

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D211/32



[12] 发明专利说明书

C07D401/06 C07D405/06

C07D417/06 A61K 31/4545

A61P 37/08 A61P 29/00

[21] ZL 专利号 01812611.1

[45] 授权公告日 2005 年 1 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1184204C

[22] 申请日 2001.7.10 [21] 申请号 01812611.1

[30] 优先权

[32] 2000. 7.12 [33] GB [31] 0017174.4

[32] 2000. 9.22 [33] GB [31] 0023326.2

[86] 国际申请 PCT/EP2001/007941 2001.7.10

[87] 国际公布 WO2002/004420 英 2002.1.17

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.10

[71] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 T·J·豪 G·巴莱

D·M·勒格兰德 T·施托尔茨

审查员 周胡斌

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

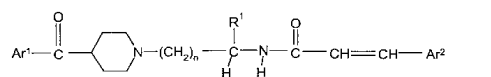
权利要求书 6 页 说明书 32 页

[54] 发明名称 用作 CCR-3 抑制剂的哌啶化合物

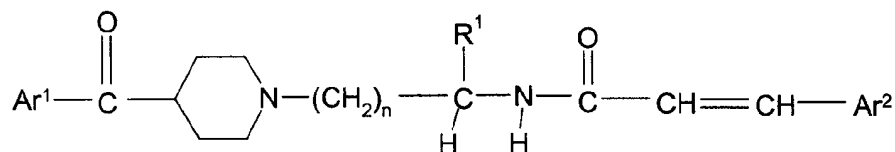
[57] 摘要

游离或盐形式的通式 I 的化合物：其中 Ar¹是被一个或多个卤原子取代的苯基；Ar²是未取代或被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、硝基、C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-卤代烷基、C₁-C₈-烷氧基或 C₁-C₈-烷氧基羰基的取代基取代的苯基或萘基；R¹是氢或未取代或被羟基、C₁-C₈-烷氧基、酰氧基、N(R²)R³、卤素、羧基、C₁-C₈-烷氧基羰基、-CON(R⁴)R⁵或被单价环状有机基团取代的 C₁-C₈-烷基；R²和 R³彼此独立地为氢或 C₁-C₈-烷基，或 R²是氢且 R³是酰基或-SO₂R⁶；或 R²和 R³与它们所连接的氮原子一起表示 5-或 6-元杂环基；R⁴和 R⁵彼此独立地为氢或 C₁-C₈-烷基，或 R⁴和 R⁵与它们所连接的氮原子一起表示 5-或 6-元杂环基；R⁶是 C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-卤代烷基或未取代或被 C₁-C₈-烷基取代的苯基；且 n 为 1、2、

3 或 4，条件是当 Ar¹是对-氯苯基且 R¹是氢时，Ar²不是苯基或对-硝基苯基。这些化合物可用作药物。



1. 游离或盐形式的通式 I 的化合物:



5 其中

Ar^1 是被一个或多个卤原子取代的苯基;

Ar^2 是未取代或被一个或多个取代基取代的苯基或萘基, 所述的取代基选自卤素、氰基、羟基、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷氧基或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷氧基羰基;

10 R^1 是氢或未取代或被羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷氧基、酰氧基、 $\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^3$ 、卤素、羧基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷氧基羰基、 $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 或 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ 碳环基团或具有一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-7 元杂环基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基;

R^2 和 R^3 彼此独立地为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基, 或 R^2 是氢且 R^3 是酰基或 $-\text{SO}_2\text{R}^6$, 或 R^2 和 R^3 与它们所连接的氮原子一起表示 5-或 6-元杂环基;

15 R^4 和 R^5 彼此独立地为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基, 或 R^4 和 R^5 与它们所连接的氮原子一起表示 5-或 6-元杂环基;

R^6 是 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -卤代烷基或未取代或被 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基取代的苯基; 且

n 为 1、2、3 或 4,

20 条件是当 Ar^1 是对-氯苯基且 R^1 是氢时, Ar^2 不是苯基或对-硝基苯基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 Ar^2 是: 单取代的苯基, 其中所述的取代基是卤素、氰基、硝基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基; 或二取代的苯基, 其中所述的取代基选自卤素、氰基、羟基、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -卤代烷基; 或三取代的苯基, 其中所述的取代基选自卤素、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基羰基; 或五取代的苯基, 其中所述的取代基是卤素。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是未取代或被羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷氧基、

酰氧基、卤素、羧基、 C_1 - C_8 -烷氧基羰基、 $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 或单价环状有机基团取代的 C_1 - C_4 -烷基。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar^1 是在所示羰基的对位被氟或氯取代且任选地进一步在所示羰基的邻位被卤素取代的苯基;

Ar^2 是: 被选自卤素、氰基、硝基和 C_1 - C_4 -烷氧基的取代基单取代的苯基; 被两个可以相同或不同的选自卤素、氰基、羟基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -卤代烷基和硝基的取代基取代的苯基; 或被三个可以相同或不同的选自卤素、羟基、 C_1 - C_4 -烷氧基和 C_1 - C_4 -烷氧基羰基的取代基取代的苯基;

R^1 是氢、 C_1 - C_4 -烷基或被羟基、 C_3 - C_8 -环烷基、苯基、 C_1 - C_4 -烷基磺酰基氨基取代的苯基或含有一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元芳香族杂环基团取代的 C_1 - C_4 -烷基; 且

n 是 1 或 2。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中:

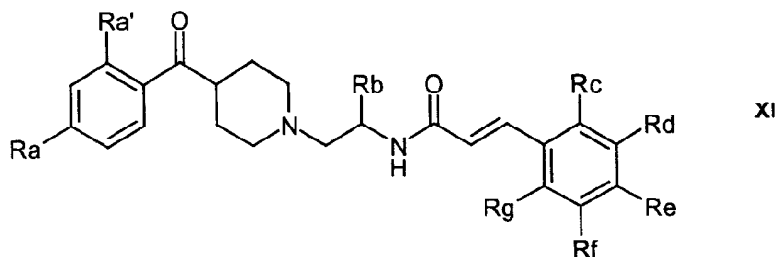
Ar^1 是在所示羰基的对位被氟或氯取代的苯基;

Ar^2 是在所示 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基团的邻位被 C_1 - C_4 -烷氧基取代且在该 C_1 - C_4 -烷氧基的对位被氰基、卤素或 C_1 - C_4 -烷氧基取代的苯基;

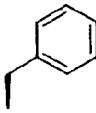
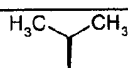
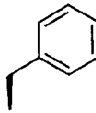
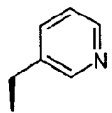
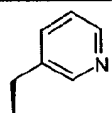
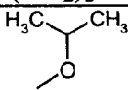
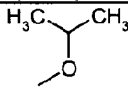
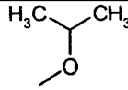
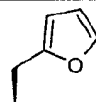
R^1 是被羟基、苯基、 C_1 - C_4 -烷基磺酰基氨基取代的苯基或含有一个或两个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元芳香族杂环基团取代的 C_1 - C_4 -烷基; 且

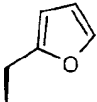
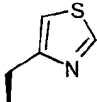
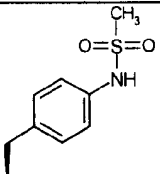
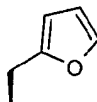
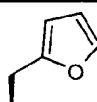
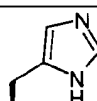
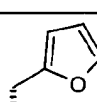
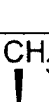
n 是 1。

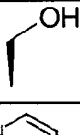
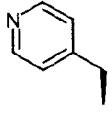
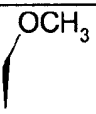
6. 权利要求 1 的化合物, 为游离或盐形式的下列通式的化合物:



其中 Ra' 是氢且 Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf 和 Rg 如下表所定义:

Ra	Rb	Rc	Rd	Re	Rf	Rg
F	H	H	CN	H	H	H
F		H	CN	H	H	H
F		H	CN	H	H	H
F		OCH ₂ CH ₃	H	H	Br	H
F	H	H	CN	OCH ₃	H	H
F	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H
F	H	OCH ₃	H	H	Br	H
F		H	CN	H	H	H
F		OCH ₃	H	H	Br	H
F	H	OH	H	H	Cl	H
F	H	OCH ₃	H	H	F	H
Cl	H	OCH ₃	H	H	Br	H
F	H	OCH ₃	H	H	CN	H
F	H	OCH ₃	H	H	Cl	H
F	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	Cl	H
F	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	Cl	H
F	H		H	H	Cl	H
F	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	Br	H
F	H		H	H	Br	H
F	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	H
F	H		H	H	CH ₃	H
F		H	H	H	CN	H

F		OCH ₃	H	H	OCH ₃	H
F		OCH ₃	H	H	Br	H
F		H	H	H	CN	H
F		OCH ₃	H	H	OCH ₃	H
F		OCH ₃	H	H	CN	H
F		OCH ₃	H	H	Br	H
F		OCH ₃	H	H	CN	H
F		OCH ₃	H	H	CN	H
F	H	H	H	CH ₃	H	H
F	H	F	F	F	F	F
F	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H
F	H	H	NO ₂	H	H	H
F	H	H	COOCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃
F		OCH ₃	H	H	CN	H
Cl		OCH ₃	H	H	CN	H
F		H	H	H	CN	H
Cl		OCH ₃	H	H	Cl	H
Cl	H	OCH ₃	H	H	CN	H

F		OCH ₃	H	H	Br	H
Cl		OCH ₃	H	H	Br	H
F		OCH ₃	H	H	CN	H
F		OCH ₃	H	H	CN	H

或当 Ra 和 Ra' 是氟时, Rb、Rd、Re 和 Rg 是氢, Rc 是甲氧基且 Rf 是溴。

7. 药物组合, 该组合包括上述权利要求 1-6 中任意一项的化合物, 其与消炎药、支气管扩张药或抗组胺药联合。

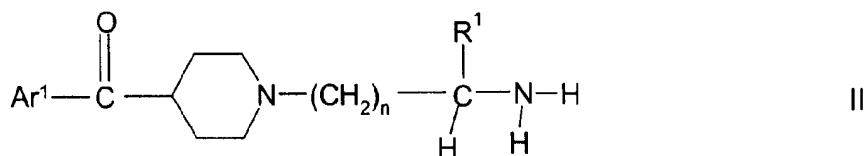
5 8. 药物组合物, 包含权利要求 1-6 中任意一项的化合物作为活性组分并任选地还包含药物上可接受的稀释剂或载体。

9. 权利要求 1-6 中任意一项的化合物在制备用于治疗由 CCR-3 介导的疾病的药物中的用途。

10 10. 权利要求 1-6 中任意一项的化合物在制备用于治疗炎症或过敏性疾病的药物中的用途。

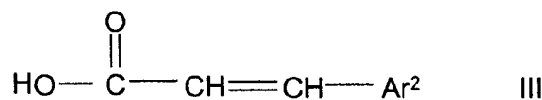
11. 权利要求 1 中定义的通式 I 化合物的制备方法, 该方法包括下列步骤:

(i)(A)使通式 II 的化合物与通式 III 的化合物或其可形成酰胺的衍生物反应, 其中通式 II 的结构式如下:



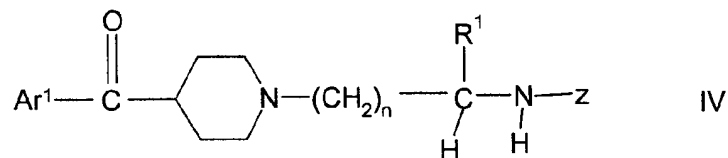
15

其中通式 III 的结构式如下:



其中 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 和 n 与权利要求 1 中定义相同；或

(B)使通式 III 的化合物或其可形成酰胺的衍生物与通式 IV 的化合物反应，其中通式 IV 的结构式如下：

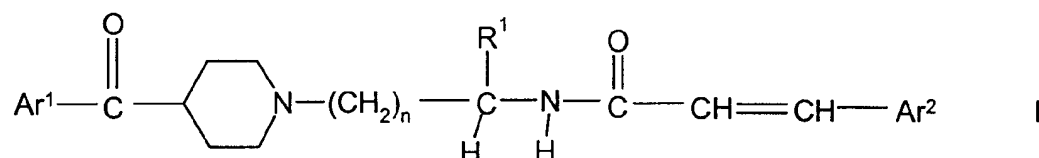


- 5 其中 Ar^1 、 R^1 和 n 与权利要求 1 中定义相同且 Z 表示与所示氮原子化学连接的固相基质；并使该基质与所得产物分离以使用氢代替 Z；和
(ii)回收游离或盐形式的产物。

用作 CCR-3 抑制剂的哌啶化合物

本发明涉及有机化合物、其制备方法及其作为药物的应用。

一方面，本发明提供了游离或盐形式的通式 I 的化合物：



其中

Ar^1 是被一个或多个卤原子取代的苯基；

Ar^2 是未取代或被一个或多个取代基取代的苯基或萘基，所述的取代基选自卤素、氰基、羟基、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷氧基或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷氧基羰基；

R^1 是氢或未取代或被羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷氧基、酰氧基、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^3$ 、卤素、羧基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷氧基羰基、 $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 或单价环状有机基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基；

R^2 和 R^3 彼此独立地为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基，或 R^2 是氢且 R^3 是酰基或 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ；或 R^2 和 R^3 与它们所连接的氮原子一起表示 5-或 6-元杂环基；

R^4 和 R^5 彼此独立地为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基，或 R^4 和 R^5 与它们所连接的氮原子一起表示 5-或 6-元杂环基；

R^6 是 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -卤代烷基或未取代或被 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基取代的苯基；且

n 为 1、2、3 或 4，

条件是当 Ar^1 是对氯苯基且 R^1 是氢时， Ar^2 不是苯基或对硝基苯基。

本说明书中所用的术语具有下列含义：

本文所用的“ $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基”指的是直链或支链的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基，它们例如可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、

直链或支链的戊基、直链或支链的己基、直链或支链的庚基或直链或支链的辛基。优选 C_1 - C_8 -烷基是 C_1 - C_4 -烷基。

本文所用的“ C_1 - C_8 -烷氧基”指的是直链或支链的 C_1 - C_8 -烷氧基，它们例如可以是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、直链或支链的戊氧基、直链或支链的己氧基、直链或支链的庚氧基或直链或支链的辛氧基。优选 C_1 - C_8 -烷氧基是 C_1 - C_4 -烷氧基。

本文所用的“ C_1 - C_8 -卤代烷基”指的是被一个或多个卤原子、优选一个、两个或三个卤原子取代的上文所定义的 C_1 - C_8 -烷基。

本文所用的“酰基”指的是：烷基羰基，例如 C_1 - C_8 -烷基羰基，其中 C_1 - C_8 -烷基可以是任选被一个或多个卤原子取代的上文所述的 C_1 - C_8 -烷基之一；环烷基羰基，例如 C_3 - C_8 -环烷基羰基，其中 C_3 - C_8 -环烷基例如可以是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基；在环中含有一个或两个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-或 6-元杂环基羰基，诸如咪唑基羰基或吡啶基羰基；芳基羰基，例如 C_6 - C_{10} -芳基羰基，诸如苯甲酰基；或芳烷基羰基，例如 C_6 - C_{10} -芳基- C_1 - C_4 -烷基羰基，诸如苄基羰基或苯基乙基羰基。优选酰基是 C_1 - C_4 -烷基羰基。

本文所用的“酰氧基”指的是：烷基羰基氧基，例如 C_1 - C_8 -烷基羰基氧基，其中 C_1 - C_8 -烷基可以是任选被一个或多个卤原子取代的上文所述的 C_1 - C_8 -烷基之一；环烷基羰基氧基，例如 C_3 - C_8 -环烷基羰基氧基，其中 C_3 - C_8 -环烷基例如可以是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基；在环中含有一个或两个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-或 6-元杂环基羰基氧基，诸如咪唑基羰基氧基或吡啶基羰基氧基；芳基羰基氧基，例如 C_6 - C_{10} -芳基羰基氧基，诸如苯甲酰氧基；或芳烷基羰基氧基，例如 C_6 - C_{10} -芳基- C_1 - C_4 -烷基羰基氧基，诸如苄基羰基氧基或苯基乙基羰基氧基。优选酰氧基是 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基。

本文所用的“卤素”可以是氟、氯、溴或碘；优选它是氟、氯或溴。

在 Ar^1 中，所述的苯基可以被一个、两个或三个、优选一个或两个卤

原子、优选选自氟和氯原子的卤原子取代。当存在一个卤素取代基时，它优选位于所示羰基的对位。当存在两个或三个卤素取代基时，优选一个位于所示羰基的对位且其它卤素取代基中的至少一个位于所示羰基的邻位。

作为取代的苯基时 Ar^2 可以例如被一个、两个、三个、四个或五个、优选被一个、两个或三个上述取代基所取代。 Ar^2 例如可以是单取代的苯基，其中所述的取代基（优选卤素、氰基、硝基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基）优选位于所示 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基团的邻位或间位。或者， Ar^2 例如可以是二取代的苯基，其中所述的取代基优选选自卤素、氰基、羟基、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -卤代烷基，尤其是两个卤素取代基（相同或不同的卤素）、两个 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、两个 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、两个 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -卤代烷基、一个卤素和一个氰基、一个卤素和一个 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、一个卤素和一个硝基、一个卤素和一个羟基、一个卤素和一个 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -卤代烷基、一个氰基和一个 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、一个羟基和一个 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基或一个羟基和一个 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基。或者， Ar^2 例如可以是三取代的苯基，其中所述的取代基优选选自卤素、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基羰基，尤其是三个卤素取代基（相同的或两个或三个不同的卤素）或两个 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基和一个卤素、羟基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基羰基。或者， Ar^2 例如可以是五取代的苯基，其中所述的取代基优选是卤素，尤其是氟。尤其优选的 Ar^2 基团是氰基苯基，特别是间氰基苯基和二取代的苯基，其中一个取代基是 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基，优选位于 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基团的邻位，而另一个取代基是 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、卤素、氰基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基，优选位于前述 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基的对位。

作为未取代或取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基时 R^1 优选是未取代或取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基，尤其是 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基或取代的甲基或乙基。当 R^1 被环状有机基团取代时，后者可以是碳环或杂环基团，例如 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ -碳环基团或含有一个或多个、优选一个、两个或三个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-至 7-元杂环基团。所述的 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ -碳环基团例如可以是含有 3-8 个碳原子的脂环族基团，优选 C_5 -或 C_6 -环烷基，诸如环戊基、甲基环戊基或环己基。或者，所述的 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ -碳环基团例如可以是 $\text{C}_6\text{-C}_{15}$ 芳族基团，诸如苯基，它可以是未取代的

或被 C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -烷氧基、卤素、氰基、 $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 或 C_1 - C_8 -烷基磺酰基氨基取代，其中 R^4 和 R^5 如上文所定义。所述的杂环基可以在环中含有一个氮、氧或硫原子或它可以在环中含有两个氮、或一个氧和一个或两个氮、或一个硫和一个或两个氮。所述的杂环基团优选是芳香族杂环基团，尤其是 5-或 6-元杂环基团，诸如呋喃基、咪唑基、噻唑基或吡啶基。在特别优选的化合物中， R^1 是被羟基、苯基或含有一个或两个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元芳香杂环族基团取代的 C_1 - C_4 -烷基。

优选的游离或盐形式的通式 I 化合物包括这样一些化合物，其中：

Ar^1 是在所示羰基对位上被氟或氯取代且任选地进一步在所示羰基邻位上被卤素取代的苯基；

Ar^2 是：被选自卤素、氰基、硝基和 C_1 - C_4 -烷氧基的取代基单取代的苯基；被两个可以相同或不同的选自卤素、氰基、羟基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -卤代烷基和硝基的取代基取代的苯基；或被三个可以相同或不同的选自卤素、羟基、 C_1 - C_4 -烷氧基和 C_1 - C_4 -烷氧基羰基的取代基取代的苯基；

R^1 是氢、 C_1 - C_4 -烷基或被羟基、 C_3 - C_8 -环烷基、苯基、 C_1 - C_4 -烷基磺酰基氨基取代的苯基或含有一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元芳香族杂环基团取代的 C_1 - C_4 -烷基；且

n 是 1 或 2。

其它优选的游离或盐形式的通式 I 化合物包括这样一些化合物，其中：

Ar^1 是在所示羰基对位上被氟或氯取代的苯基；

Ar^2 是在所示 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基团邻位上被 C_1 - C_4 -烷氧基取代且在该 C_1 - C_4 -烷氧基对位上被氰基、卤素或 C_1 - C_4 -烷氧基取代的苯基；

R^1 是被羟基、苯基、 C_1 - C_4 -烷基磺酰基氨基取代的苯基或含有一个或两个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元芳香族杂环基团取代的 C_1 - C_4 -烷基；且

n 是 1。

由通式 I 代表的化合物能够形成酸加成盐，特别是药物上可接受的酸加成盐。通式 I 化合物的药物上可接受的酸加成盐包括：无机酸的盐，所述的无机酸例如有：诸如氢氟酸、盐酸、氢溴酸或氢碘酸这样的氢卤酸、硝酸、硫酸、磷酸；和有机酸的盐，所述的有机酸例如有：脂族一元羧酸类，诸如甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸和丁酸；脂族羟基酸类，诸如乳酸、柠檬酸、酒石酸或苹果酸；二元羧酸类，诸如马来酸或琥珀酸；芳香族羧酸类，诸如苯甲酸、对氯苯甲酸、二苯基乙酸或三苯基乙酸；芳香族羟基酸类，诸如邻羟基苯甲酸、对羟基苯甲酸、1-羟基萘-2-甲酸或 3-羟基萘-2-甲酸；和磺酸类，诸如甲磺酸或苯磺酸。可以通过公知的成盐方法由通式 I 的化合物制备这些盐。

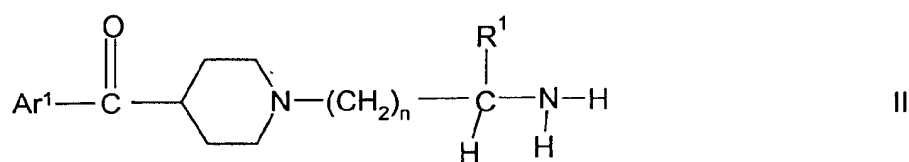
含有例如羧基这样的酸性基团的通式 I 化合物还能够与碱形成盐，所述的碱特别是诸如那些本领域中众所周知的药物上可接受的碱；这类合适的盐包括金属盐，特别是碱金属或碱土金属盐，诸如钠盐、钾盐、镁盐或钙盐，或与氨或药物上可接受的有机胺类或杂环碱，例如乙醇胺类、苄胺类或吡啶形成的盐。可以通过公知的成盐方法由通式 I 的化合物制备这些盐。

当 R^1 不是氢时，通式 I 中与 R^1 连接的碳原子是不对称的，在这种情况下，所述化合物以单个的旋光异构体形式或作为其混合物存在，例如作为外消旋混合物或非对映异构体混合物存在。本发明包括单个的旋光 R 和 S 异构体及其例如外消旋混合物或非对映异构体混合物这样的混合物。

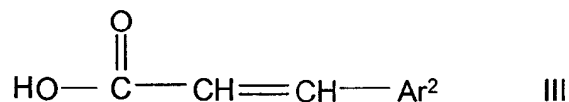
本发明具体的特别优选的化合物是如下文实施例中所述的那些化合物，特别是实施例 4、9、10、15、18、19、20、21、23、24、25、28、29、30、37、38、40、42、43、44 和 45 中的那些化合物。

本发明还提供了通式 I 化合物的制备方法，该方法包括下列步骤：

(i) (A)使通式 II 的化合物与通式 III 的化合物或其可形成酰胺的衍生物反应，其中通式 II 的结构式如下：

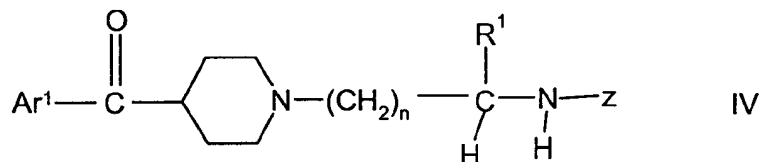


其中通式 III 的结构式如下:



其中 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 和 n 如上文所定义; 或

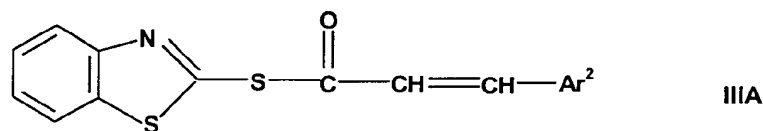
(B)使通式 III 的化合物或其可形成酰胺的衍生物与通式 IV 的化合物反应, 其中通式 IV 的结构式如下:



其中 Ar^1 、 R^1 和 n 如上文所定义且 Z 表示与所示氮原子化学连接的固相基质; 然后使该基质与所得产物分离以使用氢代替 Z ; 和
(ii)回收游离或盐形式的产物。

在方法变化形式(A)中, 通式 II 的化合物可以是游离或盐的形式。可以使用已知方法、例如通过使用已知的形成酰胺的方法使通式 II 的化合物与通式 III 的酸的酰卤、特别是酰氯反应来实施方法变化形式(A)。便利的是例如使用已知方法使游离或盐形式的通式 II 化合物与通式 III 的游离羧酸反应, 如在叔胺和诸如磷盐、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐或二异丙基碳二亚胺这样的肽偶联剂的存在下进行反应; 该反应可以在例如卤代烃(诸如二氯甲烷)这样的惰性有机溶剂中进行; 反应温度适宜在 $0-40^\circ\text{C}$ 、优选室温。

在方法变化形式(A)的另一种实施方法中, 使优选盐形式的通式 II 化合物与属于下列通式 IIIA 的硫酯的通式 III 的酸的可形成酰胺的衍生物反应:

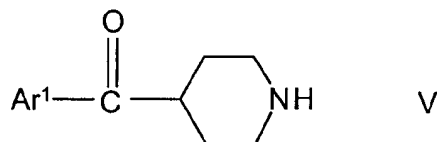


其中 Ar^2 如上文所定义。可以使用已知方法或与下文实施例中所述类似的方法来进行该反应。该反应可以在诸如 N-甲基吗啉这样的叔碱的存在下进行。该反应适宜在有机溶剂、优选诸如乙醇这样的醇中进行。反应温度例如可以在 $30 - 60^\circ\text{C}$ 、适宜的是在 $40 - 50^\circ\text{C}$ 。

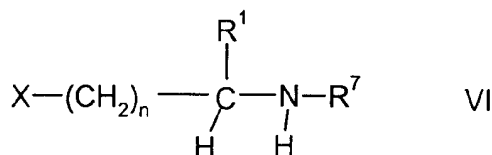
可以使用已知方法、例如通过使与基质结合的化合物在已知的肽偶联条件下、例如在叔胺和诸如上述的肽偶联剂的存在下与游离酸反应来实施方法变化形式(B)。该反应可以在诸如二甲基甲酰胺(DMF)这样的惰性有机溶剂中进行。适宜的反应温度为 $0 - 40^\circ\text{C}$ 、例如 $15 - 25^\circ\text{C}$ 。可以按照已知方式,例如当 N 原子与 Z 中苄基的 CH_2 连接时通过用三氟乙酸处理,使基质与产物分离。

通式 III 的化合物可以商购或可以通过已知方法制备。可以在三苯膦和诸如 N-甲基吗啉这样的叔碱的存在下使通式 III 的酸与 2,2'-二苯并噻唑基二硫化物反应,例如如实施例中所述而得到通式 IIIA 的化合物。

通式 II 的化合物的制备方法可以是:使通式 V 的化合物与通式 VI 的化合物反应,其中通式 V 的结构式如下:



其中通式 VI 的结构式如下:

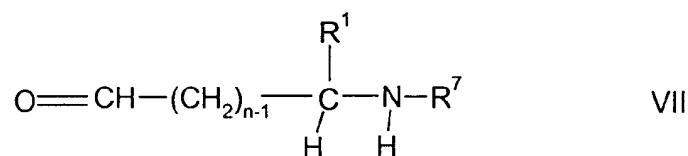


其中 Ar^1 、 R^1 和 n 如上文所定义,条件是当 R^1 含有诸如羟基这样的反应性官能团时,该反应性基团可以是被保护的形式,例如以叔丁氧基的形式保护的羟基, R^7 是氢或胺保护基,例如叔丁氧基羰基,而 X 是卤素;当 R^7 是保护基时,产物中的 R^7 用氢替代;当产物中的 R^1 含有被保护的官能

团时, 该保护基用氢替代。当 R^7 是氢时, 通式 V 化合物与通式 VI 化合物的盐之间的反应可以通过 US4559349 中所述的步骤来进行。当 R^7 是保护基时, 可以使用已知方法进行通式 V 与 VI 化合物之间的反应, 例如在诸如三乙胺或 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)这样的有机叔碱的存在下、适宜地在惰性有机溶剂, 例如极性溶剂如二甲基甲酰胺中进行, 反应温度适宜在 0-40°C、优选室温。用氢替代保护基 R^7 可以使用已知的方法来实现; 例如当 R^7 是叔丁氧基羰基时通过用诸如三氟乙酸这样的羧酸处理来实现。可以使用已知方法来替换 R^1 中的保护基, 例如当 R^1 含有以醚基团 (例如叔丁氧基) 的形式保护的羟基时, 在诸如乙酸这样的羧酸中用 HBr 处理; 当 R^7 是保护基时, 这种处理方法还将 R^7 替换为氢。通式 V 和 VI 的化合物是已知的或可以通过已知方法来制备。

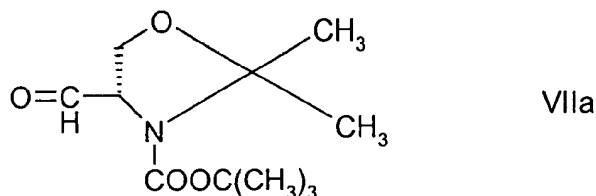
当本文中提及被保护的官能团或保护基时, 可以按照官能团的性质、例如按 *Protective Groups in Organic Synthesis* (T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, 第 2 版, 1991) 中所述选择保护基, 该参考文献中还描述了适合于用氢替代所述保护基的方法。

还可以按如下方法制备通式 II 的化合物: 例如使用已知的还原胺化方法、适宜地在惰性有机溶剂如四氢呋喃(THF)这样的醚中, 使通式 V 的化合物与下列通式 VII 的化合物和还原剂如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠反应:



其中 R^1 、 R^7 和 n 如上文所定义, 反应温度适宜在 0-40°C; 并且当 R^7 是保护基时, 将其用氢替代。通式 VII 的化合物是已知的或可以通过已知方法来制备。

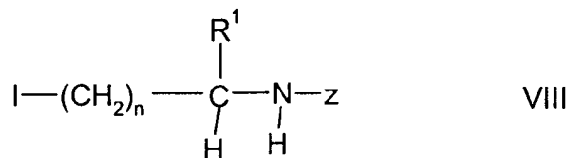
还可以按如下方式制备其中 R^1 是羟甲基的通式 II 的化合物: 例如在上述关于通式 V 与通式 VII 化合物反应所述的条件下使通式 V 的化合物与下列通式 VIIa 的(R)-4-甲酰基-2,2-二甲基-咪唑烷-3-甲酸叔丁酯



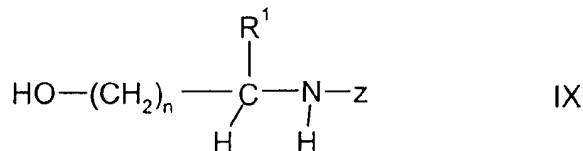
和还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠反应；并使产物与适宜的试剂反应以便裂解噁唑烷环并用氢替代氮结合的酯基，例如如下文实施例中所述在乙醇或二噁烷中与氯化氢进行反应，在这种情况下，通式 II 的化合物以盐酸盐的形式获得。如果例如需要提高对映异构体的纯度，那么可以在裂解噁唑烷环前用诸如二-O,O-苯甲酰基-L-酒石酸这样的旋光性的酸处理通式 V 与 VIIa 化合物的反应产物。可以如 A D Campbell 等在 Synthesis 1707-1709 (1998) 或 G Ageno 等在 Tetrahedron 51, 8121-8134 (1995) 中的描述来制备通式 VIIa 的化合物。

可以通过使 R^1 是羟甲基的通式 II 的化合物适当地醚化或酰化来制备 R^1 是 C_1 - C_8 -烷氧基甲基或酰氧基甲基的通式 II 的化合物。

可以例如使用已知方法、通过使通式 V 的化合物与下列通式 VIII 的化合物反应，

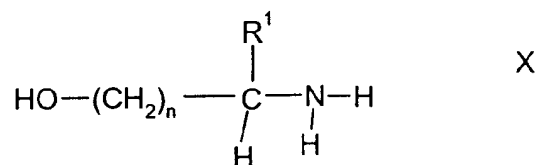


其中 R^1 、Z 和 n 如上文所定义，例如在叔胺的存在下在惰性有机溶剂如 DMF 中、适宜地在 40 - 60°C 的温度下进行的反应来制备通式 IV 的化合物。可以例如使用已知方法、通过使下列通式 IX 的化合物与碘反应



其中 R^1 、Z 和 n 如上文所定义，如在三芳基磷和咪唑的存在下在惰性有机溶剂如 THF 和乙腈的混合物中、适宜地在 10 - 40°C 的温度下进行反应来制备通式 VIII 的化合物。可以通过使下列通式 X 的化合物与含有可与氮

基反应的基团例如醛基的固相基质 Z 反应来制备通式 IX 的化合物:



其中 R^1 和 n 如上文所定义。所述的固相基质、包括改性树脂、特别是改性聚苯乙烯树脂是可商购的。通式 X 的化合物是已知的或可以通过已知方法来制备。

可以按照常规方式将游离形式的通式 I 化合物转化成盐的形式且反之亦然。可以以水合物或含有结晶用溶剂的溶剂化物形式获得游离或盐形式的所述化合物。可以按照常规方式从反应混合物中回收通式 I 的化合物并纯化。可以按照常规方式、例如通过分级结晶或从相应的不对称取代的(如旋光性的)原料不对称合成来获得异构体如对映异构体。

下文中亦称作本发明活性剂的游离或药物上可接受盐形式的通式 I 化合物可用作药物。因此,本发明还提供了用作药物的游离或药物上可接受盐形式的通式 I 的化合物。本发明的活性剂起 CCR-3 受体拮抗剂的作用,由此抑制炎症细胞、特别是嗜酸性粒细胞的浸润和活化并抑制过敏反应。本发明活性剂的抑制性质可以在下列试验中得到证明:

CCR-3 结合试验

在本试验中测定本发明活性剂对人伊奥他新(eotaxin)与人 CCR-3 结合的影响。使用麦胚凝集素(WGA)聚乙烯基甲苯胺(polyvinyltoluidene)(PVT) SPA 珠(获自 Amersham),通过 WGA 与细胞表面上糖蛋白的碳水化合物残基之间的特异性相互作用来俘获表达人 CCR-3 的重组细胞。 $[^{125}\text{I}]$ -人伊奥他新(获自 Amersham)与 CCR-3 受体特异性结合,从而使 $[^{125}\text{I}]$ -人伊奥他新与 SPA 珠邻近。从 $[^{125}\text{I}]$ -人伊奥他新发射出的 α -粒子因这种接近而激发所述珠中的荧光团并产生光。溶液中游离的 $[^{125}\text{I}]$ -人伊奥他新与闪烁体不接近,因此不会产生光。闪烁计数因此是对测试化合物抑制伊奥他新与 CCR-3 结合的程度的测定。

试验缓冲液的制备：将 5.96 g HEPES 和 7.0 g 氯化钠溶于蒸馏水并加入 1M CaCl_2 水溶液(1 mL)和 1M MgCl_2 水溶液(5 mL)。用 NaOH 将 pH 调节至 7.6 并使用蒸馏水将该溶液制成 1 L 的终体积。然后将 5 g 牛血清白蛋白和 0.1 g 叠氮化钠溶于该溶液并将所得缓冲液保存在 4°C 下。在使用的当天，向每 50 mL 该缓冲液中加入一片 Complete™蛋白酶抑制剂混合物片(获自 Boehringer)。

匀浆缓冲液的制备：将 Tris-碱(2.42g)溶于蒸馏水，用盐酸将该溶液的 pH 调节至 7.6 并用蒸馏水将该溶液稀释至终体积为 1L。将所得缓冲液保存在 4°C 下。在使用的当天向每 50 mL 该缓冲液中加入一片 Complete™蛋白酶抑制剂混合物片。

膜的制备：使用不含酶的细胞离解缓冲液将稳定表达 CCR3 的汇合的大鼠嗜碱性白血病(RBL-2H3)细胞从组织培养烧瓶上除下并将其重新悬浮于磷酸缓冲盐水中。将该细胞离心(800 g, 5 分钟)，将沉淀重新悬浮于冰冷的匀浆缓冲液中，其中每克细胞使用 1 mL 匀浆缓冲液，并在冰上保温 30 分钟。通过用玻璃研钵和研杵捣击 10 次而在冰上匀浆该细胞。将该匀化物离心(800 g, 5 分钟, 4°C)，将上清液进一步离心(48,000 g, 30 分钟, 4°C)并将沉淀再溶于含有 10% (v/v)甘油的匀浆缓冲液中。通过 Bradford 法 (Anal.Biochem. (1976) 72:248)估计膜制品中的蛋白质含量并将等分试样骤冷冻且储存在-80°C 下。

本试验以每孔 250 μL 的终体积在 Optiplat (来自 Canberra Packard) 上进行。向选择的 Optiplat 孔中加入 50 μL 测试化合物溶于含有 5% DMSO 的试验缓冲液所得到的溶液(浓度为 0.01nM - 10 μM)。为了测定总的结合，向其它选择的孔中加入 50 μL 含有 5 % DMSO 的试验缓冲液。为了测定非特异性结合，向另一些选择的孔中加入 50 μL 100nM 人伊奥他新(来自 R&D Systems) 在含有 5 % DMSO 的试验缓冲液中的溶液。向所有的孔中加入 50 μL 浓度为 250 pM 的 [^{125}I]-人伊奥他新(来自 Amersham) 在含有 5 % DMSO 的试验缓冲液中的溶液(终浓度为 50 pM/孔)、50 μL 溶

于试验缓冲液的 WGA-PVT SPA 珠(终浓度为 1.0mg 珠/孔)和 100 μ L 浓度为 100 μ g 蛋白质的试验缓冲液中的膜制品(终浓度为 10 μ g 蛋白质/孔)。然后将平板在室温下保温 4 小时。用 TopSeal-S (来自 Canberra Packard)按照制造商的说明密封该平板。用 Canberra Packard TopCount 对所得的闪烁量进行计数,对每孔计数 1 分钟。按照常规方式从浓度-抑制曲线上测定产生 50%抑制时测试化合物的浓度(IC₅₀)。

下文实施例中的化合物在上述试验中具有低于 1 μ M 的 IC₅₀ 值。例如,实施例 1、2、4、7、9、13、20、23、25、28、30、38、40、43 和 44 的化合物分别具有 125、68、13、15、5、26、8、10、11、2、13、14、6、22 和 25 的 IC₅₀(nM)值。

与抑制 α -1 肾上腺素能受体结合相比,实施例中的大部分化合物对抑制 CCR-3 结合表现出选择性。可以按照下列试验测定本发明活性剂对 α -1 肾上腺素能受体结合的抑制特性:

从雄性 Sprague-Dawley 大鼠(175-200 g)中切下大脑皮层并用玻璃/特氟隆匀化器在 10 倍体积的冰冷 0.32 M 蔗糖(含有 1mM MgCl₂ 二水合物和 1mM K₂HPO₄)中匀化。将该膜以 1000 x g 离心 15 分钟,弃去沉淀并重复离心。合并上清液并以 18,000 x g 离心 15 分钟。将沉淀在 10 倍体积的水中进行渗透压震扰并在冰上保持 30 分钟。将该悬浮液以 39,000 x g 离心 20 分钟,重新悬浮于 pH 7.4 的含有 20mM Tris 的 Krebs-Henseleit 缓冲液 (1.17mM 无水 MgSO₄, 4.69 mM KCl, 0.7mM 无水 K₂HPO₄, 0.11M NaCl, 11 mM D-葡萄糖和 25 mM NaHCO₃)中并在-20°C 下保持 2 天。然后使该膜在 20-23°C 下融化,用 Krebs-Henseleit 缓冲液通过以 18,000 x g 离心 15 分钟洗涤 3 次,在 4°C 下放置过夜然后再次洗涤 3 次。用玻璃/特氟隆匀化器将最终的沉淀重新悬浮于相同缓冲液中,达到 125mL/100 个膜。取样以测定蛋白质浓度(使用 Bradford 试验,其中将 γ 球蛋白作为标准品)并将剩余部分等分且保存在-80°C 下。对所得的膜进行放射性配体结合试验。使用含有 [¹²⁵I]-HEAT (Amersham) (40pM, K_d: 58.9 $\pm$ 18.7 pM)、未标记的测试化合物和膜(57.1 μ g/mL) (得到 250 μ l 终体积)的 96 孔平板(试验缓冲液含有 50

mM Tris-碱和 0.9% (w/v) NaCl, pH 7.4)一式三份地进行该试验。将该平板在 37°C 下保温 60 分钟, 此后用 Whatman GF/C 96 孔滤板进行快速真空过滤。然后用 10ml 冰冷的试验缓冲液, 用 Brandel 细胞收集器 (Gaithersburg, MD) 将各平板洗涤 3 次。在 50°C 下将平板干燥 3 小时后向各孔中加入 40 μ L 的 Microscint 20, 将平板在室温下再保温 20 分钟并用 Packard Topcount NXT 闪烁计数器对剩余的放射性进行定量。

测试化合物的储备溶液最初溶解在 100 % DMSO 中, 然后用试验缓冲液将其稀释至所需浓度而达到 1 % (v/v) DMSO。

按照常规方式从浓度-抑制曲线上测定产生 50%抑制时测试化合物的浓度(IC₅₀)。在本试验中实施例 1、2、4、7、9、13、20、23、25、28、30、38、40、43 和 44 的化合物具有 210、221、94、48、58、53、89、131、387、72、121、1519、215、356 和 331 的 IC₅₀(nM)值。

考虑到本发明活性剂对 CCR-3 结合的抑制作用, 所以本发明的活性剂可以用于治疗由 CCR-3 介导的疾病, 特别是炎症或过敏性疾病。本发明的治疗方法可以是对症治疗或预防性治疗。

因此, 本发明的活性剂可以用于治疗炎性或阻塞性呼吸道疾病, 从而例如减轻/减缓组织损害、支气管高反应性、改变或疾病发展。可用本发明治疗的炎性或阻塞性呼吸道疾病包括各种类型或起因的哮喘, 包括内源性(非过敏性)哮喘和外源性(过敏性)哮喘、轻度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支气管哮喘、运动诱发的哮喘、职业性哮喘和细菌或病毒感染后诱发的哮喘。对哮喘的治疗还应理解为包括对例如低于 4 岁或 5 岁的个体的治疗, 这些个体表现出喘鸣症状且被诊断或可诊断为“喘鸣婴儿(wheezy infants)”, 这是一种已确立的医学上十分关注的患者类别, 目前通常鉴定为初期或早期哮喘。(为方便起见, 将这种特定的哮喘疾病称作“喘鸣婴儿综合征”。)

哮喘治疗中的预防功效可以通过例如急性哮喘或支气管收缩等症状发作的频率或严重程度的降低、肺功能的改善或呼吸道高反应性的改善而得到证实。这种功效可以进一步通过对其它对症疗法的需求的减少而得到证实, 所述的其它对症疗法即用于或旨在用于在症状发生时限制症状发作或

使其停止的疗法,例如消炎药(例如皮质类固醇)或支气管扩张药。预防哮喘的有益作用在倾向于“早间发作(morning dipping)”的个体中特别明显。“早间发作”是一种公认的哮喘综合征,在相当大比例的哮喘中是常见的且特征在于在例如约早上4-6点的几小时之间哮喘发作,即哮喘在通常离任何预先给予的对症哮喘疗法都相当远的时间点上发作。

可用本发明治疗的其它炎性或阻塞性呼吸道疾病和病况包括:急性肺损伤(ALI);急性/成人呼吸窘迫综合征(ARDS);慢性阻塞性肺病;呼吸道或肺病(COPD、COAD或COLD),包括慢性支气管炎或与之相关的呼吸困难;肺气肿;和其它药物治疗、特别是其它吸入药物治疗导致的呼吸道高反应性加剧。本发明还可用于治疗任何类型或起因的支气管炎,包括例如急性支气管炎、花生仁吸入性支气管炎、卡他性支气管炎、格鲁布性支气管炎、慢性支气管炎或结核性支气管炎。此外,可应用本发明治疗的其它炎性或阻塞性呼吸道疾病包括任何类型或起因的肺尘埃沉着病(无论是慢性的还是急性的,该疾病常伴随有呼吸道阻塞且因反复吸入尘埃引起,是一种炎性且通常为职业性的肺病),例如包括矽土肺、炭肺、石棉肺、石末肺、鸵鸟毛尘肺、肺铁末沉着病、硅肺、烟尘肺和棉尘肺。

考虑到本发明活性剂的抗炎活性、特别是与抑制嗜酸性粒细胞活化有关的抗炎活性,本发明的活性剂还可用于治疗与嗜酸性粒细胞有关的疾病,例如嗜酸性粒细胞增多,特别是与嗜酸性粒细胞有关的呼吸道疾病(例如包括嗜酸性粒细胞对肺组织的病态浸润),包括当影响呼吸道和/或肺时的嗜酸细胞过多症以及例如作为勒夫勒综合征、嗜酸细胞性肺炎、寄生虫(特别是后生动物)感染(包括热带肺嗜酸性粒细胞增多症)、支气管肺曲霉病、结节性多动脉炎(包括丘-施综合征)、嗜酸细胞肉芽肿的结果或与之同时发生的与嗜酸性粒细胞相关的呼吸道疾病和因药物反应引起的侵害呼吸道的嗜酸性粒细胞有关疾病。

本发明的活性剂还可用于治疗炎症或过敏性皮肤病,例如银屑病、接触性皮炎、特应性皮炎、斑形脱发、多形红斑、疱疹样皮炎、硬皮病、白癜风、变应性血管炎、荨麻疹、大疱性类天疱疮、红斑狼疮、天疱疮、后

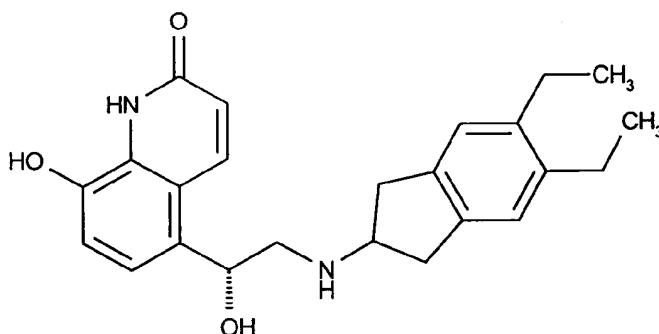
天性大疱性表皮松解和其它炎症或过敏性皮肤病。

本发明的活性剂还可以用于治疗其它疾病或病况，特别是涉及炎症成分的疾病或病况，例如用于治疗眼睛的疾病和病况，诸如：结膜炎、干燥性角膜结膜炎和春季结膜炎；侵害鼻部的疾病，包括过敏性鼻炎，例如萎缩性鼻炎、慢性鼻炎或季节性鼻炎；胃肠道炎症疾病，例如炎性肠病，诸如溃疡性结肠炎和局限性回肠炎；骨和关节疾病，包括类风湿性关节炎、银屑病关节炎、强直性脊柱炎和全身性硬皮病；和其它疾病，诸如动脉粥样硬化、多发性硬化、糖尿病(I型)、重症肌无力、高 IgE 综合征以及例如心脏、肾、肝、肺或骨髓移植后的急性和慢性同种异体移植排斥。

本发明活性剂在抑制例如炎症呼吸道疾病这样的炎症疾病中的功效可以例如如下列文献中所述，在呼吸道炎症或其它炎症的动物模型例如小鼠或大鼠模型中得到证明：Szarka 等, *J. Immunol. Methods* (1997) 202:49-57; Renzi 等, *Am. Rev. Respir. Dis.* (1993) 148:932-939; Tsuyuki 等, *J. Clin. Invest.* (1995) 96:2924-2931; 和 Cernadas 等(1999) *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 20:1-8.

本发明的活性剂还可用作共治疗剂与诸如消炎药、支气管扩张药或抗组胺药等其它药物联用，特别是在治疗诸如上文所述的那些阻塞性或炎症呼吸道疾病时，例如作为这类药物的治疗活性的增效剂或作为减少这类药物的所需给药量或潜在副作用的手段。可以将本发明的活性剂与其它药物混合成固定的药物组合物或可以在给予其它药物的同时、之前或之后单独给予。这类消炎药包括：类固醇，特别是糖皮质激素，诸如布地奈德、倍氯米松、氟替卡松、环索奈德或莫米松；LTB₄拮抗剂，诸如 US5451700 中所述的那些；LTD₄拮抗剂，诸如 montelukast 和 zafirlukast；多巴胺受体激动剂，诸如卡麦角林、溴隐亭、罗匹尼罗和 4-羟基-7-[2-[[3-(2-苯基乙氧基)丙基]磺酰基]乙基]-氨基]乙基]-2(3H)-苯并噻唑酮及其药物上可接受的盐(盐酸盐为 Viozan® - AstraZeneca); 和 PDE4 抑制剂，诸如 Ariflo® (GlaxoSmith Kline)、Roflumilast (Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)和 PD189659

(Parke-Davis)。这类支气管扩张药包括：抗胆碱能药或抗毒蕈碱药，特别是异丙托溴铵、氧托溴铵和噻托溴铵；和 β -2 肾上腺素受体激动剂，诸如沙丁胺醇、特布他林、沙美特罗，尤其是福莫特罗及其药物上可接受的盐；以及 PCT 国际公开 WO00/75114 中的通式 I 的化合物(游离的或盐或溶剂化物形式) (将该文献引入本文作为参考)，优选其实施例中的化合物，尤其是下列通式的化合物及其药物上可接受的盐：



联合治疗用的抗组胺药物包括盐酸西替利嗪、对乙酰氨基酚、富马酸氯马斯汀、异丙嗪、氯雷他定、去羧氯雷他定、苯海拉明和盐酸非索非那定。可以将本发明的活性剂与类固醇、 β -2 激动剂、PDE4 抑制剂或 LTD4 拮抗剂的联合用于治疗例如 COPD 或特别是用于治疗哮喘。例如，可以将本发明的活性剂与抗胆碱能药或抗毒蕈碱药、PDE4 抑制剂、多巴胺受体兴奋剂或 LTB4 拮抗剂的联合用于治疗例如哮喘或特别是用于治疗 COPD。

本发明活性剂与消炎药的其它有用的联合形式是那些与其它趋化因子受体 (如 CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9 和 CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5) 拮抗剂的联合形式，所述拮抗剂特别是 CCR-5 拮抗剂，诸如 Schering-Plough 拮抗剂 SC-351125、SCH-55700 和 SCH-D；Takeda 拮抗剂，诸如 N-[[4-[[[6,7-二氢-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并环庚烯-8-基]羰基]氨基]苯基]-甲基]四氢-N,N-二甲基-2H-吡喃-4-氯化铵(TAK-770)；和 US6166037 (特别是权利要求 18 和 19)、WO00/66558 (特别是权利要求 8) 和 WO00/66559 (特别是权利要求 9)中所述的 CCR-5 拮抗剂。

如上所述，本发明还提供了治疗由 CCR-3 介导的疾病例如炎症或过敏

性疾病、特别是炎性或阻塞性呼吸道疾病的方法，该方法包括给需要治疗的个体、特别是人类个体施用有效量的如上文所述的游离或药物上可接受的盐形式的通式 I 化合物。本发明在另一个方面中提供了如上文所述的游离或药物上可接受的盐形式的通式 I 化合物在制备用于治疗由 CCR-3 介导的疾病例如炎症或过敏性疾病、特别是炎性或阻塞性呼吸道疾病的药物中的应用。

本发明的活性剂可以通过任何适宜的途径给药，例如：以如片剂或胶囊的形式口服给药；胃肠外给药，例如静脉内给药；通过吸入给药，以例如治疗炎性或阻塞性呼吸道疾病；鼻内给药，以例如治疗过敏性鼻炎；对皮肤局部施用，以例如治疗特应性皮炎；或经直肠给药，以例如治疗炎性肠病。

本发明在另一个方面中提供了包含游离或药物上可接受的盐形式的通式 I 化合物作为活性组分且任选还包含药物上可接受的稀释剂或载体的药物组合物。该组合物可以含有共治疗剂，例如如上文所述的消炎药或支气管扩张药。可以使用制剂领域中公知的常用稀释剂或赋形剂和技术来制备这类组合物。因此，口服剂型可以包括片剂和胶囊。局部给药用制剂可以采用霜剂、软膏、凝胶或例如贴剂这样的经皮递送系统的形式。吸入用组合物可以包括气溶胶或其它可雾化制剂或干粉制剂。

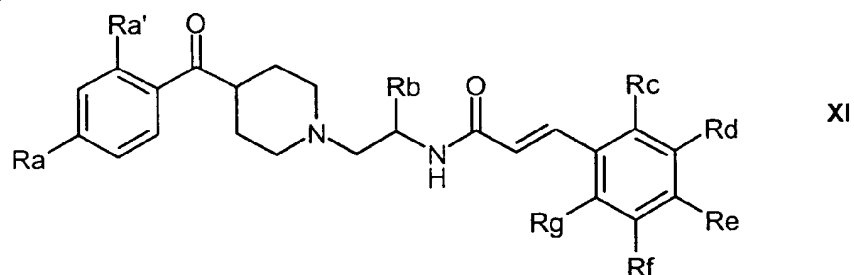
本发明包括：(A)可吸入形式的本发明活性剂，例如气溶胶或其它可雾化组合物或可吸入颗粒形式，例如微粉化的形式；(B)包含可吸入形式的本发明活性剂的可吸入药物；(C)包含可吸入形式的本发明活性剂和吸入装置的药物产品；和(D)含有可吸入形式的本发明活性剂的吸入装置。

用于实施本发明的本发明活性剂的剂量当然取决于例如所治疗的特定疾病、所期望的效果和给药方式。一般来说，对于吸入给药而言适宜的日剂量约为 0.01 - 30 mg/kg，而口服给药的适宜日剂量约为 0.01 - 100 mg/kg。

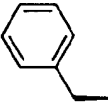
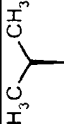
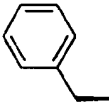
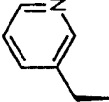
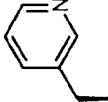
通过下列实施例举例说明本发明。

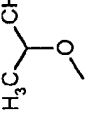
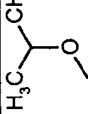
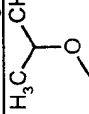
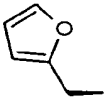
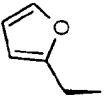
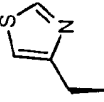
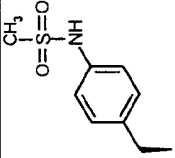
实施例 1 - 47

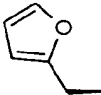
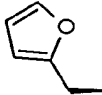
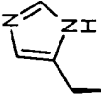
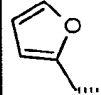
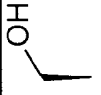
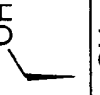
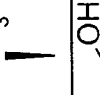
下表中列出了也属于下列通式 XI 的通式 I 化合物及其制备方法:

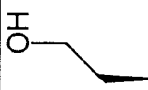
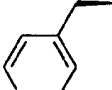
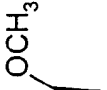
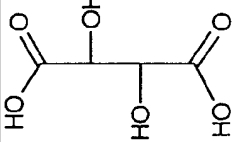


所述方法如下文所述。除了其中 Ra' 是 F 的实施例 12 外, 所有实施例中的 Ra' 均是 H。该表还列出了特征质谱($[MH]^+$)数据以及, 当实施例是盐时, 成盐的酸的身份。

实施例 序号	Ra	Rb	Rc	Rd	Re	Rf	Rg	M/S	盐的形式	方法
1	F	H	H	CN	H	H	H	406.1	CF ₃ CO ₂ H	C
2	F		H	CN	H	H	H	496.8	-	B
3	F		H	CN	H	H	H	448.5	-	B
4	F		OCH ₂ CH ₃	H	H	Br	H	593.3	-	B
5	F	H	H	CN	OCH ₃	H	H	436.2	CF ₃ CO ₂ H	C
6	F	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	441.3	CF ₃ CO ₂ H	C
7	F	H	OCH ₃	H	H	Br	H	491.2	CF ₃ CO ₂ H	C
8	F		H	CN	H	H	H	497.4	CH ₃ CO ₂ H	A
9	F		OCH ₃	H	H	Br	H	580.2	-	A
10	F	H	OH	H	H	Cl	H	431.7	CF ₃ CO ₂ H	C
11	F	H	OCH ₃	H	H	F	H	429.0	CF ₃ CO ₂ H	C
12	F	H	OCH ₃	H	H	Br	H	508.6	CF ₃ CO ₂ H	C
13	Cl	H	OCH ₃	H	H	Br	H	506.7	CF ₃ CO ₂ H	C
14	F	H	OCH ₃	H	H	CN	H	436.0	CF ₃ CO ₂ H	C
15	F	H	OCH ₃	H	H	Cl	H	445.2	CF ₃ CO ₂ H	C

16	F	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	Cl	H	459.3	CF ₃ CO ₂ H	C
17	F	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	Cl	H	473.3	CF ₃ CO ₂ H	C
18	F	H		H	H	H	Cl	H	473.3	CF ₃ CO ₂ H	C
19	F	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	Br	H	519.2	CF ₃ CO ₂ H	C
20	F	H		H	H	H	Br	H	519.2	CF ₃ CO ₂ H	C
21	F	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	425.3	CF ₃ CO ₂ H	C
22	F	H		H	H	H	CH ₃	H	453.3	CF ₃ CO ₂ H	C
23	F		H	H	H	H	CN	H	486.4	-	A
24	F		OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	521.4	-	A
25	F		OCH ₃	H	H	H	Br	H	521.2	-	B
26	F		H	H	H	H	CN	H	503.4	-	A
27	F		OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	624.4	-	D,A

28	F		OCH ₃	H	H	CN	H	516.5	-	A
29	F		OCH ₃	H	H	Br	H	571.1	-	A
30	F		OCH ₃	H	H	CN	H	516.6	-	B
31	F		OCH ₃	H	H	CN	H	516.5	-	A
32	F	H	H	H	CH ₃	H	H	395.4	CF ₃ CO ₂ H	C
33	F	H	F	F	F	F	F	471.3	CF ₃ CO ₂ H	C
34	F	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H	517.4	CF ₃ CO ₂ H	C
35	F	H	H	NO ₂	H	H	H	426.3	CF ₃ CO ₂ H	C
36	F	H	H	COOCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	499.9	CF ₃ CO ₂ H	C
37	F		OCH ₃	H	H	CN	H	466.1	-	F
38	Cl		OCH ₃	H	H	CN	H	482.2	-	E
39	F		H	H	H	CN	H	420.5	-	B
40	Cl		OCH ₃	H	H	Cl	H	491.1	CF ₃ CO ₂ H	C
41	Cl	H	OCH ₃	H	H	CN	H	452.0	CF ₃ CO ₂ H	C

42	F		OCH ₃	H	H	Br	H	533.3	-	
43	Cl		OCH ₃	H	H	Br	H	537.0	-	E
44	F		OCH ₃	H	H	CN	H	527.6	-	A
45	F		OCH ₃	H	H	CN	H	480.5	-	F
46	Cl		OCH ₃	H	H	CN	H	482		G
47	Cl		OCH ₃	H	H	CN	H	482	-	G

方法 A

((R)-2-羟基-1-吡啶-3-基甲基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯的制备

向(R)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-吡啶-3-基-丙酸(0.9g, 3.37mmol)溶于二甲氧基乙烷(18ml)所得到的溶液中加入 N-甲基吗啉(0.44ml, 4.04mmol)和氯甲酸异丁酯(0.48ml, 3.71mmol)。在室温下搅拌该反应混合物 20 分钟然后过滤。将滤液用硼氢化钠水溶液(25ml, 10.11mmol)处理并立即用水(200ml)稀释该反应混合物。在室温下将搅拌持续 1 小时。使该反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。分离有机相、用硫酸镁干燥并蒸发。通过快速硅胶色谱法(EtOAc 洗脱)纯化粗产物得到((R)-2-羟基-1-吡啶-3-基甲基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯。[MH]⁺ 253.5。

((R)-2-溴-1-吡啶-3-基甲基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯的制备

向((R)-2-羟基-1-吡啶-3-基甲基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯(0.43, 1.70mmol)溶于二氯甲烷(10ml)所得到的溶液中加入四溴化碳(0.33g, 2.04mmol)和三苯膦(0.23g, 1.70mmol)。在室温下将该反应混合物搅拌 2 小时、过滤并使滤液在乙酸乙酯与盐酸(1M)之间分配。分离水相, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和并萃取到二氯甲烷中。用硫酸镁干燥二氯甲烷并蒸发得到((R)-2-溴-1-吡啶-3-基甲基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.29 (s 9H), 3.05 (dd J 14.3 9.8 1H), 3.18 (dd J 14.3 4.9 1H), 3.51 (d J 4.9 2H) 4.07- 4.16 (m 1H) 7.84 (dd J 7.9 5.9 1H), 8.35 (d J 7.9 1H), 8.65 (d, J 5.4 1H), 8.86 (s, 1H)。

{(R)-2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-吡啶-3-基甲基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯的制备

将(4-氟-苯基)-哌啶-4-基-甲酮(0.15g, 0.73mmol)加入到((R)-2-溴-1-吡啶-3-基甲基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯(0.21g, 0.66mmol)和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.12ml, 0.79mmol)溶于二甲基甲酰胺(3ml)所得到的溶液中。在室温下将该反应混合物搅拌 24 小时, 此后使之在乙酸乙酯与水之

间分配。用硫酸镁干燥乙酸乙酯并蒸发。通过快速硅胶色谱法(97:3 二氯甲烷 : 甲醇洗脱)纯化粗产物得到{(R)-2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-吡啶-3-基甲基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.36 (s, 9H), 1.68-1.85 (br m, 4H), 2.00- 2.38 (br m, 4H), 2.78-2.91 (m, 4H), 3.05-3.19 (m 1H), 3.81-3.93 (m 1H) 7.05 (t J 8.8 2H), 7.12-7.18 (m 1H), 7.48 (d J 7.9 1H), 7.85-7.93 (dd J 8.8 5.4 2H), 8.36 (d J1.5 1H), 8.40 (dd J 4.9 1.5 1H)。

[1-((R)-2-氨基-3-吡啶-3-基-丙基)-哌啶-4-基]-(4-氟-苯基)-甲酮的制备

向{(R)-2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-吡啶-3-基甲基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯(0.149g, 0.34mmol)溶于二氯甲烷(2ml)所得到的溶液中加入三氟乙酸(0.5ml)并在室温下将该反应混合物搅拌 1 小时。将该反应混合物蒸发并将残余物溶于盐酸(1M), 用氢氧化钠溶液(4M)将该溶液碱化并将沉淀萃取到二氯甲烷中。用硫酸镁干燥二氯甲烷并蒸发得到[1-((R)-2-氨基-3-吡啶-3-基-丙基)-哌啶-4-基]-(4-氟-苯基)-甲酮。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.63-1.85 (m 4H), 1.88-2.00 (m 1H), 2.08- 2.32 (m 5H), 2.50 (dd J 13.5 7.9 1H), 2.67 (dd J 13.5 4.9 1H), 2.78-2.98 (m, 2H), 3.04-3.20 (m, 2H), 7.04 (t J 8.8 2H), 7.17 (dd J 6.9 4.9 1H) 7.48 (d J 7.9 1H), 7.88 (dd, J 8.8 5.4 2H), 8.33-8.45 (m, 2H)。

(E)-3-(3-氟基-苯基)-N-{(R)-2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-吡啶-3-基甲基-乙基}-丙烯酰胺的制备

向(E)-3-(4-氟基-苯基)-丙烯酸(0.022g, 0.126mmol)溶于二氯甲烷(1ml)所得到的溶液中加入三乙胺(0.016ml, 0.126mmol)和(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基六氟磷酸磷(0.06g, 0.116mmol)。在室温下将该反应混合物搅拌 5 分钟然后加入 1-((R)-2-氨基-3-吡啶-3-基-丙基)-哌啶-4-基]-(4-氟-苯基)-甲酮(0.036, 0.105mmol)溶于二氯甲烷(1ml)所得到的溶液。将搅拌再持续 1.5 小时, 然后过滤该反应混合物。蒸发滤液并通过快速硅胶色谱法(二氯甲烷:

甲醇：乙酸，10:0.5:0.05) 纯化粗产物得到 (E)-3-(3-氟基-苯基)-N-{(R)-2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-吡啶-3-基甲基-乙基}-丙烯酰胺。[MH]⁺ 497.4.

方法 B

{(R)-1-苄基-2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯的制备
在室温下将 ((R)-1-苄基-2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯 (0.5g, 2.0mmol)、(4-氟-苯基)-哌啶-4-基-甲酮 (0.414g, 2.0mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.638g, 3.0mmol) 的四氢呋喃 (20ml) 溶液搅拌 24 小时。蒸发溶剂并将残余物再溶于二氯甲烷且用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。用硫酸镁干燥二氯甲烷并蒸发。通过快速硅胶色谱法 (乙酸乙酯:己烷, 3:1 洗脱) 纯化粗产物得到 {(R)-1-苄基-2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯。[MH]⁺ 441.3.

[1-((R)-2-氨基-3-苯基-丙基)-哌啶-4-基]-(4-氟-苯基)-甲酮的制备

在室温下将 {(R)-1-苄基-2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯 (1.12g, 2.54mmol) 和三氟乙酸 (3ml) 的二氯甲烷 (6ml) 溶液搅拌 3 小时。蒸发溶剂并将残余物溶于盐酸 (2M)，用乙酸乙酯洗涤并用氢氧化钠溶液 (4M) 碱化至 pH8-9。用二氯甲烷萃取该悬浮液，用硫酸镁干燥二氯甲烷并蒸发溶剂得到 [1-((R)-2-氨基-3-苯基-丙基)-哌啶-4-基]-(4-氟-苯基)-甲酮。[MH]⁺ 341.7.

(E)-N-{(R)-1-苄基-2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙基}-3-(3-氟基-苯基)-丙烯酰胺的制备

向 (E)-3-(4-氟基-苯基)-丙烯酸 (0.042g, 0.242mmol) 溶于二氯甲烷 (1ml) 所得到的溶液中加入三乙胺 (0.046ml, 0.331mmol) 和 (苯并三唑-1-基氧基) 三吡咯烷基六氟磷酸盐 (0.126g, 0.242mmol)。在室温下将该反应混合物搅拌 5 分钟然后加入 [1-((R)-2-氨基-3-苯基-丙基)-哌啶-4-基]-(4-氟-苯基)-甲酮

(0.075, 0.220mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液。将搅拌再持续 3 小时,然后用二氯甲烷(25ml)稀释该反应混合物并用饱和碳酸氢钠溶液和饱和盐水洗涤。用硫酸镁干燥二氯甲烷并蒸发溶剂。通过快速硅胶色谱法(乙酸乙酯:己烷, 5:1 洗脱)纯化粗产物得到(E)-N-{(R)-1-苄基-2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙基}-3-(3-氟基-苯基)-丙烯酰胺。[MH]⁺ 496.8。

方法 C

(E)-3-(5-溴-2-甲氧基-苯基)-N-{2-[4-(4-氯-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙基}-丙烯酰胺的制备

向 2-(甲酰基-3-甲氧基苯氧基)乙基聚苯乙烯(AMEBA)树脂(来自 Novabiochem)(6.85g, 3.33mmol)在甲醇/二氯甲烷(60ml, 1:1 v/v)混合物中的悬浮液中加入 2-氨基乙醇和三乙酰氧基硼氢化钠(4.00g, 18.85mmol)并在 20°C 下将该混合物振摇 16 小时,然后过滤。用甲醇、DMF 和二氯甲烷洗涤该树脂,然后真空中干燥。向干燥的树脂中加入 THF/乙腈混合物(50ml, 1:1 v/v),随后加入碘(4.80g, 18.85mmol)、咪唑(1.28g, 18.85mmol)和三苯膦(4.90g, 18.85mmol)。在 20°C 下将得到的悬浮液振摇 18 小时,然后过滤。将该树脂用 THF 洗涤然后真空干燥。向新制备的树脂(0.50g, 0.35mmol)中加入(4-氯-苯基)-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐(0.18g, 0.70mmol)溶于 DMF (2ml)和二异丙基乙胺(0.36g, 2.8mmol)所得到的溶液。在 50°C 下将该混合物加热 16 小时然后过滤。用 DMF 洗涤该树脂。向经洗涤的树脂中加入(E)-3-(5-溴-2-甲氧基-苯基)-丙烯酸(0.27g, 1.05 mmol)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼盐(0.34g, 1.05mmol)、二异丙基乙胺(0.29g, 1.05 mmol)和 DMF (4ml)并将该混合物在 20°C 下振摇 16 小时,然后用 DMF 和甲醇洗涤,此后在 20°C 下将其用三氟乙酸/二氯甲烷(6ml, 1:1 v/v)处理 1 小时以便从树脂上解离产物。过滤所得的混合物并真空蒸发滤液得到所述产物, [MH]⁺ 506.7。

方法 D

{(R)-1-(4-氨基-苄基)-2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯的制备

向冷却至 0°C 的[(R)-2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-(4-硝基-苄基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯(1.41g, 2.90mmol)的乙酸(11ml)溶液中加入氯化钙水溶液(4ml, 0.47M)和锌粉(3.9g, 59.6mmol)。在 0°C 下将该反应混合物搅拌 35 分钟然后通过硅藻土塞过滤。蒸发滤液并，残余物溶于水然后萃取到二氯甲烷中。蒸发二氯甲烷并将残余物溶于水，之后用碳酸氢钠水溶液碱化并萃取到二氯甲烷中。用硫酸镁干燥二氯甲烷并蒸发得到{(R)-1-(4-氨基-苄基)-2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯， $[MH]^+$ 456.5。

[(R)-2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-(4-甲磺酰基氨基-苄基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯的制备

向冷却至 0°C 的{(R)-1-(4-氨基-苄基)-2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯(1.19g, 2.61 mmol)的二氯甲烷(15ml)溶液中加入三乙胺(0.37ml, 2.65mmol)和甲磺酰氯(0.192ml, 2.49mmol)。将该反应混合物升温至室温并搅拌 1 小时，然后用水和饱和盐水洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发。通过快速硅胶色谱法(乙酸乙酯:己烷梯度 6:4 至 1:0 洗脱)纯化粗产物得到[(R)-2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-(4-甲磺酰基氨基-苄基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯。 $[MH]^+$ 534.7。

方法 E

(S)-4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2,2-二甲基-噁唑烷-3-甲酸叔丁酯的制备

向(R)-4-甲酰基-2,2-二甲基-噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(0.5g, 2.18mmol)溶于四氢呋喃(15 ml)所得到的溶液中加入(4-氟-苄基)-哌啶-4-基-甲酮(0.49g, 2.18mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.69g, 3.27mmol)并在室温下将该反应混合物搅拌 3.5 小时。蒸发溶剂并使残余物在乙酸乙酯(50ml)与饱和碳酸氢

钠溶液(50ml)之间分配。用硫酸镁干燥乙酸乙酯并蒸发。通过快速硅胶色谱法(乙酸乙酯:己烷, 1:1 洗脱)纯化粗产物得到 (S)-4-[4-(4-氯-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2,2-二甲基-噁唑烷-3-甲酸叔丁酯, $[MH]^+$ 437.2。

[1-((S)-2-氨基-3-羟基-丙基)-哌啶-4-基]-(4-氯-苯基)-甲酮盐酸盐的制备

将(S)-4-[4-(4-氯-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2,2-二甲基-噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(0.68g, 1.55mmol)加入到氯化氢的乙醇(5ml, 5.5M)溶液中。在室温下将该反应混合物搅拌 1 小时, 然后蒸发至干得到[1-((S)-2-氨基-3-羟基-丙基)-哌啶-4-基]-(4-氯-苯基)-甲酮盐酸盐。 $[MH]^+$ 297.0。

(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酸的制备

在氮气气氛中向乙酸钼(II)(0.77g, 3.42mmol)在 *N,N*-二甲基乙酰胺(375ml)中的悬浮液中加入四乙基氯化铵(19.36g, 114.5mmol)、二环己基甲胺(35.1g, 174.5mmol)和 3-溴-4-甲氧基苄腈(25.51g, 118.0mmol)。将该悬浮液加热至 100-105 °C, 随后在 45 分钟内缓慢加入丙烯酸叔丁酯 (14.82g, 114.5mmol)。在 100°C 下再搅拌 30-60 分钟后将该溶液冷却至室温并用 TBME(375ml)稀释。将所得两相混合物剧烈搅拌 10 分钟。将(上部)TBME 相依次用水(100ml)、10%柠檬酸水溶液(100ml)和 25%NaCl 水溶液(100ml)洗涤。将合并的水相用 TBME (100ml)萃取。在加入活性炭(0.4g)后, 将合并的 TBME 相剧烈搅拌 10 分钟并过滤。加入无水 Na_2SO_4 (10g)并将所得悬浮液再搅拌 10 分钟并过滤。在减压条件下将滤液浓缩至 50-70ml 体积并在 25-30 分钟内于室温下加入到无水三氟乙酸(150ml)中。在室温下将所得溶液搅拌 60 分钟(形成沉淀), 在冰浴上冷却至 0-5°C 并用乙酸乙酯(410ml)稀释。在 0 °C 下再剧烈搅拌 60 分钟后过滤该悬浮液。在 45-50°C 下真空干燥该残余物得到(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酸, 为一种结晶固体, mp. 252-253°C. MS (ES): $[M-H]^-$ 202。

(E)-N-((S)-2-[4-(4-氯-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-羟基甲基-乙基)-3-(5-氟基-2-

甲氧基-苯基)-丙烯酰胺的制备

将(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酸(0.31g, 1.55mmol)、三乙胺(0.2ml, 1.55mmol)和 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(0.49g 1.55mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液加入[1-((S)-2-氨基-3-羟基-丙基)-哌啶-4-基]-(4-氟-苯基)-甲酮盐酸盐和三乙胺(0.4ml, 3.1mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液中,并在室温下将该反应混合物搅拌 1 小时。将该反应混合物用二氯甲烷(20ml)稀释,用饱和碳酸氢钠溶液(25ml)和盐水(25ml)依次洗涤,然后用硫酸镁干燥。蒸发溶剂并通过快速硅胶色谱法(甲醇:二氯甲烷; 5:95)纯化粗残余物得到(E)-N-{(S)-2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-羟基甲基-乙基}-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酰胺。[MH]⁺ 482.2。

方法 F

(S)-4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2,2-二甲基-噁唑烷-3-甲酸叔丁酯的制备

向(4-氟-苯基)-哌啶-4-基-甲酮(3.5g, 17mmol)的无水四氢呋喃(50ml)溶液中加入(R)-4-甲酰基-2,2-二甲基-噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(3.9g, 17mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(5.4g, 25mmol),并在室温下将该反应混合物搅拌 18 小时。将该反应混合物过滤并蒸发溶剂得到白色固体。将该固体溶于二氯甲烷(50ml)并用饱和碳酸氢钠溶液(50ml)、水(2x 50ml)和盐水(50ml)洗涤。用硫酸镁干燥有机相并蒸发得到所述产物, [MH]⁺ 420.9。

[1-((S)-2-氨基-3-羟基-丙基)-哌啶-4-基]-(4-氟-苯基)-甲酮盐酸盐的制备

向(S)-4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2,2-二甲基-噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(4.9g, 11.7mmol)在乙醇(25ml)中的悬浮液中加入氯化氢的二噁烷溶液(25ml, 4M)。在室温下将所得澄清溶液搅拌 4 小时,在此过程中形成白色沉淀。将该反应混合物冷却至 0°C 并过滤出沉淀得到所述产物, [MH]⁺ 281.6。

(E)-N-{(S)-2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-羟基甲基-乙基}-3-(5-氟基-2-

甲氧基-苯基)-丙烯酰胺的制备

向[1-((S)-2-氨基-3-羟基-丙基)-哌啶-4-基]-(4-氟-苯基)-甲酮盐酸盐(1.8g, 5.7mmol)和二异丙基乙胺(2.0ml, 11.4mmol)的二氯甲烷(45ml)溶液中加入(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酸(1.1g, 5.7mmol), 随后加入 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(1.83g, 5.7mmol)。在室温下将该反应混合物搅拌 4.5 小时, 然后过滤并用水(50ml)、饱和碳酸氢钠溶液(50 ml)、水(50ml)和盐水(50ml)洗涤滤液。用硫酸镁干燥有机相, 蒸发溶剂并通过快速硅胶色谱法(二氯甲烷:甲醇; 98 :2 至 92:8 的洗脱梯度)纯化残余物得到所述产物, $[MH]^+$ 466.1。

方法 G

(S)-4-[4-(4-氯苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2,2-二甲基-噁唑烷-3-甲酸叔丁酯二苯甲酰基-L-酒石酸盐(二代盐)的制备

在惰性气体环境中于 1 小时内向冷却的(0°C)硼氢化钠(2.40g, 63.55mmol)在无水甲苯(50ml)中的悬浮液中加入乙酸(11.45g, 189.9mmol)。在室温下将搅拌持续 5 小时, 直到停止放出氢气为止(=悬浮液 1)。在另一烧瓶中, 在室温下将 4-(4-氯苯甲酰基)-哌啶盐酸盐(通过使 N-甲酰基-4-(4-氯苯甲酰基)-哌啶与乙酰氯反应而得到)(5.51g, 21.18mmol)悬浮于无水甲苯(20ml)中。加入三乙胺(2.57g, 25.42mmol)并在 45 分钟内于搅拌下滴加(R)-4-甲酰基-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(5.59g, 24.36mmol)的甲苯(55ml)溶液。将搅拌再持续 20 分钟, 然后在 60 分钟内于搅拌下缓慢加入悬浮液 1。在室温下搅拌所得悬浮液, 直到 TLC 显示原料消耗完全为止(14 小时), 然后缓慢加入到 NaHCO_3 (25g, 297.6mmol)的水(120 ml)溶液中。在 20°C 下将所得乳液搅拌 60 分钟, 分离该混合物的水相并用 10% NaHCO_3 水溶液和水各 20ml 将有机相依次洗涤两次。用固体 Na_2CO_3 将合并的水相的 pH 调节至 9.5 后, 用甲苯(2 x 25ml)萃取水相。将硅藻土(0.5g)加入到合并的有机相中, 随后将有机相过滤并蒸发至干得到游离碱, 然后将其加入异丙醇(35 ml)中并加热至回流温度。滴加二-O,O-苯甲酰基-L-酒石酸(4.0g, 10.6mmol)的异丙醇(10ml)溶液。在 79-81°C 下搅拌 20 分钟后, 将该混合

物冷却、用叔丁基甲基醚(TBME)稀释并在 0°C 下结晶产物,过滤,用冷(0°C)的 TBME-异丙醇的 1:2-混合物(15ml)和冷(0°C)的 TBME (3 x 5ml)洗涤并真空干燥。将干燥的产物用异丙醇重结晶,随后在真空中干燥得到标题产物,为一种结晶状固体, mp 174°C。

MS (ES⁺): [M]⁺ 437.

[1-((S)-2-氨基-3-羟基-丙基)-哌啶-4-基]-(4-氯-苯基)-甲酮二盐酸盐的制备

将(S)-4-[4-(4-氯苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2,2-二甲基-噁唑烷-3-甲酸叔丁酯二苯甲酰基-L-酒石酸盐(二代盐)(4.0g, 3.2mmol)悬浮于乙酸正丁酯(40ml)中。加入盐酸(2.18g, 19.2mmol)水溶液(32%)并在室温下搅拌该混合物,直到 TLC 显示原料完全耗尽为止(2 小时)。将该悬浮液在冰浴上进一步搅拌 3 小时然后过滤。将该固体用冷(0°C)乙酸正丁酯(2 x 5ml)洗涤并在 45-50°C 下真空干燥得到标题产物,为无色晶体, mp. 232-237°C. MS(ES⁺): [MH]⁺ 297.

(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-硫代丙烯酸 S-苯并噁唑-2-基酯的制备

在 25°C 下将 2,2'-二苯并噁唑基二硫化物(4.0g, 12.0mmol)和三苯膦(3.15g, 12.0mmol)在 CH₂Cl₂ (60ml)中的悬浮液剧烈搅拌 30 分钟。在冰浴上冷却至 0 °C 后,加入(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酸(如方法 E 中所述制备)(2.24g, 11.0mmol),随后加入 N-甲基吗啉(1.21ml, 11.0mmol)。将该悬浮液剧烈搅拌并使之达到室温过夜。在室温下进一步搅拌 24 小时后,将所得沉淀在 0°C 下过滤并用冷(0°C) CH₂Cl₂ (10ml)洗涤。在 35 °C 下真空干燥后得到标题产物,为一种结晶状粉末, mp. 183-185°C. MS(EI): [M]⁺ 352.

(E)-N-{(S)-1-[4-(4-氯-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-羟基-乙基}-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酰胺半-(L)-酒石酸盐的制备

向[1-((S)-2-氨基-3-羟基-丙基)-哌啶-4-基]-(4-氯-苯基)-甲酮二盐酸盐(9.24g, 25.0mmol)在乙醇(250ml)中的悬浮液中加入 N-甲基-吗啉(2.53g, 25.0mmol)。将该悬浮液在 45° C 下搅拌 30 分钟,然后加入(E)-3-(5-氟基-2-

甲氧基-苯基)-硫代丙烯酸 *S*-苯并噻唑-2-基酯(4.40g, 12.5mmol), 用乙醇(20ml)稀释该悬浮液并在 45°C 下将搅拌持续 3 小时。补加硫酯(2.64g, 7.5mmol)并将该悬浮液在 45°C 下再搅拌 4 小时。加入最后一部分硫酯(1.76g, 5.0mmol), 进一步搅拌 3 小时后补加 *N*-甲基吗啉(1.26g, 12.46mmol)并持续搅拌过夜, 此后加入最后的 *N*-甲基吗啉(1.26g, 12.46mmol)。立即过滤该悬浮液并将滤液减压浓缩至干。将残余物溶于 CH₂Cl₂ (250ml)并用 10% Na₂CO₃ 水溶液(2 x 100ml)和 10%NaCl 水溶液(4 x 100ml)依次洗涤。将有机相与硅藻土(1g)一起搅拌、过滤并蒸发至干。真空干燥残余物然后溶于乙醇(130ml)。在 35°C 下, 在搅拌下加入 L-酒石酸(4.5g, 30.0mmol)的乙醇(100ml)溶液, 并在 50-55°C 下搅拌所得悬浮液直至形成澄清溶液为止。当结晶浊度形成时, 将该悬浮液缓慢冷却至 0°C 并在冰浴中继续搅拌 45 分钟, 然后过滤出沉淀、用冷(0°C)乙醇(20ml)洗涤然后将其用乙醇重结晶而得到标题产物, mp. 90-120°C (分解)。MS (ES⁺): [MH]⁺ 482。

(E)-*N*-{(S)-1-[4-(4-氯-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-羟基-乙基}-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酰胺的制备

在室温和搅拌下将 10%Na₂CO₃ 水溶液 (100ml) 加入到 *(E)*-*N*-{(S)-1-[4-(4-氯-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-羟基-乙基}-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酰胺半-(L)-酒石酸盐(6.32g, 10.0mmol)在 CH₂Cl₂ (150ml) 和水(50ml)中的悬浮液中。在室温下搅拌 30 分钟后, 分离各相并用 CH₂Cl₂ (100ml)萃取水相。将合并的 CH₂Cl₂ 相用 10% NaCl 水溶液(2 x 100ml)萃取、与硅藻土(500mg)一起搅拌并过滤, 减压蒸发后得到无色泡沫。在加入乙酸丁酯(200ml)后, 形成澄清溶液, 将其升温至 80°C 然后使其缓慢冷却至室温。在用 TBME (150ml)稀释后, 将该悬浮液冷却至 0°C, 过滤出沉淀的结晶、用冷(0°C)乙酸丁酯/TBME (50ml)的 1:1 混合物洗涤并在 45-50°C 下真空干燥得到 *(E)*-*N*-{(S)-1-[4-(4-氯-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-羟基-乙基}-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酰胺。Mp. 162-163 °CMS (EI): [MH]⁺ 482。