

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/5375

C07D265/30



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03806865.6

[43] 公开日 2005 年 7 月 20 日

[11] 公开号 CN 1642553A

[22] 申请日 2003.3.27 [21] 申请号 03806865.6

[30] 优先权

[32] 2002.3.28 [33] GB [31] 0207449.0

[86] 国际申请 PCT/EP2003/003339 2003.3.27

[87] 国际公布 WO2003/082291 英 2003.10.9

[85] 进入国家阶段日期 2004.9.24

[71] 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国梅得塞克斯

[72] 发明人 R·A·安克利夫 C·M·库克

C·D·埃尔德雷 P·M·戈尔

L·A·哈里森 M·A·哈耶斯

S·T·霍奇森 D·B·朱德

S·E·基林 X·Q·勒维尔

G·米尔斯 G·M·罗伯森

S·斯万森 A·J·沃尔克

M·维尔金森

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

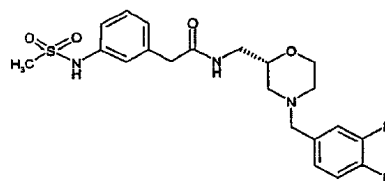
代理人 关立新 王景朝

权利要求书 2 页 说明书 17 页

[54] 发明名称 N - { [(2S) - 4 - (3,4 - 二氟苄基) 吗啉 - 2 - 基} 甲基} - 2 - {3 - [(甲基磺酰基)氨基] 苯基} 乙酰胺 作为 CCR3 拮抗剂用于治疗炎症

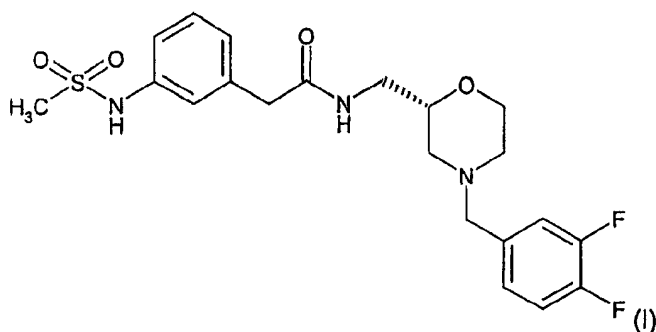
[57] 摘要

式(I)化合物 N - { [(2S) - 4 - (3,4 - 二氟苄基) 吗啉 - 2 - 基} 甲基} - 2 - {3 - [(甲基磺酰基)氨基] 苯基} 乙酰胺及其盐和溶剂化物, 它及中间体的制备方法, 含有它的药物制剂及其作为 CCR3 拮抗剂在治疗炎症中的应用。



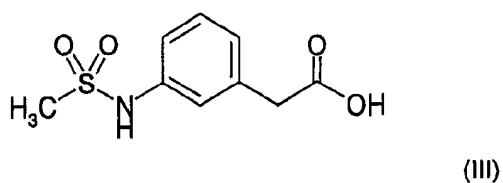
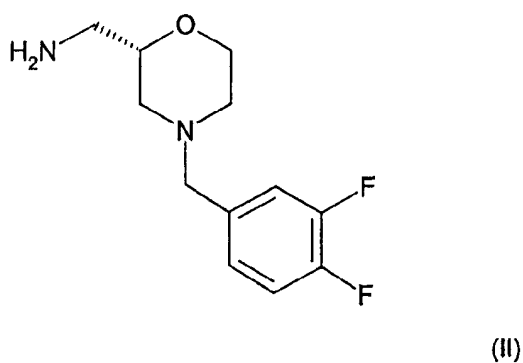
(I)

1. 一种式 (I) 化合物:



5 及其盐和溶剂化物。

2. 一种制备式 (I) 化合物或其盐或溶剂化物的方法, 该方法包括使式 (II) 化合物或其盐与式 (III) 化合物偶合

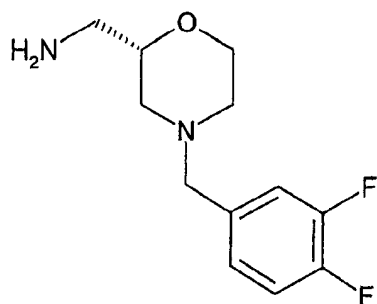


10 3. 权利要求 1 的化合物作为治疗药物使用。

4. 一种治疗患有或容易患有炎症的人和动物的方法, 该方法包括服用有效数量的权利要求 1 的化合物。

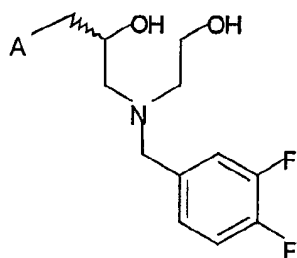
5. 一种药物组合物, 其中含有权利要求 1 的化合物和一种生理上可接受的载体。

6. 一种式 (II) 化合物



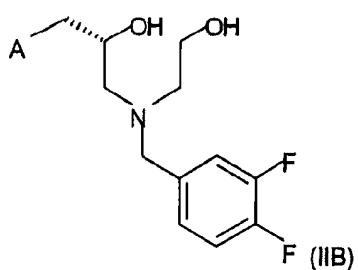
7. 一种式 (IIBR) 化合物

5



其中 A 是一个被保护的氨基。

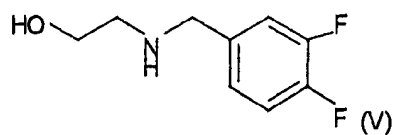
8. 一种式 (IIB) 化合物



10

其中 A 是一个被保护的氨基。

9. 一种式 (V) 化合物



N-{[(2S)-4-(3,4-二氟苄基)吗啉-2-基]甲基}-2-{3-[(甲基磺酰基)氨基]苯基}乙酰胺作为CCR3拮抗剂用于治疗炎症

5 本发明涉及一种新化合物，其制备方法，含有该化合物的药物组合物及其在治疗中的应用。

炎症是对组织损伤或微生物感染的初次应答，其特征是组织内白细胞与内皮的粘附、血液渗出和活化。白细胞活化会引起有毒氧物种（例如超氧阴离子）的生成和颗粒体产物（例如过氧化物酶和蛋白酶）
10 的释放。循环白细胞包括嗜中性白细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞。不同形式的炎症涉及不同类型的浸润白细胞，具体情况由组织内粘着分子、细胞因子和趋化因子表达的序型来调节。

白细胞的主要功能是防卫宿主免遭生物体例如细菌和寄生虫入侵。一旦组织受损或被感染，则会发生一系列事件，使得白细胞从循环系统向受感染的组织中局部集中。白细胞的募集受到控制，以便能有序地破坏和吞噬外来细胞或死细胞，随后修复组织和消退炎性渗液。然而在慢性发炎状态中，募集常常不适当，消退不能充分控制，炎性反应造成组织破坏。

20 日益增多的证据表明，作为哮喘的特征的支气管炎代表了细胞介导的免疫性的一种特化形式，其中细胞因子产物，例如由辅助性T淋巴细胞2(Th2)释放的IL-4和IL-5协调粒细胞（尤其是嗜酸性粒细胞以及较小程度上对嗜碱性粒细胞）的累积与活化。通过细胞毒性碱性蛋白、促炎介体和氧自由基的释放，嗜酸性粒细胞造成粘膜损伤并引发了构成支气管反应过度的基础的机制。因此，阻断Th2细胞和嗜酸性粒细胞的募集和活化很可能对哮喘有消炎功能。另外，嗜酸性粒细胞还与其它类型的疾病，例如，鼻炎、湿疹、肠易激综合症和寄生虫感染有库连。

趋化因子是与白细胞的募集和输运有关的一大家族的小蛋白（关于评述，见Luster, New Eng. J. Med. 338, 436-445(1998)）。它们由
30 许多种细胞释放出来，起着吸引和活化各种类型的细胞的作用，包括嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性白细胞、巨噬细胞、T和B淋巴

细胞。按照靠近趋化因子蛋白的氨基末端处保存的半胱氨酸残基的间隔分类,有两大家族的化学因子 CXC-(α) 和 CC-(β)。趋化因子与属于 G 蛋白偶联七跨膜域蛋白家族的特异性细胞表面受体结合(关于评述,见 Luster, 1998)。趋化因子受体的活化,除了其它响应之外,还引起胞内钙的增加,细胞形状的改变,细胞粘着分子的表达增强,脱粒作用和促进细胞迁移(趋化作用)。

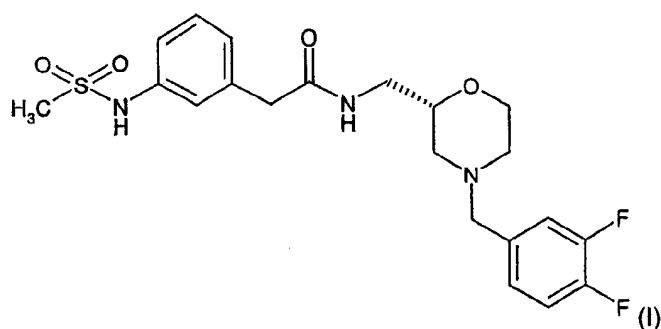
至今已确定了多种 CC 趋化因子受体,对本发明特别重要的是 CC-趋化因子受体 3 (CCR-3),它主要表达在嗜酸性粒细胞上,也表达在嗜碱性粒细胞、肥大细胞和 Th2 细胞上。在 CCR-3 处起作用的趋化因子,例如 RANTES、MCP-3 和 MCP-4,已知会募集和活化嗜酸性粒细胞。特别重要的是与 CCR-3 特异性结合的嗜酸性粒细胞趋化蛋白和嗜酸性粒细胞趋化蛋白-2。CCR-3 趋化因子的定位和功能表明它们在过敏性疾病(例如哮喘)的发展中起关键作用。例如,CCR-3 特异地表达在与炎性过敏响应有关的所有主要类型的细胞上。在 CCR-3 处起作用的趋化因子因响应炎性刺激而产生,并起着将这些细胞类型募集到发炎部位造成其活化的作用(例如 Griffiths 等, *J. Exp. Med.*, 179, 881-887 (1994), Lloyd 等, *J. Exp. Med.*, 191, 265-273 (2000)) 此外,抗-CCR-3 单克隆抗体完全抑制嗜酸性粒细胞趋化蛋白与嗜酸性粒细胞的相互作用(Heath. H 等, *J. Clin. Invest.* 99 (2), 178-184 (1997)), 而 CCR-3 特异性趋化因子(嗜酸性粒细胞趋化蛋白)的一种抗体则在哮喘动物模型中对支气管反应过度和肺嗜酸性粒细胞增多均起降低作用(Gonzalo 等, *J. Exp. Med.*, 188, 157-167 (1998))。因此,很多证据表明,CCR-3 受体的拮抗剂很可能有治疗多种炎症的治疗用途。

除了在炎症中的关键作用之外,趋化因子及其受体还在传染性疾病中起一定作用。哺乳动物巨细胞病毒、疱疹病毒和痘病毒表达趋化因子受体相应物,它们能被人的 CC 趋化因子例如 RANTES 和 MCP-3 受体活化(关于评述,参见 Wells and Schwartz, *Curr. Opin. Biotech.*, 8, 741-748, 1997)。另外,人趋化因子受体,例如 CXCR-4、CCR-5 和 CCR-3,对于哺乳动物细胞被微生物例如人免疫缺损病毒(HIV)感染能起共同受体的作用。因此,趋化因子受体拮抗剂,包括 CCR-3 拮抗剂,可用于阻断 CCR-3 表达细胞被 HIV 感染,或防止免疫细胞响应被病毒(例如巨细胞病毒)操纵。

国际专利申请 WO 01/24786 (Shionogi & CO. Ltd.) 公开了用于
治疗糖尿病的某些芳基和杂芳基衍生物。WO 00/69830 (Torrey pines
Institute for Molecular Studies) 公开了某些用于生物筛选的二
氮杂环化合物及含这些化合物的文库。WO 00/18767 (Neurogen
5 Corporation) 公开了作为多巴胺 D4 受体拮抗剂的一些哌嗪衍生物。
美国专利 6031097 和 WO 99/21848 (Neurogen Corporation) 公开了
一些作为多巴胺受体配体的氨基异喹啉衍生物。WO 99/06384
(Recordati Industria Chimica) 公开了可用于治疗下尿道神经肌
肉机能障碍的哌嗪衍生物。WO 98/56771 (Schering
10 Aktiengesellschaft) 公开了作为消炎药物的某些哌嗪衍生物。WO
97/47601 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.) 公开了
作为多巴胺 D-受体阻断剂的某些稠合杂环化合物。WO 96/39386
(Schering Corporation) 公开了作为神经激肽拮抗剂的某些哌啶衍
生物。WO 96/02534 (Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH)
15 公开了一些可用于控制螺杆菌属细菌的哌嗪硫代吡啶。WO 95/31196
(Merck Sharp & Dohme Limited) 公开了作为 5-HT_{1D}- α 拮抗剂的某
些哌嗪、哌啶和四氢吡啶衍生物。美国专利 5,389,635 (E. I. Du Pont
de Nemours and Company) 公开了作为血管紧张肽-II 拮抗剂的某些
取代的咪唑化合物。欧洲专利申请 0 306 440 (Schering
20 Aktiengesellschaft) 公开了某些作为心血管药物的咪唑衍生物。

现已发现一种新化合物，它是 CCR-3 拮抗剂。该化合物阻断嗜酸
性粒细胞的迁移/趋化作用，从而具有消炎性能。因此，该化合物具有
潜在的治疗价值，尤其是在嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和 Th2 细胞
参与的疾病，包括但不限于支气管哮喘、过敏性鼻炎和特应性皮炎中，
25 提供免遭这些细胞诱发的组织损伤的保护作用。

于是，根据本发明的一个方面，提供了一种式 (I) 化合物及其盐
和溶剂化物：



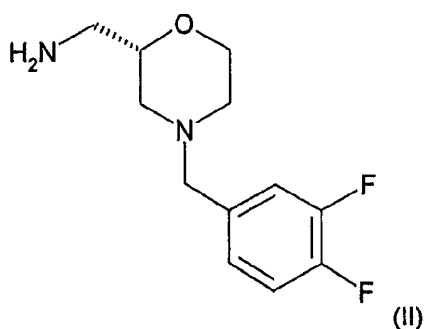
该化合物是 N-[[(2S)-4 (3, 4-二氟苄基) 吗啉-2-基] 甲基]-2-{3-[(甲基磺酰基) 氨基] 苯基} 乙酰胺。

式 (I) 化合物的合适的盐包括生理上可接受的盐, 以及本身可能不是生理上可接受的, 但可以用来制备式 (I) 化合物及其生理上可接受的盐的那些盐。适当时候可以由无机或有机酸衍生出酸加成盐, 例如, 盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、马来酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐、双羟萘酸盐、甲磺酸盐、甲酸盐或三氟乙酸盐。

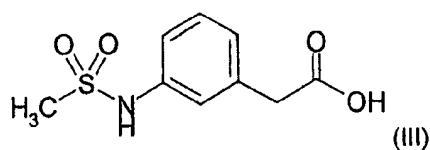
溶剂化物的实例包括水合物。

式 (I) 化合物及其盐和溶剂化物可以用下面所述的方法制备, 它们构成本发明的另一方面。

在本发明的一种制备式 (I) 化合物的方法中, 包括将式 (II) 化合物或其盐:



与式 (III) 化合物偶合:



随后如果需要, 进行以下任选步骤中的一个或多个步骤:

(i) 除去任何保护基团;

(ii) 制备这样形成的化合物的合适的盐或溶剂化物。

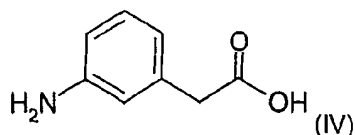
- 5 式 (II) 和式 (III) 化合物的偶合在任何合适的溶剂例如极性有机溶剂 (如 N,N-二甲基甲酰胺) 中于合适的脱水剂例如碳化二亚胺试剂 (如, 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐) 存在下进行, 可以任选地有合适的活化剂例如活性羟基化合物 (如 1-羟基苯并三唑) 以及碱例如叔胺 (如 N,N-二异丙基乙胺) 存在, 采用常规的偶合条件, 在提供所要产物合适的形成速度的任何温度下反应合适的时间, 例如 12-24 小时。

合适的反应温度包括 18-25℃。

反应产物用常规方法分离和纯化。

式 (III) 化合物可以通过式 (IV) 化合物的磺酰化制备:

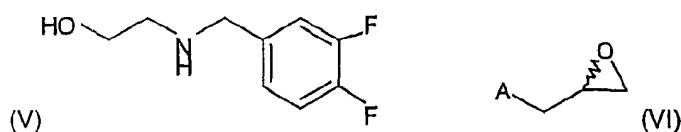
15



该磺酰化反应可以用常规的磺酰化试剂, 例如磺酰氯 (如甲磺酰氯) 在合适的碱 (例如碳酸钠水溶剂) 存在下进行。

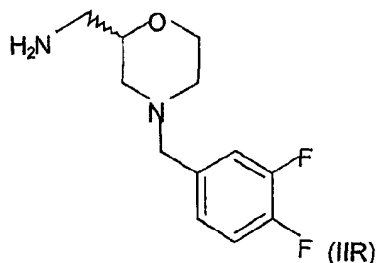
- 20 式 (II) 化合物可以通过反应 (a)、反应 (b) 或反应 (c) 的任何一个制备。

反应 (a). 式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物反应



其中 A 是被保护的氨基, 例如苯二甲酰亚氨基, 随后将氨基去保护以

得到式 (IIR) 化合物:



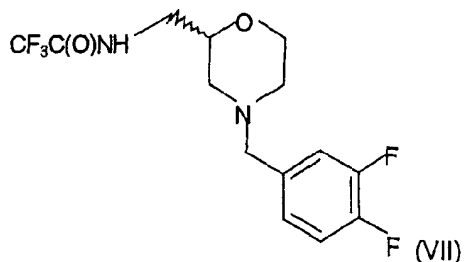
然后将得到的 (IIR) 化合物的对映体拆解。

5 反应 (b). 上面定义的式 (V) 化合物与式 (VIA) 化合物反应



其中 A 与上面对式 (VI) 的定义相同, 随后将氨基去保护, 得到式 (II) 化合物。

10 反应 (c). 将式 (VII) 化合物水解



随后将所形成的式 (IIR) 化合物的对映体拆解。

15 对于反应 (a) 和 (b), 在式 (V) 化合物与式 (VI) 或 (VIA) 化合物之间的反应中中间体二醇 (IIBR) 和 (IIB) 的环化通常在 Mitsunobu 条件下进行如下:

20 通常, 将式 (V) 化合物和式 (VI) 或式 (VIA) 化合物在合适的溶剂 (例如四氢呋喃) 中的混合物在合适的温度 (以溶剂的回流温度为宜) 和惰性气氛 (以氮气为宜) 下搅动例如 20-24 小时。然后再加溶剂, 将混合物冷却, 以冷却至 0-5℃ 为宜。加入合适的膦 (例如三

苯腈)，搅拌该混合物直至所有固体均溶解。接着在一段时间（例如 10-15 分钟）内加入合适的偶氮化合物，例如二异丙基偶氮二羧酸酯，同时保持温度低于 7℃。将混合物放置一段时间（宜为 2-3 小时），然后温热至例如 20-25℃。又放置一段时间（宜为 4-6 小时）后，再加
 5 腈和偶氮化合物。再放置一段时间（宜为 20-24 小时），将反应混合物浓缩至接近干燥。加入合适的醇（如丙-2-醇），重复该浓缩步骤；然后重复加醇和浓缩步骤。再加入醇，将混合物热至某个温度（宜为 65-75℃）。经过一段时间（例如 20-45），将所形成的浆体冷却至 20-25℃，然后放置例如 1.5-3 小时，接着过滤分离产物。滤床用更多的醇
 10 洗，然后在 35-45℃ 下干燥，分别得到被保护形式的式 (IIR) 或式 (II) 化合物。

从产物中除去保护基团通常进行如下。将被保护形式的式 (IIR) 或式 (II) 化合物在合适溶剂（例如水）中的浆体加热至高温（宜为 70-75℃），然后逐滴加入浓无机酸（例如浓硫酸）。将混合物在升温
 15 （以溶剂的回流温度为宜）下加热适当时间（例如 20-24 小时），随后将反应混合物冷却至 20-25℃，再用合适的非极性溶剂（例如二氯甲烷）处理。然后逐滴加入碱，例如 0.880 氨溶液，并维持温度在 20 至 25℃ 之间。加入更多的非极性溶剂，分离出水相并用非极性溶剂萃取。合并的有机相用水洗，然后蒸发至干。将残余物重新溶解并蒸除非极
 20 性溶剂，得到式 (IIR) 和式 (II) 化合物。

上述的被保护形式的式 (IIR) 或式 (II) 的制备方法也可以分两步进行，其中分别分离出式 (IIBR) 或式 (IIB) 中间体化合物。



25 其中 A 与先前对式 (VI) 和 (VIA) 定义的相同。

通常，将式 (V) 化合物和式 (VI) 或式 (VIA) 化合物在合适溶

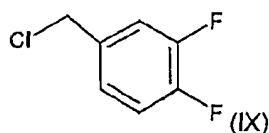
剂（例如四氢呋喃）中的混合物在合适的温度（例如溶剂的回流温度）于惰性气氛（例如氮气）下搅拌例如 20-24 小时。加入更多的式（V）化合物，将混合物在合适的温度（例如溶剂的回流温度）于惰性气氛（例如氮气）下加热一段合适的时间，例如 3-6 小时。然后将反应混合物冷却，例如至 20-25℃，通过加入合适的共溶剂（例如二异丙基醚）使化合物沉淀。过滤后进一步用共溶剂洗并在真空下干燥，分别分离出式（IIBR）或式（IIB）化合物。

然后可以由式（IIBR）或式（IIB）化合物出发，在与此前所述的式（V）和式（VI）或（VIA）化合物之间反应相似的条件下制备式（IIR）或式（II）化合物的被保护形式，但是省去加入膦和偶氮化合物之前的回流阶段。

反应（C）通常的进行方式是：将式（VII）化合物在合适溶剂（例如甲醇和水的混合物）中的溶液搅拌，加入合适的碱，例如碳酸钾。将该混合物在合适的温度（例如 20-25℃）下搅拌适当的时间（例如 16-20 小时），随后减压除去有机溶剂。加入水，混合物用合适的有机溶剂（例如乙酸乙酯）萃取。合并的有机相用水和氯化钠饱和水溶液洗，然后用合适的干燥剂（例如硫酸钠）干燥，过滤并减压蒸发溶剂。粗产物随后用快速色谱法纯化。

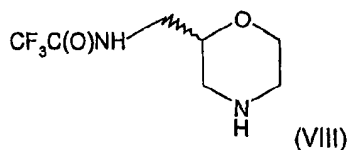
由外消旋产物即式（IIR）化合物中拆分式（II）化合物可以用本领域技术人员熟知的技术进行，例如制备型手性高效液相色谱法（手性 HPLC）或非对映异构的盐的分级结晶。

式（V）化合物可以由式（IX）化合物的



通过与乙醇胺反应制备。该反应宜在高温（例如 40-60℃）于溶剂不存在下进行。

式（VII）化合物可以通过式（VIII）化合物



与 3,4-二氟苄基氯反应制备。

式 (VIII) 化合物和 3,4-二氟苄基氯之间的反应通常在合适的溶剂 (例如 N,N-二甲基甲酰胺) 中于惰性气氛 (例如氮气) 下进行, 5 并加入合适的碱 (例如碳酸钾) 和合适的活化剂 (例如碘化钠)。然后将该混合物在合适的温度 (例如 20-25℃) 下搅拌一段合适的时间 (例如 16-20 小时), 随后减压除去挥发性组分。

式 (VIII) 化合物的制备方法是, 用 α, α, α -三氟乙酸乙酯在合适有机溶剂 (例如乙醚) 中的溶液在惰性气氛 (例如氮气) 下处理 10 吗啉-2-基甲胺在合适的有机溶剂 (例如甲醇) 中的溶液。将该混合物在合适的温度 (例如 20-25℃) 下搅拌一段合适的时间, 例如 20-40 分钟, 并减压除去挥发性组分。随后将残余物溶于合适的有机溶剂 (例如甲醇) 中, 减压去除挥发性组分。

式 (IV) 和 (VI) 化合物是可以买到的商品, 并可按照已知步骤, 15 例如在合成方法的标准参考教材如 J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience 中所公开的方法类似地制备。

式 (II)、(IIBR)、(IIB) 和 (V) 化合物被认为是新化合物。

因此, 本发明提供了一种式 (II) 化合物。

20 还提供了一种式 (IIBR) 化合物。

还提供了一种式 (IIB) 化合物。

还提供了一种式 (V) 化合物。

上述所有反应中的合适保护基团均为本领域常用的基团。这些保护基团的形成和除去方法是适合被保护分子的那些常规方法, 例如在 25 合成方法的标准参考教材如 P. J. Kocienski, Protecting Groups, (1994), Thieme 中所讨论的方法。

对于上述任何反应或方法, 均可使用常规的加热与冷却方法, 例如电热板和冰/盐浴。根据需要可以使用常规的纯化方法, 例如结晶和柱色谱法。

式(I)化合物的盐和溶剂化物可以由式(I)化合物或其合适的盐或溶剂化物制备,并按照常规步骤分离。

本发明的化合物可按照以下测定方法试验其体外生物活性。

(a) CCR-3 结合试验

5 使用 CCR-3 竞争结合 SPA(丙炔亲近测定法)评价新化合物对 CCR-3 的亲合性。将由稳定表达 CCR-3 的 K562 细胞制备的膜(2.5 μ g/孔)与 0.25mg/孔的麦胚凝集素 SPA 珠(Amersham)混合,于 4 $^{\circ}$ C 在结合缓冲液(HEPES 50mM, CaCl₂ 1mM, MgCl₂ 5mM, 0.5% BSA)中培养 1.5 小时。培养之后,加入 20PM 的 [¹²⁵I]嗜酸性粒细胞趋化蛋白(Amersham)
10 和浓度渐增的化合物(1PM 至 30 μ M),在 96 孔板中于 22 $^{\circ}$ C 培养 2 小时,然后在 Microbeta 板计数器上计数。总测定体积为 100 μ l。通过与一个四参数对数方程进行拟合,分析竞争结合数据。数据表示成至少两次实验的 PIC₅₀ 平均值(抑制 [¹²⁵I]嗜酸性粒细胞趋化蛋白结合达到 50%时化合物浓度的负对数值)。

15 (b) 嗜酸性粒细胞趋化性分析

评价化合物对嗜酸性粒细胞趋化性的抑制作用。如先前所述(Motegi & Kita, 1998; J. Immunology, 161: 4340-6),使用一只 Miltenyi 细胞分离柱和磁性 Super Macs 磁体,用标准的 CD16 细胞缺失法由人外周血中纯化嗜酸性粒细胞。将细胞重新悬浮于 RPMI
20 1640/10% FCS 溶液中并在 37 $^{\circ}$ C 下用钙荧光素-AM(Molecular Probes)培养 30 分。培养之后,将嗜酸性粒细胞在 400g 下离心 5 分钟,按 2.2×10^6 /mL 重新悬浮在 RPMI/FCS 中。然后在浓度渐增的化合物(1PM 至 30 μ M)存在下于 37 $^{\circ}$ C 培养 30 分钟。对于对照响应,细胞只用 RPMI/FCS 培养。向 96 孔趋化性板(5 μ m 滤板, Receptor
25 Technologies)的下部隔室中加入激动剂嗜酸性粒细胞趋化蛋白(EC80 浓度)。向滤板的上隔室中加入嗜酸性粒细胞(50 μ l, 每 mL 2×10^6 个细胞),在 37 $^{\circ}$ C 培养 45 分钟。除去保留在趋化性滤板顶部的细胞,在荧光板读取器上定量测定已迁移的嗜酸粒细胞的数目。通过将数据与一个四参数的对数方程拟合,分析关于化合物对嗜酸性粒细胞趋化性的作用的抑制曲线。利用以下公式(Lazareno & Birdsall,
30 1995, Br. J. pharmacol. 109: 1110-9)得到函数 pK_i 值(fpK_i)

$$fpKi = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[激动剂]}{EC_{50}}}$$

5 本发明化合物在 CCR-3 结合和/或嗜酸性粒细胞趋化性试验(测定(a)和(b))中进行了试验。本发明化合物在 CCR-3 结合试验中 PIC_{50} 值为 8.0。在 CCR-3 嗜酸性粒细胞趋化性分析中试验的本发明化合物的 fpKi 值为 8.4。

本发明化合物于其中具有潜在有益的消炎效果的疾病实例包括呼吸道疾病,例如支气管炎(包括慢性支气管炎)、支气管扩张、哮喘(包括过敏诱发的哮喘反应)、慢性阻塞性肺病(CORD)、囊性纤维变性、鼻窦炎和鼻炎。

10 还包括胃肠道疾病,例如肠部炎性疾病,包括炎症性肠病(例如节段性回肠炎或溃疡性结肠炎)以及暴露于辐射或过敏原之后继发的肠部炎症。

15 另外,本发明化合物可用于治疗肾炎;皮肤病,例如牛皮癣、湿疹、过敏性皮炎和超敏反应;以及具有炎性成分的中枢神经系统疾病(例如阿尔兹海默病、脑膜炎、多发性硬化症)、HIV 和艾滋病痴呆。

本发明化合物还可用于治疗鼻息肉病、结膜炎或瘙痒。

本发明化合物对其具有潜在有益效果的其它疾病的实例包括心血管病,例如,动脉粥样硬化、外周血管病和特发性高嗜酸性粒细胞综合症。

20 本发明化合物可作为免疫抑制剂使用,因此可用于治疗自免疫疾病,例如移植后的同种异体组织排斥,类风湿性关节炎和糖尿病。本发明化合物还可用于抑制转移。最重要的疾病包括哮喘、COPD 和上呼吸道炎症,包括季节性和常年性鼻炎。

25 本领域技术人员应该理解,这里所说的治疗应扩展到预防和已确定的病症的治疗。

如上所述,式(I)化合物可作为治疗药物使用。

因此,作为本发明的又一方面,提供了用来作为活性治疗药物的式(I)化合物或其生理上可接受的盐或溶剂化物。

30 因此还提供了式(I)化合物或其生理上可接受的盐或溶剂化物,用于治疗炎症,例如哮喘或鼻炎。

根据本发明的另一方面，提供了式(I)化合物或其生理上可接受的盐或溶剂化物在制造用于治疗患有炎症（例如哮喘或鼻炎）的患者的药物方面的应用。

在本发明的又一方面，提供了一种用于治疗患有炎症（例如哮喘或鼻炎）的人或哺乳动物的方法，该方法包括服用有效数量的式(I)化合物或其生理上可接受的盐或溶剂化物。

本发明化合物可以配制加工以便以任何方便的方式服用。

因此还提供了一种药物组合物，其中含有式(I)化合物或其生理上可接受的盐或溶剂化物，以及任选存在的一种或多种生理上可接受的稀释剂或载体。

还提供了一种制备这类药物制剂的方法，包括将式(I)化合物或其生理上可接受的盐或溶剂化物与一种或多种生理上可接受的稀释剂或载体混合。

本发明的化合物例如可以配制成口服、吸入、鼻内、颊含、非肠道或直肠给药，优选口服给药。

用于口服给药的片剂和胶囊剂可以含有常规的赋形剂，例如粘合剂，如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、黄蓍胶、淀粉浆、纤维素或聚乙烯吡咯烷酮；填料，例如乳糖、微晶纤维素、糖、玉米淀粉、磷酸钙或山梨醇；润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、聚乙二醇或二氧化硅；崩解剂，例如，土豆淀粉，交联的羧甲基纤维素钠或淀粉羟乙酸钠；或润湿剂，例如十二烷基硫酸钠。片剂可以按照本领域熟知的方法包衣。

口服液体制剂的形式可以是例如水基或油基悬浮剂、溶液剂、乳剂、糖浆剂或酏剂，或者可以是干产物的形式，在使用前用水或其它合适的载液配制。这些液体制剂可以包含常规的添加剂，例如悬浮剂，如，山梨醇糖浆、甲基纤维素、葡萄糖/糖浆、明胶、羟甲基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化的食用脂肪；乳化剂，例如卵磷脂、脱水山梨醇单油酸酯或阿拉伯胶；非水载液（可以包括食用油），例如杏仁油、分级的椰子油、油性酯、丙二醇或乙醇；或防腐剂，例如，对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸。制剂中还可以在适当时含有缓冲盐、风味剂、着色剂和/或甜味剂（例如甘露醇）。

对于颊含给药，组合物可采取按常规方式配制的片剂或锭剂形

式。

本发明化合物还可以配制成栓剂，例如，其中含有常用的栓剂基料，例如可可脂或其它甘油酯。

5 本发明化合物还可以配制成利用快速浓注或连续输注方式非肠道给药，并且可以是单位剂量形式，例如安瓿剂、小瓶剂、小体积输注液或预充注射器等形式，或是与加入的防腐剂一起在多剂量容器中。组合物可以采取诸如在水或非水载液中的溶液、悬浮液或乳状液等形式，并可含有配制剂，例如抗氧化剂、缓冲剂、抗微生物剂和/或渗透压调节剂。或者是，活性成分可以是粉末形式，用于在使用前以合适的载液（例如灭菌、无热原的水）配制。这种干固体形式的制备方法可以10 是，将灭菌的粉末在无菌条件下装入各个无菌容器中，或者将无菌的溶液在无菌条件下装入各个容器并且冷冻干燥。

本发明的化合物和药物组合物还可以用来与其它治疗药物组合，例如，抗组胺药、抗胆碱能药、消炎药物例如皮质类固醇，例如，丙15 酸氟替卡松、丙酸倍氯米松、糠酸莫米松、曲安奈德或布地奈德；或者非甾类消炎药物（NSAID），例如色甘酸钠、奈多罗米钠、PDE-4 抑制剂、白三烯拮抗剂、iNOS 抑制剂、类胰蛋白酶和弹性蛋白酶抑制剂、 β -2 整联蛋白拮抗剂和腺苷 2α 激动剂；或者 β -肾上腺素能药物，例如沙美特罗、沙丁醇胺、福莫特罗、非诺特罗或特布他林及其盐；或者20 抗感染药物，例如抗生素药物和抗病毒药物。应该理解，当本发明化合物与通常以吸入或鼻内途径给药的其它治疗药物组合给药时，所形成的药物组合物可以以吸入或鼻内途径给药。

本发明化合物的服用量宜为每 kg 体重 0.001-500mg，优选 0.01-500mg，更优选 0.01-100mg，以任何合适的频率给药，例如每天 1-425 次。准确的剂量方案当然要取决于诸如治疗的适应症、患者的年龄和状况，以及选择的具体给药途径等因素。

在整个说明书和随后的权利要求中，除非上下文另有说明，“含有”一词及其变型，例“包含”和“含”，应理解为包括所述的整体或步骤或整体的集合，但不排除任何其它的整体或步骤或者整体或步30 骤的集合。

通用实验细节

液相色谱质谱 (LC/MS) 系统

使用以下 (LC/MS) 系统:

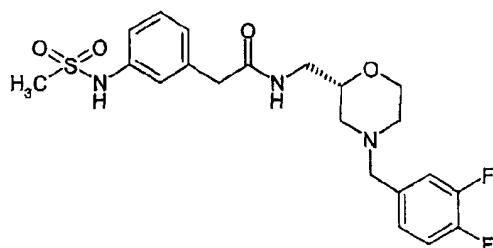
一只 3 μ m ABZ+PLUS (3.3cm $\times$ 4.6mm 内径) 柱, 用以下溶剂: A-0.1% W/V 甲酸+0.077%W/V 乙酸铵在水中, B-95.5 的乙腈: 水+0.05%V/V 甲酸, 以每分钟 3ml 的流速洗脱。使用以下的梯度方案: 100% A, 0.7 分; A+B 混合物, 梯度型式 3.5 分内 0-100% B; 在 100% B 保持 1.1 分; 0.2 分钟内回到 100% A。

固相萃取 (离子交换)

“SCX” 是指 Isolute Flash SCX-2 磺酸固相萃取柱。

所有温度均为摄氏度。

实施例 1: N-[(2S)-4-(3,4-二氟苄基)吗啉-2-基]甲基]-2-[3-[(甲基磺酰基)氨基]苄基]乙酰胺



在 22 $^{\circ}$ C 和搅拌下, 向说明例 4 化合物 (0.0242g) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (1ml) 中的溶液加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (0.0304g)、1-羟基苯并三唑 (0.0171g) 和说明例 3 化合物 (0.0243g) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (1ml) 中的溶液。向混合物中加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.0368ml), 然后在 22 $^{\circ}$ C 搅拌 18 小时。将该混合物加在 2g 预先用甲醇调理的 SCX 离子交换柱 (IST Isolute Flash SCX-2) 上。用甲醇和 10% 的 0.880 氨/甲醇溶液洗脱柱子。将第一份氨级分减压蒸发, 残余物的硅胶上用 BiotageTM 快速色谱进一步纯化, 用 200:8:1 的二氯甲烷/乙醇/0.880 氨溶液洗脱。将所要的级分合并, 减压蒸发溶剂, 得到标题化合物 (0.0353g) 为无色玻璃体。LC/MS: Rt=2.16 分, m/z 454 (MH⁺)

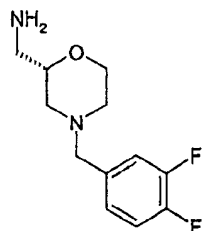
说明例 1: 2-(3,4-二氟苄基氨基)乙醇

洗。将有机相减压浓缩，加入甲苯（3×150ml）后再浓缩3次。得到标题化合物，为琥珀色油（94g）。

质谱 m/z 243 $[MH^+]$

说明例 3: 1-[(2S)-4-(3,4-二氟苄基)吗啉-2-基]甲胺

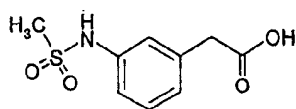
5



利用制备型手性 HPLC，将说明例 2 化合物（4.5g）（外消旋混合物）分离成其单个对映体。此分离用 2''×22cm Chiralpak AD 20 μ m 柱（Merck 自填充 DAC 系统）进行，用 95:5:0.1 (V/V) 的庚烷:无水乙醇:二乙胺洗脱（流速:40 分钟内 50ml/分，紫外检测 220nm）；样品装填制备:300mg 样品在 10ml 1:1 (V/V) 无水乙醇:系统洗脱剂中。减压除去所要级分中的溶剂，将产物分配在二氯甲烷和 2N 盐酸水溶液中，分离两相，有机相进一步用 2N 盐酸水溶液萃取 2 次。加入固体碳酸钾将合并的萃取水溶液调节至 pH12，用固体氯化钠将溶液饱和。用二氯甲烷萃取该溶液 3 次，合并的有机萃取液用水洗，用硫酸镁干燥，过滤，减压除去溶剂，得到标题化合物（1.84g），为黄色油状物。制备型 HPLC 保留时间 28.5 分。

15

说明例 4: 3-[(甲基磺酰基)氨基]苯基乙酸



20

在搅拌下向 3-氨基苯基乙酸（3.2g）和碳酸钠（5.44g）在去离子水（36ml）中的溶液中加入甲基磺酰氯（1.7ml）。将混合物在搅拌下于 85℃ 加热 4 小时，然后放置冷却至室温，用浓盐酸酸化至 pH2，在 4℃ 的冰箱内放置过夜。过滤出沉淀的固体，用水和乙醚洗，将合并的滤液和洗液减压蒸发至干。得到的残余物溶于热水中，在 4℃ 的冰箱中放置过夜使其重结晶。过滤出晶体，用少量冷水洗，真空干燥，得

25

到标题化合物 (0.417g), 为无色晶体。

LC/MS: $R_t=2.00$ 分, m/z 228 [MH], m/z 247 [MNH₄⁺]