



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2668181 B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

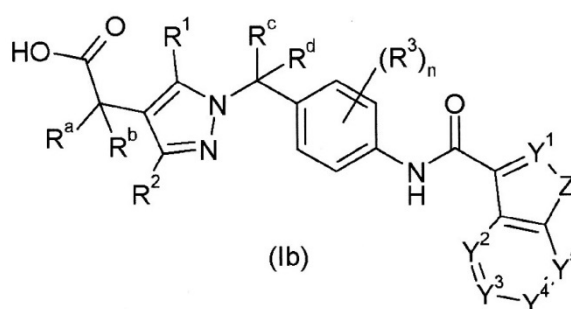
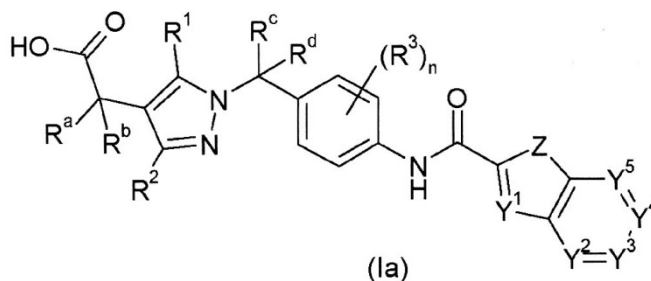
Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.04.20
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.11.05
(86)	Europeisk søknadsnr	12700695.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2012.01.20
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.12.04
(30)	Prioritet	2011.01.24, EP, 11151876
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim, DE-Tyskland
(72)	Oppfinner	ANDERSKEWITZ, Ralf, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland MARTYRES, Domic, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland OOST, Thorsten, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland RIST, Wolfgang, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland SEITHER, Peter, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Pyrazolforbindelser som CRTH2 antagonister
------	------------	---

(56)	Anførte publikasjoner	WO-A2-2010/057118
------	-----------------------	-------------------

Foreliggende oppfinnelse vedrører pyrazolforbindelser med formel (Ia) eller (Ib) og farmasøytisk akseptable salter derav, som har CRTH2-antagonistisk aktivitet.



5

hvor R^a , R^b , R^c , R^d , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Z , R^1 , R^2 , n og R^3 har én av betydningene som indikert i beskrivelsen og kravene, anvendelse derav som medikamenter, farmasøytiske formuleringer inneholdende nevnte forbindelser, og farmasøytiske formuleringer med nevnte forbindelser i kombinasjon med én eller flere aktive substanser.

10

Bakgrunn for oppfinnelsen

Prostaglandin D2 (PGD2) er et eikosanoid dannet ved metabolismen til arakidonsyrer ved stimulerer av inflammatoriske celler med allergener, inflammatorisk stimuli, eller ved vevsskade. PGD2 blir primært frigjort fra mastceller med Th2-celler, dendrittceller, og makrofager som sekundære kilder. PGD2 er hovedarakidonsyremetabolitt produsert av mastceller ved allergeneksponering (Lewis et al., J. Immunol. 1982, 129: 1627-1631), og er blitt detektert i høye konsentrasjoner i luftveiene til astmatiske pasienter (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: 1059-63M Wenzel et al., J. Allergy. Clin. Immunol. 1991, 87540-548). PGD2-produksjon blir også forøket i pasienter med systemisk mastocytose (Roberts N. Engl. J. Med. 1980, 303, 1400-1404; Butterfield et al., Int Arch Allergy Immunol, 2008, 147: 338-343) allergisk rinitt (Naclerio et al., Am. Rev. Respir. Dis.,

15

20

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), urtikaria (Heavy et al., J. Allergy. Clin. Immunol., 1986, 78: 458-461), kronisk rinosinusitt (Yoshimura et al., Allergol. Int., 2008, 57: 429-436), kronisk obstruktiv lungesykdom (Csanky et al., Electrophoresis, 2009, 30: 1228-1234) og i løpet av anafylakse (Ono et al., Clin. Exp. Allergy, 2009, 39: 72-80).

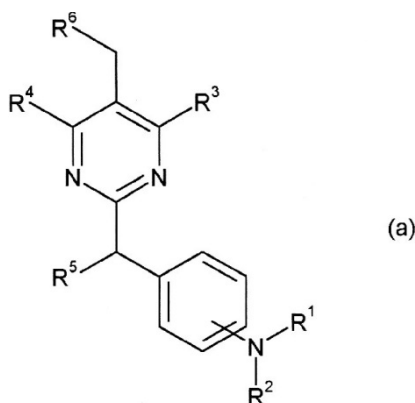
Instillasjon av PGD2 inn i luftveiene kan fremkalle trekk ved astmatisk respons inkludert bronkokonstriksjon (Hardy et al., 1984, N Engl J. Med 311: 209-213; Sampson et al. 1997, Thorax 52: 513-518) og eosinofil akkumulering (Emery et al., 1989, J. Applied Physiol 67: 959-962). Potensialet som PGD2 har til å trigge de inflammatoriske responsene er blitt bekreftet av overekspresjon av human PGD2-syntase i mus, som resulterer i forhøyet eosinofil lungeinflammasjon og Th2-cytokinproduksjon i respons til allergen (Fujitani et al., 2002 J. Immunol. 168: 443-449).

PGD2 er en agonist av to 7-transmembrantype G-proteinkoblede reseptorer, PGD2-reseptoren DP1 (Boie et al., J Biol Chem, 270: 18910-6) og den nylig identifiserte CRTH2 (kjemoattraktantreseptorhomologt molekyl uttrykt på Th2-celler) reseptor (også referert til som DP2-reseptor) (Nagata et al., J. Immunol., 1999, 162: 1278-86).

CRTH2 blir uttrykt på Th2-celler, eosinofiler, basofiler og mastceller (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). Ved anvendelse av selektive CRTH2-agonister som 13, 14 dihydro-15-keto-PGD2 (DK-PGD2) og 15R-metyl-PGD2, er det blitt vist at CRTH2-aktivering initierer de cellulære prosessene som fører til rekruttering og aktivering av inflammatoriske celler (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). Ved anvendelse av CRTH2-selektive antagonist, er det blitt vist at de inflammatoriske responsene og patofysiologiske forandringene i dyremodeller til sykdommer som astma, allergisk rinitt, atopisk dermatitt og COPD kan bli redusert (Uller et al., Respir Res. 2007, 8:16; Lukacs et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2008, 295: L767-79; Steams, 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). Videre, genetisk delesjon av CRTH2 i mus reduserte de inflammatoriske responsene i dyremodeller for allergi (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). I kontrast til dette frembyr den selektive DP1-agonisten BW245C ikke de inflammatoriske responsene, som migrering eller aktivering av Th2-lymfocytter, basofiler eller eosinofiler (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). Derfor bør midler som antagoniserer effektene av PGD2 ved CRTH2-reseptoren være nyttige for behandling av respiratoriske eller gastrointestinale lidelser, samt inflammatoriske sykdommer i ledd, og allergiske sykdommer i nasofarynks, øyne og hud.

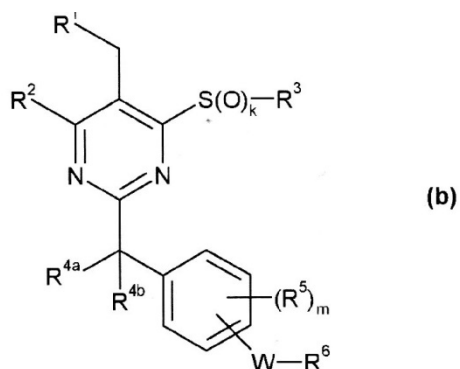
WO 2004/096777 beskriver pyrimidinderivater med formel (a) og salter derav, hvor:



R⁶ er karboksy, karboksamid, nitril eller tetrazoly, idet nevnte derivater har CRTH2-antagonistisk aktivitet, og kan bli anvendt for profylakse og behandling av sykdommer assosiert med CRTH2-aktivitet.

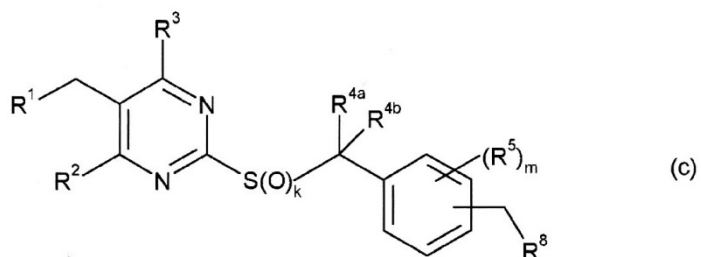
WO 2009/042138 krever alkyltiosubstituerte pyrimidinforbindelser med formel (b),

4



idet nevnte forbindelser har CRTH2-antagonistisk aktivitet.

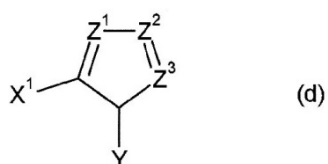
- 5 WO 2009/042139 beskriver 2-S-benzylpyrimidinforbindelser med formel (c),



nevnte forbindelser har CRTH2-antagonistisk aktivitet.

10

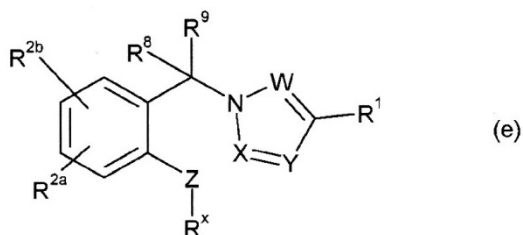
EP 0 480 659 krever forbindelser med generell formel (d),



- 15 hvor Z^2 inter alia kan være karboksy- C_1 - C_{10} -alkyl- $C=$ og Y kan være substituert benzyl, idet nevnte forbindelser er nyttige for behandling av hyperuricemi.

WO 2005/040128 krever forbindelser med generell formel (e),

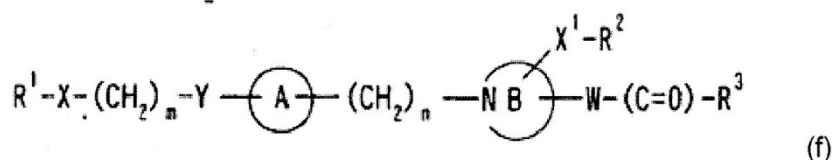
5



idet nevnte forbindelser er nyttige for behandling av tilstander så som smerte, eller en inflammatorisk, immunologisk, ben, nevrodegenerativ eller nyreforstyrrelse.

5

WO 01/38325 krever forbindelser med generell formel (f),



10 hvor A er en aromatisk ring, og B er en nitrogeninnholdende 5-leddet heteroring som videre kan være substituert, idet nevnte forbindelser har hypoglykemisk og hypolipidemisk aktivitet.

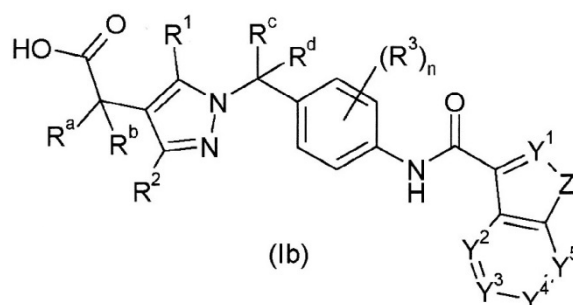
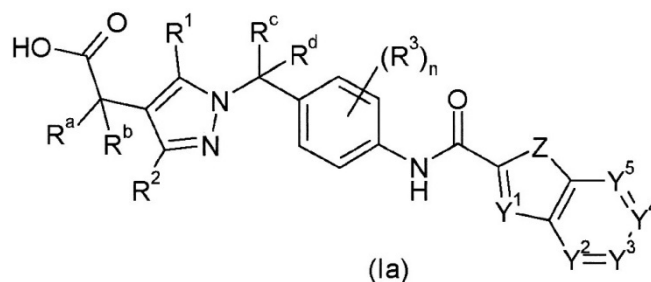
15 Det er en hensikt ifølge foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe ytterligere forbindelser som har CRTH2-antagonistisk aktivitet.

Det er foretrukket at forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse har forøket kjemisk stabilitet, forøkede farmakokinetiske egenskaper (PK) og/eller forøket aktivitet i en hel celledanalyse.

20

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse vedrører pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b), og farmasøytisk akseptable salter derav,



hvor

5 R^a og R^b er uavhengig valgt hydrogen, hydroksy, halogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -haloalkoksy og C_3 - C_8 -sykloalkyl, eller R^a og R^b sammen med karbonatomet som de er bundet til, kan danne en karbonylgruppe, eller R^a og R^b sammen med karbonatomet som de er bundet til, danner en 3- til 8-leddet ring, hvor
10 ringmedlemmer, og hvor ringmedlemmene til nevnte ring kan eventuelt være uavhengig substituert med C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -haloalkoksy og C_3 - C_8 -sykloalkyl:

R^c og R^d er uavhengig valgt fra hydrogen, hydroksy, halogen C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -haloalkoksy og C_3 - C_8 -sykloalkyl, eller R^c og R^d sammen med karbonatomet som de er bundet til kan danne en karbonylgruppe, eller R^c og R^d sammen med karbonatomet de er bundet til, danner en 3- til 8-leddet ring, hvor
15 nevnte ring kan inneholde én eller to heteroatomer valgt fra O, N og S som ringmedlemmer, og hvor ringmedlemmene til nevnte ring kan eventuelt bli uavhengig substituert med hydroksy, halogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -haloalkoksy og C_3 - C_8 -sykloalkyl;
20

Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 og Y^5 blir uavhengig valgt fra N og CR^Y , hvor hver R^Y er uavhengig valgt fra H, hydroksy, halogen, cyano, nitro, SF_5 , $C(O)NR^fR^g$, C_1 - C_6 -alkyl, hydroksy- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy- C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_8 -sykloalkyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkoksy- C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -haloalkoksy, C_3 - C_8 -sykloalkoksy, C_1 - C_6 -alkylamino,
25

di-C₁-C₆-alkylamino, C₁-C₆-alkylsulfonyl, fenyl, fenoksy, 5- eller 6-leddet heterosyklyl, og 5- eller 6-leddet heterosyklyloksy, hvor R^f og R^g er uavhengig av hverandre valgt fra H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₃-C₈-sykloalkyl, C₃-C₈-sykloalkenyl, og 5- eller 6-leddet heterosyklyl eller R^f og R^g sammen med nitrogenatomet som de er bundet til
 5 danner et syklisk amin, som kan omfatte et ytterligere heteroatom valgt fra O, N og S som et ringmedlem;

Z er valgt fra O, S og NR^z, hvor R^z er H, C₁-C₆-alkyl eller benzyl;

10 R¹ og R² er uavhengig av hverandre valgt fra H, halogen, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-alkyltio, -NR^fR^g, C₃-C₈-sykloalkyl, C₃-C₈-sykloalkenyl, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-sykloalkyl-C₂-C₆-alkenyl, C₃-C₈-sykloalkenyl, C₃-C₈-sykloalkenyl-C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-sykloalkenyl-C₂-C₆-alkenyl, fenyl, fenyl-C₁-C₆-alkyl, fenyl-C₂-C₆-alkenyl, naftyl, naftyl-C₁-C₆-alkyl, naftyl-C₂-C₆-alkenyl, heterosyklyl, heterosyklyl-C₁-
 15 C₆-alkyl, og heterosyklyl-C₂-C₆-alkenyl, hvor

C₁-C₆-alkyl-, C₂-C₆-alkenyl- og C₂-C₆-alkynylgruppene i overnevnte rester R¹ og R² er usubstituerte, eller bærer minst én substituent valgt fra hydroksy, halogen, cyano, nitro, C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-haloalkoksy, C₁-C₆-alkylamino, di-C₁-C₆-alkylamino og C₁-
 20 C₆-alkylsulfonyl og/eller

hvor to rester bundet til samme karbonatom til nevnte C₁-C₆-alkyl-, C₂-C₆-alkenyl- og C₂-C₆-alkynylgrupper i overnevnte rester R¹ og R² sammen med nevnte karbonatom kan danne en karbonylgruppe, og hvor

25 C₃-C₈-sykloalkyl-, sykloalkenyl-, fenyl-, naftyl- og heterosyklylgruppene i overnevnte rester R¹ og R² er usubstituerte, eller bærer minst én substituent valgt fra hydroksy, halogen, cyano, nitro, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-sykloalkyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-haloalkoksy, C₁-C₆-alkylamino, di-C₁-C₆-alkylamino, C₁-C₆-alkylsulfonyl, fenyl og 5- eller 6-leddet heteroaryl og/eller

hvor to rester bundet til samme karbonatom av nevnte C₃-C₈-sykloalkyl-, C₃-C₈-sykloalkenyl- og heterosyklylgrupper til restene R¹ og R² sammen med nevnte karbonatom kan danne en karbonylgruppe, og hvor

35 R^f og R^g er uavhengig av hverandre valgt fra H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₃-C₈-sykloalkyl, C₃-C₈-sykloalkenyl og heterosyklyl, eller

R^f og R^g sammen med nitrogenatomet hvor de er bundet til danner et syklisk amin, som kan omfatte et ytterligere heteroatom valgt fra O, N og S som et ringmedlem;

5 n er et tall valgt fra 0, 1, 2 eller 3; og

R^3 tilstede er valgt uavhengig av hverandre fra halogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -haloalkoksy og C_3 - C_8 -sykloalkyl.

10 Det er overraskende blitt funnet at forbindelsene med formel (1a) eller (1b) ifølge foreliggende oppfinnelse har signifikant CRTH2-antagonistisk aktivitet. Det er videre blitt funnet at nevnte forbindelser har generelt forøket kjemisk stabilitet, forøkte farmakokinetiske egenskaper (PK) og/eller forøket aktivitet i en helscelleanalyse.

15 Følgelig er pyrazolforbindelsene med formlene (1a) eller (1b) ifølge foreliggende oppfinnelse egnet for forebygging og/eller behandling av sykdommer relatert til CRTH2-aktivitet. Følgelig vedrører foreliggende oppfinnelse videre pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge foreliggende oppfinnelse z [for anvendelse som] z som medikamenter.

20

Videre vedrører foreliggende oppfinnelse anvendelse av forbindelser med formel (1a) eller (1b) for fremstilling av et medikament for behandling av sykdommer relatert til CRTH2-aktivitet. Mer spesifikt vedrører foreliggende oppfinnelse anvendelse av pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) for fremstilling av et medikament for
25 forebygging og/eller behandling av inflammatoriske, infeksiose, og immunregulatoriske forstyrrelser, respiratoriske eller gastrointestinale forstyrrelser, eller sykdommer, inflammatoriske sykdommer i ledd, og allergiske sykdommer i nasofarynx, øyne og hud.

30 Foreliggende oppfinnelse vedrører videre forbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge oppfinnelsen, for behandling og/eller forebygging av sykdommer relatert til CRTH2-aktivitet. Mer spesifikt vedrører foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel (1a) eller (1b) for anvendelse som et medikament for behandling av sykdommer relatert til CRTH2-aktivitet. Mer spesifikt vedrører foreliggende oppfinnelse pyrazolforbindelser
35 med formel (1a) eller (1b) for anvendelse som et medikament for forebygging og/eller behandling av inflammatoriske, infeksiose og immunoregulatoriske forstyrrelser,

respiratoriske eller gastrointestinale sykdommer eller forstyrrelser, inflammatoriske sykdommer i ledd, og allergiske sykdommer i nasofarynks, øyne og hud.

Videre vedrører foreliggende oppfinnelse farmasøytiske formuleringer, inneholdende
 5 én eller flere av pyrazolforbindelsene med formel (1a) eller (1b) ifølge foreliggende oppfinnelse som eneste aktive substans, eller i kombinasjon med én eller flere aktive substanser valgt fra betamimetika, anticholinergiske midler, kortikosteroider, PDE4-inhibitorer, LTD4-antagonister, EGFR-inhibitorer, CCR3-antagonister, CCR5-antagonister, CCR9-antagonister, 5-LO-inhibitorer, histaminreseptorantagonister,
 10 SYK-inhibitorer og sulfonamider.

Aktiviteten i en helcelle eosinofil form forandringsanalyse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan bli bestemt, for eksempel, ifølge følgende referanser: (i) Mathiesen JM, Ulven T, Martini L, Gerlach LO, Heinemann A, Kostenis E. Identification of indol
 15 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) Sculigo R, Schmidt R, Geisslinger G, Kollroser M, Peskar BA, Heinemann A. PGD2 metabolism in plasma kinetics and relationship with bioactivity on DP1 and CRTH2 receptors. Biochem Pharmacol. 2007 jun 30; 74(1): 107-17, (iii) Royer JF, Schratl P,
 20 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.

Den kjemiske stabiliteten til forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan bli bestemt, f.eks.,
 25 under følgende betingelser: (i) 3 dagers inkubasjon ved 60°C i 0,1 N HCl (hydrolytisk stabilitet under sure betingelser); (ii) 3 dagers inkubasjon ved 60°C i pH 4,0 bufferløsning (hydrolytisk stabilitet under svakt sure betingelser); (iii) 3 dagers inkubasjon ved 60°C i pH 7,4 bufferløsning (hydrolytisk stabilitet ved fysiologisk pH); (iv) 3 dagers inkubasjon ved 20°C i 0,3 % hydrogenperoksid (stabilitet overfor
 30 oksidanter); (v) 24 t inkubasjon under UV-bestråling ($\lambda = 300-800$ nm, $P = 250$ W/m² i vann (stabilitet overfor lys). Kinetikken ved degradasjon kan f.eks. bli bestemt ved HPLC-analyse.

Farmakokinetiske egenskapene (PK) til forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan bli bestemt
 35 i pre-kliniske dyrearter, f.eks., mus, rotte, hund, marsvin, minigris, cynomolgusape, resusape. De farmakokinetiske egenskapene til en forbindelse kan f.eks. bli beskrevet, ved følgende parametre: Gjennomsnittlig residensetid, halveringstid, volum-av-

distribusjon, AUC (areal under kurven), fjerning, biotilgjengelighet etter oral administrering.

Anvendte termer og definisjoner

5 Termer som ikke er spesifikt definert heri bør bli gitt betydningene som ville blitt gitt disse av en fagperson innenfor dette området i lys av beskrivelsen og konteksten. Som anvendt i beskrivelsen, hvis ikke annet er spesifisert, skal derimot følgende betegnelser ha betydningen som er indikert, og følgende konvensjoner skal bli fulgt.

10 I gruppene, restene eller delene definert nedenfor, blir antall karbonatomer oftest spesifisert foran gruppen. Som et eksempel betyr "C₁-C₆-alkyl" en alkylgruppe eller rest som har 1 til 6 karbonatomer.

Generelt, for grupper omfattende to eller flere subgrupper, er den sist angitte gruppen 15 koblingspunktet til resten (radikalen).

Hvis ikke annet er angitt, blir konvensjonelle definisjoner av termene kontroll og konvensjonelle stabile atomvalenser forutsatt og oppnådd i alle formler og grupper.

20 Generelt blir alle tautomere former og isomere former og blandinger, enten individuelle geometriske isomerer eller optiske isomerer eller racemiske eller ikke-racemiske blandinger av isomerer av en kjemisk struktur eller forbindelse, omfattet, hvis ikke den spesifikke stereokjemien eller isomere formen er spesifikt indikert i navnet eller strukturen til forbindelsen.

25 Betegnelsen "substituert" som anvendt heri, betyr at hvilken som helst én eller flere hydrogenener på angitt atom, gruppe eller rest blir erstattet med en seleksjon fra den indikerte gruppen av restene, forutsatt at den normale valensen til det angitte atomet ikke blir overskredet, og at substitusjonen resulterer i en stabil forbindelse.

30 Forbindelsene beskrevet heri kan eksistere som farmasøytisk akseptable salter. Foreliggende oppfinnelse inkluderer forbindelser i form av salter, inkludert syreaddisjonssalter. Egnede salter inkluderer de som er dannet med både organiske og uorganiske syrer. Slike syreaddisjonssalter vil normalt være farmasøytisk 35 akseptable. Derimot kan salter av ikke-farmasøytisk akseptable salter anvendes for fremstilling og rensing av den gjeldende forbindelsen. Basiske addisjonssalter kan også bli dannet og være farmasøytisk akseptable. For en mer fullstendig diskusjon av

presentasjonen og seleksjonen av salter, refereres det til Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Stahl P, Heinrich. Wiley-VCH, Zürich, Sveits, 2002).

Betegnelsen "farmasøytisk akseptabelt salt", som anvendt heri, representerer salter eller zwitterioniske former av forbindelsene beskrevet heri som er vann- eller oljeoppløselige, eller dispergerbare og farmasøytisk akseptable som definert heri. Saltene kan bli fremstilt i løpet av den endelige isoleringen, og rensing av forbindelsene eller separat ved omsetning av den hensiktsmessige forbindelsen i form av den frie basen med en egnet syre. Representative syreaddisjonssalter inkluderer acetat, adipat, alginat, L-askorbat, aspartat, benzoat, benzensulfonat (besylat), bisulfat, butyrat, kamforat, kamforsulfonat, sitrat, diglukonat, format, fumarat, gentisat, glutarat, glyserofosfat, glykolat, hemisulfat, heptanoat, heksanoat, hippurat, hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroksyetansulfonat (isetionat), laktat, maleat, malonat, DL-mandelat, mesitylensulfonat, metansulfonat, naftylensulfonat, nikotinat, 2-naftalensulfonat, oksalat, pamoat, pektinat, persulfat, 3-fenylpropionat, fosfonat, pikrat, pivalat, propionat, pyroglutamat, suksinat, sulfonat, tartrat, L-tartrat, trikloracetat, trifluoracetat, fosfat, glutamat, bikarbonat, para-toluensulfonat (p-tosylat), og undekanoat. Også basiske grupper i forbindelsene beskrevet heri kan bli kvaternisert med metyl-, etyl-, propyl- og butylklorider, bromider og jodider; dimetyl-, dietyl-, dibutyl- og diamylsulfater; decyl-, lauryl-, myristyl- og stearylklorider, bromider og jodider; og benzyl- og fenetyl bromider. Eksempler på syrer som kan bli anvendt for å danne terapeutisk akseptable addisjonssalter inkluderer uorganiske syrer så som saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre og fosforsyre, og organiske syrer så som oksalsyre, maleinsyre, ravsyre og sitronsyre. Salter kan også bli dannet ved koordinering av forbindelsene med et alkalimetall eller jordalkalisk ion. Følgelig omfatter foreliggende oppfinnelse natrium, kalium, magnesium og kalsiumsalter av forbindelsene beskrevet heri og liknende.

Basiske addisjonssalter kan bli fremstilt i løpet av den endelige isoleringen og rensingen av forbindelsene ved omsetning av en karboksygruppe med en egnet base så som hydroksydkarbonat eller bikarbonat av et metallkation, eller med ammoniakk eller et organisk primært, sekundært eller tertiært amin. Kationene av de farmasøytisk akseptable saltene inkluderer litium, natrium, kalium, kalsium, magnesium og aluminium, samt ikke-toksiske kvaternære aminkationer så som ammonium, tetrametylammonium, tetraetylammonium, metylamin, dimetylammin, trimetylammin, trietylammin, dietylammin, etylamin, tributylamin, pyridin, N,N-dimetylanilin, N-metylpiperidin, N-metylmorfolin, disykloheksylamin, prokain, dibenzylamin, N,N-

dibenzylfenetylamin, 1-efenamin, og N,N'-dibenzyletylendiamin. Andre representative organiske aminer nyttige for dannelsen av baseaddisjonssalter inkluderer etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperidin og piperazin.

5 Idet det kan være mulig for forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse å bli administrert som råkjemikalier, er det også mulig å presentere dem som en farmasøytisk formulering. Følgelig, er det heri tilveiebrakt farmasøytiske formuleringer som omfatter én eller flere av visse forbindelser beskrevet heri, eller ett eller flere farmasøytisk akseptable salter, estere, promedikamenter, amider eller solvater derav, 10 sammen med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere, og eventuelt én eller flere andre terapeutiske ingredienser. Bæreren(e) må være "akseptable" i den betydningen at de er kompatible med de andre ingrediensene av formuleringen, og ikke skadelige for mottakeren derav. Riktig formulering er avhengig av den valgte administreringsveien. Hvilke som helst av de velkjente teknikkene, bærerne og 15 eksipientene kan bli anvendt som hensiktsmessig, og som forstått innenfor fagområdet; f.eks. i Remington's Pharmaceutical Sciences. De farmasøytiske sammensetninger deri kan bli fremstilt på en hvilken som helst måte kjent innen fagområdet, f.eks. ved hjelp av konvensjonell blanding, oppløsning, granulering, trasjedannelse, maling, emulgering, innkapsling, inneslutte eller 20 kompresjonsprosesser.

Betegnelsen "halogen" som anvendt heri, angir en halogensubstituent valgt fra fluor, klor, brom eller jod.

25 Betegnelsen "C₁-C₆-alkyl" som anvendt heri (inkludert alkylgruppene av C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-alkylamino, di-C₁-C₆-alkylamino, C₁-C₆-alkyltio og liknende) angir forgrenede og uforgrenede alkyldele med 1 til 6 karbonatomer koblet til den gjenværende forbindelsen ved en hvilken som helst posisjon av alkylkjeden. Betegnelsen "C₁-C₄-alkyl" angir følgelig en forgrenet eller uforgrenet alkyldele med 1 til 4 karbonatomer. 30 "C₁-C₄-alkyl" er generelt foretrukket. Eksempler på "C₁-C₆-alkyl" inkluderer: metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sek-butyl, tert-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, neo-pentyl eller heksyl. Dersom ikke annet er angitt, inkluderer definisjonene propyl, butyl, pentyl og heksyl alle mulige isomere former av gjeldende grupper. Propyl inkluderer følgelig f.eks. n-propyl og iso-propyl, butyl inkluderer iso-butyl, sek-butyl 35 og tert-butyl, osv.

Betegnelsen "C₁-C₆-haloalkyl" som anvendt heri (inkludert alkylgruppene til C₁-C₆-haloalkoksy, C₁-C₆-haloalkylamino, di-C₁-C₆-haloalkylamino, C₁-C₆-haloalkyltio og liknende) angir forgrenede og lineære alkylgrupper med 1 til 6 karbonatomer, hvor én eller flere hydrogenatomer er erstattet med et halogenatom valgt blant fluor, klor eller brom, fortrinnsvis fluor og klor, spesielt foretrukket er fluor. Betegnelsen "C₁-C₄-haloalkyl" angir følgelig forgrenede og lineære alkylgrupper med 1 til 4 karbonatomer, hvor ett eller flere hydrogenatomer er analogt erstattet til det som er angitt ovenfor. C₁-C₄-haloalkyl er generelt foretrukket. Foretrukne eksempler inkluderer: CH₂F, CHF₂ og CF₃.

Betegnelsen "C₂-C₆-alkenyl" som anvendt heri (inkludert alkenylgruppen til de andre restene) angir forgrenede og lineære alkenylgrupper med 2 til 6 karbonatomer koblet til den gjenværende forbindelsen ved en hvilken som helst posisjon av alkenylkjeden, og som har minst én dobbeltbinding. Betegnelsen "C₂-C₄-alkenyl" angir følgelig forgrenede og lineære alkenylgrupper med 2 til 4 karbonatomer. Foretrukket er alkenylgrupper med 2 til 4 karbonatomer. Eksempler inkluderer etenyl eller vinyl, propenyl, butenyl, pentyl eller heksenyl. Hvis ikke annet er angitt, danner definisjonene propenyl, butenyl, pentenyl og heksenyl alle mulige isomere former av gjeldende grupper. Derfor inkluderer dermed f.eks. propenyl 1-propenyl og 2-propenyl, butenyl inkluderer 1-, 2- og 3-butenyl, 1-metyl-1-propenyl, 1-metyl-2-propenyl, osv.

Betegnelsen "C₂-C₆-alkenyl" som anvendt heri (inkludert alkenylgruppene til de andre restene) angir forgrenede og uforgrenede alkynylgrupper med 2 til 6 karbonatomer koblet til den gjenværende forbindelsen ved en hvilken som helst posisjon av alkynylkjeden, og som har minst én trippelbinding. Betegnelsen "C₂-C₄-alkynyl" angir følgelig forgrenede og lineære alkynylgrupper med 2 til 4 karbonatomer. Alkynylgrupper med 2 til 4 karbonatomer er foretrukket. Eksempler inkluderer: etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, eller heksynyl. Dersom ikke annet er angitt, inkluderer definisjonene propynyl, butynyl, pentynyl og heksynyl alle mulige isomere former av de respektive gruppene. Dermed inkluderer f.eks. propynyl 1-propynyl og 2-propynyl, butynyl inkluderer 1-, 2- og 3-butynyl, 1-metyl-1-propynyl, 1-metyl-2-propynyl, osv.

Betegnelsen "C₃-C₈-sykloalkyl" som anvendt heri (inkludert sykloalkylgruppene til andre rester) angir syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl og syklooktyl. Foretrukket er sykliske alkylgrupper med 3 til 6 karbonatomer, så som syklopropyl, syklopentyl og sykloheksyl.

Betegnelsen "C₃-C₈-sykloalkenyl" som anvendt heri (inkludert sykloalkenylgruppene til de andre restene) angir karbosykliske rester med 3 til 8 karbonatomer, og som inneholder minst én, fortrinnsvis én eller to, ikke-konjugerte dobbeltbindinger.

5 Eksempler er syklopentenyl, syklopantadienyl, sykloheksenyl og sykloheksadienyl.

Betegnelsen "heterosyklyl" som anvendt heri (inkludert heterosyklylgruppene til andre rester) angir 5- til 7-leddede heterosykliske rester og 5- til 10-leddede, bisykliske heterosykliske rester, inneholdende én, to eller tre heteroatomer, valgt fra O, N og S som ringmedlemmer. Heterosyklyl kan bli koblet til molekylet med et karbonatom eller, hvis tilstede, med et nitrogenatom. Betegnelsen "heterosyklyl" som anvendt heri, omfatter mettet eller delvis umettet heterosyklyl samt hetaryl.

Betegnelsen "mettet eller delvis umettet heterosyklyl" som anvendt heri (inkludert heterosyklylgruppene til andre rester) angir 5- til 7-leddede monosykliske heterosykliske rester som definert ovenfor, inneholdende et antall dobbeltbindinger slik at det ikke blir dannet noe aromatisk system, samt 5- til 10-leddede bisykliske heterosykliske rester som definert ovenfor, inneholdende et antall dobbeltbindinger slik at intet aromatisk system blir dannet i minst én av syklusene.

20

Eksempler på monosykliske mettede eller delvis umettede heterosyklyl inkluderer pyrrolidin, tetrahydrofuran, tetrahydrotiofen, tiazolidin, dioksolan, piperidin, tetrahydropyran, tetrahydrotiopyran, piperazin, morfolin, tiomorfolin, oksazeoan, og liknende.

25

Eksempler på bisykliske mettede eller delvis umettede heterosyklyl inkluderer dihydropyrrolizin, pyrrolizin, tetrahydrokinolin, tetrahydroisokinolin, tetrahydroimidazopyridin, tetrahydropyrazolopyridin, benzopyran, benzodiazepin, og liknende.

30

Betegnelsen "heteroaryl" som anvendt heri (inkludert heterosyklylgruppene til andre rester) angir 5- til 7-leddede monosykliske heterosykliske rester som definert ovenfor, inneholdende et antall dobbeltbindinger, slik at et aromatisk system blir dannet, samt 5- til 10-leddede bisykliske heterosykliske rester som definert ovenfor, inneholdende et antall dobbeltbindinger, slik at et aromatisk system blir dannet i begge sykluser.

35

Eksempler på monosyklisk aromatisk heterosyklyl inkluderer furan, tiazol, pyrrol, tiofen, pyrazol, imidazol, tiadiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, oksazol, oksadiazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, og liknende.

5 Eksempler på bisyklisk aromatisk heterosyklyl inkluderer pyrrolizin, indol, indolizin, isoindol, indazol, purin, kinolin, isokinolin, benzimidazol, benzofuran, benzotiazol, benzoisotiazol, pyridopyrimidin, pteridin, pyrimidopyrimidin, imidazopyridin, pyrazolopyridin, og liknende.

10 Betegnelsen "fusjonert karbosyklisk eller heterosyklisk gruppe" som anvendt heri angir C₃-C₈-sykloalkyl-, C₃-C₈-sykloalkenyl-, benzen- og heterosyklylgrupper som definert ovenfor, hvor nevnte grupper har i det minste én binding til felles med den sykliske gruppen de er bundet til. Som et eksempel er benzen fusjonert til benzen naftalen. Foretrukket er fusjonerte sykliske grupper som deler en binding med den sykliske
15 gruppen de er fusjonert til. Videre foretrukket er det at den fusjonerte gruppen er benzen.

Betegnelsen "3- til 8-leddet ring dannet av to rester sammen med karbonatomer de er bundet til, hvor nevnte ring kan inneholde 1 eller 2 heteroatomer valgt fra O, N og S
20 er ringmedlemmer" som angitt heri, angir C₃-C₈-sykloalkyl-, C₃-C₈-sykloalkenyl- og heterosyklylgrupper som definert ovenfor.

Betegnelsen "syklisk amin dannet av to rester sammen med nitrogenatomet hvortil de er bundet, hvor nevnte ring kan omfatte et ytterligere heteroatom valgt fra O, N og S
25 som et ringmedlem" som anvendt heri, angir sykliske aminer som har 3 til 8, fortrinnsvis 5 eller 6, ringledd. Eksempler på slike dannede aminer er pyrrolidin, piperidin, piperazin, morfolin, pyrrol, imidazol, og liknende.

Betegnelsene "heterosyklyl-C₁-C₆-alkyl", "C₃-C₈-sykloalkyl-C₁-C₆-alkyl", "fenyl-C₁-C₆-alkyl" og "naftyl-C₁-C₆-alkyl" som anvendt heri, angir alkylgrupper som definert
30 ovenfor med 1 til 6 karbonatomer, hvor hvilke som helst av hydrogenatomene er erstattet av en syklisk gruppe som definert ovenfor. I disse angivelsene har alkylgruppen fortrinnsvis 1 til 4 karbonatomer (C₁-C₄-alkyl). Mer foretrukket er alkylgruppen metyl eller etyl, og mest foretrukket metyl. Foretrukne eksempler på
35 fenyl-C₁-C₆-alkyl er benzyl eller fenetyl.

Betegnelsene "heterosyklyl-C₂-C₆-alkenyl", C₃-C₈-sykloalkyl-C₂-C₆-alkenyl, "fenyl- C₂-C₆-alkenyl" og naftyl-C₂-C₆-alkenyl" som anvendt heri, angir alkenylgrupper som definert ovenfor med 2 til 6 karbonatomer, hvor hvilke som helst av hydrogenatomene er erstattet av en syklisk gruppe som definert ovenfor. I disse angivelsene har alkenylgruppen fortrinnsvis 2 til 4 karbonatomer (C₂-C₄-alkenyl). Mer foretrukket er alkenylgruppen etenyl. Et foretrukket eksempel på fenyl-C₂-C₆-alkenyl er fenetenyl.

De spesifikke og foretrukne definisjonene gitt for de individuelle restene og gruppene R^a, R^b, R^c, R^d, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Z, R¹, R², n og R³ heri nedenfor, er i seg selv verdifulle, og også i kombinasjon. Som forstått er forbindelser foretrukket med formel (1a) eller (1b), hvor én eller flere av de individuelle restene og gruppene R^a, R^b, R^c, R^d, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Z, R¹, R², n og R³ har én av betydningene angitt som foretrukket nedenfor, og hvor de gjenværende restene og gruppene er spesifisert ovenfor. Mest foretrukket er forbindelser med formel (1a) eller (1b), hvor alle individuelle rester og grupper R^a, R^b, R^c, R^d, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Z, R¹, R², n og R³ har én av betydningene angitt som foretrukket nedenfor.

En spesiell utførelsesform ifølge oppfinnelsen vedrører pyrazolforbindelser med formel (1a), hvor de individuelle gruppene har én av betydningene angitt i beskrivelsen. Foretrukket er forbundelser med formel (1a), hvor de individuelle gruppene har én av de foretrukne betydningene gitt i beskrivelsen.

En annen spesiell utførelsesform ifølge oppfinnelsen vedrører pyrazolforbindelser med formel (1b), hvor de individuelle gruppene har én av betydningene gitt i beskrivelsen. Foretrukket er forbindelsene med formel (1b), hvor de individuelle gruppene har én av de foretrukne betydningene angitt i beskrivelsen.

Foretrukket er pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b), hvor R^a og R^b er uavhengig valgt hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-haloalkyl og C₃-C₈-sykloalkyl.

30

Spesielt foretrukket er pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b), hvor R^a og R^b begge er hydrogen.

Likeledes foretrukket er pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b), hvor R^c og R^d er uavhengig valgt hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-haloalkyl og C₃-C₈-sykloalkyl.

35

Spesielt foretrukket er pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b), hvor R^c og R^d begge er hydrogen.

Likeledes foretrukket er pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b), hvor Y^1 er CR^{Y^1} eller N, hvor R^{Y^1} har én av betydningene angitt for R^Y .

Mer foretrukket er pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b), hvor Y^1 er CR^{Y^1} , spesielt hvor R^{Y^1} er valgt fra H, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy- C_1 - C_6 -alkyl og C_1 - C_6 -haloalkyl.

Likeledes foretrukket er pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b), hvor Y^2 er CR^{Y^2} , Y^3 er CR^{Y^3} , Y^4 er CR^{Y^4} og/eller Y^5 er CR^{Y^5} , hvor R^{Y^2} , R^{Y^3} , R^{Y^4} og R^{Y^5} uavhengig av hverandre har én av betydningene som definert for R^Y .

Mer foretrukket er pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b), hvor Y^2 er CR^{Y^2} , Y^3 er CR^{Y^3} , Y^4 er CR^{Y^4} og Y^5 er CR^{Y^5} , hvor R^{Y^2} , R^{Y^3} , R^{Y^4} og R^{Y^5} uavhengig av hverandre har én av betydningene som definert for R^Y , spesielt hvor R^{Y^2} , R^{Y^3} , R^{Y^4} og R^{Y^5} er uavhengig valgt fra H, halogen, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkoksy- C_1 - C_6 -alkoksy og C_1 - C_6 -haloalkoksy.

En bestemt utførelsesform ifølge oppfinnelsen vedrører pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b), hvor Z er O og de gjenværende gruppene har én av betydningene angitt i beskrivelsen, spesielt én av de foretrukne betydningene angitt i beskrivelsen.

En annen spesiell utførelsesform ifølge oppfinnelsen vedrører pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b), hvor Z er S og de gjenværende gruppene har én av betydningene angitt i beskrivelsen, fortrinnsvis én av de foretrukne betydningene angitt i beskrivelsen.

En annen spesiell utførelsesform ifølge oppfinnelsen vedrører pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b), hvor Z er NR^Z , hvor R^Z er H, C_1 - C_6 -alkyl eller benzyl, og de gjenværende gruppene har én av betydningene angitt i beskrivelsen, fortrinnsvis én av de foretrukne betydningene angitt i beskrivelsen.

Likeledes foretrukket er pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b), hvor R^1 og R^2 er uavhengig fra hverandre valgt fra H, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_8 -sykloalkyl, fenyl og naftyl.

Mer foretrukket er pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b), hvor R^1 og R^2 uavhengig av hverandre er valgt fra H, C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl og fenyl.

Spesielt foretrukket er pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b), hvor R^1 og R^2 er valgt fra C_1 - C_4 -alkyl.

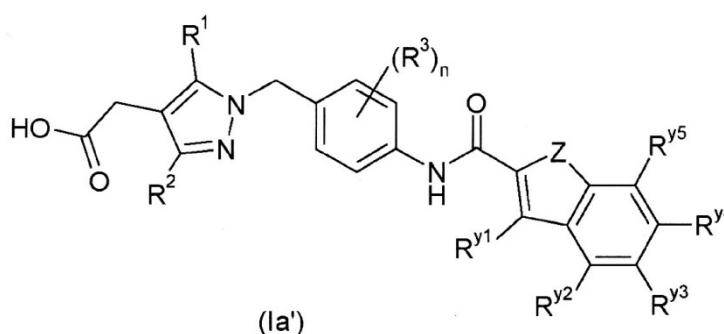
Likeledes foretrukket er pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b), hvor n er 0, 1, 2 eller 3, spesielt hvor n er 0 eller 1.

Likeledes foretrukket er pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b), hvor R^3 , om tilstede, er uavhengig valgt fra halogen, C_1 - C_6 -alkoksy og C_1 - C_6 -haloalkoksy.

Mer foretrukket er pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b), hvor R^3 hvis tilstede er uavhengig valgt fra halogen, spesielt fra F, Cl eller Br.

15

En foretrukket spesiell utførelsesform ifølge oppfinnelsen vedrører pyrazolforbindelser valgt fra forbindelser med formel (1a')



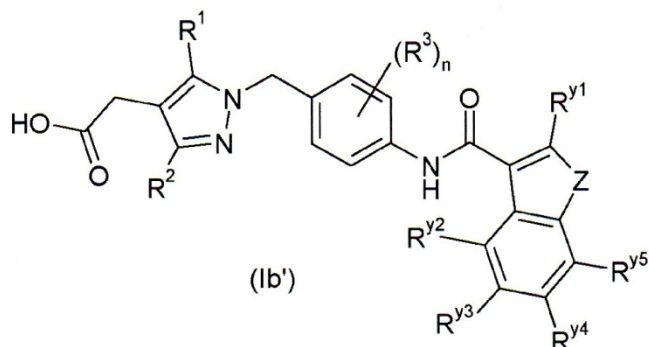
20

hvor Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^{y1} , R^{y2} , R^{y3} , R^{y4} og R^{y5} har én av betydningene angitt ovenfor, og n er 0 eller 1.

Mer foretrukket er pyrazolforbindelser (1a') hvor minst én av gruppene Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^{y1} , R^{y2} , R^{y3} , R^{y4} og R^{y5} har én av de foretrukne betydningene angitt ovenfor.

25

En annen foretrukket spesiell utførelsesform ifølge oppfinnelsen vedrører pyrazolforbindelser valgt fra forbindelsene med formel (1b')



hvor Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^{Y1} , R^{Y2} , R^{Y3} , R^{Y4} og R^{Y5} har én av betydningene angitt ovenfor.

- 5 Mer foretrukket er pyrazolforbindelser (1a') hvor minst én av gruppene Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^{Y1} , R^{Y2} , R^{Y3} , R^{Y4} og R^{Y5} har én av de foretrukne betydningene angitt ovenfor.

En ytterligere utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser med formel (1a) eller (1b), hvor forbindelsene med formel (1a) eller (1b) er tilstede i form av de individuelle optiske isomerene, blandinger av de individuelle enantiomerene eller racematene, fortrinnsvis i form av enantiomere rene forbindelser.

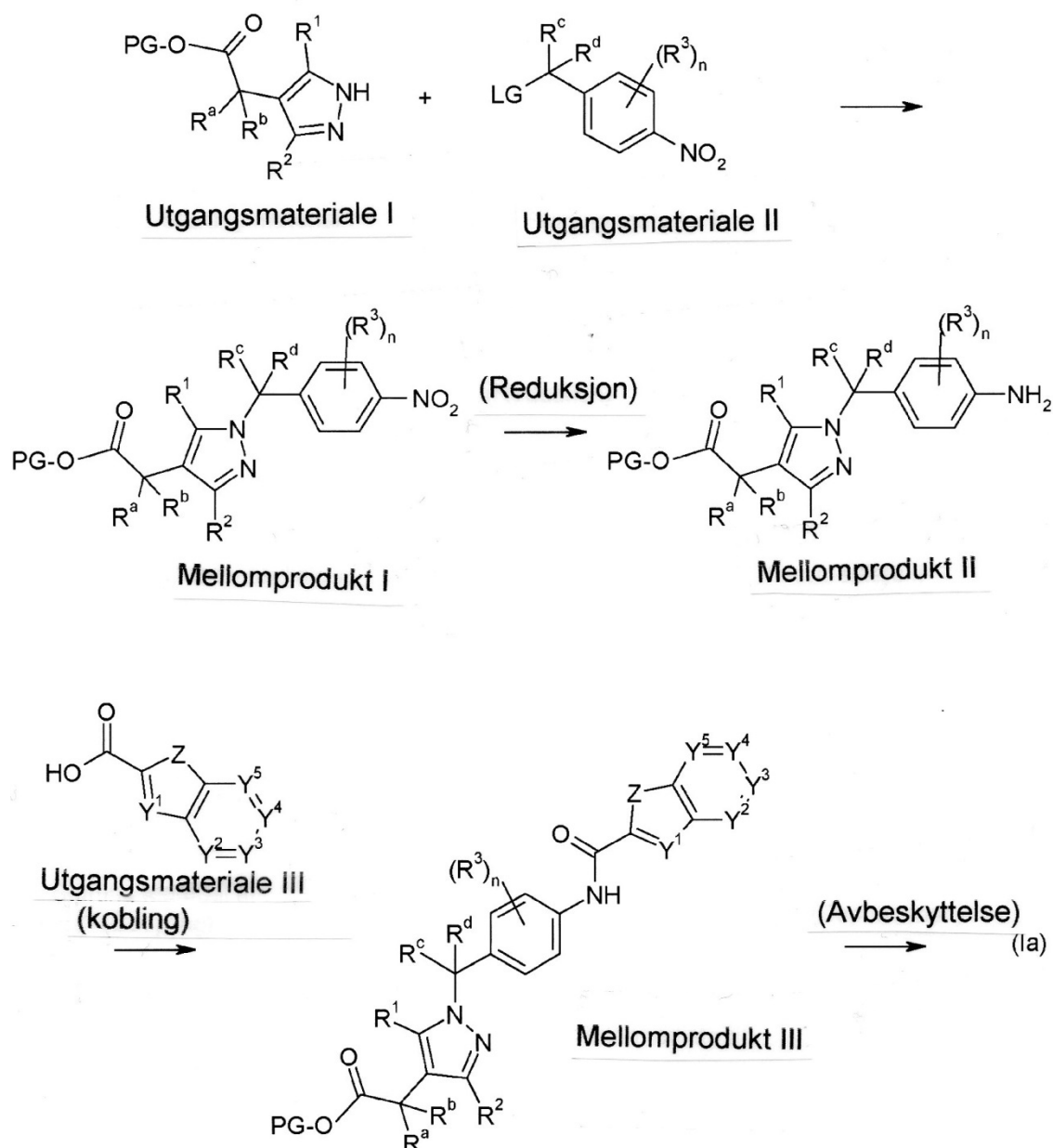
En ytterligere utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser med formel (1a) eller (1b), hvor forbindelsene med formel (1a) eller (1b) er tilstede i form av syreaddisjonssalter derav med farmasøytisk akseptable syrer, samt eventuelt i form av solvater og/eller hydrater.

Fremstilling

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan bli oppnådd ved anvendelse av fremgangsmåter for syntese som er kjent for fagpersoner innenfor dette området, og som er beskrevet i den organiske synteselitteraturen. Fortrinnsvis blir forbindelsene oppnådd analogt med metoder for fremstilling som er forklart mer fullstendig nedenfor, spesielt som beskrevet i den eksperimentelle delen.

- 25 Forbindelser med formel (1a) ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli fremstilt ifølge skjema 1.

Skjema 1



- 5 Ifølge skjema 1 kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse bli fremstilt ved anvendelse som utgangsmateriale I (1H-pyrazol-4-yl)eddiksyrederivater, som er substituert med substituentene R^a , R^b , R^1 , R^2 , og med en karboksylsyrebeskyttelsesgruppe PG. Disse forbindelsene kan, i noen tilfeller, bli oppnådd fra kommersielle kilder, eller kan bli fremstilt ifølge litteraturprosedyrer,
- 10 f.eks. WO 2007/141267, Egnede beskyttelsesgrupper kan bli valgt fra T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 3. utgave, 1999. Foretrukne beskyttelsesgrupper PG er metyl, etyl, tert-butyl. Mellomprodukt I kan bli oppnådd ved alkylering av utgangsmateriale I med egnede 4-nitrobenzylforbindelser som utgangsmateriale II, hvor LG er en egnet avspaltbar gruppe så som halogen, spesielt

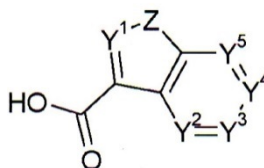
Br, eller mesylat, i nærvær av en base. Egnede baser av uorganiske baser så som karbonater, spesielt kalsiumkarbonat. Reaksjonen blir fortrinnsvis utført i et organisk løsningsmiddel så som dimetylformamid, dietylsulfoksid, acetonitril, tetrahydrofuran, diklormetan eller en blanding av løsningsmidler. Reaksjonen foregår vanligvis i løpet
 5 av 1 til 48 timer. Foretrukne reaksjonstemperaturer er mellom 0°C og kokepunktet til reaksjonsblandingen. Når R¹ er forskjellig fra R² kan alkyleringsreaksjonen tilveiebringe en blanding av regioisomerer. De individuelle isomerene kan bli separert ved metoder som er kjent for fagfolk innenfor dette området, f.eks., kromatografi over silikagel ved anvendelse av et egnet løsningsmiddel eller løsningsmiddelblandinger,
 10 eller preparativ revers fase kromatografi, ved anvendelse av en egnet gradient av løsningsmidler, eller triturering eller krystallisering av egnede løsningsmidler eller løsningsmiddelblandinger.

Aminmellomprodukt II kan bli fremstilt fra mellomprodukt I ved reduksjon av
 15 nitrogruppen, blant annet ved hydrogenolyse i nærvær av en katalysator, så som palladium på karbon eller Raney Nickel. Reaksjonen blir fortrinnsvis utført i et inert organisk løsningsmiddel, så som metanol, etanol, eddiksyre, etylacetat, eller en blanding av løsningsmidler. Reaksjonen foregår vanligvis i løpet av 1 til 48 timer. Foretrukne reaksjonstemperaturer er mellom 0°C og 50°C. Foretrukne reaksjonstrykk
 20 er mellom atmosfærisk trykk og 100 bar. Reduksjonen av nitrogruppen i mellomprodukt II kan også bli utført ifølge alternative metoder beskrevet i J. March, Advanced Organic Chemistry, 4. utgave, 1992, s. 1216-1217. Amidmellomprodukt III kan bli fremstilt fra aminmellomprodukt II ved kobling med en karboksylsyre (utgangsmateriale III) i nærvær av en koblingsreagens, så som 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroniumtetrafluorborat (TBTU) og en base, så som
 25 diisopropyletylamin. Reaksjonen blir fortrinnsvis utført i et inert organisk løsningsmiddel, så som dimetylformamid, tetrahydrofuran, diklormetan, eller en blanding av løsningsmidler. Reaksjonen foregår vanligvis i løpet av 1 til 48 timer. Foretrukne reaksjonstemperaturer er mellom 0°C og 30°C. Koblingen av en
 30 karboksylsyre til aminogruppen av mellomprodukt III kan også bli utført ifølge alternative metoder beskrevet i J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 4. utgave, 1992, s. 419-421. Alternativt, istedenfor karboksylsyre (utgangsmateriale III) og et koblingsreagens, kan korresponderende acylklorid eller anhydrid bli anvendt.

35 Forbindelser med formel (1a) kan bli oppnådd fra mellomprodukt III ved fjerning av beskyttelsesgruppe PG. I tilfellet hydroksykarbonylgruppen er beskyttet med CH₃ eller C₂H₅, kan denne omdanningen bli utført under vandige betingelser i nærvær av en

uorganisk base, så som NaOH eller LiOH. Reaksjonen blir fortrinnsvis utført i vann eller en blanding av vann med CH₃OH, C₂H₅OH, tetrahydrofuran eller dioksan. Reaksjonen foregår vanligvis i løpet av 1 til 48 timer. Foretrukne reaksjonstemperaturer er mellom 0°C og kokepunktet til reaksjonsblandingen. I det tilfellet at PG er tertbutyl, kan avbeskyttelsen bli utført under sure betingelser, blant annet med trifluoreddiksyre, saltsyre eller montmorillonitt. Under anvendelse av trifluoreddiksyre kan reaksjonen bli utført i kun trifluoreddiksyre eller i et inert løsningsmiddel, så som diklormetan. Reaksjonen foregår vanligvis i løpet av 1 til 48 timer. Foretrukne reaksjonstemperaturer er mellom 0°C og 30°C. Spalting av beskyttelsesgruppe PG kan også bli utført ifølge alternative metoder beskrevet i J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 4. utgave, 1992, s. 378-383 eller i T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 3. utgave, 1999.

Forbindelser med formel (1b) kan bli oppnådd ved å følge prosedyren angitt i skjema I ved anvendelse av utgangsmateriale med formel III', hvor



Utgangsmateriale III'

Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵ og Z har én av betydningene angitt ovenfor istedenfor utgangsmateriale III.

Indikasjoner

Forbindelsene med formel (1a) eller (1b) ifølge foreliggende oppfinnelse er spesielt nyttig for fremstilling av et medikament for forebygging og/eller behandling av sykdommer hvor aktiviteten til en CRTH2-reseptor er involvert.

En utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av et medikament for forebygging og/eller behandling av en rekke inflammatoriske, infeksiøse, eller immunoregulatoriske forstyrrelser, respiratoriske eller gastrointestinale sykdommer eller forstyrrelser, inflammatoriske sykdommer i ledd og allergiske sykdommer i nasofarynx, øyne og hud. Slike forstyrrelser, sykdommer og plager inkluderer astma og allergiske sykdommer, eosinofile sykdommer, kronisk obstruktiv lungesykdom, infeksjon med patogene mikrober (som, ved definisjon,

inkluderer virus), samt autoimmune patologier, så som reumatoid artritt og aterosklerose.

Foretrukket er fremstilling av et medikament for forebygging og/eller behandling av

5 inflammatoriske eller allergiske sykdommer og tilstander, inkludert allergisk eller ikke-allergisk rinitt eller sinusitt, kronisk sinusitt eller rinitt, nasal polypose, kronisk rinosinusitt, akutt rinosinusitt, astma, pediatrik astma, allergisk bronkitt, alveolitt, Farmers sykdom, hyperreaktive luftveier, allergisk konjunktivitt, bronkitt eller

10 pneumonitt forårsaket av infeksjon, f.eks. av bakterier eller virus, eller helmintes eller sopp eller protozoer eller andre patogener, bronkiekstase, voksen respiratorisk distressyndrom, bronkie- og lungeødem, bronkitt eller pneumonitt eller interstitial pneumonitt forårsaket av forskjellige opprinnelser, f.eks. aspirasjon, inhalering av toksiske gasser, damp, bronkitt, eller pneumonitt eller interstitial pneumonitt

15 forårsaket av hjertesvikt, røntgen, bestråling, kjemoterapi, bronkitt eller pneumotitt, eller interstitial pneumonitt assosiert med kollagenose, f.eks. lupus erytematodes, systemisk skleroderm, lungefibrose, idiopatisk pulmonær lungefibrose (IPF), interstitiale lungesykdommer eller interstitial pneumotitt med forskjellig opprinnelse, inkludert asbestose, silikose, m. Boeck eller sarkoidose, granulomatose, cystisk

20 fibrose, eller mukoviskidose, eller α 1-antitrypsinmangel, eosinofil cellulitt (f.eks. Wells syndrom), eosinofil pneumoni (f.eks. Loefflers syndrom, kronisk eosinofil pneumoni), eosinofil fasilit (f.eks. Shulmans syndrom), forsinket-type hypersensitivitet, ikke-allergisk astma; treningsindusert bronkokonstruksjon; kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD), bronkitt, kronisk bronkitt, hoste, lungeemfysem, systemisk anafylakse eller hypersensitivitetsresponser, medikamentallergier (f.eks. overfor penicillin,

25 cefalosporin), eosinofil-myalgisyndrom forårsaket av inntak av kontaminert tryptofan, insektstikkallergier, autoimmune sykdommer, så som reumatoid artritt, psoriasisartritt, multippel sklerose, systemisk lupus erytematosus, myastenia gravis, immun trombocytopeni (voksen ITP, neonatal trombocytopeni, pediatrik ITP), immun hemolytisk anemi (autoimmun og medikamentindusert), Evans syndrom (blodplate og

30 rødcelle immuncytopeni), Rh-sykdommer hos nyfødte, Goodpastures syndrom (anti-GBM-sykdom), celiak, autoimmun kardiomyopati juvenil begynnende diabetes; glomerulonefritt, autoimmun tyroiditt, Behcets sykdom; graftavstøtning (f.eks. i transplantasjon), inkludert allograftavstøtning eller graftversus-vert sykdom; inflammatoriske tarmsykdommer, så som Crohns sykdom og ulcerativ kolitt,

35 spondyloartropatier, skleroderm, psoriasis (inkludert T-cellemediert psoriasis) og inflammatorisk dermatose så som dermatitt, eksem, atopisk dermatitt, allergisk kontaktdermatitt, urtikariqa, vaskulitt (f.eks. nekrotiserende, kutan og

hypersensitetsvaskulitt); erythema nodosum; eosinofil myositt, eosinofil fasilitt, cancerformer med leukocytinfiltrasjon av hud eller organer.

Fremgangsmåte for behandling

5 Følgelig er forbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge foreliggende oppfinnelse nyttig for forebygging og/eller behandling av en rekke inflammatoriske, infeksjøs og immunoregulatoriske forstyrrelser og sykdommer. Slike forstyrrelser og sykdommer inkluderer, men er ikke begrenset til astma og allergiske sykdommer, kronisk obstruktiv lungesykdom, infeksjon med patogene mikrober (som ved definisjon, 10 inkluderer virus), autoimmune patologier så som reumatoid artritt og aterosklerose.

Som et eksempel, kan en gjeldende forbindelse med formel (1a) eller (1b) som hemmer én eller flere funksjoner av en pattedyr CRTH2-reseptor (f.eks. en human CRTH2-reseptor) bli administrert for å hemme (dvs. redusere eller forebygge) 15 inflammasjon og bronkokonstriksjon. Som et resultat av dette, blir én eller flere inflammatoriske prosesser, så som leukocytmmigrasjon, adhesjon, kjemotakse, eksocytose (f.eks. av enzymer, vekstfaktorer, histamin, cytotoxiske proteiner), inflammatorisk mediatorfrigjøring, overlevelse eller proliferasjon av CRTH2-uttrykkende celler hemmet. For eksempel kan aktivering eller rekruttering av Th2- 20 celler, mastceller, basofiler og eosinofile til inflammatoriske seter (f.eks. i astma eller allergisk rinitt), bli inhibert ifølge foreliggende metode.

Spesielt har forbindelsene i følgende eksempler aktivitet når det gjelder blokkering av aktivering og migrering av celler som uttrykker CRTH2-reseptoren ved anvendelse av 25 hensiktsmessige CRTH2-agonister i overnevnte analyser.

Sykdommer eller tilstander i mennesker som kan bli behandlet med inhibitorer av CRTH2-reseptorfunksjon, inkluderer, men er ikke begrenset til inflammatoriske eller allergiske sykdommer og tilstander, inkludert allergisk eller ikke-allergisk rinitt eller 30 sinusitt, kronisk sinusitt eller rinitt, nasal polypose, kronisk rinosinusitt, akutt rinosinusitt, astma, pediatrik astma, allergisk bronkitt, alveolitt, Farmers sykdom, hyperreaktive luftveier, allergisk konjunktivitt, bronkitt eller pneumonitt forårsaket av infeksjon, f.eks. av bakterier eller virus, eller helminthes eller sopp eller protozoer eller andre patogener, bronkiektase, voksen respiratorisk distressyndrom, bronkie- og 35 lungeødem, bronkitt eller pneumonitt eller interstitial pneumonitt forårsaket av forskjellige opprinnelser, f.eks. aspirasjon, inhalering av toksiske gasser, damp, bronkitt, eller pneumonitt eller interstitial pneumonitt forårsaket av hjertesvikt,

røntgen, bestråling, kjemoterapi, bronkitt eller pneumotitt, eller interstitial pneumonitt
 assosiert med kollagenose, f.eks. lupus erytematodes, systemisk skleroderm,
 lungefibrose, idiopatisk pulmonær lungefibrose (IPF), interstitiale lungesykdommer
 eller interstitial pneumotitt med forskjellig opprinnelse, inkludert asbestose, silikose,
 5 m. Boeck eller sarkoidose, granulomatose, cystisk fibrose, eller mukoviskidose, eller
 α 1-antitrypsinmangel, eosinofil cellulitt (f.eks. Wells syndrom), eosinofil pneumoni
 (f.eks. Loefflers syndrom, kronisk eosinofil pneumoni), eosinofil fasilitt (f.eks.
 Shulmans syndrom), forsinket-type hypersensitivitet, ikke-allergisk astma;
 treningsindusert bronkokonstruksjon; kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD),
 10 bronkitt, kronisk bronkitt, hoste, lungeemfysem, systemisk anafylakse eller
 hypersensitivitetsresponser, medikamentallergier (f.eks. overfor penicillin,
 cefalosporin), eosinofil-myalgisyndrom forårsaket av inntak av kontaminert tryptofan,
 insektstikkallergier, autoimmune sykdommer, så som reumatoid artritt,
 psoriasisartritt, multippel sklerose, systemisk lupus erytematosus, myastenia gravis,
 15 immun trombocytopeni (voksen ITP, neonatal trombocytopeni, pediatrik ITP), immun
 hemolytisk anemi (autoimmun og medikamentindusert), Evans syndrom (blodplate og
 rødecelle immuncytopeni), Rh-sykdommer hos nyfødte, Goodpastures syndrom (anti-
 GBM-sykdom), celiak, autoimmun kardiomyopati juvenil begynnende diabetes;
 glomerulonefritt, autoimmun tyroiditt, Behcets sykdom; graftavstøtning (f.eks. i
 20 transplantasjon), inkludert allograftavstøtning eller graftversus-vert sykdom;
 inflammatoriske tarmsykdommer, så som Crohns sykdom og ulcerativ kolitt,
 spondyloartropatier, skleroderm, psoriasis (inkludert T-cellemediert psoriasis) og
 inflammatorisk dermatose så som dermatitt, eksem, atopisk dermatitt, allergisk
 kontaktdermatitt, urtikariqa, vaskulitt (f.eks. nekrotiserende, kutan og
 25 hypersensitivitetsvaskulitt); erythema nodosum; eosinofil myositt, eosinofil fasilitt,
 cancerformer med leukocytinfiltrasjon av hud eller organer.

Kombinasjoner

Forbindelsene med formel (1a) eller (1b) ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli
 30 anvendt alene eller i kombinasjon med andre forbindelser med formel (1a) eller (1b).
 Forbindelser med formel (1a) eller (1b) kan eventuelt også bli kombinert med andre
 farmakologiske aktive substanser.

Slike farmakologiske aktive substanser anvendbar i de farmasøytiske
 35 sammensetningene inneholdende forbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge
 foreliggende oppfinnelse, kan bli valgt fra, men er ikke begrenset til, klasser
 bestående av β 2-adrenoseptoragonister (kort- og lengevirkende beta mimetika), anti-

cholinergiske midler (kort- og lengevirkende), anti-inflammatoriske steroider (orale og topiske kortikosteroider), dissosierte-glukokortikoidetterlikninger, PDE3-inhibitorer, PDE4-inhibitorer, PDE7-inhibitorer, LTD4-antagonister, EGFR-inhibitorer, PAF-antagonister, Lipoxin A4-derivater, FPRL1-modulatorer, LTB4-reseptorer (BLT1, BLT2) antagonist, histaminreseptorantagonister, P13-kinaseinhibitorer, inhibitorer av ikke-reseptor tyrosinkinaser som f.eks. LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK eller ITK, inhibitorer til MAP-kinaser som f.eks. p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 eller SAP, inhibitorer av NF- κ B-signaliseringsreaksjonsveier som f.eks. IKK2-kinaseinhibitorer, INOS-inhibitorer, MRP4-inhibitorer, leukotrien biosynteseinhibitorer som f.eks. 5-lipoksygenase (5-LO) inhibitorer, cPLA2-inhibitorer, leukotrien A4 hydrolaseinhibitorer eller FLAP-inhibitorer, ikke-steroidal anti-inflammatoriske midler (NSAID'er), DP1-reseptormodulatorer, tromboksanreseptorantagonister, CCR1-antagonister, CCR2-antagonister, CCR3-antagonister, CCR4-antagonister, CCR5-antagonister, CCR6-antagonister, CCR7-antagonister, CCR8-antagonister, CCR9-antagonister, CCR10-antagonister, CXCR1-antagonister, CXCR2-antagonister, CXCR3-antagonister, CXCR4-antagonister, CXCR5-antagonister, CXCR6-antagonister, CX3CR1-antagonister tilsarende, neurokinin (NK1, NK2) antagonist, sfingosin 1-fosfatreseptormodulatorer, sfingosin 1-fosfat-lyaseinhibitorer, adenosinreseptormodulatorer som f.eks. A2a-agonister, modulatorer av purinerge reseptorer som f.eks. P2X7-inhibitorer, Histone Deacetylase (HDAC) aktivatorer, Bradykinin (BK1, BK2) antagonist, TACE-inhibitorer, PPAR-gamma modulatorer, Rho-kinaseinhibitorer, interleukin 1-beta-omdannende enzym (ICE) inhibitorer, Toll-liknende reseptor (TLR) modulatorer, HMG-CoA reduktaseinhibitorer, VLA-4-antagonister, ICAM-1-inhibitorer, SHIP-agonister, GABAa reseptorantagonister, ENaC-inhibitorer, Melanokortinreseptor (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R) modulatorer, CGRP-antagonister, endotelinantagonister, mukoregulatorer, immunoterapeutiske midler, forbindelser overfor svelling av luftveiene, forbindelser overfor hoste, CB2-agonister, retinoider, immunosupresserende midler, mastcellestabilisatorer, metylxantin, opioidreseptoragonister, avføringsmidler, anti-skummidler, antispasmodiske midler, 5-HT4-agonister, men også kombinasjoner av to eller tre aktive substanser.

Foretrukket er kombinasjoner av to eller tre aktive substanser, dvs.: CRTH2-agonister ifølge foreliggende oppfinnelse me betamimetics, anticholinergiske midler, kortikosteroider, PDE4-inhibitorer, LTD4-antagonister, EGFR-inhibitorer, CCR3-antagonister, CCR5-antagonister, CCR9-antagonister, 5-LO-inhibitorer, histaminreseptorantagonister, SYK-inhibitorer og sulfonamider, eller dvs.:

- CRTH2-agonister med betamimetika og kortikosteroider, PDE4-inhibitorer, CCR3-antagonister eller LTD4-antagonister,
- 5 • CRTH2-antagonister med anticholinergiske midler og betamimetika, kortikosteroider, PDE4-inhibitorer, CCR3-antagonister eller LTD4-antagonister,
- CRTH2-antagonister med kortikosteroider og PDE4-inhibitorer, CCR3-antagonister eller LTD4-antagonister,
- 10 • CRTH2-agonister med PDE4-inhibitorer og CCR3-antagonister eller LTD4-antagonister.

I de farmasøytiske sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan CRTH2-antagonistene med formel (1a) eller (1b) bli oppnådd i en form valgt fra tautomerer, optiske isomerer, enantiomerer, racemater, diastereomerer, farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter, solvater eller hydrater, dersom slike former eksisterer, avhengig av den individuelle forbindelsen. Farmasøytiske sammensetninger omfattende én eller flere, fortrinnsvis én, forbindelse 1, i form av en vesentlig ren enantiomer er foretrukket.

20

I de farmasøytiske sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan mer enn én CRTH2-antagonist med formel (1a) eller (1b), og mer enn én ytterligere farmakologisk aktiv forbindelse være tilstede.

25 **Farmasøytiske former**

Egnede prepareringer for administrering av forbindelsene med formel (1a) eller (1b) inkluderer f.eks. tabletter, kapsler, suppositorier, løsninger og pulvere, osv. Innholdet av den farmasøytisk aktive forbindelsen(e) bør være i området fra 0,05 til 90 vekt%, fortrinnsvis 0,1 til 50 vekt% av sammensetningen som en helhet.

30

Egnede tabletter kan bli oppnådd, f.eks. ved blanding av den aktive forbindelsen(e) med kjente eksipienter, f.eks. inerte fortynningsmidler så som kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat, eller laktose, oppløsningsmidler så som maisstivelse eller alginsyre, bindemidler så som stivelse eller gelatin, smøremidler så som magnesiumstearat eller talk og/eller midler for forsinket frigjøring, så som karboksymetylcellulose, celluloseacetatftalat, eller polyvinylacetat. Tablettene kan også omfatte flere lag.

35

Belagte tabletter kan følgelig bli fremstilt ved belegging av kjerner produsert analogt med tabletter med substanser som normalt blir anvendt for belegging av tabletter, f.eks. kollidon eller shellak, gummi arabic, talk, titandioksid eller sukker. For å oppnå forsinket frigjøring eller forebygge inkompatibiliteter kan kjernen også bestå av et antall lag. Likeledes kan tablettbelegget bestå av et antall eller lag for å oppnå forsinket frigjøring, muligens ved anvendelse av eksipientene nevnt ovenfor for tablettene.

Siruper eller eliksirer inneholdende de aktive substansene eller kombinasjoner derav ifølge oppfinnelsen, kan i tillegg inneholde et søtningsmiddel så som sakkarin, sykamat, glyserol eller sukker og et smaksfremmende middel, f.eks. et søtningsmiddel så som vanile eller appelsinekstrakt. De kan også inneholde suspensjonsadjuvanter eller fortykningsmidler så som natriumkarboksymetylcellulose, fuktmidler så som, f.eks., kondensasjonsprodukter av fettalkoholer med etylenoksid, eller konserveringsmidler så som p-hydroksybenzoater.

Løsninger blir fremstilt på den vanlige måten, f.eks. med tilsetning av isotoniske midler, konserveringsmidler så som p-hydroksybenzoater eller stabiliseringsmidler så som alkalimetallsalter av etylendiamintetraeddiksyre, eventuelt ved anvendelse av emulgeringsmidler og/eller dispergeringsmidler, idet dersom vann blir anvendt som fortynningsmiddel, kan f.eks. organiske løsningsmidler eventuelt bli anvendt som stabiliseringsmidler eller oppløsende syrer, og løsningene kan bli overført i injeksjonsbeholdere eller ampuller eller infusjonsflasker.

Kapsler inneholdende én eller flere aktive substanser eller kombinasjoner av aktive substanser kan f.eks. bli fremstilt ved blanding av de aktive substansene med inerte bærere så som laktose eller sorbitol, og pakking av disse inn i gelatinkapsler.

Egnede suppositorier kan bli dannet f.eks. ved blanding med bærere gitt for dette formålet, så som nøytrale fettstoffer eller polyetylenglykol, eller derivater derav.

Eksipienter som kan bli anvendt inkluderer, men er ikke begrenset til, vann, farmasøytisk akseptable organiske løsningsmidler så som parafiner (f.eks. petroleumsfraksjoner), vegetabiliske oljer (f.eks. jordnøtt- eller sesamoljer), mono- eller polyfunksjonelle alkoholer (f.eks. etanol eller glyserol), bærere så som f.eks. naturlige mineralpulvere (f.eks. kaoliner, leire, talk, kritt), syntetiske mineralpulvere (f.eks. sterkt dispergert silisinsyre og silikater), sukre (f.eks. sukkerroe, laktose og

glukose), emulgeringsmidler (f.eks. lignin, brukt sulfittvæsker), metylcellulose, stivelse og polyvinylpyrrolidon) og smøremidler (f.eks. magnesiumstearat, talk, stearinsyre og natriumlaurylsulfat).

5 For oral bruk kan tablettene følgelig inneholde, i tillegg til spesifiserte bærere, additiver så som natriumcitrat, kalsiumkarbonat og dikalsiumfosfat, sammen med forskjellige ytterligere substanser så som stivelse, fortrinnsvis potetstivelse, gelatin og liknende. Smøremidler så som magnesiumstearat, natriumlaurylsulfat og talk kan også bli anvendt for å produsere tablettene. I tilfelle av vandige suspensjoner kan de aktive
10 substansene bli kombinert med forskjellige smaksfremmende midler eller fargemidler, i tillegg til overnevnte eksipienter.

Forbindelsene med formel (1a) eller (1b) kan også bli administrert som prepareringer eller farmasøytiske formuleringer egnet for inhalering. Inhalerbare preparater
15 inkluderer inhalerbare pulvere, drivmiddelinneholdende oppmålt dose aerosoler eller drivmiddelfrie inhalerbare løsninger. Innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse omfatter betegnelsen drivmiddelfrie inhalerbare løsninger også konsentrater eller sterile inhalerbare løsninger klar for bruk. Formuleringene som kan bli anvendt innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse er beskrevet i mer detalj i den neste
20 delen av beskrivelsen.

De inhalerbare pulverne som kan bli anvendt ifølge oppfinnelsen kan inneholde (1a) eller (1b) enten alene eller blandet sammen med egnede fysiologisk akseptable eksipienter.

25 Dersom de aktive substansene (1a) eller (1b) er tilstede blandet sammen med fysiologisk akseptable eksipienter, kan følgende fysiologisk akseptable eksipienter bli anvendt for å danne disse inhalerbare pulverne ifølge oppfinnelsen: monosakkarider (f.eks. glukose eller arabinose), disakkarider (f.eks. laktose, sakkarose, maltose),
30 oligo- og polysakkarider (f.eks. dekstraner), polyalkoholer (f.eks. sorbitol, mannitol, xylitol), salter (f.eks. natriumklorid, kalsiumkarbonat) eller blandinger av disse eksipientene. Det er foretrukket at mono- eller disakkarider blir anvendt, idet anvendelse av laktose eller glukose er foretrukket, spesielt, men ikke utelukkende, i form av deres hydrater. For formålene ifølge oppfinnelsen er laktose den spesielt
35 foretrukne eksipienten, mens laktosemonohydrat er den mest spesielt foretrukne.

Innenfor omfanget av inhalerbare pulvere ifølge foreliggende oppfinnelse har eksipientene en maksimal gjennomsnittlig partikkelstørrelse på opp til 250 μm , fortrinnsvis mellom 10 og 150 μm , mest foretrukket mellom 15 og 80 μm . Det kan noen ganger være hensiktsmessig å tilsette finere eksipientaksjoner med en

5 gjennomsnittlig partikkelstørrelse på 1 til 9 μm til eksipienten nevnt ovenfor. Disse finere eksipientene blir også valgt fra gruppen av mulige eksipienter oppført ovenfor. Videre, for å fremstikke de inhalerbare pulverne ifølge oppfinnelsen, blir mikronisert aktiv substans 1, fortrinnsvis med en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på 0,5 til 10 μm , mer foretrukket fra 1 til 5 μm , tilsatt til eksipientblandingen. Fremgangsmåter for

10 fremstilling av de inhalerbare pulverne ifølge oppfinnelsen ved maling og mikronisering, og til slutt blanding av ingrediensene sammen, er kjent innenfor tidligere kjent teknikk.

Inhalerbare pulvere ifølge oppfinnelsen kan bli administrert ved anvendelse av

15 inhalatorer kjent fra tidligere kjent teknikk.

Inhaleringsaerosoler inneholdende drivmiddelgass ifølge oppfinnelsen kan inneholde forbindelsene med formel (1a) eller (1b) oppløst i drivmiddelgass eller i dispergert form. Forbindelsene med formel (1a) eller (1b) kan bli innbefattet i separate

20 formuleringer, eller i en felles formulering, hvor forbindelsene med formel (1a) eller (1b) er enten begge oppløst, begge dispergert, eller i hvert tilfelle er kun én komponent oppløst, og den andre er dispergert. Drivmiddelgassene som kan bli anvendt for å danne inhaleringsaerosoler er kjent innenfor tidligere kjent teknikk. Egnede drivmiddelgasser er valgt blant hydrokarboner så som n-propan, n-butan eller

25 isobutan og halohydrokarboner så som fluorinerte derivater av metan, etan, propan, butan, syklopropan eller syklobutan. Overnevnte drivmiddelgasser kan bli anvendt alene eller blandet sammen. Spesielt foretrukne drivmiddelgasser er halogenerte alkanderivater valgt fra TG134a og TG227 og blandinger derav.

30 Propelldrivmiddeldrevne inhaleringsaerosoler kan også inneholde andre ingredienser så som ko-løsningsmidler, stabilisatorer, overflateaktive midler, antioksidanter, smøremidler og pH-justeringsmidler. Alle disse ingrediensene er kjent innenfor fagområdet.

35 Drivmiddeldrevne inhaleringsaerosoler ifølge oppfinnelsen nevnt ovenfor kan bli administrert ved anvendelse av inhalatorer kjent innenfor fagområdet (MDIs = oppmålt doseinhalatorer).

Videre, de aktive substansene med formel (1a) eller (1b) ifølge oppfinnelsen kan bli administrert i form av drivmiddelfrie inhalerbare løsninger og suspensjoner. Det anvendte løsningsmidlet kan være en vandig eller alkoholholdig, fortrinnsvis en etanolisk løsning. Løsningsmidlet kan være vann alene, eller en blanding av vann og etanol. Den relative proporsjonen av etanol sammenliknet med vann er ikke begrenset, men det maksimale er fortrinnsvis opp til 70 volum%, mer foretrukket opp til 60 volum%, og mer foretrukket opp til 30 volum%. Det gjenværende av volumet blir dannet opp med vann. Løsninger eller suspensjoner inneholdende forbindelser med formel (1a) eller (1b) blir justert til en pH på 2 til 7, fortrinnsvis 2 til 5, ved anvendelse av egnede syrer. pH kan bli justert ved anvendelse av syrer valgt fra uorganiske eller organiske syrer. Eksempler på spesielt egnede uorganiske syrer inkluderer saltsyre, hydrobromsyre, salpetersyre, svovelsyre og/eller fosforsyre. Eksempler på spesielt egnede organiske syrer inkluderer askorbinsyre, sitronsyre, malinsyre, vinsyre, maleinsyre, ravsyre, fumarsyre, eddiksyre, maursyre og/eller propionsyre, osv. Foretrukne uorganiske syrer er saltsyre og svovelsyre. Det er også mulig å anvende syrene som allerede har dannet et syreaddisjonssalt med én av de aktive substansene. Av de organiske syrene er askorbinsyre, fumarsyre og sitronsyre foretrukket. Om ønsket kan blandinger av overnevnte syrer bli anvendt, spesielt i tilfelle av syrer som har andre egenskaper i tillegg til deres surgjørende kvaliteter, f.eks. som smaksstoffer, antioksidanter eller kompleksdannende midler, så som sitronsyre eller askorbinsyre, for eksempel. Ifølge oppfinnelsen er det spesielt foretrukket å anvende saltsyre for å justere pH.

Om ønsket kan tilsetning av editinsyre (EDTA) eller én av de kjente saltene derav, natriumedetat, som stabilisator eller kompleksdannende middel bli utelatt i disse formuleringene. Andre utførelsesformer kan inneholde denne forbindelsen eller disse forbindelsene. I en foretrukket utførelsesform er innholdet basert på natriumedetat mindre enn 100 mg/100 ml, fortrinnsvis mindre enn 50 mg/100 ml, mer foretrukket mindre enn 20 mg/100 ml. Generelt er inhalerbare løsninger hvor innholdet av natriumedetat fra 0 til 10 mg/100 ml foretrukket.

Ko-løsningsmidler og/eller andre eksipienter kan bli tilsatt til de drivmiddelfrie inhalerbare løsningene. Foretrukne ko-løsningsmidler er de som inneholder hydroksylgrupper eller andre polare grupper, f.eks. alkoholer – spesielt isopropylalkohol, glykoler – spesielt propylenglykol, polypropylenglykol, glykoleter, glyserol, polyoksyetylenalkoholer og polyoksyetylenfettsyreestere. Angivelsene

eksipienter og additiver angir i denne sammenhengen hvilke som helst farmasøytisk akseptable substanser som ikke er en aktiv substans, men som kan bli formulert med den aktive substansen eller substansene i fysiologisk egnede løsningsmidler for å forbedre de kvalitative egenskapene til den aktive substansformuleringen. Det er foretrukket at hvis substansene ikke har noen farmakologisk effekt eller, i sammenheng med ønsket terapi, ingen gunstig eller i det minste ingen uønsket farmakologisk effekt. Eksipientene og additivene inkluderer, f.eks., overflateaktive midler så som soyalecitin, oleinsyre, sorbitanestere, så som polysorbater, polyvinylpyrrolidon, andre stabiliseringsmidler, kompleksdannende midler, antioksidanter og/eller konserveringsmidler som garanterer eller forlenger hylletiden til den endelige farmasøytiske formuleringen, smaksstoffene, vitaminene og/eller andre additiver kjent innenfor fagområdet. Additivene inkluderer også farmakologisk akseptable salter så som natriumklorid som isotoniske midler.

De foretrukne eksipienter inkluderer antioksidanter så som askorbinsyre, f.eks., forutsatt at det ikke allerede er blitt anvendt for å justere pH, vitamin A, vitamin E, tokoferoler og liknende vitaminer og provitaminer som oppstår i den humane kroppen.

Konserveringsmidler kan bli anvendt for å beskytte formuleringen fra kontaminasjon med patogener. Egnede konserveringsmidler er de som er kjent innenfor fagområdet, spesielt cetylpyridiniumklorid, benzalkoniumklorid, eller benzosyre, eller benzoater så som natriumbenzoat i konsentrasjonen kjent fra tidligere kjent teknikk.

Konserveringsmidler nevnt ovenfor er fortrinnsvis tilstede i konsentrasjoner på opp til 50 mg/100 ml, mer foretrukket mellom 5 og 20 mg/100 ml.

Doseringen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er naturlig sterkt avhengig av administreringsmetoden og forstyrrelsen som blir behandlet. Når administrert ved inhalering av forbindelsene med formel (1a) eller (1b) er karakterisert ved høy potens selv ved doser i μg -området. Forbindelsene med formel (1a) eller (1b) kan også bli effektivt anvendt over μg -området. Doseringen kan da f.eks. være i gram-området.

I et annet aspekt vedrører foreliggende oppfinnelse overnevnte farmasøytiske formuleringer som de er, som er karakterisert ved at de inneholder en forbindelse med formel (1a) eller (1b), spesielt overnevnte farmasøytiske formuleringer som kan bli administrert ved inhalering.

De følgende eksempler på formuleringer illustrert i foreliggende oppfinnelse uten å begrense omfanget derav:

Eksempler på farmasøytiske formuleringer:

5

A)	Tabletter	Pr. tablett
	Aktiv substans (1a) eller (1b)	100 mg
	Laktose	140 mg
	Maisstivelse	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Magnesiumstearat	5 mg
		Σ 500 mg

Den finmalte aktive substansen, laktose og noe av maisstivelsen blir blandet sammen. Blandingen blir screenet, deretter fuktet med en løsning av polyvinylpyrrolidon i vann, knadd, våtgranulert og tørket. Granulene, den gjenværende maisstivelsen, og magnesiumstearat blir siktet og blandet sammen. Blandingen blir presset til tabletter med egnet form og størrelse.

10

B)	Tabletter	Pr. tablett
	Aktiv substans (1a) eller (1b)	80 mg
	Laktose	55 mg
	Maisstivelse	190 mg
	Mikrokrystallinsk cellulose	35 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natriumkarboksymetylstivelse	23 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
		Σ 400 mg

Den finmalte aktive substansen, noe av maisstivelse, laktose, mikrokrystallinsk cellulose og polyvinylpyrrolidon blir blandet sammen, blandingen blir screenet og opparbeidet med gjenværende maisstivelse og vann for å danne et granulat som blir tørket og screenet. Natriumkarboksymetylstivelse og magnesiumstearat blir tilsatt, og blandet i, og blandingen blir komprimert for å danne tabletter med en egnet størrelse.

15

C)	Ampulleløsning	
	Aktiv substans (1a) eller (1b)	50 mg

Natriumklorid	50 mg
Vann for inj.	5 ml

Den aktive substansen blir løst opp i vann ved dets eget pH eller eventuelt ved pH 5,5 til 6,5, og natriumklorid blir tilsatt for å gjøre løsningen isoton. Den resulterende løsningen blir filtrert for å fjerne pyrogener, og filtratet blir overført under aseptiske betingelser inn i ampuller som deretter blir sterilisert og varmekorset. Ampuller inneholder 5 mg, 25 mg og 50 mg av aktiv substans.

D)	Oppmålt aerosol	
	aktiv substans (1a) eller (1b)	0,005
	Sorbitantrioleat	0,1
	Monofluortriklorometan og	
	TG134a: TG227 2:1	ad 100

Suspensjonen blir overført inn i en konvensjonell aerosolbeholder med oppmålingsventil. Fortrinnsvis blir 50 µl suspensjon frigjort ved hver aktivering. Den aktive substansen kan også bli frigjort i høyere doser om ønskelig (f.eks. 0,02 vekt%).

E)	Løsning (i mg/100 ml)	
	aktiv substans (1a) eller (1b)	333,3 mg
	Benzalkoniumklorid	10,0 mg
	EDTA	50,0 mg
	HCl (1N)	ad pH 2,4

Denne løsningen kan bli dannet på vanlig måte.

F)	Inhalerbart pulver	
	aktiv substans (1a) eller (1b)	12 µg
	Laktosemonohydrat	ad 25 mg

Det inhalerbare pulveret blir dannet på vanlig måte ved blanding av de individuelle ingrediensene.

De følgende eksemplene virker slik at de ytterligere illustrerer foreliggende oppfinnelse uten å begrense omfanget derav.

EKSEMPLER**I. HPLC-METODER**5 **Metode A:**

HPLC-MS: Agilent 1100

Mobil fase:

A: vann med 0,032 % NH₄OH

B: metanol

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
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

10

Kolonne: XBridge C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm (kolonnetemperatur: konstant ved 40°C).
 Deteksjon ved diodearraydetektor ved 210-500 nm bølgelengde.

Metode B:15 **HPLC-MS: Waters ZQ MS, Alliance 2690/2695 HPLC, 2996 diodearraydetektor**

Mobil fase:

A: vann med 0,1 % TFA

B: metanol

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	95	5	4,0
0,20	95	5	4,0
1,60	0	100	4,0
2,10	0	100	4,0

20 Kolonne: Waters XBridge C18, 4,6 x 20 mm, 3,5 µm (kolonnetemperatur: konstant ved 40°C). Deteksjon ved diodearraydetektor ved 210-400 nm bølgelengde.

Metode C:

HPLC: Waters Acquity med DA- og MS-detektor

25 **Mobil fase:**

A: vann med 0,1 % TFA

B: metanol

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	99	1	1,5
0,05	99	1	1,5
1,05	0	100	1,5
1,20	0	100	1,5

Kolonne: Waters XBridge BEH C18, 2,1 x 30 mm, 1,7 µm (kolonnetemperatur: konstant ved 60°C). Deteksjon ved diodearraydetektor ved 210-400 nm bølgelengde.

5

Metode D:

HPLC: Waters Acquity med DA- og MS-detektor

Mobil fase:

A: vann med 0,13 % TFA

10 B: metanol med 0,05 % TFA

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	99	1	1,3
0,05	99	1	1,3
1,05	0	100	1,3
1,20	0	100	1,3

Kolonne: Waters XBridge BEH C18, 2,1 x 30 mm, 1,7 µm (kolonnetemperatur: konstant ved 60°C). Deteksjon ved diodearraydetektor ved 210-400 nm bølgelengde.

15

Metode E:

HPLC: Waters Acquity med DA- og MS-detektor

Mobil fase:

A: vann med 0,1 % TFA

B: metanol

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	95	5	1,4
0,05	95	5	1,4
1,00	0	100	1,4
1,10	0	100	1,4

20

Kolonne: Waters XBridge C18, 2,1 x 30 mm, 2,5 µm (kolonnetemperatur: konstant ved 60°C). Deteksjon ved diodearraydetektor ved 210-400 nm bølgelengde.

Metode F:

HPLC: Agilent 1200 med DA- og MS-detektor

Mobil fase:

5 A: vann med 0,1 % TFA

B: metanol

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	95	5	2,0
0,20	95	5	2,0
1,50	0	100	2,0
1,55	0	100	2,6
1,75	0	100	2,6

Kolonne: Waters XBridge C18, 2,1 x 30 mm, 2,5 µm (kolonnetemperatur: konstant ved 60°C). Deteksjon ved diodearraydetektor ved 210-400 nm bølgelengde.

10

Metode G:

HPLC-MS: Waters Alliance med DA- og MS-detektor

Mobil fase:

A: vann med 0,1 % NH₃

15 B: metanol med 0,1 % NH₃

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	95	5	4,0
0,20	95	5	4,0
1,50	0	100	4,0
1,75	0	100	4,0

Kolonne: Waters XBridge C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm (kolonnetemperatur: konstant ved 60°C). Deteksjon ved diodearraydetektor ved 210-400 nm bølgelengde.

20

Metode H:

HPLC-MS: Waters Alliance med DA- og MS-detektor

Mobil fase:

A: vann med 0,1 % TFA

B: metanol

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	95	5	4,8

1,60	0	100	4,8
1,85	0	100	4,8
1,90	95	5	5,8

Kolonne: Waters SunFire C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 μ m (kolonnetemperatur: konstant ved 60°C). Deteksjon ved diodearraydetektor ved 210-400 nm bølgelengde.

5 Metode J:

HPLC: Waters Acquity med DA- og MS-detektor

Mobil fase:

A: vann med 0,13 % TFA

B: metanol med 0,05 % TFA

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	99	1	1,2
0,15	99	1	1,2
1,10	0	100	1,2
1,25	0	100	1,2

10

Kolonne: Waters SunFire C18, 2,1 x 30 mm, 2,5 μ m (kolonnetemperatur: konstant ved 60°C). Deteksjon ved diodearraydetektor ved 210-400 nm bølgelengde.

Metode K:

15 HPLC-MS: Waters Alliance med DA- og MS-detektor

Mobil fase:

A: vann med 0,1 % TFA

B: metanol med 0,1 % TFA

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	95	5	4,0
0,20	95	5	4,0
1,50	0	100	4,0
1,75	0	100	4,0
1,85	95	5	4,0

20 Kolonne: Waters XBridge C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 μ m (kolonnetemperatur: konstant ved 60°C). Deteksjon ved diodearraydetektor ved 210-400 nm bølgelengde.

Metode L:

HPLC-MS: Waters Alliance med DA- og MS-detektor

Mobil fase:

A: vann med 0,1 % TFA

B: metanol

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	95	5	4,8
1,60	0	100	4,8
1,85	0	100	4,8
1,90	95	5	4,8

5

Kolonne: Waters XBridge C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm (kolonnetemperatur: konstant ved 60°C). Deteksjon ved diodearraydetektor ved 210-400 nm bølgelengde.

Metode M:

10 HPLC-MS: Waters 2695 HPLC, ZQ MS, 2996 diodearraydetektor, 2695 autosampler

Mobil fase:

A: vann med 0,1 % NH₃

B: metanol med 0,1 % NH₃

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	95	5	4,0
0,20	95	5	4,0
1,50	0	100	4,0
1,75	0	100	4,0

15 Kolonne: Waters XBridge C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm (kolonnetemperatur: konstant ved 60°C). Deteksjon ved diodearraydetektor ved 210-400 nm bølgelengde.

Metode N:

HPLC: Waters Acquity med DA- og MS-detektor

20 Mobil fase:

A: vann med 0,13 % TFA

B: metanol med 0,08 % TFA

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	99	1	1,3
0,05	99	1	1,3
0,35	0	100	1,3
0,50	0	100	1,3

Kolonne: Waters XBridge BEH C18, 2,1 x 30 mm, 1,7 µm (kolonnetemperatur: konstant ved 60°C). Deteksjon ved diodearraydetektor ved 210-400 nm bølgelengde.

5 Metode O:

HPLC: Agilent 1200 med DA- og MS-detektor

Mobil fase:

A: vann med 0,1 % TFA

B: metanol

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	95	5	1,9
0,20	95	5	1,9
1,55	0	100	1,9
1,60	0	100	2,4
1,80	0	100	2,4

10

Kolonne: Waters XBridge C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm (kolonnetemperatur: konstant ved 60°C). Deteksjon ved diodearraydetektor ved 210-400 nm bølgelengde.

II. SYNTESE AV UTGANGSFORBINDELSENE

15

A) Syntese av aminer

1.) [1-(4-aminobenzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl]eddiksyremetyler

20

a) Til en løsning av (3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl) eddiksyremetyler (3,90 g, 23 mmol) og 4-nitrobenzylbromid (4,60 g, 20,7 mmol) i acetonitril blir det tilsatt K₂CO₃ (2,76 g, 19,9 mmol) og blandingen blir omrørt i 1 time ved romtemperatur.

Reaksjonsblandingen blir helt i vann og ekstrahert to ganger med etylacetat. Den organiske fasen ble tørket over MgSO₄ og avdampet under redusert trykk. For å

25

tilveiebringe 7,50 g av [3,5-dimetyl-1-(4-nitro-benzyl)-1H-pyrazol-4]-eddiksyremetyler (ESI massespekter: [M+H]⁺ = 304).

b) Til en løsning av [3,5-dimetyl-1-(4-nitro-benzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-

eddiksyremetyler (3,90 g, 10,3 mmol) i metanol (10 ml) blir det tilsatt 10 %

30

palladium på trekull (500 mg) og blandingen blir hydrogenert. Katalysatoren blir filtrert ut, og filtratet blir konsentrert under redusert trykk. Blandingen blir renseset via

preparativ revers fase HPLC (gradient av metanol i vann + 0,1 % NH_3) for å tilveiebringe 1,18 g av tittelforbindelsen (ESI massespekter: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 274$; Retensjonstid HPLC: 2,13 min. (metode A)).

5 2.) [1-(4-amino-2-klor-benzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl]eddiksyreetyler

a) Til en løsning av (3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-eddiksyreetyler (1,40 g, 7,7 mmol) og 2-klor-4-nitrobenzylbromid (4,60 g, 20,7 mmol) i 20 ml acetonitril blir det tilsatt K_2CO_3 (1,59 g, 11,5 mmol) og blandingen blir omrørt i 48 timer ved
10 romtemperatur. Løsningsmidlet blir fjernet ved avdampning, og resten blir løst opp i diklormetan/vann. Etter ekstrahering med diklormetan, blir det organiske laget tørket over Na_2SO_4 og avdampet under redusert trykk for å tilveiebringe 2,79 g av [3,5-dimetyl-1-(2-klor-4-nitro-benzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-eddiksyreetyler (ESI massespekter: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352$; Retensjonstid: 1,95 min. (metode A)).

15 b) Til en løsning av [3,5-dimetyl-1-(2-klor-4-nitro-benzyl)-1H-pyrazol-4-yl]eddiksyreetyler (2,39 g, 6,8 mmol) i metanol (40 ml) blir det tilsatt Raney nikkel (250 mg) og blandingen blir hydrogenert. Katalysatoren blir filtrert ut, og filtratet blir konsentrert under redusert trykk for å gi 1,18 g av tittelforbindelsen (ESI
20 massespekter: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 322$; Retensjonstid HPLC: 1,76 min. (metode A)).

3.) [1-(4-amino-benzyl)-3,5-dietyl-1H-pyrazol-4-yl]-eddiksyreetyler

a) Til en løsning av (3,5-dietyl-1H-pyrazol-4-yl)-eddiksyreetyler (10,95 g, 52,1 mmol) og 4-nitrobenzylbromid (14,625 g, 68 mmol) i acetonitril (110 ml) blir det
25 tilsatt K_2CO_3 (10,80 g, 78,1 mmol) og blandingen blir omrørt i 48 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingens blir helt i vann og ekstrahert to ganger med etylacetat. Den organiske fasen blir tørket over MgSO_4 og avdampet under redusert trykk. Resten blir renset ved MPLC med etylacetat/sykloheksan for å tilveiebringe
30 12,50 g [3,5-dietyl-1-(4-nitro-benzyl)-1H-pyrazol-4-yl]eddiksyreetyler (ESI massespekter: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 346$; Retensjonstid HPLC: 1,42 min. (metode B)).

b) Til en løsning av [3,5-dietyl-1-(4-nitro-benzyl)-1H-pyrazol-4-yl]eddiksyreetyler (6,66 g, 19,3 mmol) i metanol (500 ml) blir det tilsatt Raney nikkel (500 mg) og
35 blandingen blir hydrogenert ved 50 psi og romtemperatur. Katalysatoren blir filtrert ut, og filtratet blir konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe 4,38 g av

tittelforbindelsen (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 316$; Retensjonstid HPLC: 1,09 min. (metode B)).

4.) [1-(4-amino-2-fluorbenzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl]eddiksyremetylester

5

a) Til en løsning av (3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-eddiksyremetylester (10 g, 48,9 mmol) og 2-fluor-4-nitrobenzylbromid (11,5 g, 49,1 mmol) i acetonitril (150 ml) blir det tilsatt K_2CO_3 (10,1 g, 73,3 mmol) og blandingen blir omrørt i 48 timer ved 60°C. Løsningsmidlet blir fjernet ved avdampning, og resten blir løst opp i diklormetan/vann.

10

Etter ekstraksjon med diklormetan blir det organiske laget tørket over Na_2SO_4 og avdampet under redusert trykk. Resten blir renset ved MPLC (sykloheksan/dietyler 7:3) for å tilveiebringe 13 g av [3,5-dimetyl-1-(2-fluor-4-nitro-benzyl)-1H-pyrazol-4-yl]eddiksyremetylester (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 322$; Retensjonstid (HPLC): 0,85 min. (metode C).

15

b) Til en løsning av [3,5-dimetyl-1-(2-fluor-4-nitro-benzyl)-1H-pyrazol-4-yl]eddiksyremetylester (13 g, 40,4 mmol) i metanol (250 ml) blir det tilsatt Raney nikkel (6 g) og blandingen blir hydrogenert ved 50 psi og 50°C. Katalysatoren blir filtrert av, og filtratet blir konsentrert under redusert trykk. Blandingens blir renset ved krystallisering i diisopropyleter for å tilveiebringe 12,8 g av tittelforbindelsen (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 292$; Retensjonstid HPLC: 0,61 min. (metode C)).

20

5.) [1-(4-amino-2-klor-benzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl]-eddiksyretert-butylester

25

a) Til en løsning av (3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-eddiksyretert-butylester (2,6 g, 12,4 mmol, fremstilt ifølge WO 2007/141267 ved anvendelse av 2,4-pentandion istedenfor 3,5-heptandion) og 2-klor-4-nitrobenzylbromid (3,11 g, 12,4 mmol) i acetonitril (30 ml) blir det tilsatt K_2CO_3 (2,575 g, 18,6 mmol) og blandingen blir omrørt i 48 timer under romtemperatur, og etter det 2 timer ved 60°C. Det faste stoffet blir filtrert ut, og løsningsmidlet blir fjernet ved avdampning. Resten blir løst opp i diklormetan/vann. Etter ekstrahering med diklormetan blir det organiske laget tørket over $MgSO_4$ og avdampet under redusert trykk for å tilveiebringe 4,4 g av [3,5-dimetyl-1-(2-klor-4-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]eddiksyretert-butylester (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 380$).

30

35

b) Til en løsning av [3,5-dimetyl-1-(2-klor-4-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]eddiksyretert-butylester (4,40 g, 11,6 mmol) i metanol (80 ml) blir det tilsatt Raney

nikkel (440 mg) og blandingen blir hydrogenert ved 50 psi og romtemperatur i 12 timer. Katalysatoren blir filtrert ut, og filtratet blir konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe 2,4 g av tittelforbindelsen (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 350$; Retensjonstid HPLC: 0,76 min. (metode D)).

5

6.) [1-(4-aminobenzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl]eddiksyretert-butylester

Tittelforbindelsen (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 316$; Retensjonstid HPLC: 0,65 min. (metode E)) blir syntetisert analogt med prosedyre II.A.5 ved anvendelse av 4-nitrobenzylbromid istedenfor 2-fluor-4-nitrobenzylbromid.

10

7.) [1-(4-amino-2-fluorbenzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl]eddiksyretert-butylester

a) Til en løsning av (3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)eddiksyretert-butylester (10 g, 47,6 mmol, fremstilt ifølge WO 2007/141267 ved anvendelse av 2,4-pentandion istedenfor 3,5-heptandion) og 2-fluor-4-nitrobenzylbromid (11,2 g, 47,9 mmol) i aceonitril (150 ml) blir det tilsatt K_2CO_4 (6,615 g, 47,9 mmol) og blandingen blir omrørt i 24 timer ved romtemperatur. Det faste stoffet blir filtrert av, og løsningsmidlet blir fjernet ved avdampning. Resten blir løst opp i diklormetan/vann. Etter ekstrahering med

15

20

diklormetan blir det organiske laget tørket over $MgSO_4$ og avdampet under redusert trykk. Resten blir rensset ved MPLC (sykloheksan/etylacetat 7:3, silikagel 60) for å tilveiebringe 13,6 g av [3,5-dimetyl-1-(2-fluor-4-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]eddiksyretert-butylester (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 364$ TLC: $R_f = 0,23$ (sykloheksan/etylacetat 7:3, silikagel 60 F254)).

25

b) Til en løsning av [3,5-dimetyl-1-(2-fluor-4-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]eddiksyretert-butylester (13,6 g, 37,4 mmol) i metanol (250 ml) blir det tilsatt Raney nikkel (6 g) og blandingen blir hydrogenert ved 50 psi og 50°C i 12 timer. Katalysatoren blir filtrert av, og filtratet blir konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe 11,6 g av tittelforbindelsen (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 334$; TLC: $R_f = 0,53$ (diklormetan/metanol 95:5, silikagel 60 F254)).

30

B) Syntese av karboksylsyrer

35

1.) 1-etyl-5-fluor-1H-indol-2-karboksylsyre

- a) Til en løsning av 5-fluorindol-2-etyler (200 mg, 0,965 mmol) i dimetylsulfoksid (6 ml) blir det tilsatt kaliumtert-butylat (108 mg, 0,965 mmol) og blandingen blir omrørt ved 50°C i 30 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur blir brometan (0,081 ml, 1,06 mmol) tilsatt, og blandingen blir omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer.
- 5 Avkjølingsvann blir tilsatt, og blandingen blir ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget blir vasket med vann og mettet vandig NaCl-løsning, tørket over MgSO₄, og løsningsmidlet blir avdampet i vakuum for å tilveiebringe 200 mg av 1-etyl-5-fluor-1H-indol-2-karboksylysyreetyler (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 236$).
- 10 b) Til en løsning av 1-etyl-5-fluor-1H-indol-2-karboksylysyreetyler (200 mg, 0,85 mmol) i dioksan (2 ml) blir det tilsatt en vandig løsning av NaOH (1 M, 1,7 ml) og blandingen blir omrørt ved 60°C i 1 time. Etter avdamping av løsningsmidlet blir resten suspendert i litt vann og nøytralisert med eddiksyre (2 M). Presipitatet blir filtrert, vasket med vann og tørket for å tilveiebringe 140 mg av tittelforbindelsen
- 15 (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 208$; Retensjonstid HPLC: 1,21 min. (metode F)).

De følgende indolkarboksylysyrene blir likeledes dannet analogt med denne metoden:

1-benzyl-1H-indol-2-karboksylysyre (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 252$ Retensjonstid HPLC: 0,84 min. (metode E));

20

1-butyl-1H-indol-2-karboksylysyre (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 218$);

5-fluor-1-propyl-1H-indol-2-karboksylysyre (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 222$);

25

1-butyl-5-fluor-1H-indol-2-karboksylysyre (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 236$);

1-propyl-1H-indol-2-karboksylysyre (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 204$);

30 1-etyl-4-fluor-1H-indol-2-karboksylysyre (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 208$; Retensjonstid HPLC: 0,80 min. (metode E));

1-etyl-6-fluor-1H-indol-2-karboksylysyre (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 206$; Retensjonstid HPLC: 0,71 min. (metode E));

35 6-fluor-1-propyl-1H-indol-2-karboksylysyre (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 220$; Retensjonstid HPLC: 0,77 min. (metode E))

2.) 3-etyl-5-fluorbenzofuran-2-karboksytsyre

5 a) Til en løsning av 5-fluor-2-hydroksy-propiofenon (0,9 g, 5,2 mmol) og tert-butylbromacetat (0,9 ml, 6,1 mmol) i acetonitril (15 ml) blir det tilsatt K_2CO_3 (1,08 g, 7,8 mmol) og blandingen blir tilbakestrømmet i 3 timer. Etter avkjøling til romtemperatur blir blandingen helt i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget blir vasket to ganger med vann, tørket over $MgSO_4$, og løsningsmidlet blir avdampet i vakuum for å tilveiebringe 1,47 g av (4-fluor-2-

10 propionylfenoksy)eddiksyretert-butylester (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 283$; Retensjonstid HPLC: 0,88 min. (metode D)).

b) Til en løsning av (4-fluor-2-propionylfenoksy)eddiksyretert-butylester (1,47 g, 5,2 mmol) i tørr etanol (20 ml) blir det tilsatt en løsning av natriummetanolat i metanol

15 (5,4 M, 20 ml) og blandingen blir omrørt ved 80°C i 12 timer. Etter avkjøling til romtemperatur og avdamping av løsningsmidlet ble resten løst opp i vann, og surgjort med saltsyre (1 M). Presipitatet blir filtrert, vasket med vann, og tørket for å tilveiebringe 440 mg av tittelforbindelsen (ESI massespekter: $[M+H]^- = 207$; Retensjonstid HPLC: 0,87 min. (metode G));

20

De følgende benzofurankarboksytsyrene blir fremstilt likeledes analogt med denne metoden:

7-klor-3-metylbezofuran-2-karboksytsyre (ESI massespekter: $[M+H]^- = 209$;

25 Retensjonstid HPLC: 1,28 min. (metode H));

5-fluor-3-propylbenzofuran-2-karboksytsyre (ESI massespekter: $[M+H]^- = 221$;

Retensjonstid HPLC: 1,01 min. (metode G));

30 3-etyl-7-fluorbenzofuran-2-karboksytsyre (ESI massespekter: $[M+H]^- = 207$;

Retensjonstid HPLC: 0,77 min. (metode E));

3-etyl-5,7-difluorbenzofuran-2-karboksytsyre (ESI massespekter: $[M+H]^- = 225$;

Retensjonstid HPLC: 1,32 min. (metode L));

35

6-klorbenzofuran-2-karboksytsyre (ESI massespekter: $[M+H]^- = 195$; Retensjonstid HPLC: 1,72 min. (metode H)).

III) SYNTESE AV FORBINDELSENE (1a) og (1b)

Forbindelse 1: (1-(2-fluor-4-[(1H-indol-2-karbonyl)amino]benzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)eddiksyre (koblingsmetode C1):

a) Til en løsning av indol-2-karboksytsyre (80 mg, 0,50 mmol) i N,N-dimetylformamid (1,5 ml) blir det tilsatt TBTU (139 mg, 0,43 mmol) og N,N-diisopropylamin (0,126 ml, 0,74 mmol). Deretter blir [1-(4-amino-2-fluorbenzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl]eddiksyremetyler (120 mg, 0,41 mmol) tilsatt. Blandingen blir omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Etter dette blir en vandig løsning av K_2CO_3 (2 M, 0,5 ml) tilsatt. Den oppnådde blandingen blir spylt gjennom Al_2O_3 med diklormetan/metanol (9:1, 10 ml). Løsningsmidlet blir fjernet i vakuum for å tilveiebringe 82,3 mg av (1-(2-fluor-4-[(1H-indol-2-karbonyl)amino]benzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)eddiksyremetyler (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 435$; Retensjonstid HPLC: 0,41 min. (metode N)).

b) (1-(2-fluor-4-[(1H-indol-2-karbonyl)amino]benzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)eddiksyremetyler (82 mg, 0,19 mmol) blir løst opp i metanol (0,5 ml). En vandig løsning av NaOH (4M, 0,3 ml) blir tilsatt, og blandingen blir omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Den resulterende blandingen blir fortynnet med metanol/vann, det faste stoffet blir filtrert ut, og etter avdampning blir resten rensset ved HPLC (Gilson, XRS Pursuit, metanol/ H_2O +0,1 % kons. NH_3). Fraksjonene inneholdende tittelforbindelsen blir konsentrert og lyofilisert for å tilveiebringe 15 mg av tittelforbindelsen (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 421$; Retensjonstid HPLC 1,04 min. (metode G)).

1H -NMR 400 MHz (DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,03 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 10,45 (s, 1H), 11,79 (br., 1H).

30

Forbindelsene 2 og 3 ifølge tabell 1 nedenfor er likeledes blitt fremstilt analogt med koblingsmetode C1 ved anvendelse av egnede utgangsaminer og karboksylsyrer.

Forbindelse 4: (1-{4-[(5-fluor-3-metylbenzofuran-2-karbonyl)amino]benzyl}-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)eddiksyre (koblingsmetode C2):

35

a) Til en løsning av [1-(4-aminobenzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl]eddiksyremetylester (400 mg, 1,46 mmol) i 5 ml diklormetan blir det tilsatt diisopropyletylamin (1,5 ml, 8,8 mmol) og 5-fluor-3-metyl-1-benzofuran-2-karboksytsyre (369 mg, 1,9 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 10 minutter blir en 50 % løsning av 1-propylfosfonsyre syklisk anhydrid i etylacetat (1,725 ml, 2,93 mmol) tilsatt med avkjøling, og blandingen blir omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Løsningsmidlet blir avdampet i vakuum, og resten blir rensset ved MPLC (diklormetan/metanol 98:2) for å tilveiebringe 410 mg av (1-{4-[(5-fluor-3-metylbenzofuran-2-karbonyl)amino]benzyl}-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)eddiksyremetylester (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 450$; TLC: $R_f = 0,56$ (diklormetan/metanol 95:5, silikagel 60 F254)).

b) Til en løsning av (1-{4-[(5-fluor-3-metylbenzofuran-2-karbonyl)amino]benzyl}-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)eddiksyremetylester (410 mg, 0,91 mmol) i dioksan/vann (10 ml/10 ml) blir det tilsatt 1 M NaOH (2,3 ml) og blandingen blir omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Blandingen blir fortynnet med vann og surgjort med saltsyre (1 M, 3,25 ml). Presipitatet blir filtrert, vasket med vann, og tørket for å tilveiebringe 338 mg av tittelforbindelsen (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 436$; Retensjonstid HPLC: 0,85 min. (metode D)).

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,05 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,75 (d, 2H), 10,40 (s, 1H), 12,05 (br, 1H).

Forbindelsene 5 til 26 og 57 til 59 ifølge tabellene 1 og 2 nedenfor, er ikeledes blitt fremstilt analogt med koblingsmetoden C2 ved anvendelse av egnede utgangsaminer og karboksylsyrer.

Forbindelse 27: (1-{2-fluor-4-[(5-fluor-3-metylbenzofuran-2-karbonyl)amino]benzyl}-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-eddiksyre (koblingsforbindelse C3).

a) Til en løsning av 5-fluor-3-metyl-1-benzofuran-2-karboksytsyre (194 mg, 1 mmol) i 5 ml dimetylformamid blir det tilsatt diisopropyletylamin (0,516 ml, 3 mmol) og HATU (399 mg, 1,05 mmol) blir tilsatt. Etter omrøring ved romtemperatur i 25 minutter blir dimetylformamid (1 ml) og deretter mellomproduktet [1-(4-amino-2-fluorbenzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl]eddiksyremetylester (291 mg, 1 mmol) tilsatt. Deretter blir diisopropyletylamin (0,344 ml, 2 mmol) og dimetylformamid (2 ml) tilsatt, og

blandingen blir omrørt ved romtemperatur i 48 timer. Deretter blir etylacetat og vann tilsatt, og presipitatet blir filtrert ut. Det organiske laget blir ekstrahert to ganger med eddiksyre (1 N), én gang med en vandig løsning av NaHCO_3 (5 vekt%) og to ganger med vann, tørket over MgSO_4 . Løsningsmidlet blir fjernet ved avdampning i vakuum.

5 Resten blir rensset ved MPLC (diklormetan/metanol 96:4) for å tilveiebringe 120 mg av (1-(2-fluor-4-[(5-fluor-3-metylbenzofuran-2-karbonyl)-amino]-benzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-eddiksyremetylester (ESI massespekter: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468$; TLC: $R_f = 0,72$ (diklormetan/metanol 9:1, silikagel 60 F254)).

10 b) Til en løsning av (1-(2-fluor-4-[(5-fluor-3-metylbenzofuran-2-karbonyl)-amino]-benzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-eddiksyremetylester (119 mg, 0,26 mmol) i dioksan/vann (7 ml/7 ml) blir det tilsatt en vandig løsning av NaOH (1 M, 2,3 ml) og blandingen blir omrørt ved romtemperatur i 12 timer, og ved 60°C i 2 timer. Blandingens blir fortynnet med vann, surgjort med saltsyre (1 M, 1 ml) og ekstrahert

15 med etylacetat. Det organiske laget blir tørket over MgSO_4 , løsningsmidlet avdamet i vakuum, resten blir krystallisert med diisopropyleter, og presipitatet blir isolert ved filtrering for å tilveiebringe 69 mg av tittelforbindelsen (ESI massespekter: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454$; Retensjonstid HPLC: 0,90 min. (metode D)).

20 ^1H -NMR 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 2,03 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 10,60 (s, 1H), 12,07 (br., 1H).

25 Forbindelsene 28 til 31 i tabell 1 nedenfor er likeledes blitt fremstilt analogt med koblingsmetode C3 ved anvendelse av egnede utgangsaminer og karboksylsyrer.

Forbindelse 32 (1-(4-[(1-etyl-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl)amino]-2-fluorbenzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)eddiksyre (koblingsmetode C4).

30 a) Til en løsning av 1-etyl-5-fluor-1H-indol-2-karboksylsyre (140 mg, 0,68 mmol) i 6 ml diklormetan blir det tilsatt oksalyklorid (0,094 ml, 0,68 mmol) og en dråpe dimetylformamid. Etter omrøring ved romtemperatur i 1 time blir løsningsmidlet fjernet ved avdampning i vakuum. Resten blir løst opp i diklormetan (5 ml) og droppet til en løsning av [1-(4-amino-2-fluorbenzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-

35 yl]eddiksyremetylester (177 mg, 0,61 mmol) og diisopropyletylamin (0,23 ml, 1,35 mmol) i diklormetan (5 ml). Etter tilsetning av 4-dimetylaminopyridin (8,255 mg, 0,069 mmol) blir løsningen omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Løsningen blir

ekstrahert to ganger med saltsyre (1 M), to ganger med vann, to ganger med en vandig løsning av NaOH (1 M) og to ganger med vann. Det organiske laget blir tørket over MgSO_4 , filtrert og løsningsmidlet avdampet i vakuum. Resten blir rensset ved MPLC (diklormetan/metanol 95:5) for å tilveiebringe 160 mg av (1-(4-[(1-etyl-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl)amino]-2-fluorbenzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)eddiksyremetylester (ESI massespekter: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481$; Retensjonstid HPLC 0,93 min. (metode D)).

b) Til en løsning av (1-(4-[(1-etyl-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl)amino]-2-fluorbenzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)eddiksyremetylester (160 mg, 0,33 mmol) i dioksan (2 ml) blir det tilsatt en vandig løsning av NaOH (1 M, 0,66 ml), og blandingen blir omrørt ved 60°C i 1 time. Løsningsmidlet blir avdampet i vakuum, og resten blir suspendert i vann og behandlet med eddiksyre (2 M). Presipitatet blir frysetørket, oppløst i metanol og litt dimetylformamid, og produktet blir presipitert med litt vann, filtrert, og tørket for å tilveiebringe 137 mg av tittelforbindelsen (ESI massespekter: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 467$; Retensjonstid HPLC: 0,89 min. (metode D)).

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,30 (t, 6H), 2,04 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 4,55 (q, 4H), 5,16 (s, 2H), 6,97 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 10,52 (s, 1H).

Forbindelse 33: (1-(4-[(7-klor-3-metylbenzofuran-2-karbonyl)amino]benzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)eddiksyre (koblingsmetode C4).

a) Til en løsning av 7-klor-3-metylbenzofuran-2-karboksytsyre (185 mg, 0,88 mmol) i 6 ml diklormetan blir det tilsatt oksalyklorid (0,123 ml, 1,14 mmol) og en dråpe dimetylformamid. Etter omrøring ved romtemperatur i 1 time blir løsningsmidlet fjernet ved avdampning i vakuum. Resten blir løst opp i diklormetan (5 ml) og droppet til en løsning av [1-(4-aminobenzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl]eddiksyrebutylester (428 mg, 1 mmol) i form av toluensulfonatsalt og diisopropyletylamin (0,39 ml, 0,09 mmol) i diklormetan (5 ml). Etter tilsetning av 4-dimetylaminopyridin (11 mg, 0,09 mmol) blir løsningen omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Løsningen blir ekstrahert to ganger med saltsyre (1 M), to ganger med vann, to ganger med en vandig løsning av NaOH (1 M) og to ganger med vann. Det organiske laget blir tørket over MgSO_4 , filtrert og løsningsmidlet blir avdampet i vakuum for å tilveiebringe 426 mg av (1-(4-[(7-klor-3-metyl-benzofuran-2-karbonyl)amino]benzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-

yl)eddiksyretert-butylester (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 508$; Retensjonstid HPLC: 1,60 min. (metode H)).

5 b) Til en løsning av (1-(4-[(7-klor-3-metyl-benzofuran-2-karbonyl)amino]benzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)eddiksyretert-butylester (426 mg, 0,84 mmol) i diklormetan (10 ml) blir det tilsatt trifluoreddiksyre (400 ml, 5,2 mmol) og blandingen blir omrørt ved romtemperatur i 3 dager. Løsningsmidlet blir avdampet i vakuum, og resten blir suspendert i vann, og behandlet med dietyleter og presipiteringsproduktet blir filtrert ut for å tilveiebringe 174 mg av tittelforbindelsen (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 452$;
10 Retensjonstid HPLC: 1,39 min. (metode J)).

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,07 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,76 (d, 1H), 10,33 (s, 1H).

15

Forbindelse 48: (1-(4-[(3-etyl-5-fluorbenzofuran-2-karbonyl)amino]benzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-eddiksyre (koblingsforbindelse C4).

20 a) Til en løsning av 3-etyl-5-fluorbenzofuran-2-karboksytsyre (450 mg, 2,16 mmol) i 10 ml diklormetan blir det tilsatt oksalyklorid (0,335 ml, 3,1 mmol) og en dråpe dimetylformamid. Etter omrøring ved romtemperatur i 1 time blir løsningsmidlet fjernet ved avdampning i vakuum. Resten blir løst opp i diklormetan (10 ml) og droppet til en løsning av [1-(4-aminobenzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl]eddiksyretert-butylester (1,054 g, 2,16 mmol) i form av 4-toluensulfonatsalt og
25 diisopropyletylamin (1,3 ml, 7,57 mmol) i diklormetan (5 ml). Etter tilsetning av 4-dimetylaminopyridin (26,4 mg, 0,216 mmol) blir løsningen omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Løsningsmidlet blir avdampet i vakuum, oppløst i 100 ml etylacetat, og løsningen blir ekstrahert to ganger med vann, én gang med saltsyre (0,5 M), én gang med vann, én gang med en vandig løsning av NaHCO_3 (5 vekt%) og én gang med
30 vann. Det organiske laget blir tørket over MgSO_4 , filtrert og løsningsmidlet blir avdampet i vakuum. Resten blir rensset ved MPLC (diklormetan/metanol 98:2) for å tilveiebringe 150 mg av 1-(4-[(3-etyl-5-fluorbenzofuran-2-karbonyl)amino]benzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-eddiksyretert-butylester (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 506$; Retensjonstid HPLC: 1,02 min. (metode D)).

35

b) Til en løsning av 1-(4-[(3-etyl-5-fluorbenzofuran-2-karbonyl)amino]benzyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-eddiksyretert-butylester (150 mg, 0,30 mmol) i acetonitril

(25 ml) blir det tilsatt motnorillonitt KSF (300 mg) og blandingen blir tilbakestrømmet i 6 timer. Blandingen blir fortynnet til 400 ml acetonitril, tilbakestrømmet i 5 minutter og filtrert. Løsningsmidlet blir avdampet i vakuum, og resten blir vasket med dimetylformamid (300 ml). Etter filtrering blir løsningsmidlet fjernet ved avdampning, og resten blir behandlet med aceton (200 ml). Etter triturering blir presipitatet filtrert ut og vasket med aceton for å tilveiebringe 112 mg av tittelforbindelsen (ESI massespekter: $[M+H]^+ = 450$; Retensjonstid HPLC: 0,85 min. (metode E)).

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,21 (t, 6H), 2,04 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 3,09 (q, 4H), 3,27 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,67 (m, 2H), 2,76 (d, 2H), 10,39 (s, 1H).

Forbindelsene 34 til 47 og 49 til 56 ifølge tabell 1 nedenfor er blitt likeledes fremstilt analogt med koblingsmetode C4 ved anvendelse av egnede utgangsaminer og karboksylsyrer.

IV) BIOLOGISKE ANALYSER

Forbindelsene med formel (1a) og (1b) ifølge oppfinnelsen ble testet ved anvendelse av følgende biologiske testmetoder for å bestemme deres evne til å utvise PGD_2 fra CRTH2-reseptoren, og for deres evne til å antagonisere de funksjonelle aspektene av PGD_2 ved CRTH2-reseptoren i et helt system.

PREPARERING AV HUMANE CRTH2-RESEPTORMEMBRANER OG RADIOLIGANDBINDINGSANALYSE

Bindingen av CRTH2-antagonister blir bestemt ved anvendelse av membraner dannet fra kinesisk hamster ovarieceller (CHO-K1-celler) transfektert med humane CRTH2-reseptor (CHO-K1-hCRTH2-celler, Perkin Elmer, kat. nr. ES-561-C). For å produsere cellemembranene blir CHO-K1-hCRTH2-cellene dyrket i suspensjon i CHO SFMII-medium supplementert med 400 $\mu\text{g/ml}$ G418. Cellene blir høstet ved sentrifugering ved 300 g i 10 min. ved romtemperatur. Cellepelletten blir resuspendert i fosfatbufret saltvann (PBS) inkludert en proteaseinhibitormiks (Complete, Roche) og juster til en konsentrasjon på 10^7 celler/ml. CHO-KI-hCRTH2-cellene blir ødelagt ved nitrogendekomponering for å oppnå membranprepareringen. Celledetri blir fjernet ved sentrifugering (500 g ved 4°C , 30 min.), og supernatanten blir overført inn i friske rør etterfulgt av en andre sentrifugering ved 40000 g i 1 t ved 4°C for å sedimentere membranene. Membranene blir suspendert i SPA inkubasjonsbuffer (50 mM Tris HCl, 10 mM MgCl_2 , 150 mM NaCl, mM EDTA, pH 7,4) uten bovint serumalbumin,

homogenisert ved føring gjennom en enkelt brukernål (Terumo, 23Gx1''), og lagret i aliquoter ved -80°C.

5 CRTH2-reseptorbindingsanalysen blir utført i en scintillasjonsproksimitetsanalyse (SPA) format med radioligand [^3H]-PGD₂ (Perkin Elmer, NET616000MC), CHO-K1-hCRTH2-cellemembraner blir igjen homogenisert ved føring gjennom en enkelt brukernål (Terumo, 23Gx1'') og fortynnet i SPA-inkubasjonsbuffer i egnede konsentrasjoner (0,5-10 µg protein/brønn). SPA-analysen blir satt opp i 96-brønn mikrotiterplater (Perkin Elmer, kat. nr. 6005040) i SPA-inkubasjonsbuffer med et
10 sluttvolum på 200 µl pr. brønn, og endelig konsentrasjon på 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA pH 7,4, 0,1 % bovint serumalbumin). SPA-analyseblandingen inneholder 60 µl av membransuspensjonen, 80 µl av Wheat Germ Agglutinin-belagte PVT-kuler (GE Healthcare, RPNQ-0001, 0,3 mg/brønn), 40 µl av [^3H]-PGD₂ fortynnet i SPA-buffer til en endelig konsentrasjon på 1 nM (50000 dpm) og
15 20 µl av testforbindelsen (oppløst i dimetylsulfoksid). SPA-analyseblandingen blir inkubert i 3 t ved romtemperatur. Bundet radioaktivitet blir bestemt med en scintillasjonsteller (Micro Beta Trilux, Wallac).

20 Bindingen av [^3H]-PGD₂ til CHO-K1-hCRTH2-cellemembraner blir bestemt i fravær (total binding, Bo) og nærvær (uspesifikk binding, NSB) av umerket PGD₂ (1 µM, Cayman Chemical, kat. nr. 12010) eller en referanse CRTH2-antagonist (10 µM CAY10471, Cayman Chemical, kat. nr. 10006735).

25 Bestemmelse av affiniteten til en testforbindelse blir beregnet ved subtraksjon av den uspesifikke bindingen (NSB) fra den totale bindingen (Bo) eller binding i nærvær av testforbindelsen (B) ved en gitt konsentrasjon av forbindelsen. NSB-verdien blir satt til 100 % inhibisjon. Bo-NSB-verdien blir satt til 0 % inhibisjon.

30 % inhibisjonsverdier ble oppnådd ved en definert konsentrasjon av forbindelsen, f.eks. ved 1 µM, % inhibisjon av testforbindelsen ble beregnet av formel $100 - ((B - NSB) * 100 / (Bo - NSB))$. % inhibisjonsverdier over 100 % er definert av analyseforskjeller.

35 Dissosiasjonskonstanten K_i ble beregnet ved iterativ tilpasning av eksperimentelle data oppnådd ved flere konsentrasjoner av forbindelsen over et doseområde fra 0,1 til 30000 nM ved anvendelse av "law of mass action" basert program "easy sys" (Schittkowski, Num Math 68, 129-142 (1994)).

CRTH2 KAMFUNKSJONELL ANALYSEPROTOKOLL

Analysen blir utført i CHO-K1-hCFT2-celler. Intracellulær cAMP blir dannet ved stimulering av cellene med 10 μ M forskolin, en adenylat syklaseaktivator. PGD2 blir
 5 tilsatt for å aktivere CRTH2-reseptoren som resulterer i attenuering av forskolinindusert cAMP-dannelse. Testforbindelser blir testet for deres evne til å hemme PGD2-mediert attenuering av forskolinindusert cAMP-dannelse i CHO-K1-hCFT2-celler. CHO-K1-hCFT2-cellene blir dyrket i rotteflasker i CHO SFMII-medium supplementert med 400 μ g/ml G418. Cellene blir høstet ved sentrifugering ved 300 g i
 10 10 min. ved romtemperatur. Cellepelletten blir vasket og suspendert i PBS. Cellene blir justert til en sluttkonsentrasjon på 4×10^6 celler/ml.

Testforbindelser blir fortynnet i dimetylsulfoksid, og testet ved flere konsentrasjoner av forbindelsen over et doseområde fra 0,1 til 3000 nM.

15 cAMP-nivåene blir bestemt ved en AlphaScreen cAMP-analyse (Perkin Elmer kat. nr. 6760625M) i 384 brønnoptiplater (Perkin Elmer, kat. nr. 6007290) med et totalt analysevolum på 50 μ l. 10 μ l av cellene (40000 celler pr. brønn) blir inkubert i 30 min. ved 37°C med 10 μ l av en stimuleringsblanding inneholdende en sluttkonsentrasjon på
 20 10 μ M forskolin, 30 nM PGD2, 0,5 mM IBMX, 5 mM HEPES, 1xHBSS-buffer, 0,1 % BSA, justert til pH 7,4, og testforbindelsen ved forskjellige konsentrasjoner. Deretter blir 30 μ l av en lysing og deteksjonsblanding tilsatt inneholdende SA-donorkuler, biotinyleret cAMP, anti-cAMP-akseptorkuler, 0,3 % Tween-20, 5 mM HEPES, 0,1 % BSA, justert til pH 7,4. Etter 2 t inkubasjonstid blir AlphaScreen-signalet avlest på et
 25 AlphaQuest-HTS-instrument. IC₅₀-verdiene blir beregnet ved anvendelse av Prism-programvare.

ANDRE CRTH2-FUNKSJONELLE ANALYSEPROTOKOLLER

Evnen som testforbindelsene har til å antagonisere de funksjonelle effektene av PGD2
 30 ved CRTH2-reseptoren kan også bli demonstrert ved metodologi som er kjent innenfor fagområdet, så som ved en helcellebindingsanalyse, en GTP γ S-analyse, en BRET-analyse, en inositolfosfatakkumuleringsanalyse, en CRTH2-celleoverflateekspressjonsanalyse, en Ca²⁺ influksanalyse, en ERK fosforyleringsanalyse, en cellemigreringsanalyse, en eosinofil form forandringsanalyse,
 35 en Th2-celledegranuleringsanalyse, eller en basofil aktiveringsanalyse som beskrevet av 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:

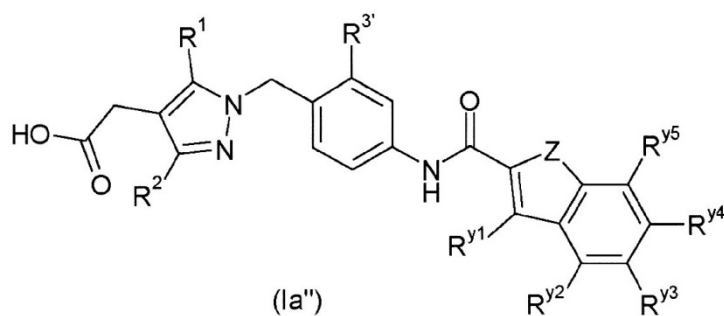
4347-50; Sandham Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, 19: 4794-8; Crosignani et al., J Med Chem, 2008, 51: 2227-43; Royer et al., Eur J Clin Invest, 2008, 38: 663-71; Boehme et al., Int Immunol, 2009, 21: 621-32; Sugimoto et al., Pharmacol. Exp. Ther., 2003, 305: 347-52; Monneret et al., J Pharmacol Exp Ther, 2005, 312: 627-34; 5 Xue et al., J. Immunol., 2005, 175: 6531-6.

Cellelinjer for uttrykking av CRTH2-reseptoren inkluderer de som naturlig uttrykker CRTH2-reseptoren, så som AML 14.3D10 og NCI-H292-celler (Sawyer et al., Br. J. Pharmacol. 2002, 137: 1163-72; Chiba et al., Int. Arch. Allergy. Immunol., 2007, 143 10 Suppl 1: 23-7), de som blir indusert til å uttrykke CRTH2-reseptoren ved tilsetning av kjemikalier, så som HL-60 eller AML 14.3D10-celler behandlet med f.eks. smørsyre (Sawyer et al., Br. J. Pharmacol., 2002, 137: 1163-72) eller en cellelinje omkonstruert til å uttrykke en rekombinant CRTH2-reseptor, så som L1.2-, CHO-, HEK-293-, K562- eller CEM-celler (Liu et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, 19: 6840-4; Sugimoto et 15 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).

Til slutt, blod eller vevsceller, for eksempel humane perifere blodeosinofiler, isolert ved anvendelse av metoder som beskrevet av Hansel et al., J. Immunol. Methods., 1991, 20 145, 105-110, eller humane Th2-celler isolert og behandlet som beskrevet av Xue et al., J. Immunol., 2005, 175: 6531-6, eller humane basofiler isolert og karakterisert som beskrevet av Monneret et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2005, 312: 627-34 kan bli anvendt i slike analyser.

25 Spesielt, forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse har aktivitet for binding til CRTH2-reseptoren i overnevnte analyse og hemme aktiveringen av CRTH2 av CRTH2-ligander. Som anvendt heri, skal "aktivitet" bety en forbindelse som demonstrerer en inhibisjon på 50 % ved 1 μ M eller høyere ved inhibisjon, eller en K_i -verdi < 1 μ M, når målt i overnevnte analyser. Et slikt resultat indikerer den intrinsiske aktiviteten til 30 forbindelsene som inhibitor for CRTH2-reseptoraktivitet. Antagonistiske aktiviteter til valgte forbindelser er vist i tabellene 1 og 2 nedenfor.

Tabell 1: Forbindelser med formel 1a''



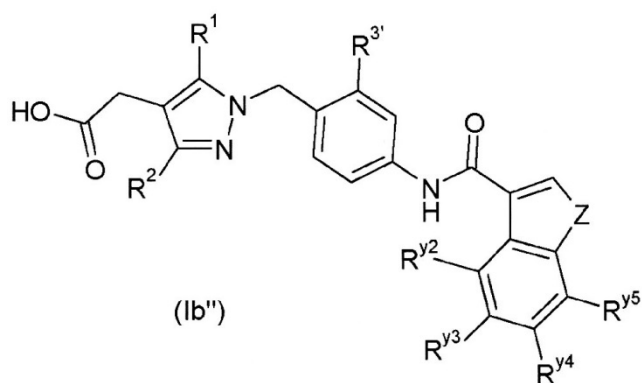
Forb.	R ³	R ¹ =R ²	Z	R ^{y1} ; R ^{y2} ; R ^{y3} ; R ^{y4} ; R ^{y5}	MS [M+H] ⁺	Reten- sjonstid	Ki [nM]
1	F	CH ₃	NH	H; H; H; H; H	421	1,04 min. metode G	0,8
2	Cl	CH ₃	NH	H; H; H; H; H	437	1,36 min. metode B	0,5
3	F	CH ₃	NCH ₂ - C ₆ H ₅	H; H; H; H; H	511	0,98 min. metode D	0,2
4	H	CH ₃	O	CH ₃ ; H; F; H; H	436	0,85 min. metode D	0,8
5	Cl	CH ₃	O	H; H; H; H; H	438	0,86 min. metode D	0,8
6	H	CH ₃	O	H; H; OCH ₃ ; H; H	434	0,77 min. metode D	0,6
7	H	CH ₃	O	CH ₃ ; H; H H; F	436	0,86 min. metode D	1,3
8	H	CH ₃	O	H; H; Cl; H; H	438	0,84 min. metode D	0,3
9	H	CH ₃	O	H; H; H; H; OCH ₃	434	0,78 min. metode D	1,2
10	H	CH ₃	NH	H; H; H; H; H	403	1,24 min. metode D	0,2
11	H	CH ₃	NH	H; H; H; F; H	421	0,76 min. metode D	0,2
12	H	CH ₃	NH	H; H; F; H; H	421	0,76 min. metode D	0,2
13	H	CH ₃	NCH ₃	CH ₃ ; H; H; H; H	431	0,81 min. metode D	63,9
14	H	CH ₃	NH	CH ₃ ; H; OCH ₃ ;	447	0,79 min.	0,1

				H; H		metode D	
15	H	CH ₃	S	H; H; H; H; H	420	1,32 min. metode B	0,3
16	H	CH ₃	NCH ₃	H; H; H; H; H	417	1,29 min. metode K	0,8
17	H	CH ₃	NC ₂ H ₅	H; H; H; H; H	431	1,35 min. metode K	0,4
18	H	CH ₃	NCH ₂ - C ₆ H ₅	H; H; H; H; H	493	0,88 min. metode D	< 0,1
19	H	C ₂ H ₅	O	H; H; Cl; H; H	466	1,43 min. metode K	0,2
20	H	C ₂ H ₅	NH	H; H; H; H; H	431	1,30 min. metode K	0,3
21	H	C ₂ H ₅	NCH ₃	H; H; H; H; H	445	0,84 min. metode D	0,3
22	H	C ₂ H ₅	NC ₂ H ₅	H; H; H; H; H	459	0,87 min. metode D	0,2
23	H	C ₂ H ₅	NH	H; H; H; H; H	449	0,80 min. metode D	0,3
24	H	C ₂ H ₅	NCH ₃	CH ₃ ; H; H; H; H	459	0,84 min. metode D	9,9
25	H	C ₂ H ₅	NH	H; H; H; F; H	449	1,34 min. metode K	0,2
26	H	CH ₃	O	H; H; H; H; H	404	1,28 min. metode B	0,8
27	F	CH ₃	O	CH ₃ ; H; F; H; H	454	0,90 min. metode D	0,6
28	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ - CH ₃	H; H; H; F; H	463	0,85 min. metode E	0,1
29	H	CH ₃	NC ₂ H ₅	H; H; H; F; H	449	0,84 min. metode E	0,1
30	F	CH ₃	NCH ₃	H; H; H; H; H	435	0,85 min. metode C	1,0
31	F	CH ₃	NC ₂ H ₅	H; H; H; H; H	449	0,85 min. metode C	0,2
32	F	CH ₃	NC ₂ H ₅	H; H; F; H; H	467	0,89 min. metode D	0,2

33	H	CH ₃	O	CH ₃ ; H; H; H; Cl	452	1,39 min. metode J	2,2
34	H	CH ₃	O	CH ₂ CH ₃ ; H; H; H; F	450	1,38 min. metode L	0,3
35	H	CH ₃	O	CH ₂ CH ₃ ; H; F; H; F	468	1,43 min. metode L	0,3
36	H	CH ₃	O	H; H; F; Cl; H	438	1,32 min. metode M	0,2
37	F	CH ₃	O	CH ₃ ; H; H; H; Cl	470	1,46 min. metode J	2,2
38	F	CH ₃	O	CH ₂ CH ₃ ; H;H; H; F	468	0,88 min. metode E	0,6
39	F	CH ₃	O	H; H; H; Cl; H	456	1,40 min. metode M	0,4
40	F	CH ₃	NC ₂ H ₅	H; F; H; H; H	467	0,87 min. metode E	0,4
41	F	CH ₃	NC ₂ H ₅	H; H; H; F; H	467	0,87 min. metode E	0,1
42	F	CH ₃	N(CH ₂) ₂ - CH ₃	H; H; H; F; H	481	0,89 min. metode E	0,1
43	F	CH ₃	O	CH ₂ OCH ₃ ; H; H; H; H	466	0,86 min. metode D	2,3
44	F	CH ₃	O	CH ₃ ; H; Cl; H; H	470	0,95 min. metode D	0,3
45	F	CH ₃	O	CH ₃ ; H; Br; H; H	514	0,96 min. metode D	0,3
46	F	CH ₃	S	CH ₃ ; H; F; H; H	470	0,88 min. metode D	4,5
47	F	CH ₃	O	CH ₂ CH ₃ ; H;F; H; H	468	0,94 min. metode D	0,9
48	H	CH ₃	O	CH ₂ CH ₃ ; H;F; H; H	450	0,85 min. metode E	1,2
49	F	CH ₃	O	CH ₃ ;H;OCH ₃ ; H; H	466	1,30 min. metode F	0,1
50	F	CH ₃	O	CH ₃ ; H; H; H; F	454	1,32 min. metode F	0,4
51	F	CH ₃	NCH ₃	H; H; F;	453	1,28 min.	0,4

				H; H		metode F	
52	F	CH ₃	O	(CH ₂) ₂ CH ₃ ;H;F ; H; H	482	0,87 min. metode D	0,7
53	F	CH ₃	N(CH ₂) ₃ - CH ₃	H; H; H; H; H	477	1,41 min. metode O	0,2
54	F	CH ₃	N(CH ₂) ₂ - CH ₃	H; H; F; H; H	481	0,92 min. metode D	0,2
55	F	CH ₃	N(CH ₂) ₃ - CH ₃	H; H; F; H; H	495	0,91 min. metode E	0,1
56	F	CH ₃	N(CH ₂) ₂ - CH ₃	H; H; H; H; H	463	0,87 min. metode E	0,2

Tabell : Forbindelser med formel Ib''



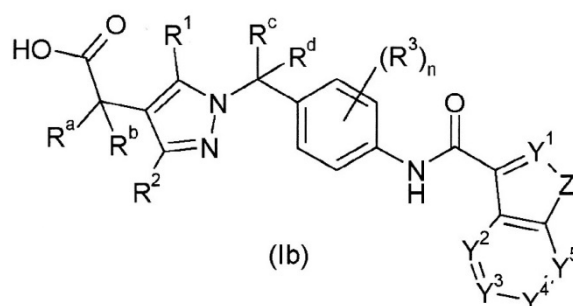
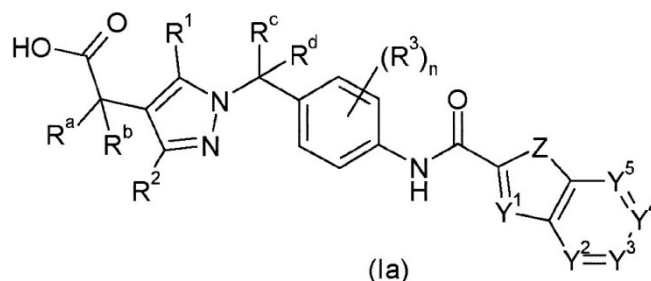
5

Forb.	R ¹ , R ²	R ³	Z	R ^{y1} ; R ^{y2} ; R ^{y3} ; R ^{y4} ; R ^{y5}	MS [M+H] ⁺	Reten- sjonstid	Ki [nM]
57	CH ₃	H	O	H; H; H; H; H	404	1,29 min. metode B	8,8
58	CH ₃	H	NH	H; H; H; H; H	403	1,14 min. metode B	37,2
59	CH ₃	H	s	H; H; H; H; H	420	1,32 min. metode B	3,8

PATENTKRAV

1. Pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) og farmasøytisk akseptable salter deriv,

5



hvor

10 R^a og R^b er uavhengig valgt hydrogen, hydroksy, halogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -haloalkoksy og C_3 - C_8 -sykloalkyl, eller R^a og R^b sammen med karbonatomet som de er bundet til, kan danne en karbonylgruppe, eller R^a og R^b sammen med karbonatomet som de er bundet til, danner en 3- til 8-leddet ring, hvor
 15 ringmedlemmer, og hvor ringmedlemmene til nevnte ring kan eventuelt være uavhengig substituert med C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -haloalkoksy og C_3 - C_8 -sykloalkyl:

R^c og R^d er uavhengig valgt fra hydrogen, hydroksy, halogen C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -haloalkoksy og C_3 - C_8 -sykloalkyl, eller R^c og R^d sammen med karbonatomet som de er bundet til kan danne en karbonylgruppe, eller R^c og R^d sammen med karbonatomet de er bundet til, danner en 3- til 8-leddet ring, hvor
 20 nevnte ring kan inneholde én eller to heteroatomer valgt fra O, N og S som ringmedlemmer, og hvor ringmedlemmene til nevnte ring kan eventuelt bli uavhengig substituert med hydroksy, halogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -haloalkoksy og C_3 - C_8 -sykloalkyl;

25

Y¹, Y², Y³, Y⁴ og Y⁵ blir uavhengig valgt fra N og CR^Y, hvor hver R^Y er uavhengig valgt fra H, hydroksy, halogen, cyano, nitro, SF₅, C(O)NR^fR^g, C₁-C₆-alkyl, hydroksy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy-C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-sykloalkyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-alkoksy-C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-haloalkoksy, C₃-C₈-sykloalkoksy, C₁-C₆-alkylamino, di-C₁-C₆-alkylamino, C₁-C₆-alkylsulfonyl, fenyl, fenoksy, 5- eller 6-leddet heterosyklyl, og 5- eller 6-leddet heterosyklyloksy, hvor R^f og R^g er uavhengig av hverandre valgt fra H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₃-C₈-sykloalkyl, C₃-C₈-sykloalkenyl, og 5- eller 6-leddet heterosyklyl eller R^f og R^g sammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner et syklisk amin, som kan omfatte et ytterligere heteroatom valgt fra O, N og S som et ringmedlem;

Z er valgt fra O, S og NR^z, hvor R^z er H, C₁-C₆-alkyl eller benzyl;

R¹ og R² er uavhengig av hverandre valgt fra H, halogen, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-alkyltio, -NR^fR^g, C₃-C₈-sykloalkyl, C₃-C₃-sykloalkyl-C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-sykloalkyl-C₂-C₆-alkenyl, C₃-C₈-sykloalkenyl, C₃-C₈-sykloalkenyl-C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-sykloalkenyl-C₂-C₆-alkenyl, fenyl, fenyl-C₁-C₆-alkyl, fenyl-C₂-C₆-alkenyl, naftyl, naftyl-C₁-C₆-alkyl, naftyl-C₂-C₆-alkenyl, heterosyklyl, heterosyklyl-C₁-C₆-alkyl, og heterosyklyl-C₂-C₆-alkenyl, hvor

C₁-C₆-alkyl-, C₂-C₆-alkenyl- og C₂-C₆-alkynylgruppene i overnevnte rester R¹ og R² er usubstituerte, eller bærer minst én substituent valgt fra hydroksy, halogen, cyano, nitro, C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-haloalkoksy, C₁-C₆-alkylamino, di-C₁-C₆-alkylamino og C₁-C₆-alkylsulfonyl og/eller

hvor to rester bundet til samme karbonatom til nevnte C₁-C₆-alkyl-, C₂-C₆-alkenyl- og C₂-C₆-alkynylgrupper i overnevnte rester R¹ og R² sammen med nevnte karbonatom kan danne en karbonylgruppe, og hvor

C₃-C₈-sykloalkyl-, sykloalkenyl-, fenyl-, naftyl- og heterosyklylgruppene i overnevnte rester R¹ og R² er usubstituerte, eller bærer minst én substituent valgt fra hydroksy, halogen, cyano, nitro, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-sykloalkyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-haloalkoksy, C₁-C₆-alkylamino, di-C₁-C₆-alkylamino, C₁-C₆-alkylsulfonyl, fenyl og 5- eller 6-leddet heteroaryl og/eller

hvor to rester bundet til samme karbonatom av nevnte C₃-C₈-sykloalkyl-, C₃-C₈-sykloalkenyl- og heterosyklylgrupper til restene R¹ og R² sammen med nevnte karbonatom kan danne en karbonylgruppe, og hvor

- 5 R^f og R^g er uavhengig av hverandre valgt fra H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₃-C₈-sykloalkyl, C₃-C₈-sykloalkenyl og heterosyklyl, eller

R^f og R^g sammen med nitrogenatomet hvor de er bundet til danner et syklisk amin, som kan omfatte et ytterligere heteroatom valgt fra O, N og S som et ringmedlem;

10

n er et tall valgt fra 0, 1, 2 eller 3; og

R³ tilstede er valgt uavhengig av hverandre fra halogen, C₁-C₆-alkoksy og C₁-C₆-haloalkoksy.

15

2. Pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge krav 1, hvor R^a og R^b begge er hydrogen.

20

3. Pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor R^c og R^d begge er hydrogen.

4. Pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor Y¹ er CR^{y1} eller N, hvor R^{y1} har én av betydningene som definert for R^y i krav 1.

25

5. Pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge krav 4, hvor Y¹ er CR^{y1}.

6. Pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge krav 5, hvor R^{y1} er valgt fra H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy-C₁-C₆-C₁-C₆-alkyl og C₁-C₆-haloalkyl.

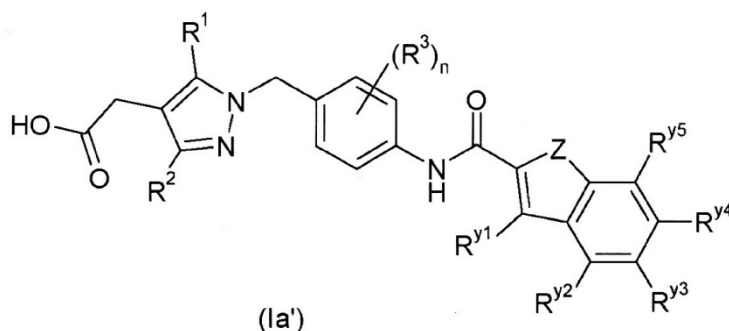
30

7. Pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvor Y² er CR^{y2}, Y³ er CR^{y3}, Y⁴ er CR^{y4} og Y⁵ er CR^{y5}, hvor R^{y2}, R^{y3}, R^{y4} og R^{y5} uavhengig av hverandre har én av betydningene som definert for R^y i krav 1.

35

8. Pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge krav 7, hvor R^{y2} , R^{y3} , R^{y4} og R^{y5} er uavhengig valgt fra H, halogen, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkoksy- C_1 - C_6 -alkoksy og C_1 - C_6 -haloalkoksy.
- 5 9. Pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor Z er O.
10. Pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor Z er S.
- 10 11. Pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor Z er NR^z .
- 15 12. Pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor R^1 og R^2 er uavhengig av hverandre valgt fra H, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_8 -sykloalkyl, fenyl og naftyl.
- 20 13. Pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge krav 12, hvor R^1 og R^2 uavhengig av hverandre er valgt fra H, C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_8 -sykloalkyl og fenyl.
- 20 14. Pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge krav 13, hvor R^1 og R^2 er valgt fra C_1 - C_4 -alkyl.
- 25 15. Pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor n er 0 eller 1.
- 25 16. Pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor R^3 hvis tilstede er uavhengig valgt fra halogen.
- 30 17. Pyrazolforbindelser med formel (1a) ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor pyrazolforbindelsene er valgt fra forbindelser med formel (1a'),

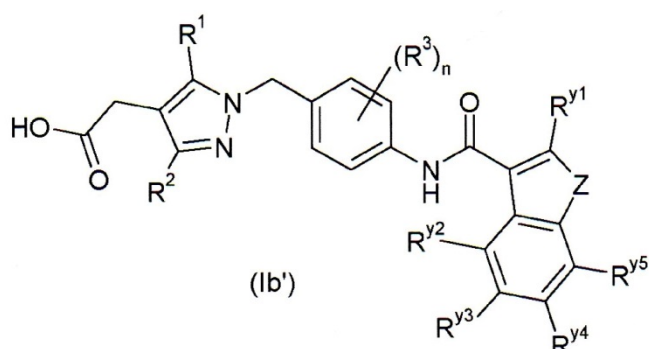
63



hvor Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^{Y1} , R^{Y2} , R^{Y3} , R^{Y4} og R^{Y5} har én av betydningene angitt i hvilke som helst av de foregående kravene og n er 0 eller 1.

5

18. Pyrazolforbindelser med formel (1b) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, hvor pyrazolforbindelsene er valgt fra forbindelser med generell formel (1b'),



10

hvor Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^{Y1} , R^{Y2} , R^{Y3} , R^{Y4} og R^{Y5} har én av betydningene angitt i hvilke som helst av de foregående kravene og n er 0 eller 1.

19. Pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene for anvendelse som medikamenter.

15

20. Pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18, for anvendelse for behandlingen av sykdommer relatert til CRTH2-aktivitet.

20

21. Pyrazolforbindelser med formel (1a) eller (1b) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18 for anvendelse for forebygging og/eller behandling av inflammatoriske, infeksjøs og immunoregulatoriske forstyrrelser, respiratoriske eller gastrointestinale sykdommer eller plager, inflammatoriske sykdommer i ledd, og allergiske sykdommer i nasofarynx, øyne og hud.

25

22. Farmasøytiske formuleringer, inneholdende én eller flere av pyrazolforbindelsen med formel (1a) og/eller (1b) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18.
- 5 23. Farmasøytiske formuleringer, inneholdende én eller flere pyrazolforbindelser med formel (1a) og/eller (1b) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18 i kombinasjon med én eller flere aktive substanser valgt fra blant betamimetics, anticholinergiske midler kortikosteroider, PDE4-inhibitorer, LTD4-antagonister, EGFR-inhibitorer, CCR3-antagonister, CCR5-antagonister, CCR9-antagonister, 5-LO-inhibitorer, histaminreseptorantagonister, SYK-inhibitorer og sulfonamider.
- 10