоретичного значення)

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 408$

Час утримання ВЕРХ: 1,27 хв. (методика D)

Приклад 3.3

[1-(4-Бензилоксикарбоніламінобензил)-3,5-діетил-1H-піразол-4-іл]оцтова кислота



Сполуку прикладу 3.3 одержували згідно з методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 3.1, з використанням на стадії одержання карбамату проміжного продукту 2.1.2 замість проміжного продукту 1.1.3. Наступне відщеплення трет-бутильної групи проводили в кислом середовищі, як це описано для одержання сполуки прикладу 2.1.

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 422$

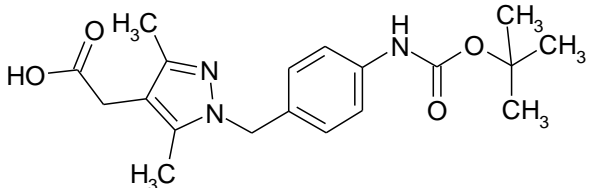
Час утримання ВЕРХ: 1,93 хв. (методика В)

Наведені нижче сполуки прикладів можна одержати аналогічно до одержання сполуки прикладу 3.1 з використанням відповідних хлорформіатів як компонентів реакції сполучення на стадії одержання карбамату.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
3.4		462	1,06 хв. методика J
3.5		428	1,00 методика J
3.6		472	1,02 хв. методика J
3.7		444	1,04 хв. методика J

Синтез сполуки прикладу 3.8

Наведену нижче сполуку прикладу можна одержати аналогічно до одержання сполуки прикладу 3.1, в якому трет-бутиловий ефір [1-(4-амінобензил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]оцтової кислоти містить захисну групу Boc.

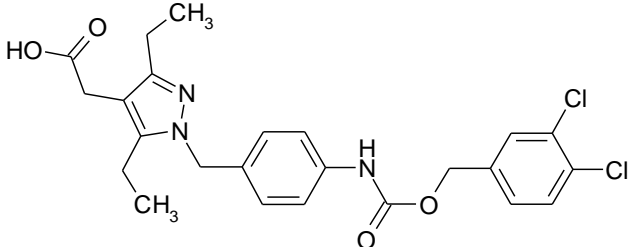
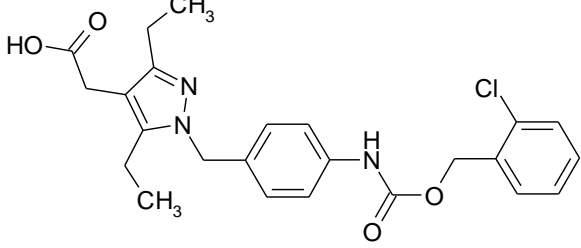
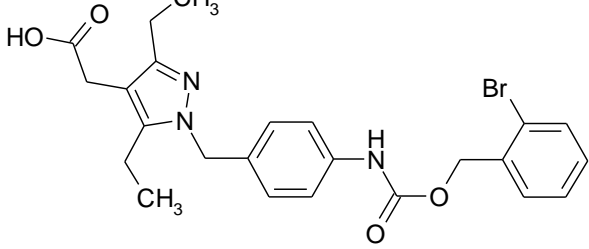
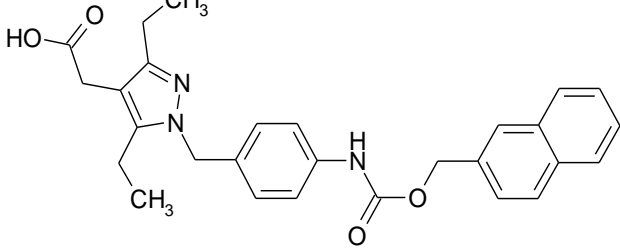
Приклад	Структура	m/z (IEP-MC)	Rt (BEPX) (методика)
3.8		360	0,89 хв. методика J

5

Синтез сполук прикладів 3.9-3.12

Наведені нижче сполуки прикладів можна одержати аналогічно до одержання сполуки прикладу 3.3 з використанням відповідних хлорформіатів як компонентів реакції сполучення на стадії одержання карбамату.

10

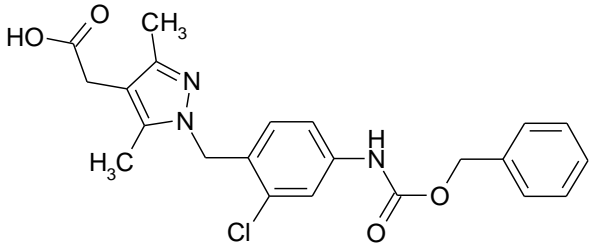
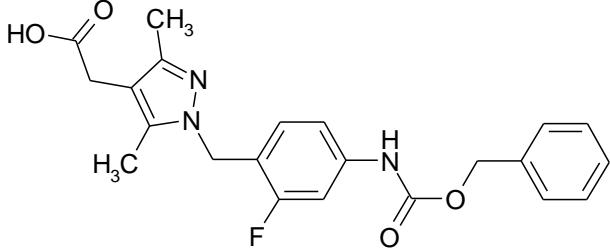
Приклад	Структура	m/z (IEP-MC)	Rt (BEPX) (методика)
3.9		490	1,14 хв. методика J
3.10		456	1,07 хв. методика J
3.11		500	1,08 хв. методика J
3.12		472	1,11 хв. методика J

Синтез сполук прикладів 3.13 – 3.14

Сполуку прикладу 3.13 одержували згідно з методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 3.1, з використанням на стадії одержання карбамату проміжного продукту 7.6.2 замість проміжного продукту 1.1.3.

15

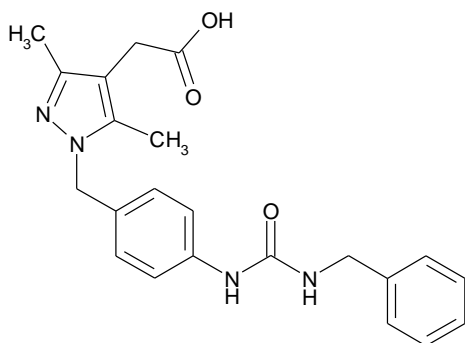
Сполуку прикладу 3.14 одержували згідно з методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 3.1, на стадії одержання карбамату з використанням проміжного продукту 7.16.2 замість проміжного продукту 1.1.3.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
3.13		428	1,03 хв. методика J
3.14		412	0,98 хв. методика J

5

Приклад 4.1

{1-[4-(3-Бензилуреидо)бензил]-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл}оцтова кислота



Одержання сечовини: До розчину метилового ефіру [1-(4-амінобензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти (проміжний продукт 1.1.3, 160 мг, 0,59 ммолі) в дихлорметані (2 мл) додавали бензилизоціанат (94 мкл, 0,76 ммолі). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Омилення: Після видалення летких речовин при знижуваному тиску одержаний залишок розчиняли в метанолі (1 мл) і обробляли водним розчином LiOH (1 М, 1,5 мл). Через 18 год. суміш нейтралізували і очищували за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (градієнтний режим, метанол у воді + 0,1 % NH₃).

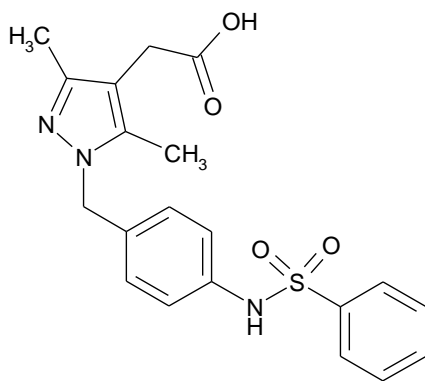
Вихід: 39 мг

Мас спектр ІЕР: [M+H]⁺ = 393

Час утримання ВЕРХ: 1,95 хв. (методика А)

Приклад 5.1

[1-(4-Бензолсульфоніламінобензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтова кислота



Одержання сульфонамиду: До розчину метилового ефіру [1-(4-амінобензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти (проміжний продукт 1.1.3, 54 мг, 0,20 ммолі) в дихлорметані (1 мл) додавали тріетиламін (72 мкл, 0,51 ммолі) і фенілсульфонілхлорид (36 мкл, 0,25 ммолі). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували через Аlox В при елююванні за допомогою 10 % метанолу в дихлорметані. Омилення: Після видалення летких речовин при знижуваному тиску одержаний залишок розчиняли в метанолі (0,5 мл) і обробляли водним розчином LiOH (1 М, 0,4 мл). Через 1,5 год. суміш нейтралізували і очищували за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (градієнтний режим, метанол у воді + 0,1 % трифтороцтової кислоти).

Вихід: 16 мг

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 400$

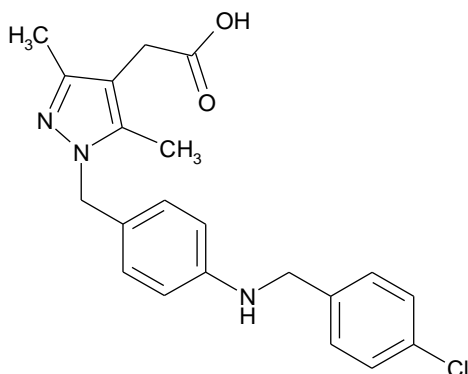
Час утримання ВЕРХ: 1,92 хв. (методика А)

Наведені нижче сполуки прикладів одержували згідно з методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 5.1, з використанням відповідних сульфонілхлоридів.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
5.2		434/436 (Cl) $(M+H)^+$	1,41 хв. методика В
5.3		468/470/472 (Cl ₂) $(M+H)^+$	2,16 хв. методика А
5.4		468 $(M+H)^+$	1,48 хв. методика В

Приклад 6.1

{1-[4-(4-Хлорбензиламіно)бензил]-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл}-оцтова кислота



Відновлювальне амінування: До розчину метилового ефіру [1-(4-амінобензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти (проміжний продукт 1.1.3, 100 мг, 0,37 ммолі) в тетрагідрофурани (1 мл) додавали 4-хлорбензальдегід (185 мг, 1,32 ммолі) і тріацетоксиборогідрид натрію (240 мг, 1,13 ммолі). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш фільтрували через Алох В при елююванні за допомогою 10 % метанолу в дихлорметані. Омилення: Після видалення летких речовин при знижуваному тиску одержаний залишок розчиняли в метанолі (1 мл) і обробляли водним розчином NaOH (4 М, 0,6 мл). Через 4 год. суміш нейтралізували і очищували за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (градієнтний режим, метанол у воді + 0,1 % NH₃).

Вихід: 48 мг

Мас спектр ІЕР: [M+H]⁺ = 384/386 (СІ)

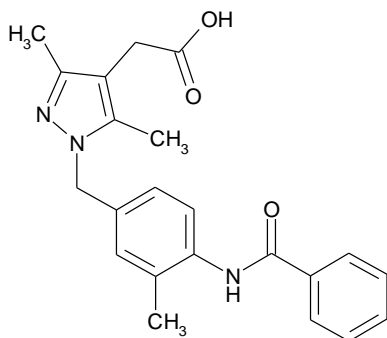
Час утримання ВЕРХ: 2,00 хв. (методика В)

Наведені нижче сполуки прикладів одержували згідно з методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 6.1, з використанням в реакції відновлювального амінування відповідних альдегідів.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
6.2		350 (M+H) ⁺	1,86 хв. методика В
6.3		418 (M+H) ⁺	2,05 хв. методика В

Приклад 7.1

[1-(4-Бензоїламіно-3-метилбензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтова кислота



Проміжний продукт 7.1.1

Метилловий ефір [3,5-диметил-1-(3-метил-4-нітробензил)-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти

- 5 Проміжний продукт 7.1.1 одержували згідно з методикою одержання проміжного продукту 1.1.2 з використанням в реакції алкілування 3-метил-4-нітробензилброміду замість 4-нітробензилброміду.

Вихід: 0,33 г (35 % від теоретичного значення)

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 318$

Проміжний продукт 7.1.2

- 10 Метилловий ефір [1-(4-аміно-3-метилбензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти

Проміжний продукт 7.1.2 одержували згідно з методикою одержання проміжного продукту 1.1.3 з використанням в реакції гідрування проміжного продукту 7.1.1 замість проміжного продукту 1.1.2.

Вихід: 0,33 г (кількісний)

- 15 Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 288$

Час утримання ВЕРХ: 0,85 хв. (методика D)

Приклад 7.1

[1-(4-Бензоїламіно-3-метилбензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтова кислота

- 20 Сполуку прикладу 7.1 одержували згідно з методикою одержання сполуки прикладу 1.1 з використанням проміжного продукту 7.1.2 замість проміжного продукту 1.1.3 і бензойної кислоти замість (трифторметил)бензойної кислоти.

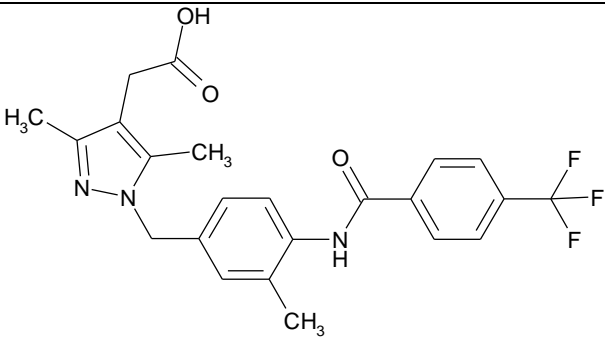
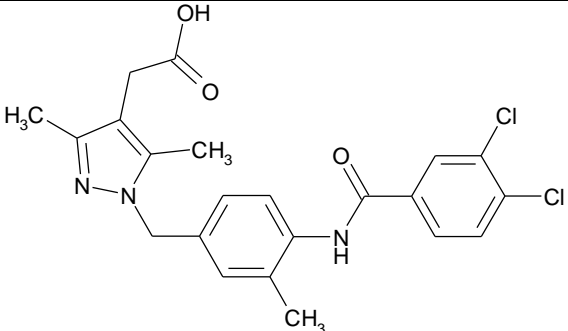
Вихід: 47 мг (39 % від теоретичного значення)

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 378$

Час утримання ВЕРХ: 0,91 хв. (методика C)

- 25 Наведені нижче сполуки прикладів одержували згідно з методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 7.1, з використанням відповідних карбонових кислот як компонентів реакції сполучення.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
7.2		412/414 (Cl) $(M+H)^+$	1,04 хв. методика C

Приклад	Структура	m/z (IEP-MC)	Rt (BEPX) (методика)
7.3		446 (M+H) ⁺	1,09 хв. методика С
7.4		446/448/450 (Cl ₂) (M+H) ⁺	1,13 хв. методика С

Синтез сполуки прикладу 7.5

Проміжний продукт 7.5.1

4-Аміно-2-метилбензойна кислота

5 При перемішуванні до розчину 4-ацетиламіно-2-метилбензойної кислоти (25,5 г) в метанолі (250 мл) по краплях додавали концентровану H₂SO₄ (19 мл) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником. Через 2,5 год. реакційну суміш охолоджували до КТ (кімнатна температура). Додавали водний розчин NaHCO₃ до утворення лужного середовища і одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні екстракти 3 рази промивали водним розчином NaOH (2 М), потім сушили і концентрували, і одержували 17,6 г шуканої сполуки.

Мас спектр IEP: [M+H]⁺ = 166

Проміжний продукт 7.5.2

Метилловий ефір 4-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метилбензойної кислоти

15 При перемішуванні до розчину проміжного продукту 7.5.1 (1,5 г) в діоксані (15 мл) при 10 °С по краплях додавали розчин Вос-ангідриду (2,2 г) в діоксані (15 мл) і реакційній суміші давали нагрітисся до КТ. Через 3 год. додавали диметиламінопіридин (каталітична кількість). Після перемішування протягом ночі суміш концентрували і залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії (ґradientний режим, дихлорметан з етанолом, від 0 до 4 %) і одержували 0,69 г шуканої сполуки.

Мас спектр IEP: [M+H]⁺ = 266

Проміжний продукт 7.5.3

4-трет-Бутоксикарбоніламіно-2-метилбензойна кислота

25 При перемішуванні до розчину проміжного продукту 7.5.2 (0,7 г) в метанолі (10 мл) при кімнатній температурі додавали NaOH (1М, 5,1 мл). Через 5 год. додавали додаткові кількості NaOH (1М, 5,1 мл) і тетрагідрофурану (3 мл). Після перемішування протягом ночі додавали додаткову кількість NaOH (1М, 5,1 мл). Через 5 год. суміш концентрували, додавали воду і при охолодженні льодом додавали водний розчин KHSO₄ до утворення кислого середовища. Через 0,5 год. осад відфільтровували, промивали невеликою кількістю води з льодом і сушили при 50 °С і одержували 0,55 г шуканої сполуки.

Мас спектр IEP: [M-H]⁻ = 250

Проміжний продукт 7.5.4

трет-Бутиловий ефір (4-гідроксиметил-3-метилфеніл)карбаїнової кислоти

35 При перемішуванні до розчину проміжного продукту 7.5.3 (0,6 г) в тетрагідрофурани (10 мл) при кімнатній температурі додавали карбонілдіімідазол (0,4 г). Через 0,5 год. розчин по краплях додавали до розчину NaBH₄ (0,25 г) у воді (5 мл). Після перемішування протягом ночі до реакційної суміші додавали водний розчин KHSO₄ до утворення кислого середовища і потім

суміш 3 рази екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар промивали водним розчином NaOH (1M) і водою, потім сушили і концентрували і одержували 0,28 г шуканої сполуки.

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 238$

Проміжний продукт 7.5.5

5 4-трет-Бутоксикарбоніламіно-2-метилбензиловий ефір метансульфонової кислоти

При перемішуванні до розчину проміжного продукту 7.5.4 (0,73 г) в тетрагідрофурани (7 мл) при кімнатній температурі додавали тріетиламін (0,52 г). Після охолодження до 0 °С по краплях додавали метансульфонілхлорид (0,31 мл). Через 2 год. додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, сушили і концентрували, і одержували 0,8 г шуканої сполуки, яку використовували без очищення.

Проміжний продукт 7.5.6

Метилловий ефір [1-(4-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метилбензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти

15 При перемішуванні до розчину проміжного продукту 7.5.5 (0,8 г) в CH_3CN (7 мл) при кімнатній температурі додавали метилловий ефір (3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)оцтової кислоти (0,4 г) і K_2CO_3 (0,57 г). Через 3 дні реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували, і залишок піддавали розподілу між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили і концентрували, і залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (градієнтний режим, метанол у воді + 0,12 % ТФК (трифтороцтова кислота).

20 Вихід: 120 мг

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 388$

Час утримання ВЕРХ: 1,37 хв. (методика D)

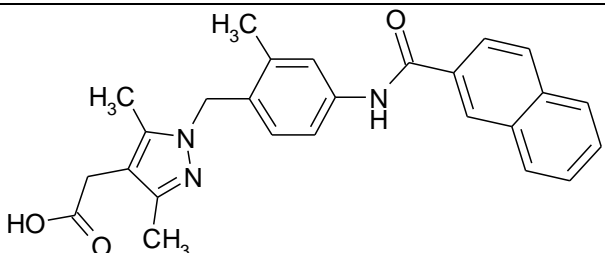
Проміжний продукт 7.5.7

Метилловий ефір [1-(4-аміно-2-метилбензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти

25 При перемішуванні до розчину проміжного продукту 7.5.6 (120 мг) в дихлорметані (1 мл) при кімнатній температурі додавали ТФК (1 мл). Через 2 год. реакційну суміш концентрували і одержували 80 мг шуканої сполуки, яку використовували без очищення.

Приклад 7.5

30 Сполуку прикладу 7.5 одержували згідно з методикою одержання сполуки прикладу 1.1 з використанням 2-нафтоїної кислоти замість (трифторметил)бензойної кислоти, одержували 51 мг сполуки.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
7.5		428	1,00 хв. методика J

Синтез сполук прикладів 7.6 – 7.15

Приклад 7.6

Проміжний продукт 7.6.1

Етиловий ефір [1-(2-хлор-4-нітробензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти

40 Проміжний продукт 7.6.1 одержували згідно з методикою одержання проміжного продукту 1.1.2 з використанням в реакції алкілування 1-бромметил-2-хлор-4-нітробензолу замість 4-нітробензилброміду.

Вихід: 2,8 г

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 352$

Час утримання ВЕРХ: 1,95 хв. (методика L)

Проміжний продукт 7.6.2

45 Етиловий ефір [1-(4-аміно-2-хлорбензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти

Проміжний продукт 7.6.2 одержували згідно з методикою одержання проміжного продукту 1.1.3 з використанням в реакції гідрування проміжного продукту 7.6.1 замість проміжного продукту 1.1.2.

Вихід: 2,1 г

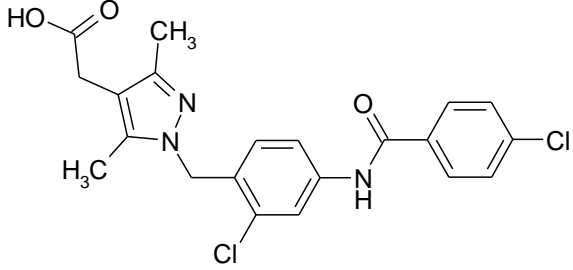
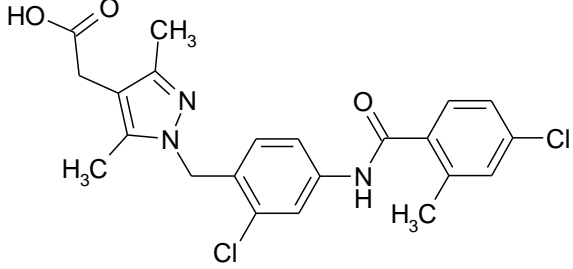
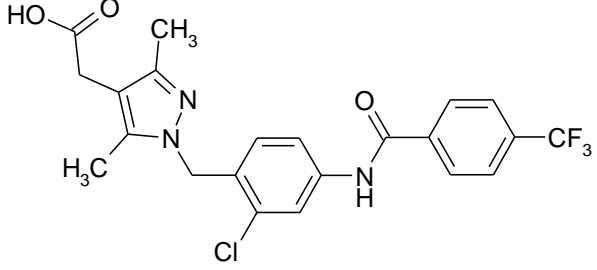
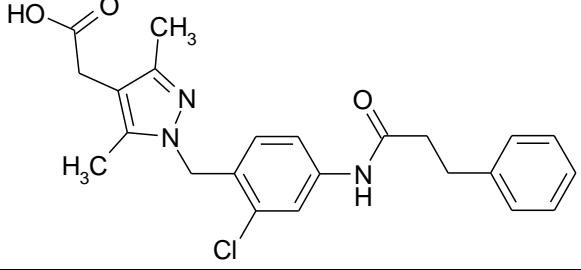
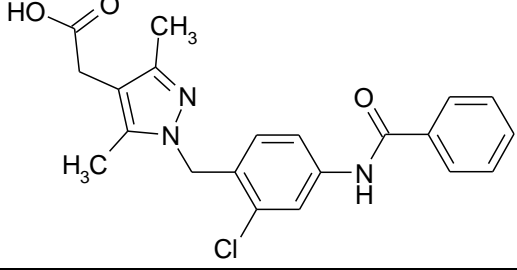
Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 322$

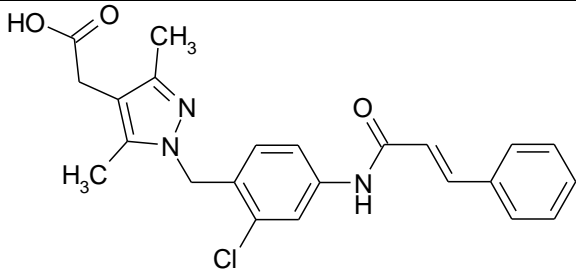
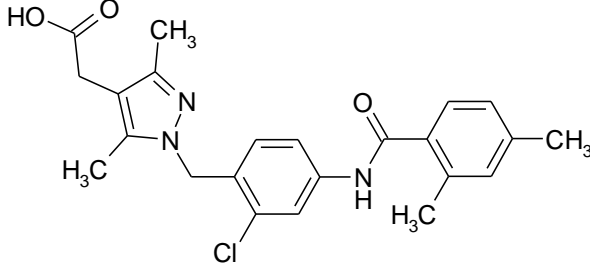
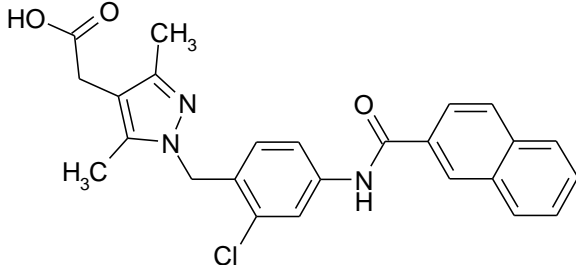
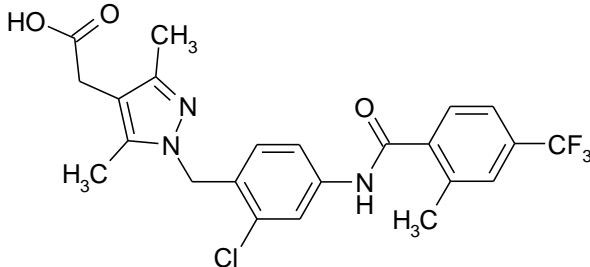
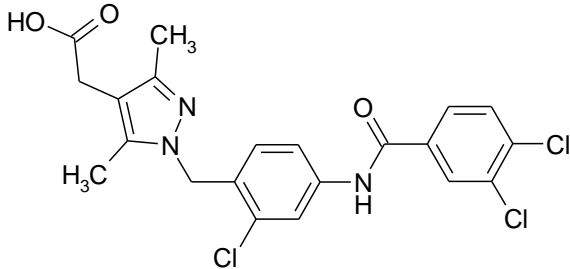
Час утримання ВЕРХ: 1,76 хв. (методика L)

Приклад 7.6

5 Приклад 7.6 одержували згідно з методикою одержання сполуки прикладу 1.1 з використанням проміжного продукту 7.6.2 замість проміжного продукту 1.1.3 і 4-хлорбензойної кислоти замість 4-(трифторметил)бензойної кислоти. Вихід: 42 мг

Сполуки прикладів 7.7-7.15 одержували згідно з методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 7.6, з використанням відповідних карбонових кислот як компонентів реакції сполучення.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
7.6		432	1,61 хв. методика L
7.7		446	1,05 хв. методика J
7.8		466	1,08 хв. методика J
7.9		426	0,99 хв. методика J
7.10		398	1,43 хв. методика C

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
7.11		424	1,03 хв. методика J
7.12		426	1,60 хв. методика С
7.13		448	1,70 хв. методика С
7.14		480	1,73 хв. методика С
7.15		466	1,80 хв. методика С

Синтез сполук прикладів 7.16 – 7.21

Приклад 7.16

Проміжний продукт 7.16.1

5 Метилловий ефір [1-(2-фтор-4-нітробензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти

Проміжний продукт 7.16.1 одержували згідно з методикою одержання проміжного продукту 1.1.2 з використанням в реакції алкілювання 1-бромметил-2-фтор-4-нітробензолу замість 4-нітробензилброміду.

Вихід: 0,57 г

10 Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 322$

Час утримання ВЕРХ: 1,25 хв. (методика D)

Проміжний продукт 7.16.2

Метилловий ефір [1-(4-аміно-2-фторбензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти

Проміжний продукт 7.16.2 одержували згідно з методикою одержання проміжного продукту 1.1.3 з використанням в реакції гідрування проміжного продукту 7.16.1 замість проміжного продукту 1.1.2.

Вихід: 0,47 г

5

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 292$

Час утримання ВЕРХ: 0,92 хв. (методика D)

Приклад 7.16

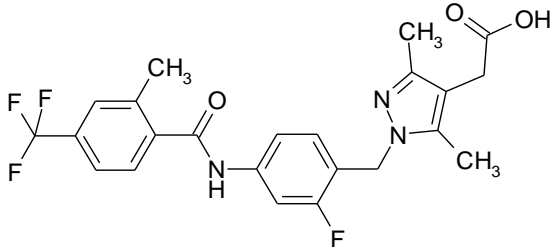
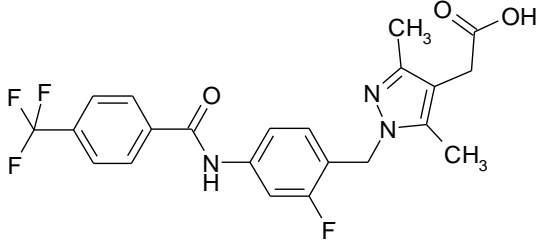
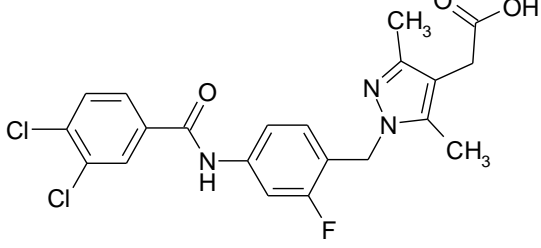
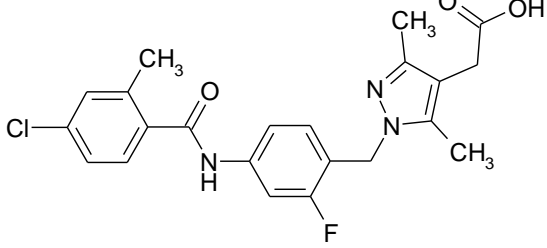
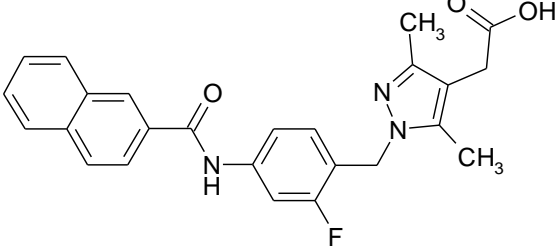
Приклад 7.16 одержували згідно з методикою одержання сполуки прикладу 7.6 з використанням проміжного продукту 7.16.2 замість проміжного продукту 1.1.3 і 2-метил-4-трифторметилбензойної кислоти замість 4-(трифторметил)бензойної кислоти.

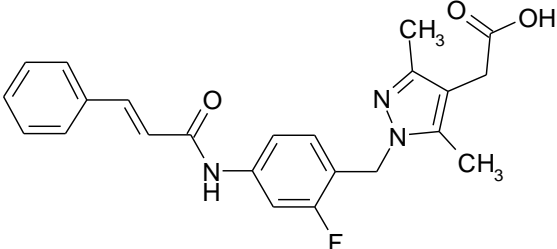
10

Вихід: 53 мг

Сполуки прикладів 7.17-7.21 одержували згідно з методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 7.16, з використанням відповідних карбонових кислот як компонентів реакції сполучення.

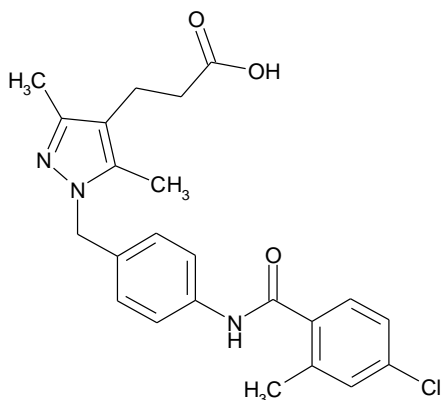
15

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
7.16		464	1,05 хв. методика J
7.17		450	1,03 хв. методика J
7.18		450	1,07 хв. методика J
7.19		430	1,01 хв. методика J
7.20		432	1,03 хв. методика J

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
7.21		408	0,98 хв. методика J

Приклад 8.1

3-{1-[4-(4-Хлор-2-метилбензоїламіно)бензил]-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл}-пропіонова кислота



5

Проміжний продукт 8.1.1

Етиловий ефір 3-[3,5-диметил-1-(4-нітробензил)-1Н-піразол-4-іл]-пропіонової кислоти

Проміжний продукт 8.1.1 можна одержати згідно з методикою, описаною для одержання проміжного продукту 1.1.2, з використанням в реакції алкілювання етилового ефіру 3-(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-пропіонової кислоти (Akos, MFCD03834497) замість метилового ефіру (3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)оцтової кислоти.

10

Проміжний продукт 8.1.2

Етиловий ефір 3-[1-(4-амінобензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]-пропіонової кислоти

Проміжний продукт 8.1.2 можна одержати згідно з методикою, описаною для одержання проміжного продукту 1.1.3, з використанням в реакції гідратування проміжного продукту 8.1.1 замість проміжного продукту 1.1.2.

15

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 302$

Приклад 8.1

3-{1-[4-(4-Хлор-2-метилбензоїламіно)бензил]-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл}-пропіонова кислота

20

Сполуку прикладу 8.1 одержували згідно з методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 1.1, з використанням в реакції сполучення проміжного продукту 8.1.2 замість проміжного продукту 1.1.3 і 4-хлор-2-метилбензойної кислоти замість 4-(трифторметил)бензойної кислоти.

25

Вихід: 144 мг (62 % від теоретичного значення)

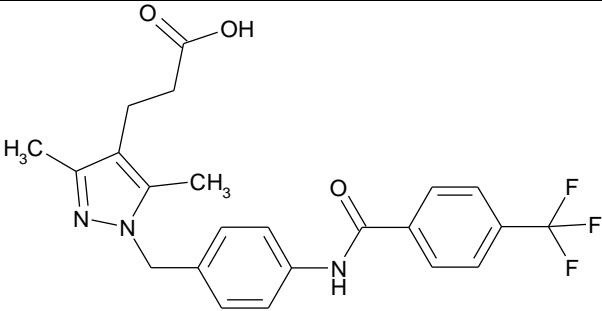
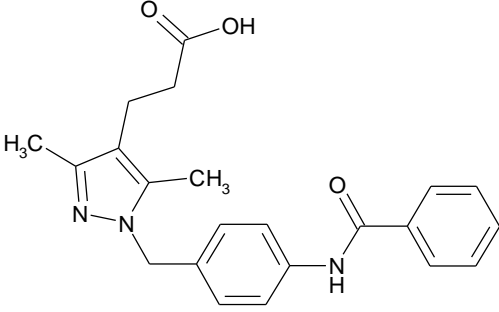
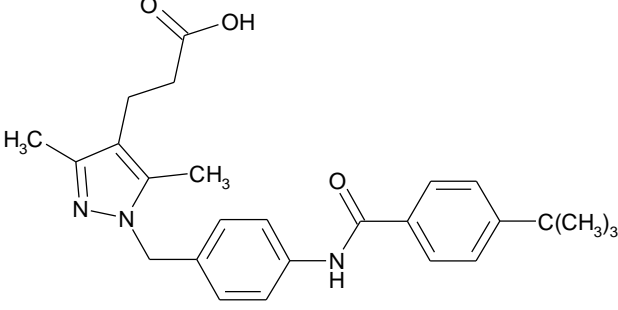
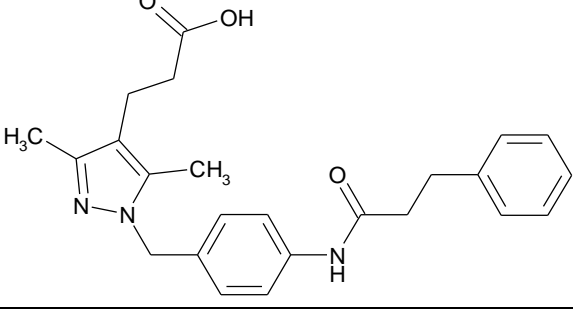
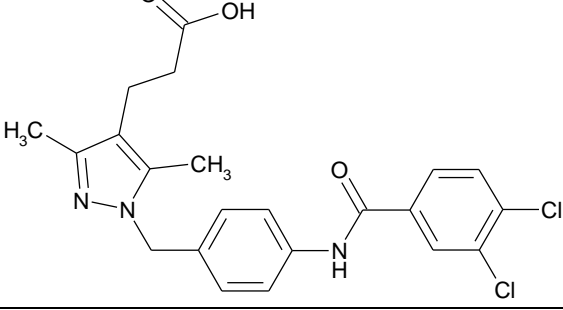
Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 426$

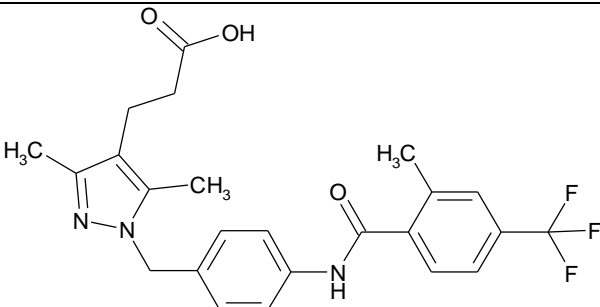
Час утримання ВЕРХ: 1,30 хв. (методика D)

Наведені нижче сполуки прикладів одержували згідно з методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 8.1, з використанням відповідних карбонових кислот як компонентів реакції сполучення.

30

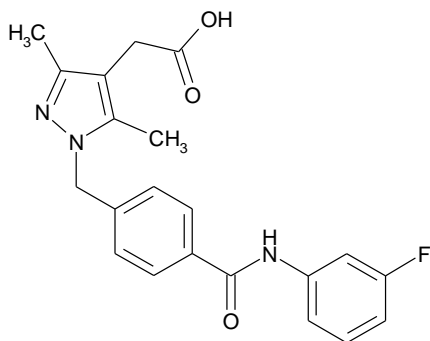
Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
---------	-----------	-----------------	-------------------------

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
8.2		446 (M+H) ⁺	1,32 хв. методика D
8.3		378 (M+H) ⁺	0,94 хв. методика D
8.4		434 (M+H) ⁺	1,41 хв. методика D
8.5		406 (M+H) ⁺	1,23 хв. методика D
8.6		446/448/450 (Cl ₂) (M+H) ⁺	1,39 хв. методика D

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
8.7		460 (M+H) ⁺	1,36 хв. методика D

Приклад 9.1

{1-[4-(3-Фторфенілкарбамоїл)бензил]-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]-оцтова кислота



5 Проміжний продукт 9.1.1

трет-Бутиловий ефір 4-(4-етоксикарбонілметил-3,5-диметилпіразол-1-ілметил)-бензойної кислоти

Проміжний продукт 9.1.1 одержували згідно з методикою одержання проміжного продукту 1.1.2 з використанням в реакції алкілування етилового ефіру (3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)оцтової кислоти (Interbioscreen BB_SC-3676) замість метилового ефіру (3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)оцтової кислоти і трет-бутилового ефіру 4-бромметилбензойної кислоти замість 4-нітробензилброміду.

Вихід: 4,51 г (74 % від теоретичного значення)

Мас спектр ІЕР: [M+H]⁺ = 373

15 Проміжний продукт 9.1.2

4-(4-Етоксикарбонілметил-3,5-диметилпіразол-1-ілметил)-бензойна кислота

До розчину проміжного продукту 9.1.1 (4,51 г, 12 ммолів) в дихлорметані (7 мл) додавали трифтороцтову кислоту (25 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Леткі речовини видаляли при знижуваному тиску і залишкову олію декілька разів випарювали з толуолом.

Вихід: 6,60 г (містив трохи залишкової трифтороцтової кислоти)

Мас спектр ІЕР: [M+H]⁺ = 317

Час утримання ВЕРХ: 1,17 хв. (методика D)

Приклад 9.1

25 {1-[4-(3-Фторфенілкарбамоїл)бензил]-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]-оцтова кислота

Реакція сполучення: При -10 °С до розчину проміжного продукту 9.1.2 (250 мг, 0,79 ммолі) і 3-фтораніліну (84 мкл, 0,88 ммолі) в дихлорметані (2 мл) додавали N-метилморфолін (0,27 мл, 2,4 ммолі), потім по краплях додавали ангідрид пропілфосфонові кислоти (0,48 мл, 1,62 ммолі). Через 18 год. при кімнатній температурі леткі речовини видаляли при знижуваному тиску і одержаний залишок очищували за допомогою рідинної хроматографії середнього тиску (РХСТ) (силікагель, ґradientний режим: від 0 до 50 % етилацетату в циклогексані). Омилення: Розчин проміжного складного ефіру в метанолі (5 мл) обробляли водним розчином NaOH (4 М, 0,1 мл). Через 18 год. реакційну суміш нейтралізували, леткі речовини видаляли при знижуваному тиску і одержаний залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (ґradientний режим, метанол у воді + 0,1 % NH₃).

Вихід: 18 мг

Мас спектр ІЕР: [M+H]⁺ = 382

Час утримання ВЕРХ: 1,24 хв. (методика D)

Наведені нижче сполуки прикладів одержували згідно з методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 9.1, з використанням відповідних анілінів як компонентів реакції сполучення.

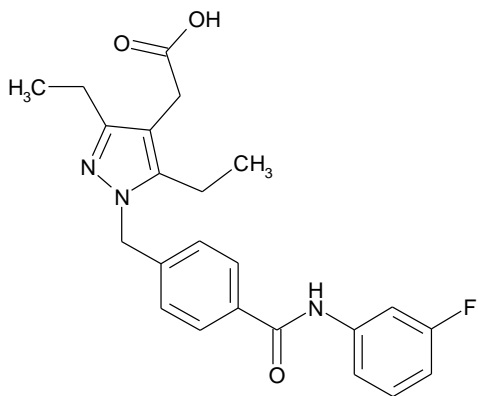
5

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
9.2		416/418 (Cl) (M+H) ⁺	1,36 хв. методика D
9.3		432/434/436 (Cl ₂) (M+H) ⁺	1,43 хв. методика D
9.4		416/418 (Cl) (M+H) ⁺	1,35 хв. методика D
9.5		432 (M+H) ⁺	1,35 хв. методика D
9.6		466/468 (Cl) (M+H) ⁺	1,46 хв. методика D

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
9.7		412/414 (Cl) (M+H) ⁺	1,38 хв. методика D
9.8		432/434/436 (Cl ₂) (M+H) ⁺	1,47 хв. методика D
9.9		460/462 (Br) (M+H) ⁺	1,38 хв. методика D

Приклад 9.10

{3,5-Діетил-1-[4-(3-фторфенілкарбамоїл)бензил]-1H-піразол-4-іл}-оцтова кислота



5

Проміжний продукт 9.10.1

Етиловий ефір 4-(4-трет-бутоксикарбонілметил-3,5-діетилпіразол-1-ілметил)-бензойної кислоти

Проміжний продукт 9.10.1 одержували згідно з методикою одержання проміжного продукту 1.1.2 з використанням в реакції алкілування трет-бутилового ефіру (3,5-діетил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти замість метилового ефіру (3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти і етилового ефіру 4-бромметилбензойної кислоти замість 4-нітробензилброміду.

Вихід: 0,67 г (40 % від теоретичного значення)

Мас спектр ІЕР: [M+H]⁺ = 401

Проміжний продукт 9.10.2

15

4-(4-трет-Бутоксикарбонілметил-3,5-діетилпіразол-1-ілметил)бензойна кислота

До розчину проміжного продукту 9.10.1 (0,66 г, 1,65 ммолі) в діоксані (25 мл) додавали 1M водний розчин NaOH (7 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

72 год. Реакційну суміш нейтралізували 1М водним розчином HCl і декілька раз екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили над MgSO₄ і випарювали при знижуваному тиску.

Вихід: 0,62 г (кількісний)

Мас спектр ІЕР: [M+H]⁺ = 373

5 Час утримання ВЕРХ: 1,43 хв. (методика D)

Приклад 9.10

{3,5-Діетил-1-[4-(3-фторфенілкарбамоїл)бензил]-1H-піразол-4-іл}-оцтова кислота

Сполуку прикладу 9.10 одержували згідно з одержанням сполуки прикладу 2.1 з використанням в реакції сполучення проміжного продукту 9.10.2 і 3-фтораніліну.

10 Вихід: 44 мг (32 % від теоретичного значення)

Мас спектр ІЕР: [M+H]⁺ = 410

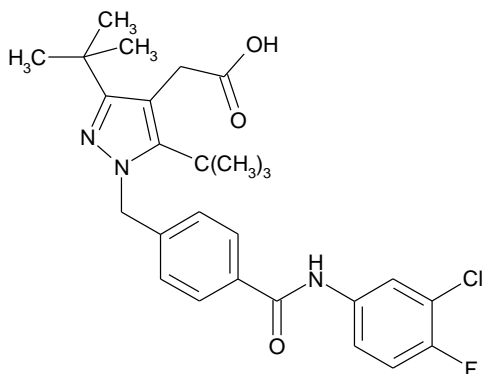
Час утримання ВЕРХ: 1,34 хв. (методика D)

Наведені нижче сполуки прикладів одержували аналогічно до одержання сполуки прикладу 9.10 з використанням на останній стадії відповідних анілінів як компонентів реакції сполучення.

15

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
9.11		444/446 (Cl) (M+H) ⁺	1,43 хв. методика D
9.12		444/446 (Cl) (M+H) ⁺	1,42 хв. методика D
9.13		494/496 (Cl) (M+H) ⁺	1,50 хв. методика D
9.14		488/490 (Br) (M+H) ⁺	1,42 хв. методика D

Приклад 9.15
 {3,5-Ди-трет-бутил-1-[4-(3-хлор-4-фторфенілкарбамоїл)бензил]-1H-піразол-4-іл}оцтова кислота



- 5 Сполуку прикладу 9.15 одержували аналогічно до одержання сполуки прикладу 9.12 з використанням на стадії алкілювання трет-бутилового ефіру (3,5-ди-трет-бутил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти (одержували згідно з одержанням трет-бутилового ефіру (3,5-діетил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти, WO2007/141267, використовуючи 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-діон замість гептан-3,5-діону) замість трет-бутилового ефіру [3,5-діетил-1H-піразол-4-іл]оцтової кислоти.

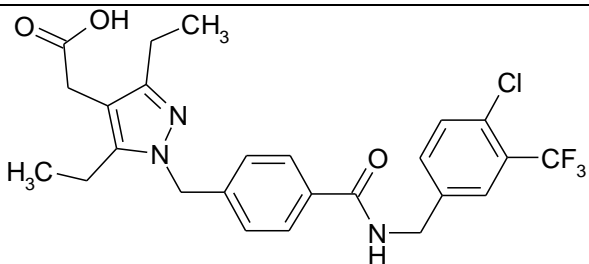
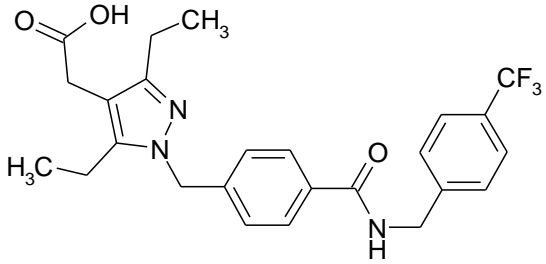
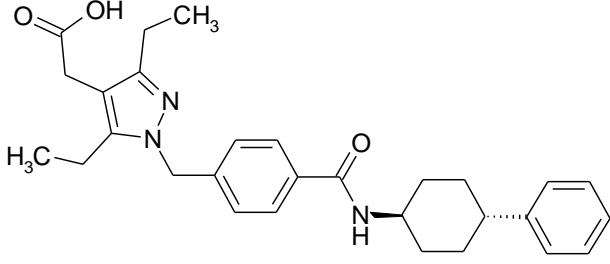
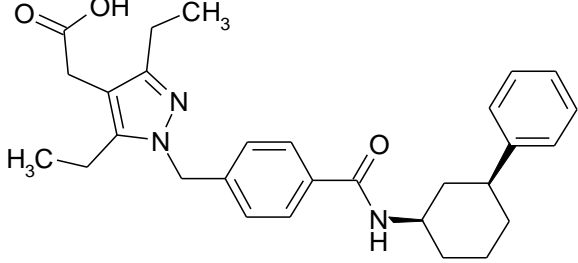
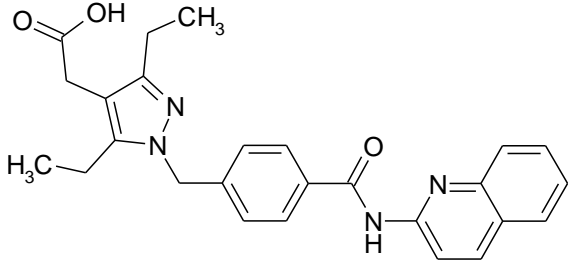
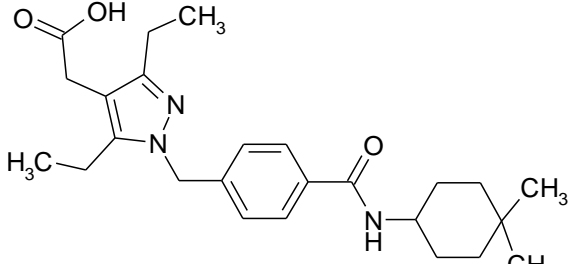
Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 500/502$ (Cl)

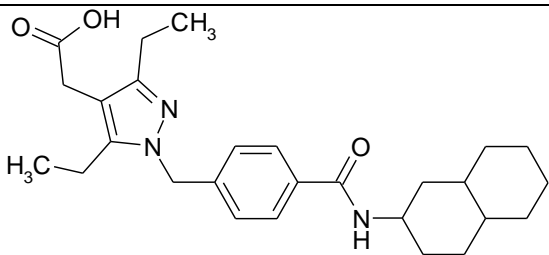
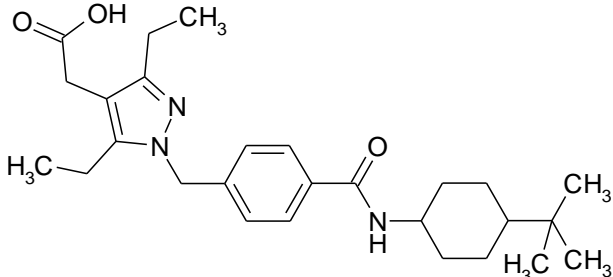
Час утримання ВЕРХ: 1,30 хв. (методика С)

Синтез сполук прикладів 9.16 – 9.26

- 15 Наведені нижче сполуки прикладів одержували аналогічно до одержання сполуки прикладу 9.10 з використанням на останній стадії відповідних амінів як компонентів реакції сполучення.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
9.16		488	1,10 хв. методика J
9.17		456	1,04 хв. методика J
9.18		474	1,06 хв. методика J

Приклад	Структура	m/z (IEP-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
9.19		508	1,10 хв. методика J
9.20		474	1,05 хв. методика J
9.21		474	1,12 хв. методика J
9.22		474	1,11 хв. методика J
9.23		443	0,86 хв. методика J
9.24		426	1,07 хв. методика J

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
9.25		452	1,15 хв. методика J
9.26		454	1,19 хв. методика J

Синтез сполук прикладів 9.27 – 9.28.

Проміжний продукт 9.27.1

трет-Бутиловий ефір [1-(4-бром-2-фторбензил)-3,5-діетил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти

До розчину трет-бутилового ефіру 3,5-діетил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти (одержували згідно з WO2007/141267) (10 г) в ДМФ (N, N-диметилформамід) (50 мл) при кімнатній температурі, додавали 4-бром-1-бромметил-2-фторбензол (13,5 г) і K₂CO₃ (17,4 г). Після перемішування протягом ночі додавали воду і суміш 3 рази екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали; промивали водою і розсоллом, потім сушили і концентрували. Залишок очищували за допомогою РХСТ з нормальною фазою (етилацетат:циклогексан, від 3/97 до 30/70) і одержували 13,0 г твердої речовини.

Час утримання ВЕРХ: 1,11 хв. (методика N)

Мас спектр ІЕР: [M]⁺ = 425

Проміжний продукт 9.27.2

4-(4-трет-Бутоксикарбонілметил-3,5-діетилпіразол-1-ілметил)-3-фторбензойна кислота

В посудині для мікрохвильової печі до розчину проміжного продукту 9.27.1 (6,51 г) в діоксані (30 мл) додавали гексакарбоніл молібдену (2,1 г), каталізатор Хермана (1,5 г), діізопропілетиламін (6 мл) і воду (15 мл). Цю суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 150 °С. Через 20 хв. додавали воду, і суміш підлюговували за допомогою K₂CO₃. Потім цю суміш 3 рази екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали; підкислювали крижаною оцтовою кислотою, промивали водою, потім сушили і концентрували, і одержували 3,4 г шуканої сполуки.

Час утримання ВЕРХ: 1.00 хв. (методика N)

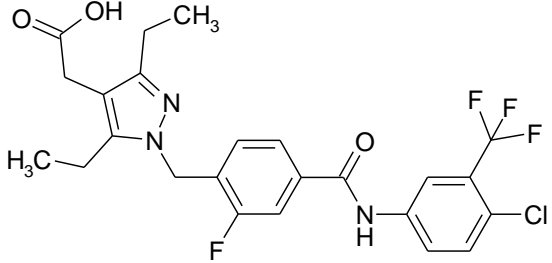
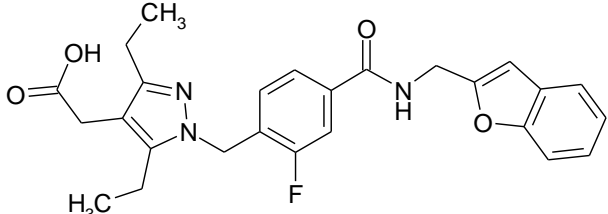
Мас спектр ІЕР: [M]⁺ = 391

Приклад 9.27

До розчину проміжного продукту 9.27.2 (250 мг) у ДМФ (5 мл) при кімнатній температурі, додавали ТВТУ (227 мг) і діізопропілетиламін (250 мкл). Через 10 хв. додавали 4-хлор-3-трифторметилфеніламін (627 мг). Після перемішування протягом ночі додавали воду і суміш 3 рази екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали; промивали водою і розсоллом, потім сушили і концентрували і одержували 58 мг трет-бутилового ефіру {1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфенілкарбамоїл)-2-фторбензил]-3,5-діетил-1Н-піразол-4-іл]-оцтової кислоти. Наступне відщеплення трет-бутильної групи проводили у кислому середовищі, як це описано для одержання сполуки прикладу 2.1.

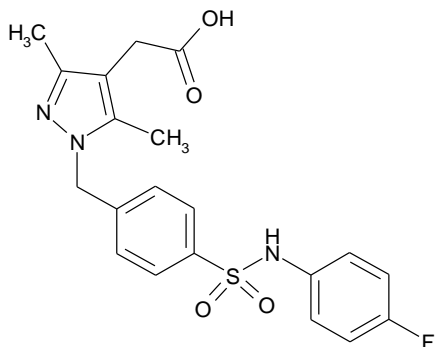
Приклад 9.28

Сполуку прикладу 9.28 одержували за методикою, аналогічною описаній для одержання сполуки прикладу 9.28, з використанням відповідної карбонової кислоти як компонента реакції сполучення.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
9.27		512	1,23 хв. методика J
9.28		464	1,04 хв. методика J

Приклад 10.1

{1-[4-(4-Фторфенілсульфамоїл)бензил]-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл}-оцтова кислота



5

Проміжний продукт 10.1.1

Етиловий ефір {1-[4-(4-фторфенілсульфамоїл)бензил]-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл}-оцтової кислоти

10 Проміжний продукт 10.1.1 одержували згідно з методикою одержання проміжного продукту 1.1.2 з використанням в реакції алкілування етилового ефіру (3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)оцтової кислоти замість метилового ефіру (3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)оцтової кислоти і 4-бромметил-N-(4-фторфеніл)бензолсульфонамід (Apollo) замість 4-нітробензилброміду.

Вихід: 312 мг (кількісний)

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 446$

15 Час утримання ВЕРХ: 1,33 хв. (методика D)

Приклад 10.1

{1-[4-(4-Фторфенілсульфамоїл)бензил]-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл}-оцтова кислота

20 До розчину проміжного продукту 10.1.1 (312 мг, 0,70 ммолі) в метанолі (5 мл) додавали водний розчин NaOH (4 М, 1 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш нейтралізували, леткі речовини видаляли при знижуваному тиску і одержаний залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (градієнтний режим, метанол у воді + 0,1 % NH_3).

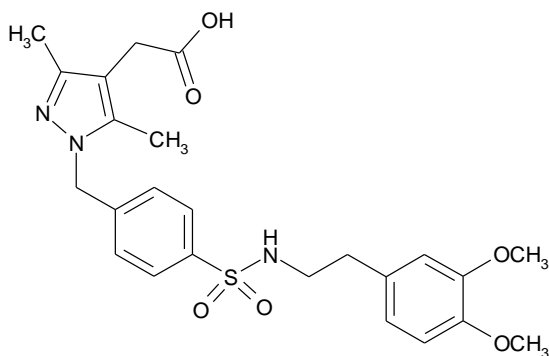
Вихід: 7 мг (2,4 % від теоретичного значення)

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 418$

25 Час утримання ВЕРХ: 1,21 хв. (методика D)

Приклад 10.2

(1-{4-[2-(3,4-Диметоксифеніл)-етилсульфамоїл]-бензил}-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-оцтова кислота



Сполуку прикладу 10.2 одержували згідно з методикою одержання сполуки прикладу 10.1 з використанням 4-бромметил-N-[2-(3,4-диметоксифеніл)-етил]-бензолсульфонамід замість 4-бромметил-N-(4-фторфеніл)-бензолсульфонамиду.

5 Вихід: 105 мг (11 % від теоретичного значення)

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 488$

Час утримання ВЕРХ: 1,16 хв. (методика D)

Синтез сполук прикладів 10.3 – 10.5.

Проміжний продукт 10.3.1

10 Ди(4-бромметилфеніл)дисульфід

До розчину ди(4-толіл)дисульфиду (5 г) в бензолі (60 мл) додавали N-бромсукцинімід (8,6 г) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником, потім додавали азо-бісізобутиронітрил (0,1 г). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті, поспідовно промивали водним розчином NaHCO_3 , водою і розсолем і потім концентрували. Залишок перекристалізували з суміші циклогексан/етилацетат складу 9:1 і одержували 1,5 г твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення.

Проміжний продукт 10.3.2

20 Етиловий ефір (1-{4-[4-(4-етоксикарбонілметил-3,5-діетилпіразол-1-ілметил)-фенілдисульфаніл]-бензил}-3,5-діетил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти

При перемішуванні до розчину етилового ефіру (3,5-діетил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти (одержували згідно з WO2007/141267) (1,3 г) в CH_3CN (25 мл) додавали проміжний продукт 10.3.2 (1,8 г) і K_2CO_3 (0,9 г) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником. Через 3 год. реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Флеш-хроматографія (дихлорметан:метанол, від 100:0 до 97:3) давала 0,95 г шуканої сполуки.

25 Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 663$

Проміжний продукт 10.3.3

Етиловий ефір [3,5-діетил-1-(4-метокисульфінілбензил)-1H-піразол-4-іл]оцтової кислоти

30 При перемішуванні до розчину проміжного продукту 10.3.2 (840 мг) в метанолі (15 мл) при 0 °C додавали N-бромсукцинімід (700 мг). Через 1 год. реакційну суміш розводили дихлорметаном, фільтрували, і поспідовно промивали водним розчином NaHCO_3 і розсолем, потім сушили і концентрували. Флеш-хроматографія (дихлорметан:метанол, від 100:0 до 99:1) давала 1,0 г шуканої сполуки.

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 379$.

35 Проміжний продукт 10.3.4

Етиловий ефір {1-[4-(3-хлор-4-метилфенілсульфінаміл)бензил]-3,5-діетил-1H-піразол-4-іл}-оцтової кислоти

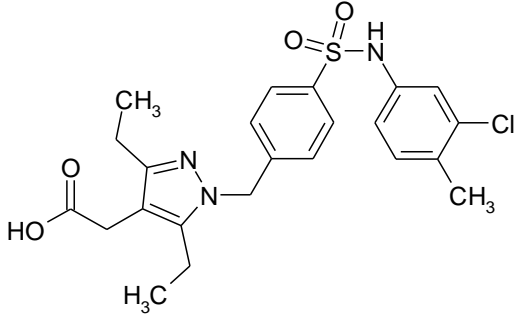
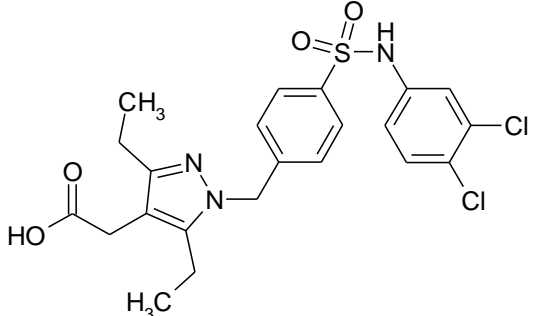
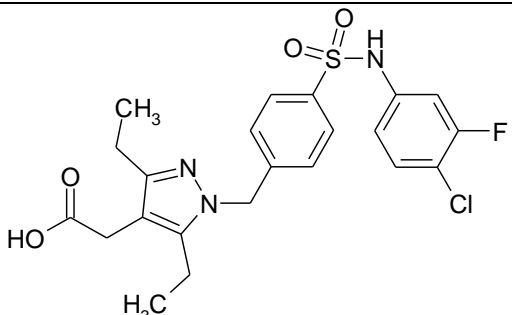
40 При перемішуванні при -78 °C до розчину 3-хлор-4-метиланіліну (170 мг) в тетрагідрофурані (15 мл) додавали н-бутиллітій (1,6M розчин в гексані, 0,75 мл). Через 30 хв. цей розчин по краплях додавали до розчину проміжного продукту 10.3.3 (250 мг) в тетрагідрофурані (10 мл). Через 4 год. додавали NaHPO_4 (0,1M водний розчин) і суміш 2 рази екстрагували дихлорметаном. Потім органічний шар сушили і концентрували і одержували 325 мг шуканої сполуки, яку використовували без додаткового очищення.

Приклад 10.3.

45 При перемішуванні при 0 °C до розчину проміжного продукту 10.3.4 (325 мг) в дихлорметані (10 мл), додавали м-хлорпербензойну кислоту (200 мг). Через 0,5 год. додавали водний розчин NaHSO_3 і ще через 5 хв. органічний шар відокремлювали і промивали водним розчином NaHCO_3 , потім сушили і концентрували і одержували етиловий ефір {1-[4-(3-хлор-4-метилфенілсульфаміл)бензил]-3,5-діетил-1H-піразол-4-іл}-оцтової кислоти, який

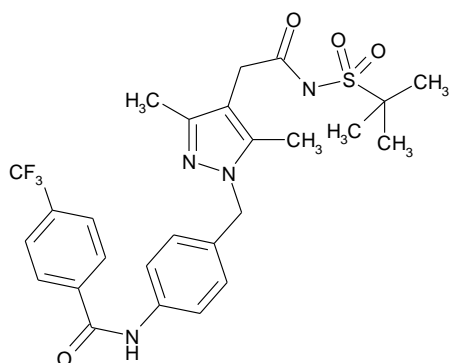
використовували без додаткового очищення. Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 504$. Омилення: Залишок переносили в діоксан (5 мл) і обробляли водним розчином NaOH (1 М, 1,1 мл) і нагрівали при 50 °С. Через 1 год. додавали водний розчин HCl до утворення кислого середовища і суміш екстрагували сумішшю діетиловий ефір:тетрагідрофуран складу 9:1. Органічний шар промивали розсоллом, сушили і концентрували. Залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (градієнтний режим, метанол у воді + 0,1 % ТФК) і одержували 85 мг шуканої сполуки.

Сполуки прикладів 10.4 – 10.5 одержували згідно з методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 10.3, з використанням відповідних анілінів на стадії утворення амід сульфінової кислоти.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
10.3		476	1,09 хв. методика J
10.4		496	1,12 хв. методика J
10.5		480	1,08 хв. методика J

Приклад 11.1

N-{4-[(3,5-Диметил-4-[(2-метилпропан-2-сульфоніл)карбамоїл]метил]-1H-піразол-1-іл)метил]феніл}-4-(трифторметил)бензамід



5 {3,5-Диметил-1-[4-(4-трифторметилбензоїламіно)бензил]-1Н-піразол-4-іл}-оцтову кислоту (сполука прикладу 1.1, 250 мг, 0,58 ммолі), 2-метилпропан-2-сульфонамід (95 мг, 0,70 ммолі), 1,3-дициклогексилкарбодіімід (143 мг, 0,70 ммолі) і 4-диметиламінопіридин (85 мг, 0,70 ммолі) в 2,5 мл дихлорметану перемішували при 30 °С протягом 3 год. Розчинник видаляли при знижуваному тиску і залишок очищували за допомогою РХСТ (силікагель, CH₂Cl₂/метанол, 95:5).

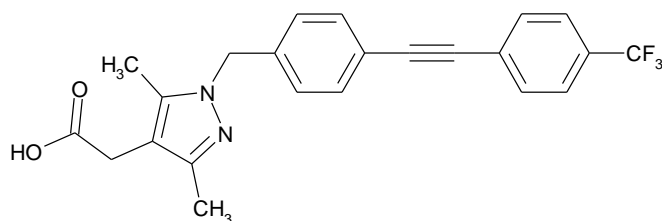
Вихід: 51 мг

Мас спектр ІЕР: [M+H]⁺ = 551

10 Час утримання ВЕРХ: 1,34 хв. (методика D).

Приклад 12.1

{3,5-Диметил-1-[4-(4-трифторметилфенілетиніл)бензил]-1Н-піразол-4-іл}-оцтова кислота



Проміжний продукт 12.1.1

15 Метилловий ефір [1-(4-бромбензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти

До розчину метилового ефіру (3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)оцтової кислоти (6 г, 36 ммолів) і 4-бромбензилброміду (8,9 г, 36 ммолів) в 80 мл ацетонітрилу додавали K₂CO₃ (4,9 г, 36 ммолів). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год., при 50 °С протягом 12 год. і після додавання ще 1 г K₂CO₃ суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 12 год. Суміш концентрували при знижуваному тиску, виливали у воду і двічі екстрагували етилацетатом, сушили над MgSO₄ і випарювали при знижуваному тиску.

Вихід: 7,9 г

Мас спектр ІЕР: [M+H]⁺ = 337

Приклад 12.1

25 {3,5-Диметил-1-[4-(4-трифторметилфенілетиніл)бензил]-1Н-піразол-4-іл}-оцтова кислота

Реакція сполучення Хека: Розчин метилового ефіру [1-(4-бромбензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти (проміжний продукт 12.1.1, 500 мг, 1,5 ммолі), 4-трифторметилфенілацетилену (0,24 мл, 1,5 ммолі) і діізопропілетиламіну (0,51 мл, 3 ммолі) в 15 мл тетрагідрофурану дегазували і до розчину додавали CuI (28 мг, 0,15 ммолі) і біс-(трифенілфосфін)паладійдихлорид (104 мг, 0,15 ммолі). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 12 год., розчинник випарювали при знижуваному тиску і залишок очищували за допомогою РХСТ (силікагель, циклогексан/етилацетат, 98:2). Омилення: проміжний складний ефір (170 мг, 0,4 ммолі) розчиняли в 1 мл діоксану, додавали 1 мл води і водний розчин NaOH (0,8 мл, 1М). Після перемішування протягом 1 год. додавали водний розчин HCl (0,84 мл, 1 М). Суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар сушили над MgSO₄ і випарювали при знижуваному тиску. Залишок очищували за допомогою РХСТ (силікагель, CH₂Cl₂/метанол, 9:1) і за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (градієнтний режим, метанол у воді + 0,1 % NH₃).

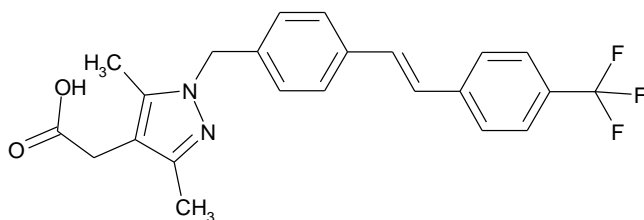
Вихід: 41 мг

40 Мас спектр ІЕР: [M+H]⁺ = 413

Час утримання ВЕРХ: 1,56 хв. (методика D).

Приклад 12.2

(3,5-Диметил-1-{4-[(E)-2-(4-трифторметилфеніл)-вініл]-бензил}-1Н-піразол-4-іл)-оцтова кислота



Розчин метилового ефіру [1-(4-бромбензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти (проміжний продукт 12.1.1, 500 мг, 1,5 ммолі), 4-(трифторметил)стиролу (0,24 мл, 1,6 ммолі) і діізопропілетиламіну (0,38 мл, 2,2 ммолі) в 10 мл диметилформаміду дегазували і до розчину в атмосфері аргону додавали ацетат Pd(II) (33 мг, 0,15 ммолі) і три(о-толіл)фосфін (45 мг, 0,15 ммолі). Суміш нагрівали при 90 °С протягом 4 год. і перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Суміш виливали в воду і двічі екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO₄ і розчинник випарювали при знижуваному тиску. Залишок очищували за допомогою РХСТ (силікагель, CH₂Cl₂/метанол, 99:1). Омилення: проміжний складний ефір (530 мг, 1,24 ммолі) розчиняли в 5 мл діоксану і водному розчині NaOH (2,5 мл, 1 М). Після перемішування протягом 1 год. суміш розводили водою і додавали водний розчин HCl (2,6 мл, 1 М). Суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар сушили над MgSO₄ і випарювали при знижуваному тиску. Залишок очищували за допомогою РХСТ (силікагель, CH₂Cl₂/метанол, 91:9) і за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (градієнтний режим, метанол у воді + 0,1 % NH₃).

Вихід: 173 мг

Мас спектр ІЕР: [M+H]⁺ = 415

Час утримання ВЕРХ: 1,31 хв. (методика D).

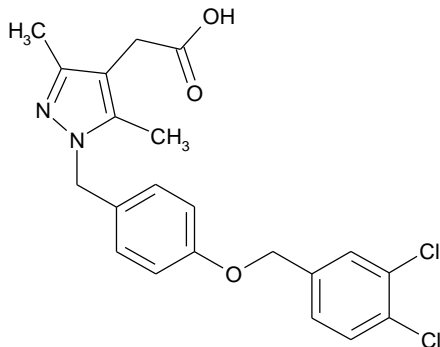
Синтез сполуки прикладу 12.3.

Наведену нижче сполуку прикладу одержували аналогічно до одержання сполуки прикладу 12.2 з використанням трет-бутилового ефіру [1-(4-бромбензил)-3,5-діетил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти замість метилового ефіру [1-(4-бромбензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти. На останній стадії використовували відповідний стирол.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
12.3		409	1,25 хв. методика J

Приклад 13.1

{1-[4-(3,4-Дихлорбензилокси)бензил]-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл}-оцтова кислота



Проміжний продукт 13.1.1

Метильовий ефір 4-(3,4-дихлорбензилокси)-бензойної кислоти

Суміш метил-4-гідроксибензоату (0,30 г, 2,0 ммолі), 3,4-дихлорбензилхлориду (0,30 мл, 2,2 ммолі) і K_2CO_3 (0,41 г, 3,0 ммолі) в диметилформаміді (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Реакційну суміш виливали у воду і двічі екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар збирали, сушили над $MgSO_4$ і випарювали при знижуваному тиску.

5 Вихід: 591 мг
Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 311/313/315 (Cl_2)$
Час утримання ВЕРХ: 2,33 хв. (методика Н)
Проміжний продукт 13.1.2

[4-(3,4-Дихлорбензилокси)-феніл]-метанол

10 Метиловий ефір 4-(3,4-дихлорбензилокси)-бензойної кислоти (проміжний продукт 13.1.1, 0,59 г, 1,90 ммолі) в атмосфері азоту розчиняли в сухому тетрагідрофурани (10 мл) і по краплях додавали розчин алюмогідриду літію (1 М розчин в тетрагідрофурани, 2,85 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і по краплях обережно додавали воду до припинення виділення газу. Реакційну суміш розводили діетиловим ефіром і солі відфільтровували. Органічний шар сушили над $MgSO_4$ і випарювали при знижуваному тиску.

Вихід: 470 мг
Мас спектр ІЕР: $[M+H - H_2O]^+ = 265/267/269 (Cl_2)$
Час утримання ВЕРХ: 1,80 хв. (методика Н)

20 Проміжний продукт 13.1.3
4-(4-Бромметилфеноксиметил)-1,2-дихлорбензол

До розчину [4-(3,4-дихлорбензилокси)-феніл]-метанолу (проміжний продукт 13.1.2, 0,47 г, 1,24 ммолі) в метил-трет-бутиловому ефірі (10 мл) додавали трибромід фосфору (1 М розчин в дихлорметані, 1,24 мл) і суміш нагрівали в атмосфері азоту при 50 °С протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали у водний розчин $NaHCO_3$. Органічний шар відокремлювали, сушили над $MgSO_4$ і випарювали при знижуваному тиску.

Вихід: 366 мг
Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 345/347/349/351 (Br, Cl_2)$
Час утримання ВЕРХ: 2,45 хв. (методика Н)

30 Приклад 13.1
{1-[4-(3,4-Дихлорбензилокси)бензил]-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл}-оцтова кислота

Алкілування: До розчину трет-бутилового ефіру [3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти (проміжний продукт 17.1.1, 150 мг, 0,71 ммолі) в диметилформаміді (3 мл) в атмосфері азоту додавали гідрид натрію (60 % в мінеральній олії, 34 мг, 0,84 ммолі) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Потім додавали розчин 4-(4-бромметилфеноксиметил)-1,2-дихлорбензолу (проміжний продукт 13.1.3, 270 мг, 0,78 ммолі) в диметилформаміді (1 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш виливали у воду (20 мл) і екстрагували етилацетатом, об'єднану органічну фазу сушили над $MgSO_4$ і випарювали при знижуваному тиску. Розщеплення складного ефіру: Неочищений проміжний складний ефір розчиняли в дихлорметані (5 мл) і обробляли трифтороцтовою кислотою (1 мл). Через 4 год. суміш концентрували при знижуваному тиску і очищували за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (градієнтний режим, ацетонітрил у воді + 0,1 % трифтороцтової кислоти).

Вихід: 67 мг
Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 419/421/423 (Cl_2)$
Час утримання ВЕРХ: 8,80 хв. (методика Е)

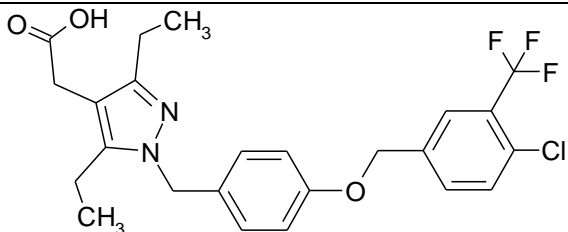
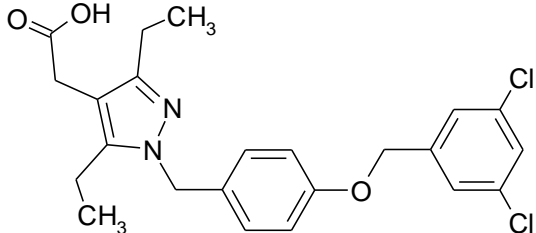
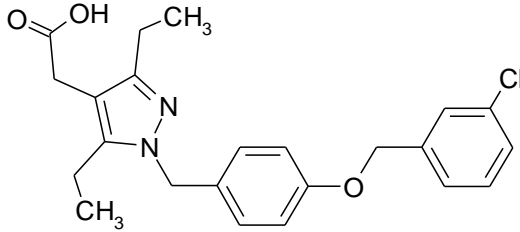
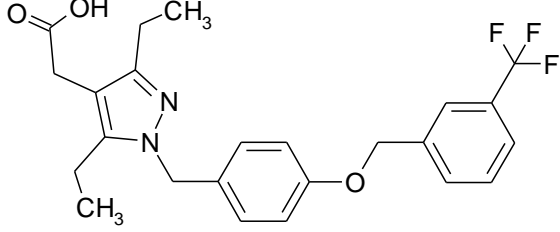
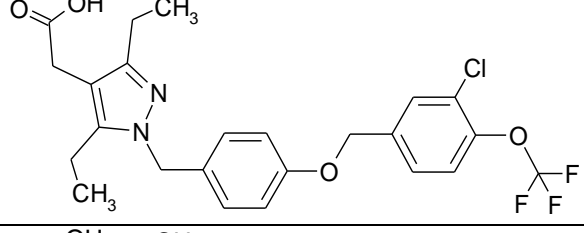
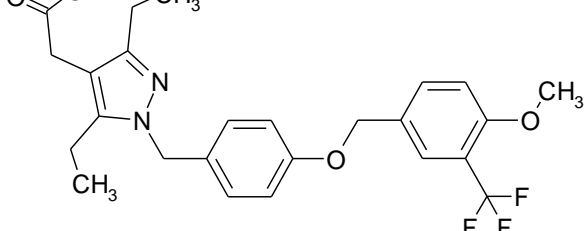
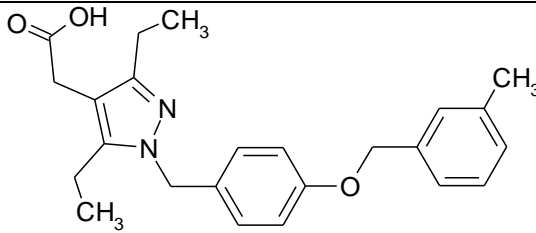
Наведені нижче сполуки прикладів одержували згідно з методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 13.1, з використанням на стадії алкілування відповідних бромбензильних або хлорбензильних похідних замість проміжного продукту 13.1.3.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
---------	-----------	-----------------	-------------------------

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
13.2		419 (M+H) ⁺	8,35 хв. методика Е
13.3		399/401 (Cl) (M+H) ⁺	8,30 хв. методика Е
13.4		351 (M+H) ⁺	6,89 хв. методика Е
13.5		453	1,16 хв. методика J
13.6		449	1,50 хв. методика М

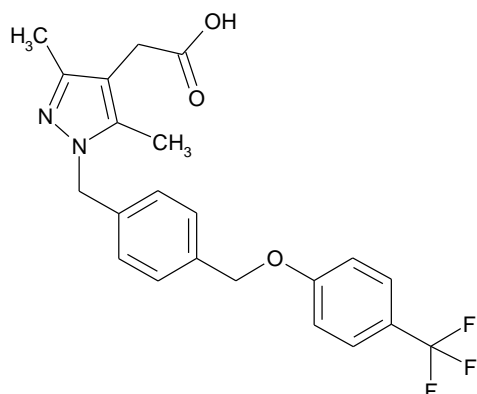
Синтез сполук прикладів 13.7 – 13.13.

5 Наведені нижче сполуки прикладів одержували згідно з методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 13.1, з використанням трет-бутилового ефіру (3,5-діетил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти замість трет-бутилового ефіру (3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)оцтової кислоти. На стадії алкілювання використовували відповідні бромбензильні або хлорбензильні похідні замість проміжного продукту 13.1.3.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
13.7		481	1,24 хв. методика J
13.8		447	1,25 хв. методика J
13.9		413	1,15 хв. методика J
13.10		447	1,80 хв. методика М
13.11		497	1,99 хв. методика М
13.12		477	1,16 хв. методика J
13.13		393	1,70 хв. методика М

Приклад 14.1

{3,5-Диметил-1-[4-(4-трифторметилфеноксиметил)бензил]-1Н-піразол-4-іл}-оцтова кислота



Проміжний продукт 14.1.1

5 Метилловий ефір 4-(4-трифторметилфеноксиметил)-бензойної кислоти

Суміш метил-4-(бромметил)бензоату (0,31 г, 1,4 ммолі), 4-гідроксибензотрифториду (0,20 г, 1,2 ммолі) і K_2CO_3 (0,26 г, 1,9 ммолі) в диметилформаміді (3 мл) перемішували при 50 °C протягом 3 год. Реакційну суміш виливали у воду і двічі екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар збирали, сушили над $MgSO_4$, концентрували при знижуваному тиску.

10 Вихід: 430 мг (містив трохи залишкового диметилформаміду)

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 311$

Час утримання ВЕРХ: 2,18 хв. (методика Н)

Проміжний продукт 14.1.2

[4-(4-Трифторметилфеноксиметил)-феніл]-метанол

15 [4-(4-Трифторметилфеноксиметил)-феніл]-метанол одержували згідно з одержанням проміжного продукту 13.1.2 з використанням проміжного продукту 14.1.1 замість проміжного продукту 13.1.1.

Вихід: 340 мг

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 283$

20 Час утримання ВЕРХ: 10,2 хв. (методика Е)

Проміжний продукт 14.1.3

4-(4-Хлорметилбензилокси)-трифторметилбензол

25 До розчину [4-(4-трифторметилфеноксиметил)-феніл]-метанолу (проміжний продукт 14.1.2, 0,34 г, 1,2 ммолі) в дихлорметані (10 мл) додавали тріетиламін (0,34 мл, 2,4 ммолі) і метансульфонілхлорид (0,19 мл, 2,4 ммолі). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 36 год. Реакційну суміш промивали водою, органічний шар сушили над $MgSO_4$ і розчинник випарювали при знижуваному тиску.

Вихід: 188 мг

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 300/2$ (Cl)

30 Час утримання ВЕРХ: 12,0 хв. (методика Е)

Приклад 14.1

{3,5-Диметил-1-[4-(4-трифторметилфеноксиметил)бензил]-1Н-піразол-4-іл}-оцтова кислота

35 Сполуку прикладу 14.1 одержували згідно з методикою одержання сполуки прикладу 13.1 з використанням в реакції алкілювання проміжного продукту 14.1.3 замість проміжного продукту 13.1.3.

Вихід: 22 мг

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 419$

Час утримання ВЕРХ: 8,07 хв. (методика Е)

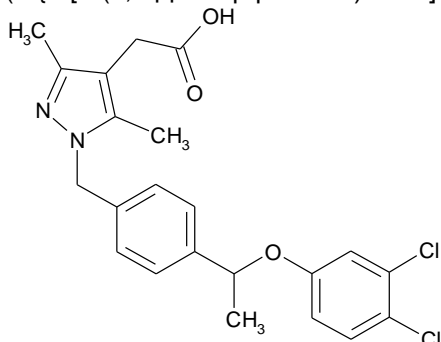
40 Наведені нижче сполуки прикладів одержували згідно з методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 14.1, з використанням на стадії алкілювання відповідних бромбензильних або хлорбензильних похідних замість проміжного продукту 14.1.3.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
---------	-----------	-----------------	-------------------------

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
14.2		419/421/423 (Cl ₂) (M+H) ⁺	8,22 хв. методика Е
14.3		351 (M+H) ⁺	6,72 хв. методика Е

Приклад 14.4

(1-{4-[1-(3,4-Дихлорфенокси)-етил]-бензил}-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-оцтова кислота



5 Проміжний продукт 14.4.1

Метилловий ефір 4-(1-брометил)-бензойної кислоти

Розчин 4-(1-брометил)-бензойної кислоти (2,70 г, 11,8 ммолі) в діетиловому ефірі (20 мл) і метанолі (5 мл) охолоджували до 0 °С і обробляли триметилсилілдiazометаном (2 М розчин в діетиловому ефірі, 11,8 мл). Через 1 год. при 0 °С розчинники видаляли при знижуваному тиску, залишок повторно розчиняли в етилацетаті (20 мл) і промивали водним розчином NaHCO₃. Органічний шар збирали, сушили над MgSO₄ і випарювали при знижуваному тиску.

Вихід: 3,0 г

Мас спектр ІЕР: [M+H]⁺ = 243/245 (Br)

Час утримання ВЕРХ: 2,80 хв. (методика F)

15 Проміжний продукт 14.4.2

Метилловий ефір 4-[1-(3,4-дихлорфенокси)-етил]-бензойної кислоти

Суміш метилового ефіру 4-(1-брометил)-бензойної кислоти (проміжний продукт 14.4.1, 0,5 г, 2,05 ммолі), 3,4-дихлорфенолу (0,34 г, 2,1 ммолі) і Cs₂CO₃ (0,34 г, 1,0 ммолі) в диметилформаміді (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. і при 50 °С протягом ще 6 год. Реакційну суміш виливали у воду і двічі екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO₄ і випарювали при знижуваному тиску.

Вихід: 480 мг

Мас спектр ІЕР: [M+H]⁺ = 325/327/329 (Cl₂)

Час утримання ВЕРХ: 3,04 хв. (методика G)

25 Проміжний продукт 14.4.3

{4-[1-(3,4-Дихлорфенокси)етил]феніл}метанол

Проміжний продукт 14.4.3 одержували згідно з методикою одержання сполуки прикладу 13.1.2 з використанням проміжного продукту 14.4.2.

Вихід: 430 мг

Мас спектр ІЕР: $[M+H - H_2O]^+ = 279/281/283$ (Cl_2)

Час утримання ВЕРХ: 1,99 хв. (методика G)

Проміжний продукт 14.4.4

4-[1-(4-Бромметилфеніл)етокси]-1,2-дихлорбензол

- 5 Проміжний продукт 14.4.4 одержували згідно з методикою одержання сполуки прикладу 13.1.3 з використанням проміжного продукту 14.4.3.

Вихід: 500 мг

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 360/362/364/366$ (Br, Cl_2)

Час утримання ВЕРХ: 2,10 хв. (методика G)

- 10 Приклад 14.4

(1-{4-[1-(3,4-Дихлорфенокси)етил]бензил}-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-оцтова кислота

Приклад 14.4 одержували згідно з методикою одержання сполуки прикладу 13.1 з використанням в реакції алкілювання проміжного продукту 14.4.4 замість проміжного продукту 13.1.3. Очищення проводили за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (ґradientний режим, ацетонітрил у воді + 0,1 % трифтороцтової кислоти).

- 15 Вихід: 7 мг

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 433/435/437$ (Cl_2)

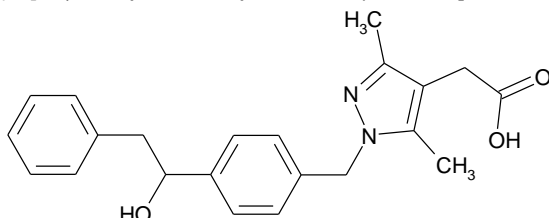
Час утримання ВЕРХ: 8,72 хв. (методика E)

- 20 Наведені нижче сполуки прикладів одержували згідно з методикою, описаною для одержання сполуки прикладу 14.4, з використанням в реакції алкілювання відповідних бромметилфенільних похідних замість проміжного продукту 14.4.4.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
14.5		433 (M+H) ⁺	8,32 хв. методика E
14.6		365 (M+H) ⁺	7,00 хв. методика E

Приклад 15.1

- 25 {1-[4-(1-Гідрокси-2-фенілетил)бензил]-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл}-оцтова кислота



Проміжний продукт 15.1.1

Метиловий ефір [1-(4-формілбензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти

- 30 Метиловий ефір (3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)оцтової кислоти (1 г, 6,0 ммолі), 4-(бромметил)-бензальдегід (1,18 г, 6,0 ммолі) і K_2CO_3 (1,73 г, 12,5 ммолі) в 5 мл ацетонітрилу кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 12 год. Після охолодження суміш фільтрували і розчинник видаляли при знижуваному тиску. Залишок очищували за допомогою РХСТ

(силікагель, CH_2Cl_2 /метанол, 99:1).

Вихід: 1,6 г

Мас спектр ІЕР: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287$

Проміжний продукт 15.1.2

5 Метилловий ефір {1-[4-(1-гідрокси-2-фенілетил)бензил]-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл}-оцтової кислоти

Метилловий ефір [1-(4-формілбензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти (проміжний продукт 15.1.1, 500 мг, 1,8 ммолі) розчиняли в 5 мл тетрагідрофурану, охолоджували до -78°C і до розчину додавали бензилмагнійхлорид (1,92 мл, 2 М розчин у тетрагідрофурані). Через 30 хв. при цій температурі суміш протягом 12 год. нагрівали до кімнатної температури і до розчину додавали лід і 4 н. водний розчин HCl . Після розведення етилацетатом органічний шар відокремлювали і водний шар двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар сушили над MgSO_4 і розчинник видаляли при знижуваному тиску. Залишок очищували за допомогою РХСТ (силікагель, CH_2Cl_2 /метанол, 98:2).

15 Вихід: 0,21 г

Мас спектр ІЕР: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379$

Приклад 15.1

{1-[4-(1-Гідрокси-2-фенілетил)бензил]-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл}-оцтова кислота

20 Метилловий ефір {1-[4-(1-гідрокси-2-фенілетил)бензил]-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл}-оцтової кислоти (проміжний продукт 15.1.2, 110 мг, 0,29 ммолі) розчиняли в 3 мл діоксану і додавали водний розчин NaOH (0,58 мл, 1 М). Після перемішування при 60°C протягом 2,5 год. суміш розводили водою і додавали водний розчин HCl (0,61 мл, 1 М). Суміш екстрагували етилацетатом і органічний шар сушили над MgSO_4 і випарювали при знижуваному тиску. Залишок ліофілізували.

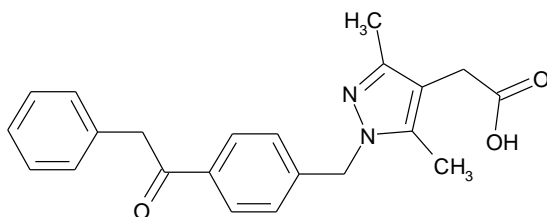
25 Вихід: 76 мг

Мас спектр ІЕР: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 365$

Час утримання ВЕРХ: 1,23 хв. (методика D).

Приклад 15.2

[3,5-Диметил-1-(4-фенілацетилбензил)-1Н-піразол-4-іл]оцтова кислота



30 Окиснення: Метилловий ефір {1-[4-(1-гідрокси-2-фенілетил)бензил]-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл}-оцтової кислоти (проміжний продукт 15.1.2, 100 мг, 0,26 ммолі) розчиняли в 4 мл дихлорметану, охолоджували до 0°C і до розчину додавали перйодинан Десса-Мартіна (135 мг, 0,32 ммолі). Після нагрівання до кімнатної температури суміш перемішували протягом 3 год. Розчинник випарювали при знижуваному тиску. Омилення: Проміжний складний ефір (70 мг, 0,19 ммолі) розчиняли в 2 мл діоксану і водному розчині NaOH (0,37 мл, 1 М). Після перемішування при 60°C протягом 2,5 год. суміш розводили водою і додавали водний розчин HCl (0,39 мл, 1 М). Суміш екстрагували етилацетатом і органічний шар сушили над MgSO_4 і випарювали при знижуваному тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (градієнтний режим, метанол у воді + 0,1 % NH_3).

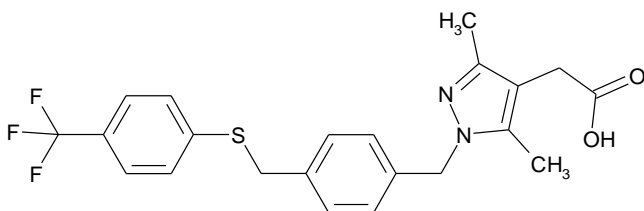
40 Вихід: 13 мг

Мас спектр ІЕР: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363$

Час утримання ВЕРХ: 1,28 хв. (методика D).

Приклад 16.1

45 {3,5-Диметил-1-[4-(4-трифторметилфенілсульфанілметил)бензил]-1Н-піразол-4-іл}-оцтова кислота



Проміжний продукт 16,1,1

Метилловий ефір [1-(4-гідроксиметилбензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти

Метилловий ефір (3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)оцтової кислоти (3 г, 18 ммолів), 4-(хлорметил)бензиловий спирт (3,59 г, 18 ммолів) і K_2CO_3 (5,18 г, 37 ммолів) в 10 мл ацетонітрилу кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 год. Після охолодження суміш фільтрували і розчинник видаляли при знижуваному тиску. Залишок очищували за допомогою РХСТ (силікагель, CH_2Cl_2 /метанол, 9:1).

Вихід: 4,8 г

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 289$

Проміжний продукт 16.1.2

Метилловий ефір [1-(4-хлорметилбензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти

Метилловий ефір [1-(4-гідроксиметилбензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти (проміжний продукт 16.1.1, 4,8 г, 16,7 ммолі) розчиняли в 60 мл дихлорметану. Додавали тріетиламін (3,5 мл, 25 ммолів), потім по краплях додавали метансульфонілхлорид (1,29 мл, 16,7 ммолі). Через 12 год. при кімнатній температурі суміш промивали водою, водним розчином $KHSO_4$, водою, водним розчином $NaHCO_3$ і водою. Органічний шар сушили над $MgSO_4$ і розчинник випарювали при знижуваному тиску.

Вихід: 3,7 г неочищеної сполуки

Проміжний продукт 16.1.3

Метилловий ефір {3,5-диметил-1-[4-(4-трифторметилфенілсульфаніл-метил)бензил]-1Н-піразол-4-іл}оцтової кислоти

4-(Трифторметил)тіофенол (0,25 мл, 1,8 ммолі) розчиняли в 5 мл диметилформаміду і до розчину додавали K_2CO_3 (337 мг, 2,4 ммолі). До суміші протягом 5 хв. додавали розчин метилового ефіру [1-(4-хлорметилбензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти (проміжний продукт 16.1.2, 1 г, 1,6 ммолі) в диметилформаміді і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Додавали етилацетат і воду, суміш промивали водним розчином $NaOH$ (1М) і водою. Органічний шар сушили над $MgSO_4$ і розчинник випарювали при знижуваному тиску. Залишок очищували за допомогою РХСТ (силікагель, CH_2Cl_2 /метанол, 99:1) і за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (градієнтний режим, метанол у воді + 0,1 % NH_3).

Вихід: 0,26 г

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 449$

Приклад 16.1

{3,5-Диметил-1-[4-(4-трифторметилфенілсульфанілметил)бензил]-1Н-піразол-4-іл}оцтова кислота

Метилловий ефір {3,5-диметил-1-[4-(4-трифторметилфенілсульфаніл-метил)бензил]-1Н-піразол-4-іл}оцтової кислоти (проміжний продукт 16.1.3, 80 мг, 0,18 ммолі) розчиняли в 2 мл діоксану і додавали водний розчин $NaOH$ (0,36 мл, 1 М). Після перемішування при 60 °С протягом 2,5 год. суміш розводили водою і додавали водний розчин HCl (0,37 мл, 1 М). Продукт виділяли фільтруванням, промивали водою і сушили при знижуваному тиску.

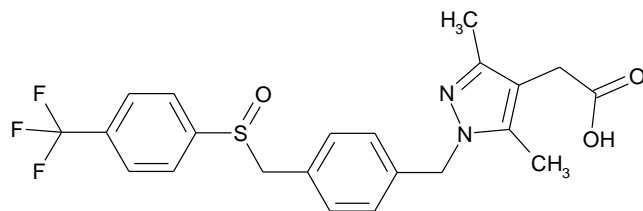
Вихід: 56 мг

Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 435$

Час утримання ВЕРХ: 1,51 хв. (методика D).

Приклад 16.2

{3,5-Диметил-1-[4-(4-трифторметилбензолсульфінілметил)бензил]-1Н-піразол-4-іл}оцтова кислота



Проміжний продукт 16.2.1

Метилловий ефір {3,5-диметил-1-[4-(4-трифторметилбензолсульфініл-метил)бензил]-1Н-піразол-4-іл}оцтової кислоти

Метилловий ефір {3,5-диметил-1-[4-(4-трифторметилфенілсульфаніл-метил)бензил]-1Н-піразол-4-іл}оцтової кислоти (проміжний продукт 16.1.3, 170 мг, 0,38 ммолі) розчиняли в 3 мл дихлорметану і при 5 °С додавали 3-хлорпербензойну кислоту (79 мг, 0,45 ммолі). Через 1 год. при цій температурі суміш розводили дихлорметаном і промивали водним розчином $NaHCO_3$.

Органічний шар сушили над MgSO_4 і розчинник випарювали при знижуваному тиску.

Вихід: 120 мг

Мас спектр ІЕР: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465$

Приклад 16.2

5 {3,5-Диметил-1-[4-(4-трифторметилбензолсульфінілметил)бензил]-1Н-піразол-4-іл}оцтова кислота

Метилловий ефір {3,5-диметил-1-[4-(4-трифторметилбензолсульфініл-метил)бензил]-1Н-піразол-4-іл}оцтової кислоти (проміжний продукт 16.2.1, 60 мг, 0,13 ммолі) розчиняли в 2 мл діоксану і 1 мл води і додавали водний розчин NaOH (0,26 мл, 1 М). Після перемішування при 60 °С протягом 1 год. суміш розводили водою і додавали водний розчин HCl (0,39 мл, 1 М). Суміш двічі екстрагували етилацетатом, органічний шар сушили над MgSO_4 і випарювали при знижуваному тиску.

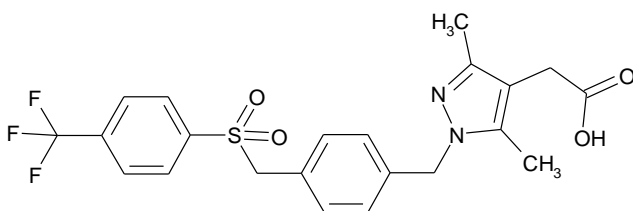
Вихід: 52 мг

Мас спектр ІЕР: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 451$

15 Час утримання ВЕРХ: 1,25 хв. (методика D).

Приклад 16.3

{3,5-Диметил-1-[4-(4-трифторметилбензолсульфонілметил)бензил]-1Н-піразол-4-іл}оцтова кислота



20 Окиснення: Метилловий ефір {3,5-диметил-1-[4-(4-трифторметил-бензолсульфінілметил)бензил]-1Н-піразол-4-іл}оцтової кислоти (проміжний продукт 16.2.1, 60 мг, 0,13 ммолі) розчиняли в 3 мл дихлорметану і при 5 °С додавали 3-хлорпербензойну кислоту (26,8 мг, 0,16 ммолі). Через 1 год. при цій температурі суміш розводили дихлорметаном і промивали водним розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушили над MgSO_4 і випарювали при знижуваному тиску. Омилення: Проміжний складний ефір (50 мг, 0,1 ммолі) розчиняли в 2 мл діоксану і 1 мл води і додавали водний розчин NaOH (0,37 мл, 1 М). Після перемішування при 60 °С протягом 1 год. суміш розводили водою і додавали водний розчин HCl (0,65 мл, 1 М). Осад відфільтровували, промивали водою і сушили при знижуваному тиску.

Вихід: 35 мг

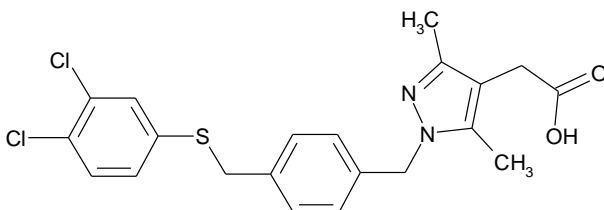
30 Мас спектр ІЕР: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 467$

Час утримання ВЕРХ: 1,25 хв. (методика D).

Наведені нижче сполуки прикладів 16.4, 16.5, 16.6 одержували згідно з методиками, описаними для одержання прикладів 16.1, 16.2, 16.3 і відповідних проміжних продуктів, з використанням як вихідної речовини 3,4-дихлортіофенолу.

35 Приклад 16.4

{1-[4-(3,4-Дихлорфенілсульфанілметил)бензил]-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл}оцтова кислота

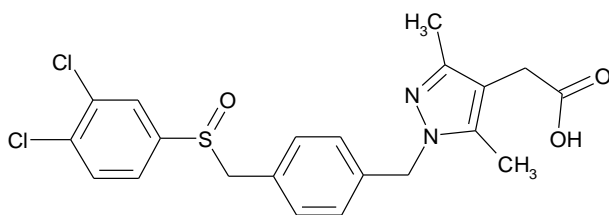


Мас спектр ІЕР: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435/437/439$

Час утримання ВЕРХ: 1,57 хв. (методика D).

40 Приклад 16.5

{1-[4-(3,4-Дихлорбензолсульфінілметил)бензил]-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл}оцтова кислота

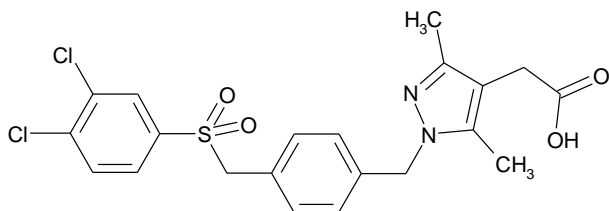


Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 451/453/455$

Час утримання ВЕРХ: 1,30 хв. (методика D).

Приклад 16.6

5 {1-[4-(3,4-Дихлорбензолсульфонілметил)бензил]-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл}оцтова кислота



Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 467/469/471$

Час утримання ВЕРХ: 1,31 хв. (методика D).

10 Синтез сполук прикладів 17.1 – 17.2.

Проміжний продукт 17.1.1

Етиловий ефір {1-[1-(4-бромфеніл)-етил]-3,5-діетил-1Н-піразол-4-іл}-оцтової кислоти

До розчину етилового ефіру 4-оксо-3-пропіонілгексанової кислоти (500 мг) (одержували аналогічно до одержання 1,1-диметилетил 4-оксо-3-пропаноїлгексаноату, описаному в WO2007/141267) в метанолі (20 мл) при кімнатній температурі додавали [1-(4-бромфеніл)-етил]-гідразин (0,75 г). Після перемішування протягом ночі додавали воду і суміш 3 рази екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали; промивали водою і розсоллом, потім сушили і концентрували і одержували 792 мг шуканої сполуки.

Час утримання ВЕРХ: 1,58 хв. (методика D)

20 Мас спектр ІЕР: (Br) $[M]^+ = 393/395$.

Приклад 17.1.

При перемішуванні до дегазованого розчину проміжного продукту 17.1.1 (200 мг) в толуолі (2 мл) додавали 4-трифторметилбензамід (0,15 г), K_3PO_4 (248 мг), N, N'-диметилциклогексан-1,2-діамін (11 мг), йодид міді (15 мг) і реакційну суміш нагрівали при 100 °С. Через 3 дні реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали воду і суміш 3 рази екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали; промивали водою і розсоллом, потім сушили і концентрували, і одержували 140 мг шуканої сполуки. Час утримання ВЕРХ: 1,54 хв. (методика D), Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 502$. Омилення: Розчин проміжного складного ефіру в метанолі (5 мл) обробляли водним розчином NaOH (4 М, 0,5 мл). Через 18 год. реакційну суміш нейтралізували, леткі речовини видаляли при знижуваному тиску і одержаний залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (градієнтний режим, метанол у воді + 0,1 % NH_3). Вихід: 46 мг.

Проміжний продукт 17.2.1.

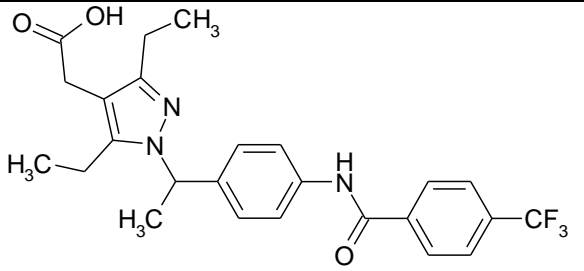
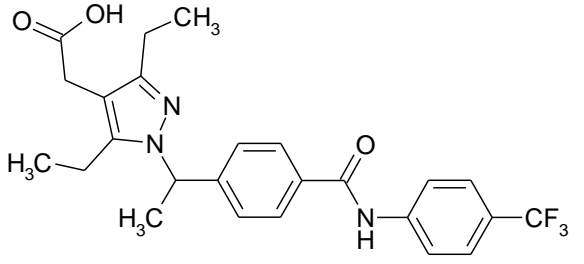
4-[1-(4-Етоксикарбонілметил-3,5-діетилпіразол-1-іл)-етил]-бензойна кислота

35 В посудині для мікрохвильової печі до розчину проміжного продукту 17.1.1 (200 мг) в діоксані (0,35 мл) додавали комплекс гексакарбонілу молібдену (68 мг), каталізатор Хермана (25 мг), діізопропіламід (175 мкл) і воду (0,73 мл). Суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 130 °С протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури додавали воду і суспензію фільтрували. Фільтрат концентрували і очищували за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою (градієнтний режим, ацетонітрил в метанолі і у воді + 0,13 % ТФК) і одержували 123 мг шуканої сполуки.

Приклад 17.2.

При перемішуванні при кімнатній температурі до розчину проміжного продукту 17.2.1. (123 мг) в ДМФ (5 мл) додавали діізопропілетиламін (0,15 мл) і ТВТУ (0,22 г). Через 20 хв. додавали п-трифторанілін (0,061 г) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Додавали воду, і суміш 3 рази екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали; промивали водою і розсоллом, потім сушили і концентрували. Залишок очищували за допомогою РХСТ з нормальною фазою (градієнтний режим, EtOAc в циклогексані) і одержували 145 мг шуканої

- сполуки. Час утримання ВЕРХ: 1,58 хв. (методика D), Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 502$. Омилення: Розчин проміжного складного ефіру в метанолі (5 мл) обробляли водним розчином NaOH (4 М, 0,6 мл). Через 18 год. реакційну суміш нейтралізували, леткі речовини видаляли при знижуваному тиску і одержаний залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (ґradientний режим, метанол у воді + 0,1 % NH_3). Вихід: 46 мг.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
17.1		474	1,09 хв. методика J
17.2		474	1,16 хв. методика J

Синтез сполуки прикладу 18.1.

Проміжний продукт 18.1.1

- 10 5-Бром-2-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)піридин

При перемішуванні до розчину (5-бромпіридин-2-іл)метанолу (500 мг) у ДМФ (2 мл) при кімнатній температурі додавали трет-бутилхлордиметилсилан (0,48 г) й імідазол (0,36 г). Після перемішування протягом ночі додавали етилацетат, потім воду і суміш 3 рази екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали; промивали водою і розсоллом, потім сушили і концентрували і одержували 800 мг шуканої сполуки. Мас спектр ІЕР: $[M]^+ = 302$.

Проміжний продукт 18.1.2

N-[6-(трет-Бутилдиметилсиланілоксиметил)піридин-3-іл]-3,4-дихлорбензамід

- 20 При перемішуванні до дегазованого розчину проміжного продукту 18.1.1 (2 г) в толуолі (5 мл) додавали 3,4-дихлорбензамід (1,51 г), N, N'-диметилциклогексан-1,2-діамін (141 мг), K_3PO_4 (3,2 г) і йодид міді (189 мг) і реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури і додавали воду. Цю суміш 3 рази екстрагували етилацетатом і органічний шар відокремлювали; промивали водою і розсоллом, потім сушили і концентрували. Залишок очищували за допомогою РХСТ з нормальною фазою (ґradientний режим, етилацетат в циклогексані) і одержували 1,34 г шуканої сполуки. Час утримання ВЕРХ: 1,64 хв. (методика K), Мас спектр ІЕР: $[M]^+ = 411$.

Проміжний продукт 18.1.3

3,4-Дихлор-N-(6-гідроксиметилпіридин-3-іл)бензамід

- 30 При перемішуванні до розчину проміжного продукту 18.1.2 (0,34 г) в тетрагідрофурані (5 мл) при кімнатній температурі по краплях додавали тетрабутиламонійфторид (1,24 мл). Після перемішування протягом ночі додавали воду. Цю суміш 3 рази екстрагували етилацетатом і органічний шар відокремлювали; промивали водою і розсоллом, потім сушили і концентрували і одержували 1,17 г шуканої сполуки. Час утримання ВЕРХ: 1,34 хв. (методика K), Мас спектр ІЕР: $[M]^+ = 297$.

Проміжний продукт 18.1.4

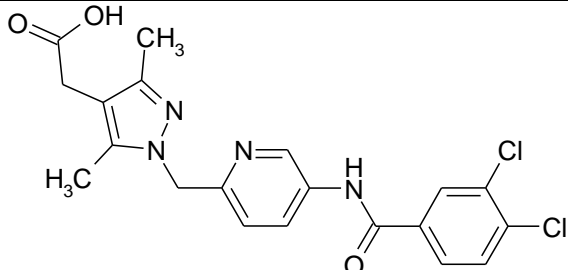
3,4-Дихлор-N-(6-хлорметилпіридин-3-іл)бензамід

- 35 До розчину проміжного продукту 18.1.3 (200 мг) в CH_3CN (5 мл) при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,15 мл) і ДМФ (декілька капель) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Обережно додавали суміш води з льодом і реакційну суміш 3 рази екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали; промивали водою і розсоллом, потім сушили і концентрували. Залишок очищували за допомогою РХСТ з нормальною фазою (ґradientний режим, етилацетат в циклогексані) і одержували 209 мг шуканої сполуки. Час утримання ВЕРХ:
- 40

1,40 хв. (методика Р), Мас спектр ІЕР: $[M]^+ = 315$.

Приклад 18.1

В посудині для мікрохвильової печі до розчину трет-бутилового ефіру (3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)оцтової кислоти (150 мг) (одержували згідно з WO2007/141267) в ДМФ (2 мл) додавали проміжний продукт 18.1.4 (248 мг), K_2CO_3 (148 мг) і декілька кристалів йодиду натрію. Цю суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 100 °С протягом 1 год. Реакційній суміші давали охолонути до КТ, додавали воду, і реакційну суміш 3 рази екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали; промивали водою і розсолем, потім сушили і концентрували. Залишок очищували за допомогою РХСТ з нормальною фазою (градієнтний режим, етилацетат в циклогексані) і одержували 176 мг твердої речовини. Час утримання ВЕРХ: 1,40 хв. (методика К), Мас спектр ІЕР: $[M]^+ = 1,52$. Гідроліз: розчин проміжного складного ефіру в ДХМ (дихлорметан) (5 мл) обробляли за допомогою ТФК (0,44 мл). Через 18 год. до реакційної суміші додавали воду і її 3 рази екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили і концентрували. Залишок розтирали з діетиловим ефіром і одержували 24 мг шуканої сполуки.

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
18.1		433	1,09 хв. методика К

Синтез сполук прикладів 19.1 – 19.4.

Проміжний продукт 19.1.1

Нафталін-2-ілметантиол

При перемішуванні до розчину 2-(бромметил)нафталіну (10 г) в етанолі (40 мл) додавали тіосечовину (3,79 г) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником. Через 6 год. реакційну суміш охолоджували в бані з льодом, осад відфільтровували і промивали охолодженим льодом етанолом. Потім цю суміш додавали до розчину NaOH (25 %, 30 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником. Через 2 год. реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали воду (200 мл). Суміш 3 рази екстрагували діетиловим ефіром, органічну фазу відокремлювали, сушили і концентрували, і одержували 5 г шуканої сполуки.

Мас спектр ІЕР: $[M-H]^- = 173$.

Проміжний продукт 19.1.2

Метилловий ефір [1-(4-бромбензил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]оцтової кислоти

До розчину метилового ефіру (3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)оцтової кислоти (30,7 г) (одержували згідно з WO2007/141267) в CH_3CN (500 мл) додавали K_2CO_3 (43,5 г) і 4-бромбензилбромід (38,6 г) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником. Через 15 год. реакційну суміш охолоджували і фільтрували, потім фільтрат концентрували. Залишок перекристалізували з циклогексану і одержували 37,3 г шуканої сполуки.

Проміжний продукт 19.1.3

{3,5-Диметил-1-[4-(нафталін-2-илметилсульфаніл)бензил]-1Н-піразол-4-іл}-оцтова кислота

В посудині для мікрохвильової печі до розчину проміжного продукту 19.1.2 (5,4 г) в NMP (N-метилпіролідон) (2 мл) додавали проміжний продукт 19.1.1(2,8 г) і метоксид натрію (1,7 г). Цю суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі і при 220 °С протягом 3 год. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, додавали воду, і реакційну суміш нейтралізували крижаною оцтовою кислотою. Осад відфільтровували і тверду речовину промивали ацетоном і діізопропіловим ефіром. Фільтрат концентрували і одержували 170 мг шуканої сполуки. Час утримання ВЕРХ: 1,52 хв. (методика D), Мас спектр ІЕР: $[M+H]^+ = 417$.

Приклад 19.1

При перемішуванні при 0 °С до розчину проміжного продукту 19.1.3 (170 мг) в дихлорметані (10 мл) додавали м-хлорпербензойну кислоту (77 мг). Через 2 год. реакційну суміш концентрували і залишок очищували за допомогою ВЕРХ (методика Q). Одержували 10 мг шуканої сполуки.

Сполуки прикладів 19.2 – 19.4 одержували аналогічно до одержання сполуки прикладу 19.1, одержуючи необхідні арилметантіоли з відповідних бромідів, і з використанням при одержанні сполук прикладів 19.3 і 19.4 метилового ефіру 3,5-діетил-1Н-піразол-4-іл)оцтової кислоти замість метилового ефіру 3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)оцтової кислоти.

5

Приклад	Структура	m/z (ІЕР-МС)	Rt (ВЕРХ) (методика)
19.1		433	0,93 хв. методика J
19.2		451	0,93 хв. методика J
19.3		479	1,01 хв. методика J
19.4		411	0,88 хв. методика J

Методики ВЕРХ:

Методика А:

10 ВЕРХ-МС (високоєфективна рідинна хроматографія - мас-спектрометрія): Waters ZMD, Alliance 2790/2695 HPLC, детектор з діодною матрицею Waters 2996

Рухома фаза:

А: вода з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти

В: метанол з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти

час у хв.	%А	%В	швидкість потоку в мл/хв.
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

Колонка: Waters Sunfire C 18, 3,5 мкм, 4,6×50 мм (температура колонки: постійна, 40 °С).

15 Детектування за допомогою детектора з діодною матрицею при довжині хвилі, яка дорівнює 210-500 нм.

Методика В:

ВЕРХ-МС: Agilent 1100

Рухома фаза:

20 А: вода з додаванням 0,032 % NH₄OH

В: метанол

час у хв.	%А	%В	швидкість потоку в мл/хв.
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
 Колонка: XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6×50 мм (температура колонки: постійна, 40 °C).
 Детектування за допомогою детектора з діодною матрицею при довжині хвилі, яка дорівнює 210-500 нм.
- 5 Методика C:
 BEPX-MC-1 і BEPX-MC-2:
 Waters ZQ MS, Alliance 2690/2695 HPLC, детектор з діодною матрицею Waters 996/2996
 Рухома фаза:
 А: вода з додаванням 0,10 % NH₃
 В: метанол
- | час у хв. | %A | %B | швидкість потоку в мл/хв. |
|-----------|----|-----|---------------------------|
| 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 |
- 10 Колонка: Waters XBridgeTM C18 3,5 мкм, 4,6×20 мм ISTM
 (температура колонки: постійна, 40 °C).
 Детектування за допомогою детектора з діодною матрицею при довжині хвилі, яка дорівнює 210-400 нм.
- 15 Методика D
 BEPX-MC-1 і BEPX-MC-2:
 Waters ZQ MS, Alliance 2690/2695 HPLC, детектор з діодною матрицею Waters 996/2996
 Рухома фаза:
 А: вода з додаванням 0,10 % трифтороцтової кислоти
 В: метанол
- | час у хв. | % A | % B | швидкість потоку в мл/хв. |
|-----------|-----|-----|---------------------------|
| 0,00 | 95 | 5 | 4,00 |
| 0,20 | 95 | 5 | 4,00 |
| 1,60 | 0 | 100 | 4,00 |
| 2,10 | 0 | 100 | 4,00 |
- 20 Колонка: Waters XBridgeTM C18 3,5 мкм, 4,6×20 мм ISTM
 (температура колонки: постійна, 40 °C).
 Детектування за допомогою детектора з діодною матрицею при довжині хвилі, яка дорівнює 210-400 нм.
- 25 Методика E
 Прилад: LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, MSQ з однією квадрупольною лінзою
 Колонка: Synergi Hydro RP80A, 4 мкм, 4,6×100 мм
 Рухома фаза: А=90 % H₂O+10 % H₃CCN+10 мМ NH₄COOH
 В=90 % H₃CCN+10 % H₂O+10 мМ NH₄COOH
 Швидкість потоку: 1200 мкл/хв.
- 30 Градієнтний режим: А (100 %) протягом 1,5 хв., потім перехід до В (100 %) за 10 хв.,
 витримування протягом 3 хв.
 Детектування: УФ, 254 нм
 Детектування: Finnigan MSQ, квадрупольний
 Джерело іонів: XIAT (хімічна іонізація при атмосферному тиску)
- 35 Діапазон сканування: 110-900
 Методика F
 Прилад: LC/MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, квадрупольний ZQ.
 Колонка: Gemini C18, 3 мкм, 4,6×50 мм
 Рухома фаза: А=90 % H₂O+0,1 % F₃CCO₂H+10 % H₃CCN
 В=H₃CCN
- 40 Швидкість потоку: 1300 мкл/хв.
 Градієнтний режим: А/В (70:30), потім перехід до А/В (10:90) за 3,50 хв., витримування
 протягом 1 хв.
 Детектування: УФ, 254 нм
- 45 Детектування: Waters ZQ, квадрупольний
 Джерело іонів: IEP (іонізація електророзпиленням)
 Діапазон сканування: 120-900
 Методика G

Прилад: LC/MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, квадрупольний ZQ.

Колонка: Gemini C18, 3 мкм, 4,6×50 мм

Рухома фаза: A=90 % H₂O+0,1 % F₃CCO₂H+10 % H₃CCN

B=H₃CCN

5 Швидкість потоку: 1300 мкл/хв.

Градiєнтний режим: A/B (50:50), потiм перехiд до A/B (10:90) за 3,50 хв., витримування протягом 1 хв.

Детектування: УФ, 254 нм

Детектування: Waters ZQ, квадрупольний

10 Джерело iонiв: IEP

Дiапазон сканування: 120-900

Методика H

Прилад: LC/MS Waters Acquity SQD UPLC System.

Колонка: BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм

15 Рухома фаза: A=90 % H₂O+0,1 % F₃CCO₂H+10 % H₃CCN

B=H₃CCN

Швидкість потоку: 480 мкл/хв.

Градiєнтний режим: A/B (70:30), потiм перехiд до A/B (10:90) за 1,2 хв., витримування протягом 0,46 хв.

20 Детектування: УФ, 254 нм

Детектування: Waters SQD, квадрупольний

Джерело iонiв: IEP

Дiапазон сканування: 120-900

Методика BEPX J

25 BEPX-MC: Waters LCT classic MS, Agilent HP1200, детектор з дiодною матрицею Waters 2996

Колонка: Supelco Ascentis Express C18, 2,1×30 мм, 2,7 мкм (температура колонки: постійна, 60 °C).

Рухома фаза: A: ацетонiтрил з додаванням 0,08 % трифтороцтової кислоти

B: вода з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти

час у хв.	%A	%B	швидкість потоку в мл/хв.
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

30 Детектування за допомогою детектора з дiодною матрицею при довжинi хвилi, яка дорiвнює 210-500 нм.

Методика BEPX K

BEPX-MC: Waters 2695 HPLC, ZQ MS, детектор з дiодною матрицею 2996, автоматичний пробовiдбирач 2695

35 Колонка: Waters XBridge C18, 4,6×30 мм, 3,5 мкм (температура колонки: постійна, 60 °C).

Рухома фаза: A: вода з додаванням 0,1 % NH₃

B: метанол з додаванням 0,1 % NH₃

час у хв.	%A	%B	швидкість потоку в мл/хв.
0,00	95	5	4,0
0,20	95	5	4,0
1,50	0	100	4,0
1,75	0	100	4,0

Детектування за допомогою детектора з дiодною матрицею при довжинi хвилi, яка дорiвнює 210-400 нм.

40 Методика BEPX L

BEPX-MC: Agilent 1200 HPLC, 6140 квадрупольний MS, детектор з дiодною матрицею 1200

Колонка: Waters XBridge C18, 3,0×30 мм, 2,5 мкм (температура колонки: постійна, 40 °C).

Рухома фаза: A: вода з додаванням 0,2 % NH₃

B: метанол з додаванням 3 % води

час у хв.	%A	%B	швидкість потоку в мл/хв.
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

Детектування за допомогою детектора з діодною матрицею при довжині хвилі, яка дорівнює 210-500 нм.

Методика ВЕРХ М

ВЕРХ: Acquity UPLC/MS Waters, Waters PDA (повне сканування), Waters ELSD, Waters SQD

5 Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм

Джерело іонів: IEP

Рухома фаза: А = (5 мМ NH₄COOH) + 10 % CH₃CN

В=CH₃CN+10 % води

Швидкість потоку: 700 мкл/хв.

10 Градієнтний режим: від А/В (100/0 %) до А/В (0/100 %) за 2,4 хв., потім А/В (0/100 %) протягом 0,3 хв.

Методика ВЕРХ N

ВЕРХ: Waters Acquity, МС: SQD

Колонка: XBridge BEH C18, 2,1×30 мм, 1,7 мкм (температура колонки: постійна, 60 °С).

15 Рухома фаза: А: вода з додаванням 0,13 % трифтороцтової кислоти

В: метанол з додаванням 0,08 % ТФК

час у хв.	%А	%В	швидкість потоку в мл/хв.
0,00	99	1	1,3
0,05	99	1	1,3
0,35	0	100	1,3
0,50	0	100	1,3

Методика ВЕРХ Р

ВЕРХ: Waters Alliance, МС: ZQ

Колонка: Waters XBridge C18, 4,6×30 мм, 3,5 мкм (температура колонки: постійна, 60 °С).

20 Рухома фаза: А: вода з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти

В: метанол з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти

час у хв.	%А	%В	швидкість потоку в мл/хв.
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

Методика ВЕРХ Q

Препаративна ВЕРХ-МС Gilson

Колонка: Septech 100g.

25 Рухома фаза: А: вода з додаванням 0,13 % трифтороцтової кислоти

В: метанол

час у хв.	%А	%В	швидкість потоку в мл/хв.
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

БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

30 Сполуки формули (I), які пропонуються в даному винаході, досліджували з використанням наведених нижче біологічних методик для визначення їх здатності витіснити PGD₂ з рецептора CRTH2 і їх здатності протидіяти функціональному впливу PGD₂ в рецепторі CRTH2 у всій системі.

Приготування мембран рецептора CRTH2 людини і аналіз зв'язування радіоліганду.

35 Зв'язування антагоністів CRTH2 визначають за допомогою мембран, приготовлених з клітин яєчника китайського хом'ячка (клітини CHO-K1), трансфікованих рецептором CRTH2 людини (клітини CHO-K1-hCRTH2, Perkin Elmer, Cat No ES-561-C). Для приготування клітинних мембран клітини CHO-K1-hCRTH2 вирощують в суспензії в середовищі CHO SFMII з додаванням 400 мкг/мл G418. Клітини збирають центрифугуванням при 300 g, при кімнатній температурі протягом 10 хв. Таблетку клітин повторно суспендують у забуференому фосфатом фізіологічному розчині (ЗФФ), який містить суміш інгібіторів протеази (Complete, Roche) і

забезпечують концентрацію, яка дорівнює $10E7$ клітин/мл. Клітини CHO-K1-hCRTH2 руйнують шляхом розкладання азотом і одержують препарат мембран. Залишки клітин видаляють центрифугуванням (при 500 g при 4 °C, 30 хв.) і надосадову рідину переносять у чисті пробірки і другий раз центрифугують при 40000 g, при 4 °C протягом 1 год. для осадження мембран.

Мембрани суспендують в інкубаційному буфері для ПСА (50 mM Tris-HCl (Tris - трис(гідроксиметиламінометан)), 10 mM $MgCl_2$, 150 mM NaCl, 1 mM ЕДТК (етилендіамінтетраоцтова кислота), pH 7,4), що не містить бичачий сироватковий альбумін, гомогенізують шляхом пропускання через одноразову голку (Terumo, 23Gx1") і зберігають у вигляді аліквот при -80 °C.

Дослідження зв'язування рецептора CRTH2 проводять за методикою проксимального сцинтиляційного аналізу (ПСА) з радіолігандом $[^3H]$ -PGD₂ (Perkin Elmer, NET616000MC). Мембрани клітин CHO-K1-hCRTH2 повторно гомогенізують шляхом пропускання через одноразову голку (Terumo, 23Gx1") і розводять в інкубаційному буфері для ПСА до придатних концентрацій (0,5-10 мкг білка/лунка). Дослідження за допомогою ПСА проводять у 96-лункових мікропланшетах для титрування (Perkin Elmer, CatNo. 6005040) в інкубаційному буфері для ПСА при кінцевому об'ємі, що дорівнює 200 мкл, і кінцевій концентрації, яка складає 50 mM Tris-HCl, 10 mM $MgCl_2$, 150 mM NaCl, 1 mM ЕДТК, pH 7,4, 0,1 % бичачого сироваткового альбуміну. Суміш для дослідження за допомогою ПСА містить 60 мкл суспензії мембран, 80 мкл гранул полівінілтолуолу, на які нанесений аглютинін з зародків пшениці (GE Healthcare, RPNQ-0001, 0,3 мг/лунка), 40 мкл $[^3H]$ -PGD₂, розведеного в буфері для ПСА до кінцевої концентрації, яка дорівнює 1 нМ (50000 розпадів/хв.), і 20 мкл досліджуваної сполуки (розчиненої в диметилсульфоксиді). Суміш для дослідження за допомогою ПСА інкубують при кімнатній температурі протягом 3 год. Радіоактивність пов'язаної речовини визначають сцинтиляційним лічильником (Micro Beta Trilux, Wallac).

Зв'язування $[^3H]$ -PGD₂ з клітинними мембранами CHO-K1-hCRTH2 визначають при відсутності (повне зв'язування, ПС) і в присутності (неспецифічне зв'язування, НСС) неміченого PGD₂ (1 мкМ, Cayman Chemical, Cat No 12010) або контрольного антагоніста CRTH2 (10 мкМ CAY10471, Cayman Chemical, Cat No 10006735).

Спорідненість досліджуваної сполуки розраховують, віднімаючи значення для неспецифічного зв'язування (НСС) зі значення для повного зв'язування (ПС) або зв'язування в присутності досліджуваної сполуки (В) при даній концентрації сполуки. Значення НСС відповідає інгібуванню на 100 %. Значення ПС-НСС відповідає інгібуванню на 0 %.

Значення інгібування в процентах одержують при визначеній концентрації сполуки, наприклад, при 1 мкМ, значення інгібування в процентах для досліджуваної сполуки розраховують за формулою $100 - ((B - HCC) * 100 / (PS - HCC))$. Значення інгібування, які перевищують 100 %, одержані внаслідок мінливості аналізу.

Константу дисоціації K_i розраховують шляхом ітеративної апроксимації експериментальних даних, одержаних при декількох концентраціях сполуки в діапазоні доз від 0,1 до 30000 нМ за допомогою програми "easy sys", яка базується на законі дії мас (Schittkowski, Num Math 68, 129-142 (1994)).

Методика функціонального дослідження зв'язування CRTH2 з цАМФ (циклічний аденозинмонофосфат)

Дослідження проводять з використанням клітин CHO-K1-hCRTH2. Внутрішньоклітинний цАМФ генерують шляхом стимуляції клітин за допомогою 10 мкМ форсколіну, активатора аденілатциклази. Для активації рецептора CRTH2 додають PGD₂, що приводить до зменшення індукованого форсколіном вироблення цАМФ. Аналізують здатність досліджуваних сполук інгібувати опосередковане за допомогою PGD₂ зменшення індукованого форсколіном вироблення цАМФ в клітинах CHO-K1-hCRTH2.

Клітини CHO-K1-hCRTH2 вирощують в обертових флаконах у середовищі CHO SFMII з додаванням 400 мкг/мл G418. Клітини збирають центрифугуванням при 300 g, при кімнатній температурі протягом 10 хв. Таблетку клітин промивають і суспендують у 3ФФ. Кінцеву концентрацію клітин встановлюють рівною $4 \times 10E6$ клітин/мл.

Досліджувані сполуки розводять в диметилсульфоксиді і досліджують при декількох концентраціях сполук, що знаходяться в діапазоні від 0,1 до 3000 нМ.

Вміст цАМФ визначають за допомогою набору для дослідження AlphaScreen cAMP (Perkin Elmer CatNo. 6760625M) в 384-лункових планшетах Optiplates (PerkinElmer, CatNo. 6007290) при повному об'ємі при дослідженні, рівному 50 мкл. 10 мкл клітин (40000 клітин/лунка) інкубують при 37 °C протягом 30 хв. з 10 мкл суміші для стимулювання, яка містить при кінцевій концентрації 10 мкМ форсколіну, 30 нМ PGD₂, 0,5 mM ІБМК (ізобутилметилксантин), 5 mM HEPES (4-(2-гідроксіетил)-1-піперазинетансульфонова кислота), 1×буферу HBSS

(збалансований сольовий розчин Хенкса), 0,1 % БСА (бичачий сироватковий альбумін), зі значенням рН, доведеним до 7,4, і досліджувану сполуку при різних концентраціях. Потім додають 30 мкл буферу для лізису і суміші для детектування, яка містить донорні гранули SA, біотинільовану цАМФ, акцепторні гранули анти-цАМФ, 0,3 % Tween-20, 5 мМ HEPES, 0,1 % БСА, зі значенням рН, доведеним до 7,4. Після інкубації протягом 2 год. сигнал AlphaScreen зчитують за допомогою пристрою AlphaQuest-HTS. Значення IC_{50} розраховують за допомогою програмного забезпечення Prism.

Інші методики функціонального дослідження CRTH2

Здатність досліджуваних сполук протидіяти функціональному впливу PGD2 на рецептор CRTH2 також можна продемонструвати за допомогою методик, відомих в даній галузі техніки, таких як дослідження зв'язування цілих клітин, дослідження GTPγS, дослідження BRET, дослідження накопичення інозитфосфату, дослідження експресування CRTH2 поверхнею клітин, дослідження припливу Ca^{2+} , дослідження фосфорилування ERK, дослідження міграції клітин, дослідження зміни форми еозинофілів, дослідження дегрануляції клітин Th2 або дослідження активації базофілів, описаних в публікаціях Mathiesen et al., Mol Pharmacol. 2005, 68:393-402; Mimura et al., J Pharmacol Exp Ther, 2005, 314:244-51; Sandham et al., Bioorg Med Chem Lett, 2007,17:4347-50; Sandham Bioorg Med Chem Lett, 2009,19:4794-8; Crosignani et al., J Med Chem, 2008, 51:2227-43; Royer et al., Eur J Clin Invest, 2008, 38:663-71; Boehme et al., Int Immunol, 2009, 21:621-32; Sugimoto et al., Pharmacol Exp Ther, 2003, 305:347-52; Monneret et al., J Pharmacol Exp Ther, 2005, 312:627-34; Xue et al., J Immunol, 2005,175:6531-6.

Лінії клітин, що експресують рецептор CRTH2, включають ті, які самі експресують рецептор CRTH2, такі як клітини AML14.3D10 і NCI-H292 (Sawyer et al., Br J Pharmacol, 2002, 137:1163-72; Chiba et al., Int Arch Allergy Immunol, 2007,143 Suppl 1:23-7), те, в яких експресія рецептора CRTH2 індукується шляхом додавання хімічних реагентів, такі як клітини HL-60 або AML14.3D10, оброблені, наприклад, олійною кислотою (Sawyer et al., Br J Pharmacol, 2002, 137:1163-72), або лінії клітин, яким за допомогою генної інженерії надана здатність експресувати рекомбінантний рецептор CRTH2, такі як клітини L1.2, CHO, HEK-293, K562 або CEM (Liu et al., Bioorg Med Chem Lett, 2009,19:6840-4; Sugimoto et al., Pharmacol Exp Ther, 2003, 305:347-52; Hata et al., Mol Pharmacol, 2005, 67:640-7; Nagata et al., FEBS Lett, 1999, 459:195-9).

Крім того, в таких дослідженнях можна використовувати клітини крові або тканин, наприклад, еозинофіли периферійної крові людини, виділені за методиками, описаними в публікації Hansel et al., J Immunol Methods, 1991, 145,105-110, або клітини Th2 людини, виділені і оброблені так, як описано в публікації Xue et al., J Immunol, 2005,175:6531-6, базофіли людини, виділення і охарактеризування так, як описано в публікації Monneret et al., J Pharmacol Exp Ther, 2005, 312:627-34.

Зокрема, за даними описаних вище досліджень сполуки, які пропонуються в даному винаході, мають активність при зв'язуванні з рецептором CRTH2 й інгібують активацію CRTH2 лігандами CRTH2. При використанні в даному винаході "активна" означає сполуку, за даними описаних вище досліджень, що приводить до інгібування на 50 % при концентрації 1 мкМ або вище, або характеризується значенням $K_i < 1$ мкМ. Такий результат вказує на власну активність сполук, як інгібіторів активності рецептора CRTH2. Антагоністичні активності деяких сполук наведені нижче в таблиці 1.

Таблиця 1

Приклад	CRTH2 K_i (нМ)
1.1	2,9
1.2	16,3
1.3	30,8
1.4	7,7
1.5	12,9
1.6	3,5
1.7	2,5
1.8	2,6
1.9	28,3
1.10	7,4
1.11	2,7
1.12	12,9
1.13	4,0
1.14	1,1

Таблиця 1

Приклад	CRTH2 K _i (нМ)
1.15	0,2
1.16	3,9
1.17	2,5
1.18	17,9
1.19	16,2
1.20	29,3
1.21	80,2
1.22	3319
1.23	5,7
1.24	553
1.25	3,1
1.26	36,0
1.27	9,3
1.28	12,4
1.29	2,5
1.30	14,6
1.31	18,9
1.32	32,5
1.33	29,8
1.34	4,0
1.35	44,6
2.1	0,2
2.2	1,1
2.3	3,4
2.4	1,3
2.5	0,75
2.6	0,25
2.7	12,9
2.8	1,3
2.9	1,8
2.10	0,8
2.11	1,2
2.12	2,3
2.13	2,9
2.14	0,2
2.15	1,4
2.16	23,9
2.17	0,7
2.18	2,8
2.19	5,8
2.20	13,9
2.21	0,5
2.22	1,9
2.23	6,1
2.24	2,8
2.25	46,6
2.26	3,6
2.27	4,3
2.28	17,1
2.29	6,3
2.30	5,8
2.31	5,0
2.32	2,6
2.33	0,8
2.34	4,3
2.35	11,6
2.36	0,7

Таблиця 1

Приклад	CRTH2 K_i (нМ)
2.37	0,4
2.38	1,0
2.39	1,6
2.40	0,2
2.41	0,2
2.42	0,1
2.43	17,4
2.44	10,2
2.45	8,9
2.46	0,6
2.47	0,1
2.48	1,8
2.49	0,6
2.50	0,1
2.51	3,5
2.52	0,5
2.53	0,2
2.54	0,1
2.55	21,6
2.56	27,8
2.57	19,3
2.58	24,6
2.59	17,4
2.60	4,2
3.1	3,8
3.2	785,7
3.3	0,3
3.4	0,5
3.5	16,8
3.6	14,9
3.7	0,6
3.8	28,6
3.9	0,1
3.10	5,2
3.11	3,5
3.12	0,1
3.13	4,7
3.14	8,9
4.1	16,8
5.1	43,9
5.2	33,7
5.3	30,6
5.4	230,2
6.1	437,8
6.2	311,4
6.3	261,1
7.1	406,6
7.2	161,6
7.3	13,5
7.4	2,2
7.5	0,3
7.6	1,2
7.7	3,4
7.8	0,8
7.9	2,5
7.10	5,5
7.11	0,9

Таблиця 1

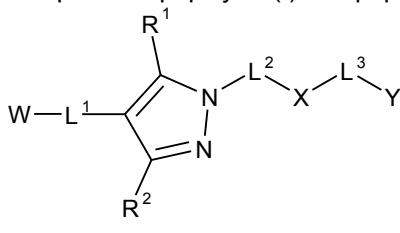
Приклад	CRTH2 K_i (нМ)
7.12	4,7
7.13	1,3
7.14	1,6
7.15	0,6
7.16	3,5
7.17	1,1
7.18	2,4
7.19	5,8
7.20	2,2
7.21	1,9
8.1	1664,4
8.2	124,7
8.3	3760,8
8.4	26,1
8.5	427,1
8.6	125,5
8.7	668,6
9.1	1480,3
9.2	24,5
9.3	8,7
9.4	18,6
9.5	13,7
9.6	3
9.7	7,5
9.8	31
9.9	19,4
9.11	7,1
9.10	39,1
9.12	4,8
9.13	0,9
9.14	3,1
9.15	32
9.16	6,7
9.17	34,9
9.18	24,9
9.19	30,5
9.20	38,0
9.21	7,8
9.22	15,6
9.23	4,0
9.24	49,1
9.25	32,1
9.26	39,4
9.27	0,5
9.28	10,4
10.1	2,6
10.2	742
10.3	16,1
10.4	21,6
10.5	27,8
11.1	29,4
12.1	127,0
12.2	56,3
12.3	12,3
13.1	30
13.2	1070
13.3	619

Таблиця 1

Приклад	CRTH2 K _i (нМ)
13.4	325
13.5	36,0
13.6	28,9
13.7	4,8
13.8	15,5
13.9	39,1
13.10	19,6
13.11	48,8
13.12	5,0
13.13	49,9
14.1	1532
14.2	43
14.3	742
14.4	29
14.5	253
14.6	428
15.1	785
15.2	552
16.1	992
16.2	324
16.3	2288
16.4	875
16.5	325
16.6	853
17.1	0,1
17.2	4,3
18.1	1,6
19.1	43,5
19.2	12,0
19.3	12,2
19.4	48,8

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Піразоли формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі



в якій

W вибраний з групи, яка включає гідроксикарбоніл і -C(O)-NH-S(O)₂-R^a, де R^a вибраний з групи, яка включає C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, циклопропіл, феніл і толіл;

L¹ означає метилен, який є незаміщеним або містить 1 або 2 радикали, незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає гідроксигрупу, галоген, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкоксигрупу, C₁-C₆-галогеналкоксигрупу і C₃-C₈-циклоалкіл; і

L² означає метилен, який є незаміщеним або містить 1 або 2 радикали, незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає C₁-C₄-алкіл, і C₃-C₆-циклоалкіл, або два з зазначених радикалів, зв'язаних з одним і тим самим атомом вуглецю L², разом із зазначеним атомом вуглецю утворюють 3-6-членне кільце;

X означає фен-1,4-ілен або піридин-2,5-ілен, які є незаміщеними або містять 1, 2 або 3 радикали, незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає гідроксигрупу, галоген, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкоксигрупу, C₁-C₆-галогеналкоксигрупу і C₃-C₈-циклоалкіл;

L³ вибраний з групи, яка включає -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^d-C(O)-O-, -

$\text{NR}^d\text{-C(O)-NR}^e\text{-}$, $\text{-NR}^d\text{-S(O)}_n\text{-}$, $\text{-S(O)}_p\text{-}$ і $\text{-S(O)}_q\text{-NR}^d\text{-}$, де m , n і p дорівнюють 0, 1 або 2 і q дорівнює 1 або 2, і де

R^b і R^c незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-циклоалкіл}$, і де два радикали R^b і R^c , зв'язані з одним і тим самим атомом вуглецю, разом із зазначеним атомом вуглецю можуть утворити 3-8-членне кільце, де зазначене кільце може містити як елементи кільця 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O , N і S , і де елементи зазначеного кільця необов'язково можуть бути незалежно заміщені гідроксигрупою, галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілом}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкілом}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкоксигрупою}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкоксигрупою}$ і $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-циклоалкілом}$, і де R^d і R^e незалежно один від одного означають H або $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$;

Y вибраний з групи, яка включає $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-циклоалкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-циклоалкіл-C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-циклоалкіл-C}_2\text{-C}_6\text{-алкеніл}$, феніл, феніл- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, феніл- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкеніл}$, нафтил, нафтил- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, нафтил- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкеніл}$, гетероцикліл, гетероцикліл- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$ і гетероцикліл- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкеніл}$, де

$\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкільні}$ і $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенільні}$ фрагменти в зазначених вище радикалах Y є незаміщеними або містять щонайменше один замісник, вибраний з групи, яка включає гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкоксигрупу}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкоксигрупу}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіламіногрупу}$, ді- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіламіногрупу}$ і $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілсульфоніл}$, і де два з зазначених замісників, зв'язані з одним і тим самим атомом вуглецю $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкільних}$ фрагментів, разом із зазначеним атомом вуглецю можуть утворити 3-8-членне кільце, де зазначене кільце може містити як елементи кільця 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O , N і S , і

де $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-циклоалкільні}$, фенільні, нафтильні або гетероциклільні фрагменти в зазначених вище радикалах Y є незаміщеними або містять щонайменше один замісник, вибраний з групи, яка включає гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, SF_5 , $\text{-C(O)NR}^a\text{R}^g$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, гідроксі- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкоксі-C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-циклоалкіл}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкіл}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкоксигрупу}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкоксі-C}_1\text{-C}_6\text{-алкоксигрупу}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкоксигрупу}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-циклоалкоксигрупу}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіламіногрупу}$, ді- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіламіногрупу}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілсульфоніл}$, феніл, феноксигрупу, 5- або 6-членний гетероцикліл і 5- або 6-членну гетероциклілоксигрупу, де R^f і R^g незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-циклоалкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-циклоалкеніл}$ і 5- або 6-членний гетероцикліл, або R^f і R^g разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють циклічний амін, який може містити як елемент кільця додатковий гетероатом, вибраний з O , N і S , і/або

де два радикали, зв'язані з одним і тим самим атомом вуглецю $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-циклоалкільних}$ або гетероциклільних фрагментів у зазначених вище радикалах Y , разом із зазначеним атомом вуглецю можуть утворити карбонільну групу, і/або

де $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-циклоалкільні}$, фенільні, нафтильні або гетероциклільні фрагменти в зазначених вище радикалах Y можуть містити конденсований карбоциклічний або гетероциклічний фрагмент, де зазначений конденсований карбоциклічний або гетероциклічний фрагмент є незаміщеним або містить щонайменше один замісник, вибраний з групи, яка включає гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-циклоалкіл}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкіл}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкоксигрупу}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкоксигрупу}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіламіногрупу}$, ді- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіламіногрупу}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілсульфоніл}$, феніл і 5- або 6-членний гетероарил, і/або

де два радикали, зв'язані з одним і тим самим атомом вуглецю конденсованого карбоциклічного або гетероциклічного фрагмента, разом із зазначеним атомом вуглецю можуть утворити карбонільну групу; і де

R^1 і R^2 незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-циклоалкіл}$, феніл і нафтил, де

$\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$ в зазначених вище радикалах R^1 і R^2 є незаміщеним або містить щонайменше один замісник, вибраний з групи, яка включає гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкоксигрупу}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкоксигрупу}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіламіногрупу}$, ді- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіламіногрупу}$ і $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілсульфоніл}$, і/або

де два радикали, зв'язані з одним і тим самим атомом вуглецю зазначеного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілу}$ в зазначених вище радикалах R^1 і R^2 , разом із зазначеним атомом вуглецю можуть утворити карбонільну групу, і де

$\text{C}_3\text{-C}_8\text{-циклоалкільні}$, фенільні і нафтильні фрагменти в зазначених вище радикалах R^1 і R^2 є незаміщеними або містять щонайменше один замісник, вибраний з групи, яка включає гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-циклоалкіл}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкіл}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкоксигрупу}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкоксигрупу}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіламіногрупу}$, ді- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіламіногрупу}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілсульфоніл}$, феніл і 5- або 6-членний гетероарил, і/або

де два радикали, зв'язані з одним і тим самим атомом вуглецю зазначених C_3 - C_8 -циклоалкільних і гетероциклічних фрагментів у радикалах R^1 і R^2 , разом із зазначеним атомом вуглецю можуть утворити карбонільну групу.

2. Піразоли формули (I) за п. 1, в яких W означає гідроксикарбоніл.

5 3. Піразоли формули (I) за п. 2, в яких L^1 означає незаміщений метилен.

4. Піразоли формули (I) за будь-яким із попередніх пунктів, в яких L^2 означає незаміщений метилен.

5. Піразоли формули (I) за будь-яким із попередніх пунктів, в яких X означає фен-1,4-ілен, який є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 радикали, визначені у п. 1.

10 6. Піразоли формули (I) за п. 5, в яких X означає незаміщений фен-1,4-ілен.

7. Піразоли формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів, в яких L^3 вибраний з групи, яка включає $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CR^bR^c-O-$, $-CR^bR^c-S(O)_m-$, $-CH(OH)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-NR^d-$, $-O-$, $-NR^d-$, $-NR^d-C(O)-$, $-NR^dC(O)O-$, $-NR^d-C(O)-NR^e-$, $-NR^d-S(O)_n-$, $-S(O)_p-$ і $-S(O)_q-NR^d-$, де значення m, n, p, q, R^b , R^c , R^d і R^e є такими, як визначено в п. 1.

15 8. Піразоли формули (I) за п. 7, в яких L^3 вибраний з групи, яка включає $-CR^bR^c-O-$, $-C(O)-NR^d-$, $-O-$, $-NR^d-C(O)-$, $-NR^dC(O)O-$, $-NR^dC(O)-NR^e-$, $-NR^d-S(O)_n-$ і $-S(O)_q-NR^d-$, де значення n, q, R^b , R^c , R^d і R^e є такими, як визначено в п. 1.

9. Піразоли формули (I) за п. 8, в яких L^3 означає $-C(O)-NR^d-$, де R^d означає H або C_1 - C_6 -алкіл.

10. Піразоли формули (I) за п. 8, в яких L^3 означає $-NR^d-C(O)-$, де R^d означає H або C_1 - C_6 -алкіл.

20 11. Піразоли формули (I) за п. 8, в яких L^3 означає $-NR^dC(O)O-$, де R^d означає H або C_1 - C_6 -алкіл.

12. Піразоли формули (I) за п. 8, в яких L^3 означає $-S(O)_2-NR^d-$, де R^d є таким, як визначено в п. 1.

13. Піразоли формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів, в яких Y вибраний з групи, яка включає феніл, феніл- C_1 - C_6 -алкіл, феніл- C_2 - C_6 -алкеніл, нафтил, нафтил- C_1 - C_6 -алкіл, нафтил- C_2 - C_6 -алкеніл, де

25 фенільні або нафтильні фрагменти в зазначених вище радикалах Y є незаміщеними або містять щонайменше один замісник, визначений в п. 1, і/або

де фенільні або нафтильні фрагменти в зазначених вище радикалах Y можуть містити

30 конденсований карбоциклічний або гетероциклічний фрагмент, де зазначений конденсований карбоциклічний або гетероциклічний фрагмент є незаміщеним або містить щонайменше один замісник, вибраний з групи, яка включає гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_8 -циклоалкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -алкоксигрупу, C_1 - C_6 -галогеналкоксигрупу, C_1 - C_6 -алкіламіногрупу, ді- C_1 - C_6 -алкіламіногрупу, C_1 - C_6 -алкілсульфоніл, феніл і 5-або 6-членний гетероарил, і/або

35 де два радикали, зв'язані з одним і тим самим атомом вуглецю конденсованого карбоциклічного або гетероциклічного фрагмента, разом із зазначеним атомом вуглецю можуть утворити карбонільну групу.

14. Піразоли формули (I) за п. 13, в яких Y вибраний з групи, яка включає феніл, бензил, фенетил, фенетеніл, нафтил, нафтилметил, нафтилетил, нафтилетеніл, де фенільні і нафтильні фрагменти в зазначених вище радикалах Y є незаміщеними або містять

40 щонайменше один замісник, визначений у п. 1.

15. Піразоли формули (I) за п. 14, в яких Y вибраний з групи, яка включає феніл і нафтил, де фенільні й нафтильні фрагменти в зазначених вище радикалах Y є незаміщеними або містять

45 щонайменше один замісник, визначений у п. 1.

16. Піразоли формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів, в яких R^1 і R^2 незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_8 -циклоалкіл, феніл і нафтил.

17. Піразоли формули (I) за п. 16, в яких R^1 і R^2 незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл і феніл.

18. Піразоли формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів, в яких щонайменше один з радикалів R^1 і R^2 означає C_1 - C_4 -алкіл.

19. Застосування піразолів формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів як лікарських засобів.

20. Застосування піразолів формули (I) за будь-яким з пп. 1-18 для лікування захворювань, пов'язаних з активністю CRTN2.

21. Застосування піразолів формули (I) за будь-яким з пп. 1-18 для попередження і/або

55 лікування запальних, інфекційних й імунорегуляторних порушень, захворювань або патологічних станів дихальних шляхів або шлунково-кишкового тракту, запальних захворювань суглобів і алергійних захворювань носоглотки, очей і шкіри.

22. Фармацевтичні складки, які містять один або більше піразолів формули (I) за будь-яким з пп. 1-18.

23. Фармацевтичні склади, які містять один або більше піразолів формули (I) за будь-яким з пп. 1-18 в комбінації з одним або більше активних речовин, вибраних з групи, яка включає бета-міметики, антихолінергетики, кортикостероїди, інгібітори PDE4, антагоністи LTD4, інгібітори EGFR, антагоністи CCR3, антагоністи CCR5, антагоністи CCR9, інгібітори 5-LO, антагоністи гістамінового рецептора, інгібітори SYK і сульфонаміди.
- 5

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601