

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D211/46

C07D401/06

A61K 31/495

A61P 29/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01817102.8

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1209351C

[22] 申请日 2001.10.8 [21] 申请号 01817102.8

[30] 优先权

[32] 2000.10.9 [33] GB [31] 0024675.1

[32] 2001.8.23 [33] GB [31] 0120549.1

[86] 国际申请 PCT/EP2001/011627 2001.10.8

[87] 国际公布 WO2002/030898 英 2002.4.18

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.9

[71] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 G·巴莱 T·J·豪

D·M·勒格兰德

审查员 王勤耕

[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 5 页 说明书 28 页

[54] 发明名称 用作 CCR3 受体拮抗剂的 N-(4-芳氧基哌啶-1-基烷基)肉桂酰胺化合物

[57] 摘要

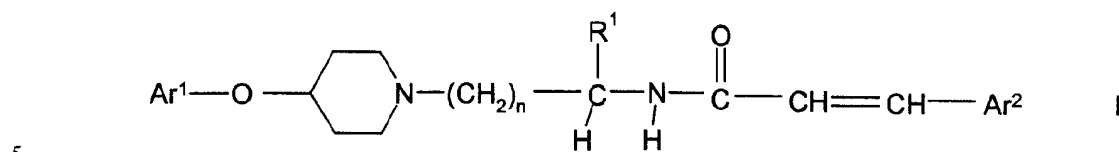
游离或盐形式的式(I)化合物, 其中 Ar¹是被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氰基、硝基和未取代的或被氰基或卤素取代的 C₁-C₈-烷基, Ar²是未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基或萘基: 卤素、氰基、羟基、硝基、C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-卤代烷基、C₁-C₈-烷氧基或 C₁-C₈-烷氧基羰基, R¹是被羟基、C₁-C₈-烷氧基、酰氧基、-N(R²)R³、卤素、羧基、C₁-C₈-烷氧基羰基、苯基-C₁-C₈-烷氧基羰基、-CON(R⁴)R⁵或一价的环状有机基团取代的 C₁-C₈-烷基, R²和 R³彼此独立地是氢或 C₁-C₈-烷基, 或 R²是氢且 R³是酰基或-SO₂R⁶, 或 R²和 R³与它们所连接的氮原子合在一起表示 5-或 6-元杂环基团, R⁴和 R⁵彼此独立地是氢、未取代的或被

羟基或苯基取代的 C₁-C₈-烷基、或未取代的或被 C₁-C₈-烷基、卤素、氰基或 C₁-C₈-烷氧基取代的苯基, 或 R⁴和 R⁵与它们所连接的氮原子合在一起表示 5-或 6-元杂环基团, R⁶是 C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-卤代烷基或未取代的或被 C₁-C₈-烷基取代的苯基, 且 n 是 1、2、3 或 4。该化合物可以用作药物。

知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

1、游离或盐形式的式 I 化合物:



其中

Ar^1 是被一个或多个卤素取代的苯基,

Ar^2 是未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氟基和 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷氧基,

10 R^1 是被羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷氧基、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^3$ 、羧基、 $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 或 5 元杂环基或 6 元杂环基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基,

R^2 是氢且 R^3 是 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基羰基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基羰基、5 元或 6 元杂环基羰基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基羰基或 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基羰基或 $-\text{SO}_2\text{R}^6$,

R^4 和 R^5 彼此独立地是氢、苯基或未取代的或被羟基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基,

15 或 R^4 和 R^5 与它们所连接的氮原子合在一起表示 5-或 6-元杂环基团,

R^6 是 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -卤代烷基, 且

n 是 1、2、3 或 4。

2、权利要求 1 的化合物,

其中

20 Ar^1 是被一个或多个卤素取代的苯基,

Ar^2 是未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氟基和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基,

R^1 是被羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^3$ 、羧基、 $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 或 5 元杂环基或 6 元杂环基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基,

25 R^2 是氢且 R^3 是 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基羰基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基羰基、5 元或 6 元杂环基羰基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基羰基或 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基羰基或 $-\text{SO}_2\text{R}^6$,

R^4 和 R^5 彼此独立地是氢、苯基或未取代的或被羟基取代的 C_1 - C_4 -烷基，
或 R^4 和 R^5 与它们所连接的氮原子合在一起表示 5-或 6-元杂环基团，
 R^6 是 C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -卤代烷基，且
 n 是 1 或 2。

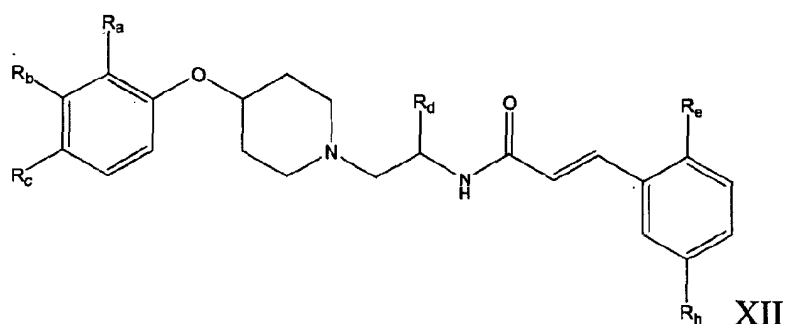
5 3、权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中

Ar^1 是在所示醚基团的对位被氟或氯取代并未被进一步取代或被一个选自氟或氯的取代基进一步取代的苯基。

4、权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中

10 Ar^2 是在所示- $CH=CH$ -基团的邻位被 C_1 - C_4 -烷氧基取代并在该 C_1 - C_4 -烷氧基的对位被溴、氯或氰基取代的苯基。

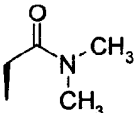
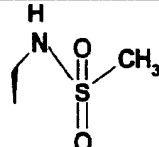
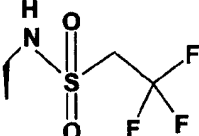
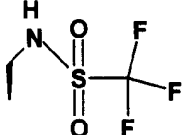
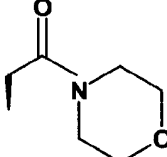
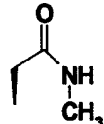
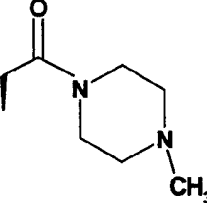
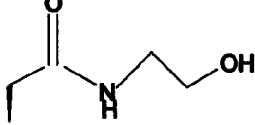
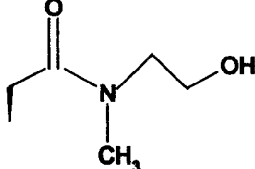
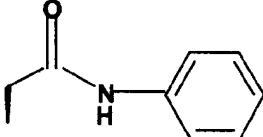
5、权利要求 1 所述的化合物，所述化合物是游离或可药用盐形式的下式化合物

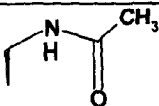


其中 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 和 R_h 如下表所示：

15

R_a	R_b	R_c	R_d	R_e	R_h
H	H	F		OCH_3	CN
H	H	F		OCH_3	CN
H	H	F		OCH_3	CN
H	H	F		OCH_3	CN

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

H	H	F		OCH ₃	CN
H	Cl	Cl		OCH ₃	CN

.

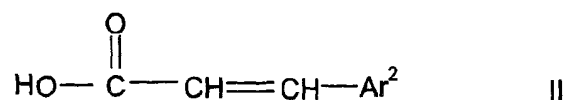
6、一种药物组合物，其包含权利要求 1 至 5 中的任何一项所述的化合物作为活性成分并不包含或还包含可药用的稀释剂或载体。

7、权利要求 1 至 5 中的任何一项所述的化合物在生产用于治疗由趋化因子受体-3 介导的疾病的药物中的用途。

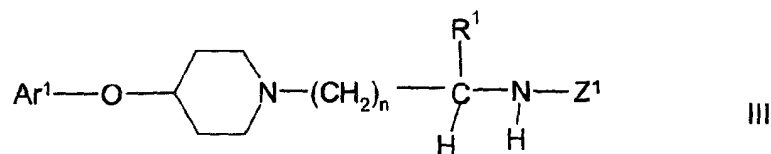
8、权利要求 7 的用途，其中所述由趋化因子受体-3 介导的疾病为炎症或过敏性病症。

9、权利要求 8 的用途，其中所述炎症或过敏性病症是炎性或阻塞性呼吸道疾病。

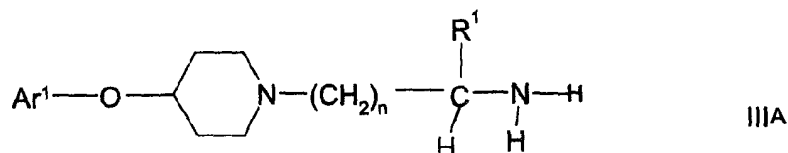
10 10、一种制备权利要求 1 中定义的式 I 化合物的方法，该方法包括
(i) (A) 将式 II 化合物



其中 Ar² 如权利要求 1 所定义
与式 III 化合物反应



15 其中 Ar¹、R¹ 和 n 如权利要求 1 所定义且 Z¹ 表示化学连接到所示氮原子上的固相底物，然后将生成的产物从底物上除下；或者
(B) 将式 II 化合物与下式化合物反应



20 其中 Ar¹ 和 R¹ 如上文所定义，或者

(C) 当 R^1 是被羧基取代的 C_1-C_8 -烷基时, 将其中的 R^1 是被苯基- C_1-C_8 -烷氧基羰基取代的 C_1-C_8 -烷基的式 I 化合物进行反应以将苯基- C_1-C_8 -烷氧基羰基转化成羧基, 或者

5 (D) 当 R^1 是被 $-\text{CON}(R^4)R^5$ 取代的 C_1-C_8 -烷基时, 将其中的 R^1 是被羧基取代的 C_1-C_8 -烷基的式 I 化合物酰胺化, 或者

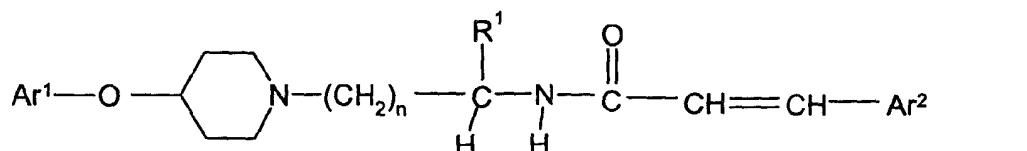
(E) 当 R^1 是被 $-\text{N}(R^2)R^3$ 取代的 C_1-C_8 -烷基, 并且其中 R^2 是氢且 R^3 是 C_1-C_8 烷基羰基、 C_3-C_8 环烷基羰基、5 元或 6 元杂环基羰基、 C_6-C_{10} 芳基羰基或 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基羰基或 $-\text{SO}_2R^6$ 时, 将其中的 R^1 是被氨基取代的 C_1-C_8 -烷基的式 I 化合物分别酰基化或磺酰基化, 然后

10 (ii) 回收游离或盐形式的产物。

用作 CCR3 受体拮抗剂的
N-(4-芳氧基哌啶-1-基烷基)肉桂酰胺化合物

本发明涉及有机化合物、其制备方法及其作为药物的用途。

一方面，本发明提供了游离或盐形式的下式化合物



其中

Ar^1 是被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基：卤素、氰基、硝基和未取代的或被氰基或卤素取代的 C_1 - C_8 -烷基，

Ar^2 是未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基或萘基：卤素、氰基、羟基、硝基、 C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -卤代烷基、 C_1 - C_8 -烷氧基或 C_1 - C_8 -烷氧基羰基，

R^1 是被羟基、 C_1 - C_8 -烷氧基、酰氧基、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^3$ 、卤素、羧基、 C_1 - C_8 -烷氧基羰基、苯基- C_1 - C_8 -烷氧基羰基、 $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 或一价的环状有机基团取代的 C_1 - C_8 -烷基，

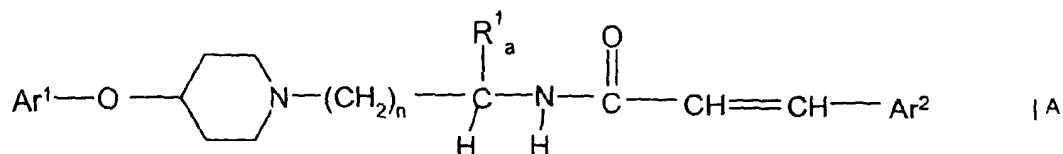
R^2 和 R^3 彼此独立地是氢或 C_1 - C_8 -烷基，或 R^2 是氢且 R^3 是酰基或 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ，或 R^2 和 R^3 与它们所连接的氮原子合在一起表示 5-或 6-元杂环基团，

R^4 和 R^5 彼此独立地是氢、未取代的或被羟基或苯基取代的 C_1 - C_8 -烷基、或未取代的或被 C_1 - C_8 -烷基、卤素、氰基或 C_1 - C_8 -烷氧基取代的苯基，或 R^4 和 R^5 与它们所连接的氮原子合在一起表示 5-或 6-元杂环基团，

R^6 是 C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -卤代烷基或未取代的或被 C_1 - C_8 -烷基取代的苯基，
且

n 是 1、2、3 或 4。

在一个优选的方面，本发明提供了游离或盐形式的下式化合物：



其中

Ar^1 是被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基：卤素、氰基、硝基和未取代的或被氰基或卤素取代的 C_1 - C_8 -烷基，

Ar^2 是未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基或萘基：卤素、氰基、羟基、硝基、 C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -卤代烷基、 C_1 - C_8 -烷氧基或 C_1 - C_8 -烷氧基羰基，

R^1_a 是被羟基、 C_1 - C_8 -烷氧基、酰氧基、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^3$ 、卤素、羧基、 C_1 - C_8 -烷氧基羰基、 $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 或一价的环状有机基团取代的 C_1 - C_8 -烷基，

R^2 和 R^3 彼此独立地是氢或 C_1 - 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合在一起表示 5-或 6-元杂环基团，

R^4 和 R^5 彼此独立地是氢或 C_1 - C_8 -烷基，或 R^4 和 R^5 与它们所连接的氮原子合在一起表示 5-或 6-元杂环基团，

R^6 是 C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -卤代烷基或未取代的或被 C_1 - C_8 -烷基取代的苯基，且

n 是 1、2、3 或 4。

本说明书中所用的术语具有下列含义：

本文所用的“ C_1 - C_8 -烷基”指的是直链或支链的 C_1 - C_8 -烷基，它们可以是例如甲基、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，它们可以是例如甲氧基、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 -烷基氧基是 C_1 - C_4 -烷基氧基。

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 -烷基可以是未取代的或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 -烷基可以是未取代的或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。

作为取代的苯基的 Ar^1 可以是例如被一个、两个或三个取代基、优选一个或两个取代基、优选选自氟、氯、溴、硝基和氰基- C_1 - C_4 -烷基、特别是氟或氯的取代基所取代的苯基。当存在一个取代基时，其优选位于所示醚基团的对位。当存在一个以上的取代基时，优选有一个位于所示醚基团的对位。

作为取代的苯基的 Ar^2 可以例如被一个、两个、三个、四个或五个、优选一个、两个或三个上文所述的取代基所取代。 Ar^2 可以是例如单取代的苯基，其中取代基优选是卤素、氰基、硝基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基并且优选位于所示 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基团的邻位或间位。 Ar^2 还可以是例如二取代的苯基，其中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，特别是一个卤素和一个 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基或一个氰基和一个 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基。 Ar^2 还可以是例如三取代的苯基，其中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，或者是五取代的苯基，其中取代基优选是卤素，特别是氟。特别优选的 Ar^2 基团是二取代的苯基，其中一个取代基是 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基并优选位于 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基团的邻位，另一个是卤素、特别是氟或溴或氰基并优选位于 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基的对位。

作为取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基的 R^1 优选是取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基，尤其是取代的甲基或乙基。当 R^1 是被环状有机基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基时，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 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ -碳环基团可以是例如含有 3 至 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，所述的苯基可以是未取代的或被 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -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 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基磺酰基氨基所取代，其中 R^4 和 R^5 如上文所定义。所述的杂环基团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，例如 5-或 6-元杂环基团，诸如呋喃基、咪唑基、噻唑基或吡啶基。

当 R^1 是被 $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基时， R^4 和 R^5 可以都是氢或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基，或 R^4 可以是氢且 R^5 可以是 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基，或 R^4 可以是氢或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基且 R^5 可以是被羟基或苯基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基，或 R^5 可以是苯基或被 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、卤素或氰基取代的苯基，或 R^4 和 R^5

与它们所连接的氮原子合在一起表示 5-或 6-元杂环基团, 所述的杂环基团例如可以含有 2 个环氮原子或者一个环氮原子和一个环氧原子, 诸如吡咯烷基、吡咯啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 优选未取代的或被至少一个 C_1 - C_8 -烷基取代的饱和杂环基。

优选的游离或盐形式的式 I 化合物包括如下化合物, 其中 Ar^1 是被一个或两个选自卤素、硝基或未取代的或被氟基取代的 C_1 - C_4 -烷基的取代基所取代的苯基, 所述取代基中的一个优选位于所示醚基团的对位, Ar^2 是被一个或两个选自 C_1 - C_4 -烷氧基、卤素和氟基的取代基所取代的苯基, R^1 是被羟基、 C_1 - C_4 -烷氧基、羧基、 $-CON(R^4)R^5$ 或含有一个、两个或三个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-至 7-元杂环基团所取代的 C_1 - C_4 -烷基, 其中 R^4 和 R^5 彼此独立地是 C_1 - C_4 -烷基, 且 n 是 1 或 2。

优选的游离或盐形式的式 I 化合物还包括如下化合物, 其中 Ar^1 是被一个或两个选自卤素、硝基或未取代的或被氟基取代的 C_1 - C_4 -烷基的取代基所取代的苯基, 所述取代基中的一个优选位于所示醚基团的对位, Ar^2 是被一个或两个选自 C_1 - C_4 -烷氧基、卤素和氟基的取代基取代的苯基, R^1 是被 $-CON(R^4)R^5$ (其中 R^4 是氢或 C_1 - C_4 -烷基且 R^5 是苯基或未取代的或被羟基取代的 C_1 - C_4 -烷基、或 R^4 和 R^5 与它们所连接的氮原子合在一起表示 6-元杂环基团) 或 $-N(R^2)R^3$ (其中 R^2 是氢且 R^3 是 C_1 - C_8 -烷基羰基或 $-SO_2R^6$, 其中 R^6 是 C_1 - C_8 -烷基或 C_1 - C_8 -卤代烷基) 取代的 C_1 - C_4 -烷基, 且 n 是 1 或 2。

进一步优选的游离或盐形式的式 I 化合物包括如下化合物, 其中 Ar^1 是在所示醚基团的对位上被氟或氯取代且任选地被一个选自氟或氯的取代基进一步取代的苯基; Ar^2 是在所示 $-CH=CH-$ 基团的邻位上被 C_1 - C_4 -烷氧基取代且在该 C_1 - C_4 -烷

氧基对位上被卤素、特别是溴或氯或氰基取代的苯基，

R^1 是被羟基、 C_1 - C_4 -烷氧基、羧基、 $-\text{CON}(R^4)R^5$ 或含有一个或两个环氮原子的 5-或 6-元芳香族杂环基团取代的 C_1 - C_4 -烷基，其中 R^4 和 R^5 彼此独立地是 C_1 - C_4 -烷基，且

n 是 1。

进一步优选的游离或盐形式的式 I 化合物还包括如下化合物，其中 Ar^1 是在所示醚基团的对位上被氟或氯取代且任选地被一个选自氟或氯的取代基进一步取代的苯基，

Ar^2 是在所示 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基团的邻位上被 C_1 - C_4 -烷氧基取代且在该 C_1 - C_4 -烷氧基的对位上被卤素、特别是溴或氯或氰基取代的苯基，

R^1 是(a)被 $-\text{CON}(R^4)R^5$ 取代的 C_1 - C_4 -烷基，其中 R^4 是氢或甲基且 R^5 是苯基、 C_1 - C_4 -烷基或羟基取代的直链 C_1 - C_4 -烷基，或 R^4 和 R^5 与它们所连接的氮原子合在一起表示 6-元杂环基团，优选饱和的含有 2 个环氮原子或 1 个环氮原子和 1 个环氧原子的杂环基或(b)被 $-\text{N}(R^2)R^3$ 取代的 C_1 - C_4 -烷基，其中 R^2 是氢且 R^3 是 $-\text{SO}_2R^6$ ，其中 R^6 是 C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -卤代烷基，且

n 是 1。

由式 I 表示的化合物能形成酸加成盐，特别是可药用酸加成盐。式 I 化合物的可药用酸加成盐包括与无机酸例如氢卤酸如氢氟酸、盐酸、氢溴酸或氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸和有机酸例如脂肪族一元羧酸如甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸和丁酸、脂肪族羧基酸如乳酸、柠檬酸、酒石酸或苹果酸、二元羧酸如马来酸或琥珀酸、芳香族羧酸如苯甲酸、对氯苯甲酸、二苯基乙酸或三苯基乙酸、芳香族羧基酸如邻羟基苯甲酸、对羟基苯甲酸、1-羟基萘-2-甲酸或 3-羟基萘-2-甲酸以及磺酸如甲磺酸或苯磺酸所形成的盐。这些盐可以通过公知的成盐方法从通式 I 的化合物制得。

含有酸性基团例如羧基的式 I 化合物还能与碱、特别是诸如那些本领域公知的可药用碱形成盐，这类适当的盐包括金属盐，特别是诸如钠盐、钾盐、镁盐或钙盐之类的碱金属或碱土金属盐，或与氨或可药用有机胺类

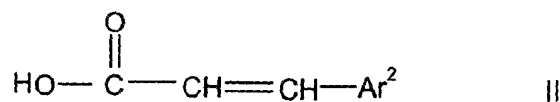
或杂环碱例如乙醇胺类、苄胺类或吡啶形成的盐。这些盐可以通过公知的成盐方法从式 I 化合物制得。

式 I 中 R^1 所连接的碳原子是不对称的, 因此式 I 化合物以单个的旋光异构体形式或其混合物的形式存在, 例如以外消旋或非对映异构体的混合物的形式存在。本发明包括单个的旋光性 R 和 S 异构体及其混合物例如其外消旋的或非对映异构体的混合物。

本发明的特别优选的化合物是下文的实施例中所述的那些化合物。

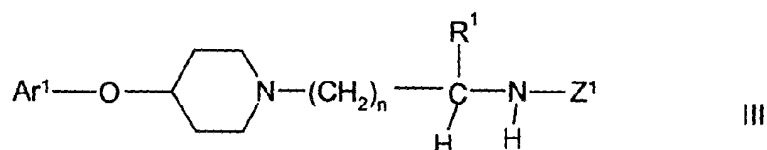
本发明还提供了制备式 I 化合物的方法, 该方法包括:

(i) (A) 将下式化合物或其可形成酰胺的衍生物



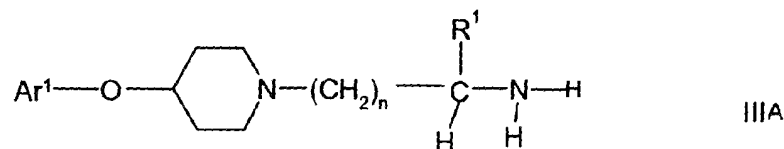
其中 Ar^2 如上文所定义,

与下式化合物反应



其中 Ar^1 、 R^1 和 n 如上文所定义, Z^1 表示化学连接到所示氮原子上的固相底物, 然后将生成的产物从底物上除下以用氢置换 Z^1 ; 或者

(B) 将式 II 化合物或其可形成酰胺的衍生物与下式化合物反应



其中 Ar^1 和 R^1 如上文所定义, 或者

(C) 当 R^1 是被羧基取代的 C_1 - C_8 -烷基时, 将其中的 R^1 是被苯基- C_1 - C_8 -烷氧基羰基取代的 C_1 - C_8 -烷基的式 I 化合物发生反应以将苯基- C_1 - C_8 -烷氧基羰基转化成羧基, 或者

(D) 当 R^1 是被 $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 取代的 C_1 - C_8 -烷基时, 将其中的 R^1 是被羧基取

代的 C_1-C_8 -烷基的式 I 化合物适当地酰胺化, 或者

(E) 当 R^1 是被 $-N(R^2)R^3$ 取代的 C_1-C_8 -烷基, 其中 R^2 是氢且 R^3 是酰基或 $-SO_2R^6$ 时, 将其中的 R^1 是被氨基取代的 C_1-C_8 -烷基的式 I 化合物分别适当地酰基化或磺酰基化, 然后

(ii) 回收游离或盐形式的产物。

方法(A)可以利用已知方法或按照与以下实施例中所描述的类似的方法, 例如通过将底物结合的化合物与游离酸在已知的肽偶联条件下、例如在叔胺和诸如磷盐、脲盐如 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐或二异丙基-碳二亚胺之类的肽偶联剂存在下发生反应来进行。反应可以在诸如二甲基甲酰胺(DMF)之类的情性有机溶剂中进行。适宜的反应温度为 0 至 40°C , 例如 15 至 25°C 。可以按照公知的方式将产物从底物上除下, 例如当 N 原子连接到 Z^1 中苄基的 CH_2 上时, 用三氟乙酸(TFA)进行处理。

方法(B)可以通过已知方法或按照与以下实施例中所描述的类似的方法来进行。优选按照与上文所述的方法(A)的偶联步骤相类似的方式进行。

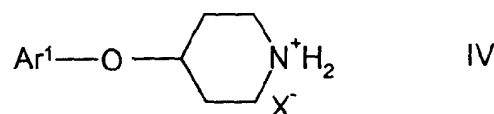
方法(C)可以利用诸如碱性水解之类的公知方法进行, 例如按照下文实施例中所述在含水醇类溶剂中进行。反应温度可以是例如 10 至 50°C , 优选室温。

方法(D)可以用已知的酰胺化羧基的方法或按照与以下实施例中所描述的类似的方法来进行。

方法(E)可以用已知的酰化或磺酰化氨基的方法或按照与以下实施例中所描述的类似的方法来进行。

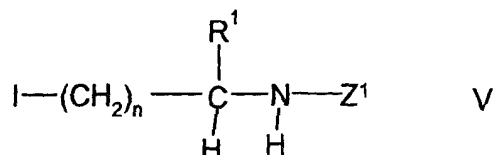
式 II 化合物或者是可购买到的, 或者可通过已知方法或按照与以下实施例中所述的类似的方法制得。

式 III 化合物可以通过将式 IV 化合物

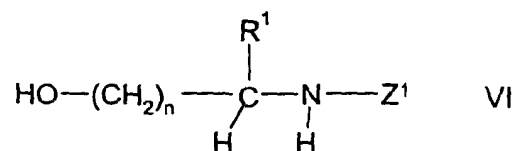


其中 X 是从其中除去了酸性氢原子之后的酸、特别是诸如三氟乙酸之类的羧酸的残基,

与式 V 化合物按照已知的方法反应(例如在诸如 DMF 之类的情性有机溶剂中在叔胺的存在下、通常在 40 至 60℃ 的温度下反应)制得

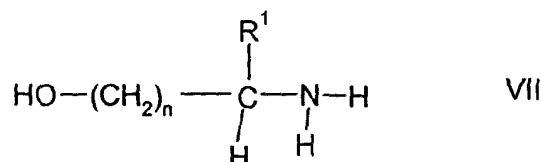


其中 R^1 、 Z^1 和 n 如上文所定义。式 V 化合物可以通过将下式化合物



其中 R^1 、 Z^1 和 n 如上文所定义,

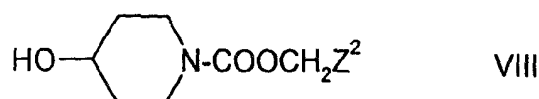
与碘例如按照已知的方法反应(例如在情性有机溶剂如 THF 和乙腈的混合物中、在三芳基磷和咪唑的存在下、通常在 10 至 40℃ 的温度下反应)制得。式 VI 化合物可以通过将下式化合物



其中 R^1 和 n 如上文所定义,

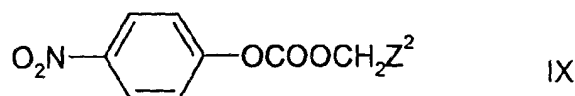
与含有诸如可与氨基发生反应的醛基之类的基团的固相底物 Z^1 发生反应制得。所述的固相底物是可购买到的, 其包括改性树脂、特别是改性的聚苯乙烯树脂, 例如带有连接到聚苯乙烯的骨架苯环上的对甲酰基取代的苯氧基烷基的改性聚苯乙烯。式 VII 化合物是已知的或者可以通过已知的方法制备。

式 IV 化合物可以通过将式 Ar^1OH 的化合物与下式化合物



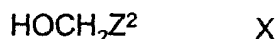
其中 Ar^1 如上文所定义, Z^2 表示化学连接到所示亚甲基上的固相底物、偶氮二羧酸二乙酯和三芳基磷进行反应(Mitsunobu 反应)制得,将生成的产物与酸 HX 进行反应(其中 X 如上文所定义)以将产物从底物上除下并用两个氢原子置换 COOCH_2Z^2 。反应适宜在有机溶剂例如诸如 THF 之类的醚中进行。Mitsunobu 反应的温度适当地为 10 至 50°C , 优选室温。按照已知的方式例如通过用三氟乙酸处理将产物从底物上除下。

式 VIII 化合物可以通过将 4-羟基吡啶与下式化合物反应制得



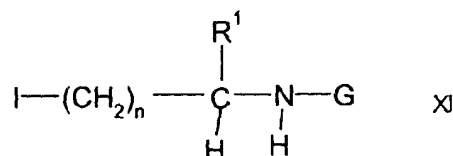
其中 Z^2 如上文所定义。反应可适当地在惰性有机溶剂例如诸如二氯甲烷(DCM)之类的卤代烃中进行。适当的反应温度可以是 10 至 50°C , 优选室温。

式 IX 化合物可以通过将氯甲酸对硝基苯酯与下式化合物反应制得



其中 Z^2 如上文所定义。该反应可以在诸如 N-甲基吗啉之类的叔碱存在下在诸如 DCM 之类的情性溶剂中进行。式 X 的树脂基化合物是可购买到的, 例如改性的聚苯乙烯树脂, 诸如对羟基甲基取代的苯氧基烷基连接到聚苯乙烯的骨架苯环上的 Wang 树脂。

式 IIIA 化合物可以通过将式 IV 化合物或相应的游离胺与下式化合物按照例如已知的方法或与以下实施例中所描述的类似的方法进行反应制得



其中 R^1 和 n 如上文所定义, G 是诸如叔丁氧基羰基之类的胺保护基, 例如, 在惰性有机溶剂如 DMF 中、在叔胺存在下、适宜地在室温至 60°C 下进行反应, 然后从产物中除去保护基。式 XI 化合物是已知的或者可通过已知的方法制备, 例如按照 D. Gani 等人, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1,

2513-2525 (1977)所描述的方法或按照与以下实施例中所描述的类似的方法制得。

在上面提到的反应中，当需要将除那些参加所需反应的官能团之外的官能团发生反应的可能性降至最小时，所述的官能团可通过常规保护基进行保护。例如，当 R^1 是羟基甲基或氨基甲基时， R^1 中的羟基或氨基可分别通过诸如叔丁基或叔丁氧基羰基之类的保护基进行保护，其中，(a)在式 VII、VI、V 和 III 化合物中，其中的保护基可以通过为了从固相底物上除下式 II 和 III 化合物之间的反应产物所进行的处理而除去或者通过另外的反应除去，或者(b)在式 XI 和 IIIA 化合物中，其中的保护基可以例如通过催化氢解、例如使用甲酸铵和钯催化剂按照以下实施例所描述的方法从式 II 和 IIIA 化合物的反应产物中除去。

当本文中提及保护的官能团或保护基时，可以按照官能团的性质，例如按照 *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置换所述保护基的方法。

可以按照常规方式将游离形式的式 I 化合物转化成盐的形式，反之亦然。可以以水合物或含有结晶用溶剂的溶剂化物的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式 I 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(例如旋光性的)原料的不对称合成来获得异构体例如对映体。

游离或可药用盐形式的式 I 化合物(下文中称作本发明的活性剂)可用作药物。因此，本发明还提供了用作药物的游离或可药用盐形式的式 I 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。相对于对 α -1 肾上腺素受体的抑制而言，本发明的活性剂通常对抑制 CCR-3 显示出良好的选择性。本发明活性剂的抑制性质可以在下列试验中得到证实：

CCR-3 结合试验

在本试验中测定本发明的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 珠粒(购自 Amersham), 通过 WGA 与细胞表面上糖蛋白的糖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(购自 Amersham)与 CCR-3 受体特异性结合, 从而使 $[^{125}\text{I}]$ -人伊奥他新与 SPA 珠粒邻近。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粒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 结合的程度测定。

试验缓冲液的制备: 将 5.96g HEPES 和 7.0g 氯化钠溶于蒸馏水并加入 1M CaCl_2 水溶液(1mL)和 1M MgCl_2 水溶液(5mL)。用 NaOH 将 pH 调节至 7.6 并使用蒸馏水将该溶液制成 1L 的终体积。然后将 5g 牛血清白蛋白和 0.1g 叠氮化钠溶于该溶液并将所得缓冲液保存在 4℃ 下。在使用的当天, 向每 50mL 该缓冲液中加入一片 Complete™蛋白酶抑制剂混合物片(购自 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 1L。将所得缓冲液保存在 4℃ 下。在使用的当天向每 50mL 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(800g, 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 1mL 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(800g, 5 分钟, 4℃), 将上清液进一步离心(48,000g, 30 分钟, 4℃)并将沉淀重新溶于含有 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快

速冷冻且储存在-80°C下。

本试验以每孔 250 μ L 的终体积在 Optiplate(来自 Canberra Packard)上进行。向选择的 Optiplate 孔中加入 50 μ L 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 至 10 μ M)。为了测定总的结合,向其它所选择的孔中加入 50 μ L 含有 5% DMSO 的试验缓冲液。为了测定非特异性结合,向另一些所选择的孔中加入 50 μ L 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 μ L 浓度为 250pM 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 50pM/孔)、50 μ L 溶于试验缓冲液的 WGA-PVT SPA 珠粒(终浓度为 1.0mg 珠粒/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-抑制曲线测定产生 50%抑制时测试化合物的浓度(IC₅₀)。

以下实施例中的化合物在上述试验中具有 1 μ M 数量级或更低的 IC₅₀ 值。例如,实施例 1、14 和 16 的化合物的 IC₅₀ 值分别为 16nM、11nM 和 2.8nM。

考虑到本发明的活性剂对 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、重构或疾病发展。本发明适于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、职业性哮喘和细菌感染后诱发的哮喘。对哮喘的治疗还应理解为包括对例如小于 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非常常见且特征在于在例如约早上4至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发作。

本发明适于治疗的其它炎性或阻塞性呼吸道疾病和病症包括：急性肺损伤(ALI)、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性阻塞性肺病、气管或肺疾病(COPD、COAD 或 COLD)，其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。本发明还适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，本发明适用于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。

考虑到本发明的活性剂的抗炎活性、特别是与抑制嗜酸性粒细胞活化有关的抗炎活性，本发明的活性剂还适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)，包括影响呼吸道和/或肺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有关的呼吸道疾病和因药物反应引起的侵害呼吸道的与嗜酸性粒细胞有关的疾病。

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。

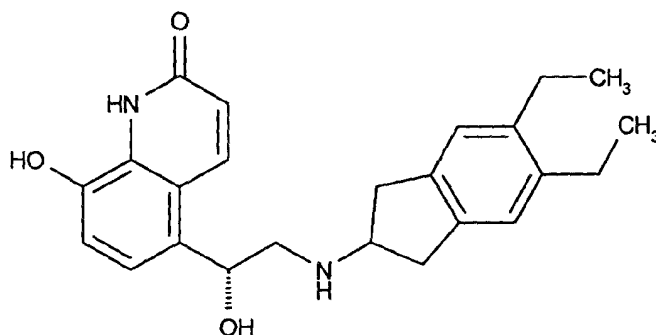
本发明的活性剂还可用于治疗其它疾病或病症,特别是涉及炎性成分的疾病或病症,例如用于治疗眼睛的疾病和病症,诸如结膜炎、干燥性角膜结膜炎和春季结膜炎;侵害鼻部的疾病,包括急性、过敏性、萎缩性鼻炎和慢性鼻炎,包括干酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化脓性鼻炎、干燥性鼻炎和药物性鼻炎;膜性鼻炎,包括格鲁布性鼻炎、纤维蛋白性鼻炎和假膜性鼻炎以及腺病性鼻炎;季节性鼻炎,包括神经性鼻炎(花粉症)和血管运动性鼻炎;胃肠道炎性疾病,例如炎症肠病,诸如溃疡性结肠炎和局限性回肠炎;骨或关节的炎性病症,包括类风湿性关节炎、银屑病关节炎、强直性脊柱炎和全身性硬皮病。

本发明的活性剂还可用于治疗其它疾病,诸如多发性硬化、动脉粥样硬化、重症肌无力和糖尿病(I型)。

本发明的活性剂在抑制例如炎性呼吸道疾病这样的炎性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 等人, J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57; Renzi 等人, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939; Tsuyuki 等, J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931 和 Cernadas 等人(1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8。

本发明的活性剂还可用作共同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性呼吸道疾病时,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。所述消炎药包括：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-[[2-[[3-(2-苯基乙氧基)丙基]磺酰基]乙基]-氨基]乙基]-2(3H)-苯并噻唑酮及其可药用盐(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)。所述支气管扩张药包括：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可药用盐以及 PCT 国际公开号 WO00/75114 中的式 I 化合物(游离的或盐或溶剂化物形式)(该文献引入本文作为参考)，优选其实实施例中的化合物，尤其是下式化合物及其可药用盐：



共同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拮抗剂的组合用于治疗例如 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拮抗剂的组合用于治疗例如哮喘或特别是用于治疗 COPD。

本发明的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,诸如氯化 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-铵(TAK-770)以及 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可药用盐形式的式 I 化合物。本发明的另一个方面提供了如上文所述的游离或可药用盐形式的式 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用途。

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,以例如治疗炎性肠疾病。

本发明的另一个方面提供了包含游离或可药用盐形式的式 I 化合物作为活性组分且任选地还包含可药用稀释剂或载体的药物组合物。该组合物可以含有共同治疗剂,例如如上文所述的消炎药或支气管扩张药。该组合物可以使用盖仑制剂领域中公知的常用稀释剂或赋形剂和技术来制备。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的活性剂,例如气溶胶或其它可

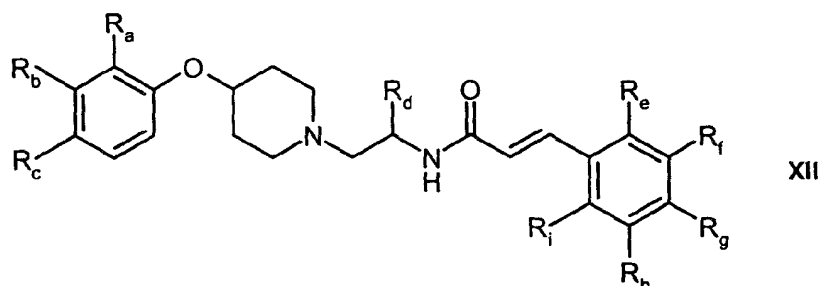
雾化组合物或可吸入颗粒的形式，例如微粉化的形式；(B)包含可吸入形式的本发明活性剂的可吸入药物；(C)包含可吸入形式的本发明活性剂和吸入装置的药物产品；和(D)含有可吸入形式的本发明活性剂的吸入装置。

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 至 30mg/kg，而口服给药的适宜日剂量约为 0.01 至 100mg/kg。

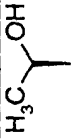
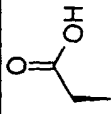
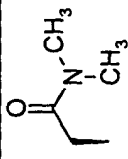
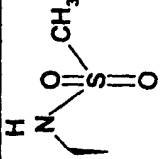
通过下列实施例举例说明本发明。

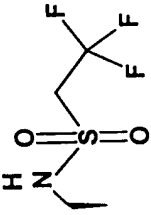
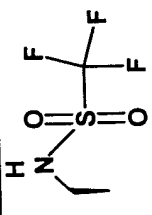
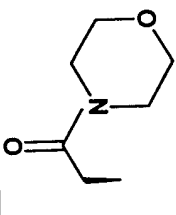
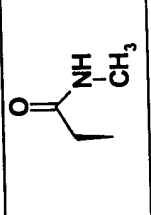
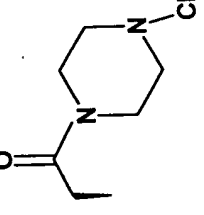
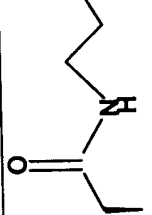
实施例 1-20

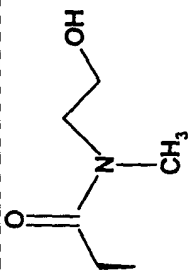
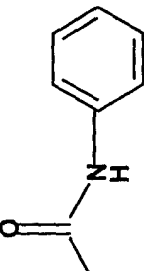
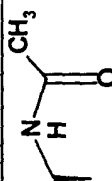
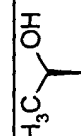
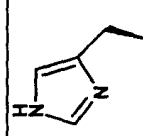
下表列出了也属于下式 XII 的式 I 化合物：



其制备方法如下文所述。在所有的实施例中， R_f 、 R_g 和 R_i 均是氢。该表还列出了特征质谱数据以及当实施例的化合物是盐时的成盐酸的身份。

实施例 序号	R _a	R _b	R _c	R _d	R _e	R _h	M/S	盐的形式
1	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 453.9	CF ₃ CO ₂ H
2	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 468.1	CF ₃ COOH
3	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 468.3	CF ₃ COOH
4	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 482.1	-
5	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 509.1	CF ₃ COOH
6	H	H	F		OCH ₃	Cl	[MH] ⁺ 463.0	CF ₃ COOH
7	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 531.0	CF ₃ COOH

8	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 598.9	CF ₃ COOH
9	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 584.7	CF ₃ COOH
10	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 550.5	CF ₃ COOH
11	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 495.1	CF ₃ COOH
12	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 564.1	CF ₃ COOH
13	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 525.1	CF ₃ COOH

14	H	H	F		OCH ₃	CN	[M-H] 537.02	CF ₃ COOH
15	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 557.1	CF ₃ COOH
16	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 495.0	-
17	H	H	Cl		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 504.0	-
18	H	H	F		OCH ₃	Br		CF ₃ COOH
19	H	H	F		OCH ₃	Br		CF ₃ COOH
20	H	H	F		OCH ₃	CN		-

2-氨基-3-叔丁氧基-丙-1-醇

向 H-D-Ser(C(CH₃)₃)OCH₃ (500mg, 2.36mmol)的乙醚(8ml)溶液中加入硼氢化锂溶液(2.4ml, 2M 的四氢呋喃(THF)溶液)并将该悬浮液室温搅拌 18 小时, 然后加入水(10ml)并分离有机相。将水相用乙醚萃取(3x15ml), 将合并的有机萃取液干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发得到所需产物[MH]⁺ 148.0。

(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酸

在氮气氛围下, 向乙酸钨(II)(0.77g, 3.42mmol)的 *N,N*-二甲基乙酰胺(375ml)的悬浮液中加入四乙基氯化铵(19.36g, 114.5mmol)、二环己基甲基胺(35.1g, 174.5mmol)和 3-溴-4-甲氧基苄腈(25.51g, 118.0mmol)。将悬浮液加热至 100-105℃, 然后在 45 分钟内缓慢加入丙烯酸叔丁酯(14.82g, 114.5mmol)。在 100℃进一步搅拌 30-60 分钟后, 将溶液冷却至室温并用 TBME (375ml)稀释。将生成的两相混合物剧烈搅拌 10 分钟。将(上层的)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。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 Na₂SO₄ (10g), 然后将生成的悬浮液进一步搅拌 10 分钟并过滤。将滤液减压浓缩至 50-70ml, 然后在 25-30 分钟内在室温下将其加入到无水三氟乙酸(150ml)中。将生成的溶液室温搅拌 60 分钟(有沉淀形成), 在冰浴中冷却至 0-5℃, 然后用乙酸乙酯(410ml)稀释。在 0℃进一步剧烈搅拌 60 分钟后, 将悬浮液过滤。将残余物在 45-50℃真空干燥得到结晶固体状的(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酸, mp. 252-253℃。MS (ES): [M-H]⁻ 202。

实施例 1 (E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-N-{2-[4-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羟基甲基-乙基}-丙烯酰胺

向 2-(甲酰基-3-甲氧基苯氧基)乙基聚苯乙烯(AMEBA)树脂(购自 Novabiochem) (2.13g, 3.40mmol)在乙酸/DMF(60ml, 1:100 v/v)的混合物中的悬浮液中加入 2-氨基-3-叔丁氧基-丙-1-醇和三乙酰氧基硼氢化钠(1.44g,

6.80mmol)并将混合物在 20℃振荡 18 小时,然后过滤。将得到的树脂用甲醇、DMF 和二氯甲烷(DCM)洗涤,然后真空干燥。将 THF/乙腈的混合物(20ml, 1:1 v/v)加入到干燥的树脂中,然后加入碘(4.30g, 18.85mmol)、咪唑(1.16g, 17.00mmol)和三苯基膦(4.46g, 17.00mmol)。将得到的悬浮液在 20℃振荡 6 小时,然后过滤。将树脂用 THF 洗涤并真空干燥。向所得到的新制备的树脂(0.30g, 0.48mmol)中加入 4-(4-氟-苯氧基)-吡啶(309mg, 1.00mmol)溶于 DMF (2ml)和二异丙基乙基胺(62.4mg, 0.48mmol)的溶液。将混合物在 55℃加热 8 小时。将生成的混合物过滤并将树脂用 DMF 洗涤。向洗涤后的树脂中加入(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酸(0.27g, 1.05mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基-脲鎓六氟磷酸盐(547mg, 1.44mmol)、二异丙基乙基胺(186mg, 1.44 mmol)和 DMF (4ml)并将混合物在 20℃振荡 18 小时,然后用 DMF 和甲醇洗涤,此后在 20℃将其用三氟乙酸/DCM (6ml, 1:1 v/v)处理 1 小时以从树脂上除下产物。将生成的混合物过滤,然后真空蒸发滤液得到产物, $[MH]^+$ 453.9。

实施例 14

(R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-[4-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁酸苄酯

在氮气氛下,将与交联的聚苯乙烯树脂(2.16g, mol/g, 6.47mmol)结合的三苯基膦在室温下在干燥的 DCM (50ml)中形成悬浮液。加入碘(1.64g, 6.47mmol)并将反应混合物搅拌 15 分钟。然后加入咪唑(0.50g, 7.35mmol)并将反应混合物进一步搅拌 15 分钟。加入(R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-羟基-丁酸苄酯(按照 D. Gani 等人 J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2513-2525, 1997 中的描述制得) (0.909g, 2.94mmol)的干燥 DCM (10ml)溶液并将反应混合物在回流下搅拌 1 小时。通过过滤除去聚合物,将滤液首先用 5%硫代硫酸钠水溶液洗涤,然后用水洗涤。将有机相用 $MgSO_4$ 干燥并蒸发得到油状的粗品(R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-碘-丁酸苄酯。将(R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-碘-丁酸苄酯(1.017g, 2.43mmol)和 4-(4-氟-苯氧基)-吡啶(0.569g, 2.916mmol)的 DMF (25ml)溶液用三乙基胺(0.406ml, 2.916mmol)处理。将

反应混合物室温搅拌 60 小时，然后在乙酸乙酯和水之间进行分配。将乙酸乙酯相用 MgSO_4 干燥并蒸发。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化(用 2:1 己烷/乙酸乙酯洗脱)得到(R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-丁酸苄酯。[MH]⁺ 487.1。

(R)-3-氨基-4-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-丁酸苄酯

将(R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-丁酸苄酯(0.488g, 1.0mmol)的 DCM (8ml)溶液用三氟乙酸(2ml)处理。将反应混合物室温搅拌 1 小时。蒸除溶剂，将残余物加入到 DCM 中并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。将有机相用 MgSO_4 干燥并蒸发得到(R)-3-氨基-4-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-丁酸苄酯。[MH]⁺ 387.1。

(R)-3-[(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酰基氨基]-4-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-丁酸苄酯

将(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酸(0.916g, 4.51mmol)、三乙基胺(1.257ml, 9.02mmol)和 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基-脲鎓四氟硼酸盐(1.44g, 4.51mmol)的 DCM (10ml)溶液用(R)-3-氨基-4-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-丁酸苄酯处理。将反应混合物室温搅拌 2 小时，然后用水洗涤，用 MgSO_4 干燥并蒸发。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化(用 2:1 的乙酸乙酯:己烷洗脱)得到(R)-3-[(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酰基氨基]-4-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-丁酸苄酯。[MH]⁺ 572.1。

(R)-3-[(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酰基氨基]-4-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-丁酸

将(R)-3-[(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酰基氨基]-4-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-丁酸苄酯(1.43g, 2.52mmol)的甲醇(15ml)溶液用 NaOH 溶液(2.5ml, 4M)处理。将反应混合物室温搅拌 1 小时。蒸除甲醇，将得到的水溶液用水稀释并用乙醚洗涤。将水相用 1N HCl 溶液中和并萃取到异丙醇/

氯仿(1:3)中。将有机相蒸发并高真空干燥得到(R)-3-[(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酰基氨基]-4-[4-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁酸。[MH]⁺ 482.1。

(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-N-((R)-2-[4-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基甲酰基]-甲基)-乙基)-丙烯酰胺— 实施例 14

将(R)-3-[(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酰基氨基]-4-[4-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁酸(0.1g, 0.21mmol)的 DMF (1ml)溶液用二异丙基乙基胺(0.108ml, 0.62mmol)和 2-甲基氨基-乙醇(0.02ml, 0.248mmol)处理。向该溶液中加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(0.117g, 0.31mmol)并将反应混合物室温搅拌 1 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和饱和 NaHCO₃ 水溶液之间进行分配。将乙酸乙酯相用饱和盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并蒸发。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化(用 5:95 甲醇/DCM 洗脱)得到(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-N-((R)-2-[4-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基甲酰基]-甲基)-乙基)-丙烯酰胺。[M-H] 537.02。

实施例 16

[(R)-1-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2-羟基-乙基]-氨基甲酸苄酯

将冷却到 0℃ 的(R)-2-苄氧基羰基氨基-3-叔丁氧基羰基氨基-丙酸(0.5g, 1.47mmol)的干燥 THF (5ml)溶液用 N-甲基吗啉(0.16ml, 1.47mmol)和氯甲酸异丁酯(0.2ml, 1.47mmol)处理。将反应混合物在 0℃ 搅拌 15 分钟, 然后在 0℃ 将其加入到剧烈搅拌中的硼氢化钠(0.16g, 4.41mmol)的干燥四氢呋喃(5ml)悬浮液中。将反应混合物进一步搅拌 2 小时, 然后用水终止反应。蒸除 THF 并将剩余的水溶液用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并蒸发至干。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化(用己烷:乙酸乙酯, 1:1 洗脱)得到[(R)-1-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2-羟基-乙基]-氨基甲酸苄酯。[MH]⁺ 325.1。

[(R)-1-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2-碘-乙基]-氨基甲酸苄酯

在氮气氛围下，将与交联的聚苯乙烯树脂(0.82g, 3mmol/g, 2.47mmol)结合的三苯基膦在室温下悬浮在干燥的 DCM (10ml) 中。加入碘(0.62g, 2.47mmol)并将反应混合物搅拌 15 分钟。然后加入咪唑(0.167g, 2.47mmol)并将反应混合物进一步搅拌 15 分钟。加入[(R)-1-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2-羟基-乙基]-氨基甲酸苄酯(0.401g, 1.23mmol)的干燥二氯甲烷(5ml)溶液并将反应混合物在回流下搅拌 1.5 小时。通过过滤除去聚合物，将滤液首先用 5% 硫代硫酸钠水溶液洗涤，然后用水洗涤。将有机相用 MgSO_4 干燥并蒸发得到[(R)-1-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2-碘-乙基]-氨基甲酸苄酯。[MH]⁺ 435.0。

{(R)-1-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙基}-氨基甲酸苄酯

将[(R)-1-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2-碘-乙基]-氨基甲酸苄酯(0.61g, 1.2mmol)和 4-(4-氟-苯氧基)-哌啶(0.24g, 1.23mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液用三乙基胺(0.335ml, 2.46mmol)处理。将反应混合物室温搅拌 5 天，蒸除溶剂并将残余物在乙酸乙酯和饱和 NaHCO_3 水溶液之间进行分配。将乙酸乙酯相用盐水洗涤，用 MgSO_4 干燥并蒸发。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化(用 4:1 的己烷/乙酸乙酯洗脱)得到{(R)-1-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙基}-氨基甲酸苄酯。[MH]⁺ 502.2。

{(R)-2-氨基-3-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将{(R)-1-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙基}-氨基甲酸苄酯(0.88g, 1.77mmol)和甲酸铵(0.33g, 5.31mmol)的甲醇溶液用 10% 钯炭(0.3g)处理。在氮气氛围下将反应混合物室温搅拌 1 小时，然后过滤并蒸发。将残余物重新溶于乙酸乙酯并用饱和盐水洗涤。将乙酸乙酯相用 MgSO_4 干燥并蒸发得到{(R)-2-氨基-3-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯。[MH]⁺ 368.1。

{(R)-2-[(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酰基氨基]-3-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酸(0.36g, 1.77mmol)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基-脲鎓四氟硼酸盐(1.01g, 2.65mmol)和二异丙基乙基胺(0.46ml, 2.65mmol)的 DCM (15ml)溶液用{(R)-2-氨基-3-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(0.65g, 1.77mmol)的 DCM (5ml)溶液处理。将反应混合物室温搅拌 30 分钟, 然后用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤。将 DCM 相用 MgSO₄ 干燥并蒸发。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化(用 2% 甲醇的 DCM 溶液洗脱)得到{(R)-2-[(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酰基氨基]-3-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯。[MH]⁺ 553.0。

(E)-N-{(R)-1-氨基甲基-2-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙基}-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酰胺 HCl 盐

将{(R)-2-[(E)-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酰基氨基]-3-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(0.39g, 0.71mmol)的 DCM (2ml)溶液用 4M 氯化氢的二恶烷(1ml)溶液处理。将反应混合物室温搅拌 1.5 小时, 然后蒸除溶剂。将残余物与乙醇共蒸发(2 次)得到(E)-N-{(R)-1-氨基甲基-2-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙基}-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酰胺 HCl 盐。[MH]⁺ 453.2。

(E)-N-{(R)-1-(乙酰基氨基-甲基)-2-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙基}-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酰胺 - 实施例 16

在 5℃ 下, 将(E)-N-{(R)-1-氨基甲基-2-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙基}-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酰胺 HCl 盐(0.35g, 0.66mmol)和三乙基胺(0.27ml, 1.99mmol)的 DCM (5ml)溶液用乙酰氯(0.042ml, 0.6mmol)处理。将反应混合物室温搅拌 1 小时, 然后用水、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。将有机相用 MgSO₄ 干燥并蒸除溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱纯化

(用甲醇:DCM; 4:96 洗脱)得到(E)-N-{(R)-1-(乙酰基氨基-甲基)-2-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙基}-3-(5-氟基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酰胺。[MH]⁺ 495.0。

使用适当的原料,通过与以上适当实施例的方法相类似的方式制得实施例 2 至 13、15 和 17 至 20 的化合物。