



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102076663 B

(45) 授权公告日 2013. 07. 17

(21) 申请号 200980124564. 3

A61K 31/451 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 06. 25

A61P 19/02 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/075, 394 2008. 06. 25 US

12/490, 477 2009. 06. 24 US

(56) 对比文件

CN 1938274 A, 2007. 03. 28, 实施例 2-13.

WO 2007/092681 A2, 2007. 08. 16, 说明书第 239 页表 17.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2010. 12. 27

CN 101203509 A, 2008. 06. 18, 说明书第 38

页表 1.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2009/048564 2009. 06. 25

CN 1684952 A, 2005. 10. 19, 实施例 1-9.

审查员 王超

(87) PCT 申请的公布数据

W02009/158452 EN 2009. 12. 30

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 约瑟夫·B·桑特拉

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 211/52 (2006. 01)

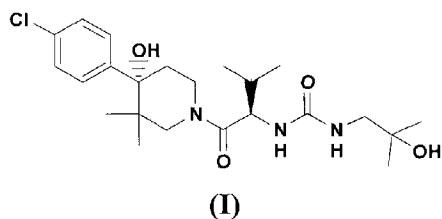
权利要求书2页 说明书24页

(54) 发明名称

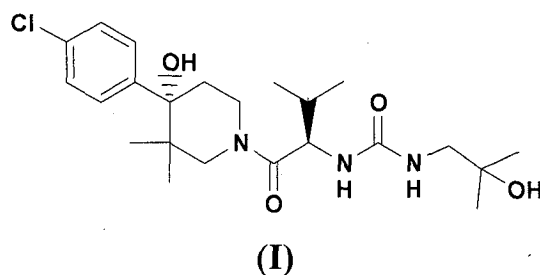
作为趋化因子受体活性的调节剂的哌啶衍生物

(57) 摘要

本申请描述式 (I) 的化合物或者其立体异构体或者药用盐。此外, 本申请披露使用本发明的化合物来治疗和预防炎性疾病诸如哮喘和变应性疾病以及自身免疫性病理诸如类风湿性关节炎和动脉粥样硬化的方法。



1. 式 (I) 的化合物：



或者其立体异构体或者药用盐。

2. 一种药物组合物,其包含药用载体和治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

3. 一种制备用于治疗骨关节炎、动脉瘤、发热、心血管作用、充血性心力衰竭、自身免疫性疾病、HIV 感染、HIV 相关的痴呆、牛皮癣、特发性肺纤维化、移植动脉硬化、物理诱发性或者化学诱发性脑损伤、神经性疼痛、炎性肠病、肺炎、哮喘和动脉粥样硬化的药物的方法,所述方法包括将权利要求 2 的组合物配制成有用的药物剂型。

4. 一种制备用于治疗克罗恩病、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、肾毒血清肾炎和肾小球肾炎的药物的方法,所述方法包括将权利要求 2 的组合物配制成有用的药物剂型。

5. 权利要求 1 的化合物在制备用于调节趋化因子或者趋化因子受体活性的药物中的用途。

6. 权利要求 5 的用途,其中所述趋化因子或者趋化因子受体活性为 CCR-1 或者 CCR-1 受体活性。

7. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗障碍的药物中的用途,其中所述障碍选自骨关节炎、动脉瘤、发热、心血管作用、充血性心力衰竭、自身免疫性疾病、HIV 感染、HIV 相关的痴呆、牛皮癣、特发性肺纤维化、移植动脉硬化、物理诱发性或者化学诱发性脑损伤、神经性疼痛、炎性肠病、肺炎、哮喘、动脉粥样硬化、再狭窄、结肠直肠癌和肝细胞癌。

8. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗障碍的药物中的用途,其中所述障碍选自克罗恩病、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、肾毒血清肾炎、肾小球肾炎、多发性硬化、类风湿性关节炎、器官移植和多发性骨髓瘤。

9. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗炎性疾病的药物中的用途。

10. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗至少部分由 CCR-1 介导的炎性疾病的药物中的用途。

11. 权利要求 2 的组合物在制备用于调节趋化因子或者趋化因子受体活性的药物中的用途。

12. 权利要求 2 的组合物在制备用于调节 CCR-1 受体活性的药物中的用途。

13. 权利要求 2 的组合物在制备用于治疗障碍的药物中的用途,其中所述障碍选自骨关节炎、动脉瘤、发热、心血管作用、充血性心力衰竭、自身免疫性疾病、HIV 感染、HIV 相关的痴呆、牛皮癣、特发性肺纤维化、移植动脉硬化、物理诱发性或者化学诱发性脑损伤、神经性疼痛、炎性肠病、肺炎、哮喘、动脉粥样硬化、再狭窄、结肠直肠癌和肝细胞癌。

14. 权利要求 2 的组合物在制备用于治疗障碍的药物中的用途,其中所述障碍选自克罗恩病、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、肾毒血清肾炎、肾小球肾炎、多发性硬化、类风湿

性关节炎、器官移植和多发性骨髓瘤。

15. 权利要求 2 的组合物在制备用于治疗炎性疾病的药物中的用途。

16. 权利要求 2 的组合物在制备用于调节 CCR-1 活性的药物中的用途。

作为趋化因子受体活性的调节剂的哌啶衍生物

技术领域

[0001] 本发明大体上涉及趋化因子受体活性的哌啶调节剂,含有所述调节剂的药物组合物,以及使用所述调节剂作为药物来治疗和预防炎性疾病(inflammatory disease)、变应性疾病(allergic disease)和自身免疫性疾病(autoimmune disease)且特别是类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis)与移植排斥(transplant rejection)的方法。

背景技术

[0002] 趋化因子是分子量为 6-15kDa 的趋化性细胞因子,很多种细胞释放所述趋化因子以在其它细胞类型中吸引并活化单核细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞与 B 淋巴细胞、嗜酸性细胞、嗜碱性细胞及嗜中性细胞。有两种主要类别的趋化因子即 CXC 与 CC,这取决于氨基酸序列中的最初两个半胱氨酸是被单一氨基酸分隔(CXC)还是相邻(CC)。CXC 趋化因子,诸如白细胞介素-8(IL-8)、嗜中性细胞活化蛋白-2(NAP-2)及黑色素瘤生长刺激活性蛋白(MGSA),主要对嗜中性细胞与 T 淋巴细胞具有趋化性,而 CC 趋化因子,诸如 RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β 、单核细胞趋化蛋白(MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4 及 MCP-5)及嗜酸性细胞活化趋化因子(eotaxin)(嗜酸性细胞活化趋化因子-1 与嗜酸性细胞活化趋化因子-2),在其它细胞类型中对巨噬细胞、T 淋巴细胞、嗜酸性细胞、树突细胞及嗜碱性细胞具有趋化性。

[0003] 趋化因子与归属于与 G 蛋白偶联的具有七个跨膜结构域的蛋白质家族的特异性细胞表面受体(称为"趋化因子受体")结合。当结合它们的相关配体时,趋化因子受体通过所结合的三聚 G 蛋白来转导胞内信号,这除其它响应外还导致胞内钙浓度快速增加,细胞形状发生变化,增加细胞粘连分子表达,引起脱粒(degranulation),及促进细胞迁移。有至少十种人趋化因子受体与 CC 趋化因子结合或者响应于 CC 趋化因子,其具有下列特征模式:CCR-1(或者"CKR-1"或者"CC-CKR-1")[MIP-1 α 、MCP-3、MCP-4、RANTES];CCR-2A 与 CCR-2B(或者"CKR-2A"/"CKR-2B"或者"CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B")[MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4、MCP-5];CCR-3(或者"CKR-3"或者"CC-CKR-3")[嗜酸性细胞活化趋化因子-1、嗜酸性细胞活化趋化因子-2、RANTES、MCP-3、MCP-4];CCR-4(或者"CKR-4"或者"CC-CKR-4")[TARC、MDC];CCR-5(或者"CKR-5"或者"CC-CKR-5")[MIP-1 α 、RANTES、MIP-1 β];CCR-6(或者"CKR-6"或者"CC-CKR-6")[LARC];CCR-7(或者"CKR-7"或者"CC-CKR-7")[ELC];CCR-8(或者"CKR-8"或者"CC-CKR-8")[I-309];CCR-10(或者"CKR-10"或者"CC-CKR-10")[MCP-1、MCP-3];及 CCR-11[MCP-1、MCP-2 及 MCP-4]。

[0004] 除哺乳动物趋化因子受体外,已证实哺乳动物巨细胞病毒、疱疹病毒及痘病毒在受感染的细胞中表达具有趋化因子受体结合性质的蛋白质。人 CC 趋化因子,诸如 RANTES 与 MCP-3,可导致经由病毒所编码的这些受体而发生快速钙动员。就感染而言,可通过破坏正常免疫系统对感染的监督及响应来允许受体表达。此外,就微生物(例如人类免疫缺陷病毒(HIV))感染哺乳动物细胞而言,人趋化因子受体,诸如 CXCR4、CCR2、CCR3、CCR5 及 CCR8,

可作为共受体。

[0005] 已表明趋化因子及它们的相关受体是炎性障碍、感染性障碍及免疫调节性障碍与疾病的重要介质,这些障碍与疾病包括哮喘与变应性疾病及自身免疫性病理诸如类风湿性关节炎与动脉粥样硬化(参见 Carter, P. H., *Current Opinion in Chemical Biology* 2002, 6, 510; Trivedi 等, *Ann. Reports Med. Chem.* 2000, 35, 191; Saunders 等, *Drug Disc. Today* 1999, 4, 80; Premack 等, *Nature Medicine* 1996, 2, 1174)。例如,趋化因子巨噬细胞炎性蛋白-1(MIP-1 α)及其受体CC趋化因子受体1(CCR-1)就吸引淋巴细胞至发炎位置及随后活化这些细胞而言发挥重要作用。当趋化因子 MIP-1 α 与 CCR-1 结合时,其诱导胞内钙浓度快速增加,增加细胞粘连分子表达,引起细胞脱粒,及促进淋巴细胞迁移。

[0006] 此外,实验已证实了 MIP-1 α 在人类中的趋化性质。当对人类受试者以皮内方式注射 MIP-1 α 时,出现淋巴细胞向注射位置的快速和显著的流入 (Brummet, M. E., *J. Immun.* 2000, 164, 3392-3401)。

[0007] 已通过用基因修饰小鼠进行的实验证实了 MIP-1 α /CCR-1 相互作用的重要性。MIP-1 α -/- 小鼠具有正常数目的淋巴细胞,但在免疫激发后不能募集单核细胞至病毒发炎的位置。最近,已证实 MIP-1 α -/- 小鼠对胶原抗体诱发的关节炎具有抵抗性。类似地,CCR-1 -/- 小鼠当在体内用 MIP-1 α 进行激发时,不能募集嗜中性细胞;此外,无 CCR-1 的小鼠的外周血嗜中性细胞不会响应于 MIP-1 α 而发生迁移,由此证实了 MIP-1 α /CCR-1 相互作用的特异性。MIP-1 α -/- 与 CCR-1 -/- 动物的存活力与一般正常健康是值得注意的,因为对 MIP-1 α /CCR-1 相互作用的破坏不会诱发生理危象。总而言之,这些数据所得出的结论是,阻断 MIP-1 α 作用的分子可用于治疗多种炎性与自身免疫性障碍。如下文所述,目前已在多种不同的动物疾病模型中确认了该假说。

[0008] 已知 MIP-1 α 在类风湿性关节炎患者的滑液与血液中是提高的。此外,数项研究已证实对 MIP-1 α /CCR-1 相互作用的拮抗在治疗类风湿性关节炎中具有潜在的治疗价值。

[0009] 还应该注意的是,CCR-1 也是趋化因子 RANTES、MCP-3、HCC-1、Lkn-1/HCC-2、HCC-4 及 MPIF-1 的受体 (Carter, P. H., *Curr. Opin. Chem. Bio.* 2002, 6, 510-525)。由于推断本申请所描述的具有式 (I) 的新化合物通过与 CCR-1 受体结合来拮抗 MIP-1 α , 所以可能的是,这些式 (I) 的化合物也可有效拮抗 CCR-1 所介导的上述配体的作用。因此,当本申请提及“拮抗 MIP-1 α ”时,推定其等价于“拮抗趋化因子对 CCR-1 的刺激作用”。

[0010] 最近,多个研究小组已描述了 MIP-1 α 的小分子拮抗剂的开发(参见 Carson, K. G. 等, *Ann. Reports Med. Chem.* 2004, 39, 149-158)。

发明内容

[0011] 因此,本发明提供 MIP-1 α 或者 CCR-1 受体活性的拮抗剂或者部分激动剂/拮抗剂或者其药用盐。

[0012] 本发明提供药物组合物,所述药物组合物包含药用载体及治疗有效量的本发明化合物或者其药用盐形式。

[0013] 本发明提供治疗类风湿性关节炎与移植排斥的方法,所述方法包括对需要此种治疗的宿主给药治疗有效量的本发明化合物或者其药用盐形式。

[0014] 本发明提供治疗炎性疾病的方法,所述方法包括对需要此种治疗的宿主给药治疗

有效量的本发明化合物或者其药用盐形式。

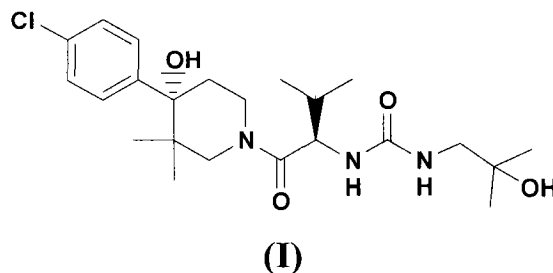
[0015] 本发明提供哌啶衍生物,其用于治疗。

[0016] 本发明提供哌啶衍生物在制备用于治疗炎症疾病的药物中的用途。

具体实施方式

[0017] 在一个实施方案中,本发明提供式 (I) 的化合物或者其立体异构体或者药用盐:

[0018]



[0019] 本发明提供哌啶化合物,所述哌啶化合物与具有 CCR-1 活性的已知抑制剂相比具有意料不到的有利性能,已知抑制剂例如于 2007 年 9 月 6 日公开且已转让给申请人的美国专利申请 US2007/0208056A1 中所描述的哌啶衍生物。更优选地,该化合物显示药物-药物相互作用最小的优异安全性能 (safety profile) 和其他性能,从而使其成为临床开发的具有吸引力的候选药物。因此,这些意料不到的性质单独和 / 或者一起使式 (I) 的化合物理想地用作药剂。

[0020] 在另一个实施方案中,本发明涉及包含药用载体和治疗有效量的式 (I) 的化合物的药物组合物。

[0021] 在另一个实施方案中,本发明涉及涉及调节趋化因子或者趋化因子受体活性的方法,所述方法包括向需要所述调节的患者给药治疗有效量的式 (I) 的化合物。

[0022] 在另一个实施方案中,本发明涉及调节 CCR-1 受体活性的方法,所述方法包括向需要所述调节的患者给药治疗有效量的式 (I) 的化合物。

[0023] 在另一个实施方案中,本发明涉及调节由 CCR-1 受体介导的 MIP-1 α 、MIP-3、MIP-4、RANTES 活性优选为 MIP-1 α 活性的方法,所述方法包括向需要所述调节的患者给药治疗有效量的式 (I) 的化合物。

[0024] 在另一个实施方案中,本发明涉及涉及治疗障碍的方法,所述方法包括向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的式 (I) 的化合物,其中所述障碍选自骨关节炎、动脉瘤、发热、心血管作用、克罗恩病、充血性心力衰竭、自身免疫性疾病、HIV 感染、HIV 相关的痴呆、牛皮癣、特发性肺纤维化、移植动脉硬化、物理诱发性或者化学诱发性脑损伤、神经性疼痛、炎性肠病、肺泡炎、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、肾毒血清肾炎、肾小球肾炎、哮喘、多发性硬化、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、再狭窄、器官移植、牛皮癣关节炎、多发性骨髓瘤、变态反应例如眼结膜中的皮肤与肥大细胞脱粒、肝细胞癌、结肠直肠癌、骨质疏松症、肾纤维化和其它癌症,优选为克罗恩病、牛皮癣、炎性肠病、系统性红斑狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、多发性骨髓瘤、变态反应例如眼结膜中的皮肤与肥大细胞脱粒、肝细胞癌、骨质疏松症及肾纤维化。

[0025] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗炎症疾病的方法,所述方法包括向需要所

述治疗的患者给药治疗有效量的式 (I) 的化合物。

[0026] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗炎性肠病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的式 (I) 的化合物。

[0027] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗克罗恩病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的式 (I) 的化合物。

[0028] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗牛皮癣的方法,所述方法包括向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的式 (I) 的化合物。

[0029] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗系统性红斑狼疮的方法,所述方法包括向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的式 (I) 的化合物。

[0030] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗多发性硬化的方法,所述方法包括向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的式 (I) 的化合物。

[0031] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗类风湿性关节炎的方法,所述方法包括向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的式 (I) 的化合物。

[0032] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗牛皮癣关节炎的方法,所述方法包括向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的式 (I) 的化合物。

[0033] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗多发性骨髓瘤的方法,所述方法包括向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的式 (I) 的化合物。

[0034] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗变态反应例如眼结膜中的皮肤与肥大细胞脱粒的方法,所述方法包括向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的式 (I) 的化合物。

[0035] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗肝细胞癌的方法,所述方法包括向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的式 (I) 的化合物。

[0036] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗骨质疏松症的方法,所述方法包括向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的式 (I) 的化合物。

[0037] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗肾纤维化的方法,所述方法包括向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的式 (I) 的化合物。

[0038] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗炎性疾病例如至少部分由 CCR-1 介导的炎性疾病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的式 (I) 的化合物。

[0039] 在另一个实施方案中,本发明涉及调节 CCR-1 活性的方法,所述方法包括向需要所述调节的患者给药治疗有效量的式 (I) 的化合物。

[0040] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 (I) 的化合物在制备用于治疗障碍的药物中的用途,所述障碍选自骨关节炎、动脉瘤、发热、心血管作用、克罗恩病、充血性心力衰竭、自身免疫性疾病、HIV 感染、HIV 相关的痴呆、牛皮癣、特发性肺纤维化、移植动脉硬化、物理诱发性或者化学诱发性脑损伤、神经性疼痛、炎性肠病、肺炎、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、肾毒血清肾炎、肾小球肾炎、哮喘、多发性硬化、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、再狭窄、器官移植、牛皮癣关节炎、多发性骨髓瘤、变态反应例如眼结膜中的皮肤与肥大细胞脱粒、肝细胞癌、结肠直肠癌、骨质疏松症、肾纤维化和其它癌症,优选为克罗恩病、牛皮癣、炎性肠病、系统性红斑狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、多发性骨髓瘤、变态反应例如眼结膜中的皮肤与肥大细胞脱粒、肝细胞癌、骨质疏松症及肾纤维化。

[0041] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 (I) 的化合物,其用于治疗。

[0042] 在另一个实施方案中,本发明涉及包含式 (I) 的化合物和一种或者多种活性成份的药物组合物。

[0043] 在另一个实施方案中,本发明涉及调节趋化因子或者趋化因子受体活性的方法,所述方法包括向需要所述调节的患者给药治疗有效量的包含式 (I) 的化合物和一种或者多种活性成份的药物组合物。

[0044] 在另一个实施方案中,本发明涉及调节 CCR-1 受体活性的方法,所述方法包括向需要所述调节的患者给药治疗有效量的包含式 (I) 的化合物和一种或者多种活性成份的药物组合物。

[0045] 在另一实施方案中,本发明涉及调节由 CCR-1 受体介导的 MIP-1 α 、MIP-3、MIP-4、RANTES 活性优选为调节 MIP-1 α 活性的方法,所述方法包括向需要所述调节的患者给药治疗有效量的包含式 (I) 的化合物和一种或者多种活性成份的药物组合物。

[0046] 在另一个实施方案中,本发明涉及涉及治疗障碍的方法,所述方法包括向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的包含式 (I) 的化合物和一种或者多种活性成份的药物组合物,其中所述障碍选自骨关节炎、动脉瘤、发热、心血管作用、克罗恩病、充血性心力衰竭、自身免疫性疾病、HIV 感染、HIV 相关的痴呆、牛皮癣、特发性肺纤维化、移植动脉硬化、物理诱发性或者化学诱发性脑损伤、神经性疼痛、炎性肠病、肺泡炎、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、肾毒血清肾炎、肾小球肾炎、哮喘、多发性硬化、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、再狭窄、器官移植、牛皮癣关节炎、多发性骨髓瘤、变态反应例如眼结膜中的皮肤与肥大细胞脱粒、肝细胞癌、结肠直肠癌、骨质疏松症、肾纤维化和其它癌症,优选为克罗恩病、牛皮癣、炎性肠病、系统性红斑狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、多发性骨髓瘤、变态反应例如眼结膜中的皮肤与肥大细胞脱粒、肝细胞癌、骨质疏松症及肾纤维化。

[0047] 在另一实施方案中,本发明涉及用于治疗炎性疾病优选为至少部分由 CCR-1 介导的炎性疾病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的包含式 (I) 的化合物和一种或者多种活性成份的药物组合物。

[0048] 在另一个实施方案中,本发明涉及调节 CCR-1 活性的方法,所述方法包括向需要所述调节的患者给药治疗有效量的包含式 (I) 的化合物和一种或者多种活性成份的药物组合物。

[0049] 在另一个实施方案中,本发明涉及包含式 (I) 的化合物和一种或者多种活性成份的药物组合物在制备用于治疗障碍的药物中的用途,所述障碍选自骨关节炎、动脉瘤、发热、心血管作用、克罗恩病、充血性心力衰竭、自身免疫性疾病、HIV 感染、HIV 相关的痴呆、牛皮癣、特发性肺纤维化、移植动脉硬化、物理诱发性或者化学诱发性脑损伤、神经性疼痛、炎性肠病、肺泡炎、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、肾毒血清肾炎、肾小球肾炎、哮喘、多发性硬化、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、再狭窄、器官移植、牛皮癣关节炎、多发性骨髓瘤、变态反应例如眼结膜中的皮肤与肥大细胞脱粒、肝细胞癌、结肠直肠癌、骨质疏松症、肾纤维化和其它癌症,优选为克罗恩病、牛皮癣、炎性肠病、系统性红斑狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、多发性骨髓瘤、变态反应例如眼结膜中的皮肤与肥大细胞脱粒、肝细胞癌、骨质疏松症及肾纤维化。

[0050] 在另一实施方案中,本发明涉及包含式 (I) 的化合物和一种或者多种活性成份的药物组合物在治疗中的用途。

[0051] 本发明可在不脱离其主旨和基本属性的情况下以其它特定形式来实现。本发明也涵盖本申请所记载的本发明可选方面的所有组合。应该理解的是,本发明任一和所有实施方案均可与任一其它实施方案组合以描述本发明额外实施方案。此外,实施方案中的任一要素可与任一实施方案中的任一和所有其它要素组合以描述额外实施方案。

[0052] 定义

[0053] 本申请所描述的化合物可具有不对称中心。可将包含不对称取代原子的本发明化合物分离成光学活性形式或者外消旋形式。本领域公知如何制备光学活性形式,例如通过对外消旋形式进行拆分或者由光学活性起始原料合成。在本申请所描述的化合物中也可存在烯烃、C = N 双键等的多种几何异构体,且所有这些稳定的异构体都包括在本发明中。本发明化合物的顺式和反式几何异构体得以描述,且可将其分离成异构体的混合物或者分离成分开的异构形式。本发明包括结构的所有手性形式、非对映异构形式、外消旋形式和所有几何异构形式,除非具体指出具体的立体化学或者异构形式。

[0054] 式 I 的化合物的一种对映异构体与另一种对映异构体相比可能显示出优越的活性。因此,本发明包括所有立体化学物质。当需要时,对外消旋物质进行的分离可如下实现:使用手性柱来进行 HPLC,或者使用如本领域技术人员已知的拆分试剂来进行拆分。

[0055] 本申请所使用的短语“药用或药用的”是指这样的化合物、材料、组合物和 / 或者剂型,其在合理的医药判断范围内适用于与人类组织和动物组织接触而不会引起过度的毒性、刺激性、变态反应或者其它问题或者并发症,这与合理的益处 / 风险比相称。

[0056] 本申请所使用的“药用盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸式盐或者碱式盐来修饰。药用盐的实例包括但不限于碱性基团诸如胺的无机酸或者有机酸盐、酸性基团诸如羧酸的碱金属盐或者有机盐等。药用盐包括形成的母体化合物的常规无毒盐或者季铵盐,其例如由无毒的无机或者有机酸来制备。例如,这些常规无毒盐包括源于无机酸的盐,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等;以及由有机酸制备的盐,所述有机酸诸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸等。

[0057] 本发明药用盐可通过常规化学方法由包含碱性或者酸性部分的母体化合物来合成。通常,这些盐可如下制备:在水或者有机溶剂或者二者的混合物中使这些化合物的游离酸形式或者游离碱形式与化学计量的合适碱或者化学计量的合适酸反应;通常,非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或者乙腈是优选的。合适的盐的列举参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, 将其所披露的内容引入本文作为参考。将所述文献引入本文作为参考。

[0058] 此外,式 I 的化合物在其制备后优选经分离与纯化,得到了这样的组合物,其含有按重量计等于或者大于 99% 的式 I 的化合物(“基本纯净”的化合物 I),其接着如本申请所描述的那样来使用或者配制。本申请也包括这些“基本纯净”的式 I 的化合物。

[0059] 本申请包括本发明化合物的所有立体异构体,无论是呈混合物形式还是呈纯净或者基本纯净的形式。本发明化合物可在任何碳原子(包括 R 取代基中的任意一个碳原子)处具有不对称中心,和 / 或者显示出多晶型现象。因此,式 I 的化合物可按对映异构形式或者非对映异构形式或者其混合物形式存在。制备方法可使用外消旋体、对映异构体或者非

对映异构体作为起始原料。当制备非对映异构产物或者对映异构产物时,它们可通过常规方法例如色谱或者分级结晶来分离。

[0060] “稳定的化合物”和“稳定的结构”是指这样的化合物,其足够稳固从而经受得住从反应混合物到可用纯度的分离及到有效治疗剂的配制。本发明意在包括稳定的化合物。

[0061] “治疗有效量”意在包括本发明化合物的单独量或者本发明化合物的组合量或者本发明化合物与其它活性成份的组合量,所述量可有效抑制 MIP-1 α 或者可有效治疗或者预防炎症障碍。

[0062] 本申请所使用的“治疗”涵盖在哺乳动物特别是人类中对疾病状态进行治疗,且包括:(a) 预防所述疾病状态在哺乳动物中发生,特别是当所述哺乳动物易患所述疾病状态但尚未确诊患有所述疾病状态时;(b) 抑制所述疾病状态,即阻止其发展;和/或者(c) 缓解所述疾病状态,即使所述疾病状态消退。

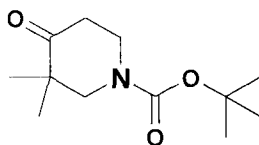
[0063] 合成

[0064] 如以下实施例、反应方案及其描述,以及可由本领域技术人员使用的相关文献操作中所显示来制备式 I 的化合物。这些反应的示例性试剂和操作在下文中出现。

[0065] 实施例

[0066] 步骤 1:3,3-二甲基-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯

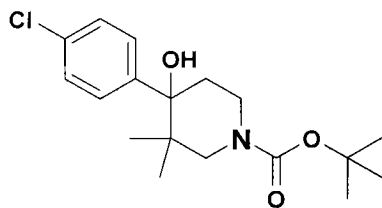
[0067]



[0068] 将 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (52.47g, 263mmol) 在 THF (1000mL) 中的溶液冷却至 0℃并用 4 等份的氢化钠 (60%在矿物油中的混悬液) (22.12g, 553mmol) 以 5 分钟间隔处理。将所得的混悬液在 0℃搅拌 45 分钟 (“min.”),然后通过逐滴加入碘甲烷 (41.2mL, 658mmol) 来处理。将混合物搅拌 1 小时 (“h”或者“hr”),然后使其达到室温 (“rt”)。在移除冰浴后的 90 分钟,观察到快速放热 (3 分钟内,20 至 40℃) 及剧烈气体逸出。替换冰浴,且随着该混合物缓慢温热至室温,使该混合物搅拌过夜。将反应混合物用饱和氯化铵 (200mL) 淬灭,然后用足够的水来处理以溶解已沉淀的盐。分离各层并将有机相真空浓缩。将水相用乙酸乙酯萃取,并将该萃取物与第一有机相的残留物合并。将所得的溶液用 500mL 乙酸乙酯稀释,并将混合物用水洗涤 2 次 (“x”),用盐水洗涤一次,经硫酸钠干燥然后真空浓缩,得到了粘稠的油状物,其静置后固化。将凝固饼在 100mL 沸腾的己烷中溶解,并将所得的溶液冷却至室温,将其静置过夜。在此时间之后,将已沉淀的晶体经滤过收集,用少量冰冷的己烷淋洗,并干燥,得到了标题化合物,其为粉末状物 (19.5g, 86mmol, 32.6% 收率)。MS (ES⁺) = 172, 154。

[0069] 步骤 2:(±)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯

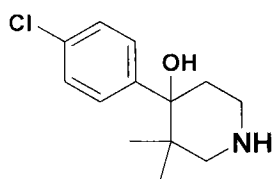
[0070]



[0071] 将 4-溴氯苯 (136.6g, 0.71mol) 在无水 THF (1000mL) 中的溶液冷却至 -78°C , 然后逐滴用 1.6M 正丁基锂在己烷中的溶液 (466mL, 0.75mol) 以将内部温度维持在 -60°C 以下的速率来处理。将所得的混合物在 -78°C 搅拌 1.5 小时, 在此期间观察到沉淀。将所得的混悬液逐滴用 3,3-二甲基-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (73.7g, 0.32mol) 在无水 THF (400mL) 中的溶液以将内部温度维持在 -60°C 以下的速率来处理。将混合物在 -78°C 搅拌 2 小时, 在此期间观察到澄清溶液。将反应混合物用饱和氯化铵 (300mL) 淬灭并使所得的混合物达到室温。分离水层和有机层, 并将有机相真空浓缩, 得到了残留物。将水相用乙酸乙酯 (300mL) 萃取两次。将合并的萃取物加入至初始有机相的残留物中, 并将所得的混合物用乙酸乙酯稀释至 1200mL。将所得的溶液用水 (300mL) 洗涤两次, 用盐水洗涤一次, 经硫酸钠干燥, 并真空浓缩, 得到了残留物。将残留物用沸腾的己烷 (300mL) 煮解, 并将所得的混悬液冷却至室温。到达预定温度时, 将白色固体经滤过收集, 并用己烷洗涤两次然后空气干燥, 得到了标题化合物, 其为粉末状物 (93.7g, 85% 收率)。

[0072] 步骤 3: (±)-4-(4-氯苯基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇

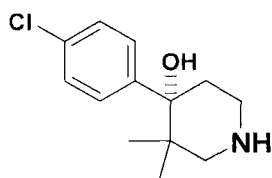
[0073]



[0074] 将 (±)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (93.7g, 0.276mol) 在二噁烷 (100mL) 中的溶液用 4M HCl 在二噁烷 (275mL, 1.1mol) 中的溶液处理。将所得的混合物在室温搅拌 4 小时。在此时间之后, 将混合物真空浓缩, 然后由二氯甲烷 (200mL) 浓缩 3 次以除去残留的 HCl。将所得的残留物在 1M NaOH (500mL) 中搅拌, 并将所得的混悬液用 500mL 乙酸乙酯萃取 4 次。将合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并真空浓缩, 得到了标题化合物 (66.8g, 定量收率), 其为固体。

[0075] 步骤 4: (S)-4-(4-氯苯基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇

[0076]

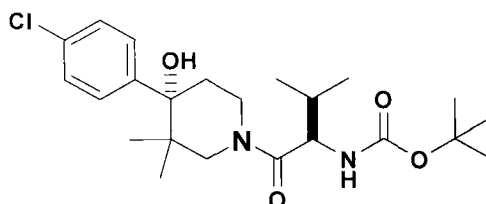


[0077] 将 (±)-4-(4-氯苯基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇 (175g) 和 L-酒石酸 (0.9 当量) 在 MEK (3.22L) 中的混悬液加热至回流。到达预定温度时, 加入水 (100mL) 以获得溶液。将所得的溶液回流加热 1 小时然后冷却至室温, 此时将其搅拌 48 小时。在此时间之后, 将所得的淤浆滤过并将收集的固体真空干燥, 得到了 123.4 克酒石酸盐。将该物质与具有相同规

模的另一物质合并并将合并的固体在 MEK (2.55L) 和水 (0.25L) 中混悬。将所得的溶液加热至回流并加入额外的水 (0.2L) 以溶解混合物。将溶液回流加热 2 小时然后冷却至室温, 将其搅拌过夜。在此段时间结束时, 将所得的固体经滤过收集并干燥, 得到了 219g 盐。将盐分为两等份。将每一份在水 (2L) 中混悬然后加入 50% NaOH 以沉淀哌啶的游离碱。在滤过和干燥后, 分离出 126.3g 标题化合物 ($\sim 72\%$ 收率, $> 99\%$ ee)。

[0078] 步骤 5: (R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯

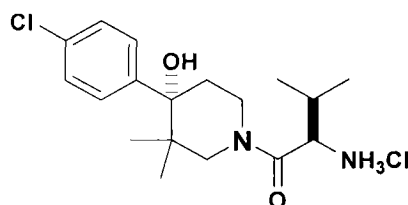
[0079]



[0080] 向 3L 三颈圆底 (“RB”) 烧瓶中加入 (R)-2-(叔丁氧基羰基胺)-3-甲基丁酸 (39.8g, 183mmol)、 CH_2Cl_2 (1.6L)、(S)-4-(4-氯苯基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇 (40.0g, 167mmol)、EDC (70.4g, 367mmol) 和 HOBt (56.2g, 416mmol)。在加入完成后, 将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。在此时间之后, 加入三乙胺 (TEA, 93mL, 668mmol)。将所得的混合物在室温搅拌 20 小时。在此段时间结束时, 将反应混合物用 Na_2CO_3 (3x300mL, 注: 将第一 Na_2CO_3 洗液真空滤过且将所得的滤液用 CH_2Cl_2 反萃取)、1N HCl (3x 300mL)、水 (400mL) 和盐水 (300mL) 洗涤。将所得的溶液经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到了半固体 (106g, 理论收率为 73.2g)。该半固体没有进一步纯化即可在下一步中反应。

[0081] 步骤 6: (R)-2-氨基-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮盐酸盐

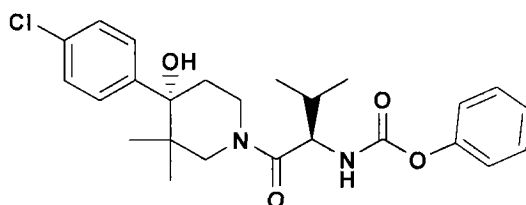
[0082]



[0083] 向 1000mL RB 烧瓶中加入 (R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯 (65g, 148mmol) 和氯化氢 (4M HCl 在二噁烷中, 720mL, 2880mmol)。在加入完成后, 将反应混合物在室温搅拌 2.5 小时。在此时间之后, 将反应混合物浓缩, 得到了凝胶状物。将凝胶状物先后与甲醇 (8x100mL) 和 CH_2Cl_2 (7x100mL) 共同蒸发, 得到了固体 (初始重量 57g, 盐酸盐)。

[0084] 步骤 7: (R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基氨基甲酸苯酯

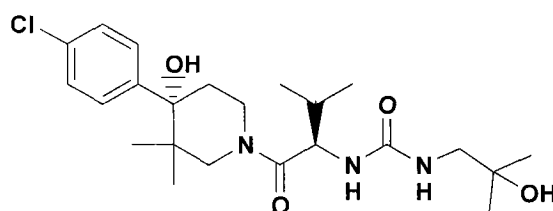
[0085]



[0086] 氨基甲酸酯的合成在两个独立烧瓶中进行。此处所披露的量为用于在两个烧瓶中进行实验的总量。将 (R)-2-氨基-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮盐酸盐 (20g, 53.3mmol) 和 DIPEA (18.61mL, 107mmol) 在室温在搅拌下在 CH_2Cl_2 (15mL) 中混合, 然后经加料漏斗逐滴加入氯甲酸苯酯 (6.71mL, 53.3mmol) 在 10mL 二氯甲烷中的溶液。在加入完成后, 将反应混合物搅拌 1 小时。在此时间之后, 加入 0.2 当量的 DIPEA, 接着加入氯甲酸苯酯在二氯甲烷中的溶液。分离有机层和水层。将有机层用 1N HCl、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤; 干燥然后除去, 得到了油状物。在室温搅拌下向油状物中加入 25mL MeCN。在加入完成后, 在搅拌 10 分钟后形成固体。加入乙醚 (50mL) 并将所得的混合物搅拌 5 分钟。在此时间之后, 加入额外的乙醚 (25mL) 并继续搅拌 15 分钟。在此段时间结束时, 将所得的固体经滤过收集然后用乙醚淋洗, 得到了 13 克粗固体, 其没有进一步纯化即可使用。将滤液浓缩, 得到了残留物。将残留物经硅胶柱纯化 (9 : 1 至 3 : 1 至 1 : 1 己烷/EtOAc 至 100% EtOAc), 得到了额外的 6.72g 的产物 6.72g (总质量收率 19.7g, 81% 收率)。

[0087] 步骤 8 : 式 I 的化合物

[0088]



(I)

[0089] 在氮气气氛下, 将 (R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基氨基甲酸苯酯 (16.0g, 34.9mmol)、1-氨基-2-甲基丙-2-醇 (3.42g, 38.3mmol) 和 DIPEA (6.70mL, 38.3mmol) 在室温在搅拌下在 MeCN (30mL) 中混合。将所得的混悬液加热至回流, 在此期间混悬液变为无色溶液。在回流搅拌约 20 分钟后, 固体沉淀。在回流搅拌 1.5 小时后, 加入 20mL 乙腈和另外的 0.1 当量的 1-氨基-2-甲基丙-2-醇和 DIPEA。将反应混合物再搅拌 1.5 小时。在此时间之后, 将反应混合物由加热除去并冷却至室温。当冷却至室温时, 加入水以沉淀产物 (~240mL) 并将所得的自由流动的混悬液搅拌过夜。在此段时间结束时, 将所得的固体经滤过收集, 用水淋洗 2 次然后高真空干燥 6 小时, 得到了 15.4 克固体。使这些固体 (和额外的 ~1 克实验批次) 在 50mL 丙酮中在室温在搅拌下成为淤浆, 然后加入 3 倍体积的水 (150mL)。将自由流动的混悬液搅拌过夜。在此时间之后, 将所得的固体经滤过收集, 用水淋洗两次然后干燥 48 小时, 得到了 15.2 克式 I 的化合物, 其为固体。 ^1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4 , 旋转异构体) δ ppm 7.47

[0090] (dd, $J = 15.4, 8.8\text{Hz}$, 4H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 5.2\text{Hz}$, 4H), 4.71 (dd, $J = 12.1, 6.1\text{Hz}$, 2H), 4.54 (ddd, $J = 12.9, 2.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 3.98-4.08 (m, 2H), 3.58-3.68 (m, 2H),

3.48(dd, $J = 12.9, 1.4\text{Hz}$, 1H), 3.13-3.21(m, 2H), 3.06-3.14(m, 4H), 2.70(td, $J = 13.6, 4.7\text{Hz}$, 1H), 2.61(td, $J = 13.5, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.09(dq, $J = 13.2, 6.6\text{Hz}$, 1H), 1.95(dq, $J = 13.3, 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.60(ddd, $J = 13.9, 2.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 1.51(ddd, $J = 14.2, 2.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 1.16(s, 6H), 1.14(d, $J = 1.7\text{Hz}$, 6H), 1.05(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 0.98(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 0.94(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 0.91(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 0.82(s, 3H), 0.81(s, 3H), 0.79(s, 3H), 0.75(s, 3H)。 ^{13}C NMR(126MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 173.6, 173.3, 161.1, 160.8, 144.8, 144.6, 133.82(2C, s), 130.2(4C, s), 128.3(4C, s), 76.0, 76.0, 71.7, 71.7, 55.9, 55.2, 55.1, 51.8(2C, s), 51.1, 43.0, 40.4, 39.9, 39.3, 34.8, 33.7, 33.1, 32.4, 27.2(2C, s), 27.1(2C, s), 23.1, 22.8, 21.4, 21.1, 20.3, 19.8, 17.9, 17.7, m/z : 454.2[M $^{+}$] $^{+}$ 。

[0091] 实用性

[0092] 一般地,式(I)的化合物已被证实是趋化因子受体活性的调节剂。由于式(I)的化合物显示出作为趋化因子受体活性调节剂的活性,所以预期式(I)的化合物可用于治疗与趋化因子及其相关受体有关的人类疾病。

[0093] 比较药理特性

[0094] 在下文中呈现了比较实施例1与US2007/0208056A1(对应于W02007/092681)中出现的化合物的药理特性的测定和数据。

[0095] 已将本发明化合物(化合物I)与已发现的适用于CCR-1活性的抑制剂及发现的特别有益的其他化合物进行比较。例如,化合物I优于那些化合物的惊人的优势示于下表1和表2中。

[0096] 人类CCR1THP-1结合测定

[0097] 对于放射性配体竞争研究,将最终浓度为 1×10^5 的THP-1单核细胞性白血病细胞与100 μg 的LS WGA PS珠(Amersham,目录号:RPNQ 0260)在40 μL 的测定缓冲液(无酚红的RPMI 1640、50mM HEPES、5mM MgCl_2 、1mM CaCl_2 、0.1% BSA)中混合。将THP-1细胞/珠混合物以3倍连续稀释加入至含有测试化合物的384孔测定板(PerkinElmer,目录号:6007899)的每一孔中,最终浓度在8 μM 至0.14nM的范围内。将在20 μL 测定缓冲液中的最终浓度为0.1nM的 ^{125}I -MIP-1 α (PerkinElmer,目录号NEX298)加入至反应混合物中。将未经标记的MIP-1 α 过量地加入至一些孔中以测定非特异性结合。将密封的测定板在室温孵育12小时,然后经LEADseekerTM分析。

[0098] 将一定范围浓度的测试化合物的竞争数据绘图,其为在测试化合物不存在的情况下特异性结合的放射性配体的抑制百分数(总信号的百分数)。在校正非特异性结合之后,确定 IC_{50} 值。 IC_{50} 值定义为将 ^{125}I -MIP-1 α 特异性结合减少50%所需的测试化合物的浓度,且使用四参数逻辑方程来计算以拟合归一化数据。通过对 IC_{50} 值应用Cheng-Prusoff方程来确定 K_i 值,其中 $K_i = \text{IC}_{50}/(1 + \text{配体浓度}/K_d)$ 。THP-1细胞中的 ^{125}I -MIP-1 α 的 K_d 为0.1nM。每个实验均一式两份进行。

[0099] hERG膜片箝(Patch Clamp)测定

[0100] 全细胞膜片箝用于直接测量稳定表达克隆hERG钾通道 α 亚单元的HEK-293细胞中的hERG尾电流(tail current)。通过测量峰值尾电流的抑制来计算化合物的作用。在室温使用pH 7.4的水性缓冲液来进行实验。测定缓冲液中不存在蛋白质。所报道的测试浓度为额定的游离药物浓度(nominal free drug level)。

[0101] 钠和 L 型钙通道测定

[0102] 全细胞膜片箱用于直接测量表达人类心脏钠通道 (SCN5A) 的 HEK-293 细胞中的内部钠电流。在存在药物的情况下达到稳态效果之后, 经 1Hz 和 4Hz 的频率进行刺激来评价速率依赖性。使用 pH 7.4 的水性缓冲液在室温进行实验。缓冲液中不存在蛋白质且所报道的药物浓度为额定的游离药物浓度。评估测试物品直至 $10 \mu\text{M}$ (无蛋白质的缓冲液)。经 1Hz 和 4Hz 的频率进行刺激来评价抑制的速率依赖性。

[0103] 除与 L 型钙通道相互作用的可能性外, 全细胞膜片箱用于直接测量稳定表达克隆人类心脏 L 型 Ca 通道 ($\alpha 1C$) 及其 β 亚单元的 HEK-293 细胞中的内部钙电流。通过测量峰值电流的抑制来计算化合物的效果。使用 pH 7.4 的水性缓冲液在室温进行实验。缓冲液中不存在蛋白质且所报道的药物浓度为额定的游离药物浓度。

[0104] 经麻醉的兔的心电图

[0105] 对经麻醉的兔进行测试化合物的剂量反应研究以评价在细胞离子通道测定中所建立的的心脏电生理学分布。

[0106] 对异丙酚芬太尼 (propofol-fentanyl) 麻醉的闭胸雄性兔进行实验。在研究期间分别使用 PoNeMah 系统及 Prucka 电生理学记录系统来连续监测及记录体表心电图 (ECG) 及心脏内希氏束 (His-bundle) 电图。在研究当日, 以 30mg/mL 的剂量浓度在 PEG400 : 乙醇 : 水 (1 : 1 : 1) 的媒介物中制备测试化合物。经灌注泵以 3、10 和 30mg/kg 的递增剂量历时 5 分钟以静脉内方式给予测试化合物 ($n = 3$) 或者媒介物 ($n = 3$)。剂量之间的时间间隔为 10 分钟, 允许 5 分钟测试药物灌注和 5 分钟休止期。在基线 (药物灌注前) 时及在每一灌注刚好结束时对血液取样。对于 30mg/kg 剂量, 在灌注结束后 10、20 和 30 分钟时采集额外血液样本。

[0107] 在血液取样时, 自 1 分钟 ECG 记录期来平均 PR 间隔、QRS 持续时间及 QT 间隔。使用 Fridericia (QTcf) 及 Van der Water (QTcv) 式两者来校正 QT 间隔的心率作用。由来自希氏束电图的手动测量来评价分别表示房室结 (A-V node) 传导及 His-Purkinje 传导的 AH 间隔及 HV 间隔。将数据表示为 PR、QRS、AH 和 HV 间隔的药物前基线的变化百分数 (平均值 $\pm$ SEM) 以及 QTc 间隔的药物灌注前基线的 Δ 变化 (平均值 $\pm$ SEM)。基于该模型的经验, 认为 PR、QRS 及 AH 间隔中的 $\geq 10\%$ 的变化, 及 HV 间隔中的 20% 的变化, 以及 QTc 间隔中的 $> 10\text{ms}$ 的变化为显著的。

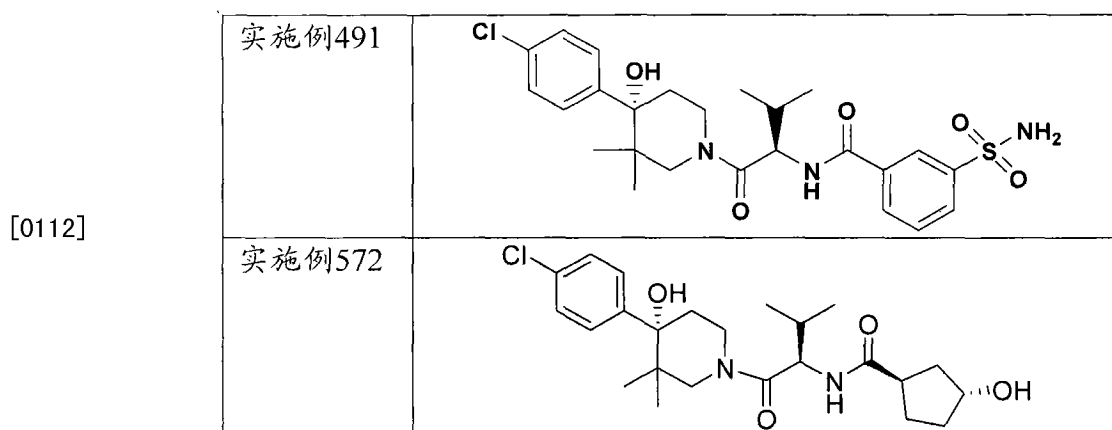
[0108] 如下表 1 中显示, 体内数据证实化合物 I 的优越的安全性能 (safety profile)。具体地, 尽管与其它化合物相比显示较低体外 K_i , 但化合物 I 在兔中也具有 10mg/kg 的未观测到的效应浓度 (NOEL, No Observed Effect Level)。尽管实施例 491 的化合物具有类似的 NOEL, 但其相对于化合物 I 具有较高的绝对 QT 延长以及循环药物的较低的游离部分。

[0109] 表 1 : 体外和体内心血管安全性能

[0110]

体外EP作用	化合物I	实施例491*	实施例572*
CCR1 Ki (nM)	0.7	2.1	1.5
hERG, 抑制% @ 30 μM	29%	27%	32%
Na, 抑制%	12% @ 10 μM	13% @ 10 μM	25% @ 10 μM
Ca, 抑制%	29% @ 30 μM	22% @ 10 μM	19% @ 30 μM
蛋白质结合 人类	81% (免87%)	95% (免94%)	84% (免87%)
体内EP作用			
QTcf, Δ	12 ms	17 ms	22 ms
QT作用剂量	30 mg/kg	30 mg/kg	10 mg/kg
Cmax: 所有药物/游离药物	202/26 μM	138.5/5.5 μM	48.6/6.3 μM
NOEL剂量, Cmax: 所有药物/游离药物	10 mg/kg 65.2/8.5 μM	10 mg/kg 77/3.1 μM	未识别 <10 mg/kg <48.6/6.3 μM

[0111] (*)-来自 US2007/0208056 的实施例如下所示：



[0113] PXR 反式激活 (Transactivation) 測定

[0114] 所使用的细胞培养基为 DMEM。脂转染胺 (Lipofectamine) 2000、PBS、热失活胎牛血清 (FBS)、胰蛋白酶-EDTA (0.25%) 和青霉素-链霉素 (penicillin-streptomycin) 购自 GIBCO/Invitrogen (Carlsbad, CA)。经炭/葡聚糖处理的胎牛血清 (FBS) 购自 Hyclone (Logan, UT)。由 ATCC (Manassas, VA) 获得 HepG2 细胞。在 Bristol-Myers Squibb 产生人类 PXR-pcDNA3 和含有 CYP3A4 启动子的萤光素酶报告子 (CYP3A-Luc)。白色组织培养 (TC)-表面 384 孔板购自 Perkin Elmer (Boston, MA)。萤光素酶底物 (Steady-Glo) 购自 Promega (Madison, WI)。对照化合物利福平 (rifampicin)、米非司酮 (mifepristone) 和磺吡酮 (sulfonpyrazone) 购自 Sigma (St. Louis, MO)。

[0115] 在 T175 烧瓶中使用含有 10% FBS 的 DMEM 进行 HepG2 细胞的培养。转染混合物含有 1 μ g/mL PXR-pcDNA3 血浆 DNA、20 μ g/mL Cyp3A-Luc 血浆 DNA、90 μ L/mL 脂转染胺 2000 和无血清培养基。在室温培养 20 分钟之后,将转染混合物(每烧瓶 1mL)施用于新鲜培养基(每烧瓶 20mL)中的细胞,且在 37°C (5% CO₂) 培养烧瓶过夜。

[0116] 用 PBS 洗涤每一个烧瓶中的细胞且加入 2mL 胰蛋白酶-EDTA (0.25%) 且在 37℃、

5% CO₂ 培养五分钟。然后用力敲打烧瓶以散开细胞聚集体。在加入 8mL 含有 5% 炭 / 葡聚糖处理的 FBS 的 DMEM 之后, 将全部混合物转移至锥形管中。然后将细胞以 1000rpm 离心 5 分钟。将细胞团块再悬浮于冻存培养基 (含有 20% 血清和 10% DMSO 的 DMEM) 中, 至最终计数约 7×10^6 个细胞 /mL。将细胞混悬液等分至 15mL 聚丙烯管中, 每管 5mL。将细胞置于 Styrofoam 绝热的容器中, 在 -80℃ 缓慢冻存过夜。在 24 小时后将小瓶移至超冷 (-140℃) 冷冻器中, 供长期储存。

[0117] 将含有深低温保存的细胞小瓶在温水浴中快速解冻五分钟。在 50mL 锥形瓶中汇聚细胞并稀释至 50mL。将解冻的细胞以 1500rpm 离心 5 分钟以收集细胞, 且弃去上清液。然后将细胞再次悬浮于新鲜培养基 II (含有 5% 炭 / 葡聚糖处理的 FBS、1% 青霉素 / 链霉素、100 μM 非必需氨基酸、1mM 丙酮酸钠和 2mM L- 谷氨酰胺的 DMEM) 中, 使用 Guava 细胞计数器来计数, 且在相同培养基中稀释至 1.6×10^5 个细胞 /mL。

[0118] 将 50 微升细胞混合物加入至白色组织培养处理的 384 孔板的 1 至 23 行中各孔中, 该板含有 0.25 μL 在 100% DMSO 中溶解的测试化合物。将 50 微升培养基 II 加入至第 24 行的孔中。将该板在 37℃ (5% CO₂) 培养 24 小时, 然后将 5 μL 的 Alamar Blue 试剂 (Trek Diagnostics, 目录号 00-100) 加入至每一孔中。然后将板在 37℃、5% CO₂ 再培养两小时, 然后在室温培养一小时。在激发光 (Ex) 525 / 发射光 (Em) 598 读出荧光。在测量荧光后, 将 25 μL 荧光素酶底物 (Steady-Glo, Promega) 加入至每孔中。将该板在室温培养 15 分钟, 之后在 PheraStar (BMG Labtech) 板读取器上读取发光度。

[0119] 将利福平 (10 μM) (一种已知的 PXR 激动剂) 包括在每一板中作为内标物和阳性对照。然后将数据以相对于对照百分数表示 (CTRL%), 其中对照组信号为来自 10 μM 利福平的信号且空白组信号为来自 DMSO 媒介物的信号。

[0120] $\% \text{ CTRL} = ((\text{化合物信号} - \text{空白组信号}) / (\text{对照组信号} - \text{空白组信号})) * 100$

[0121] 以十种浓度 (2.5nM 至 50 μM, 1 : 3 连续稀释) 测试化合物。测定结果报导为 EC₅₀, 观察到 50% 的最大反应的化合物浓度, 且报导为 YMAXOBS, 对于该化合物所观察到的最大反应 (最高 CTRL%)。EC₅₀ 定义为相应于来自拟合 20 点曲线 (如使用四参数逻辑回归模型来确定) 的半最大反应的浓度。另外, 也可将化合物报导为 EC₂₀ 或者 EC₆₀。

[0122] HepG2 细胞毒性测定的数据分析

[0123] 以十种浓度 (2.5nM 至 50 μM, 1 : 3 连续稀释) 测试化合物。将测定结果报导为 IC₅₀, 其定义为相应于如来自使用四参数逻辑回归模型来确定的拟合 20 点曲线的 50% 抑制的浓度。

[0124] 体外代谢测定

[0125] 测定条件 A :

[0126] 测试化合物以 100% DMSO 中的 3.5mM 储备溶液形式获得。稀释化合物以产生含有 1.4% DMSO 的 50 μM 乙腈 (ACN) 溶液, 然后将其用作 100× 储备以与微粒体一起培养。每个化合物一式两份在代谢稳定性 - 人类、大鼠和小鼠测定组的三种物种中的每个中或者在代谢稳定性 - 狗或者代谢稳定性 - 猴组中的个别物种中独立测试。在三个步骤中合并化合物溶液、NADPH 溶液和肝微粒体溶液以用于培养 :

[0127] 152 μL 的肝微粒体混悬液 (在 100mM NaP_i 中的 1.1mg/mL 的蛋白质浓度、pH 7.4、6.6mM MgCl₂ 缓冲液) 在 37℃ 预温热。

[0128] 1) 将 1.7 μ L 的 50 μ M 化合物 (98.6% ACN, 1.4% DMSO) 加入至相同管中且在 37°C 预培养 5 分钟。

[0129] 2) 通过将 17 μ L 的经预温热的 10mM NADPH 溶液加入至 100mM NaP_i (pH 7.4) 中来开始反应。

[0130] 3) 将反应组分充分混合, 且将 75 μ L 立即转移至 150 μ L 淬灭/停止溶液 (零时间点, T₀) 中。将反应混合物在 37°C 培养 10 分钟, 然后再将 75 μ L 等分部分转移至 150 μ L 淬灭溶液中。含有 100 μ M DMN (注射品质控制的 UV 标准) 的乙腈用作淬灭溶液以终止代谢反应。

[0131] 4) 将淬灭的混合物在 Allegra X-12 离心机, SX4750 转子 (BeckmanCoulter 公司, Fullerton, CA) 中以 1500rpm (约 500Xg) 离心 15 分钟, 使变性微粒体沉淀。然后将体积为 90 μ L 的含有母体化合物及其代谢物的混合物的上清液萃取物转移至独立 96 孔板中以用于 UV-LC/MS-MS 分析, 测定该混合物中剩余的母体化合物的百分数。

[0132] 5)

	代谢稳定性测定-反应组分	
	反应组分	代谢稳定性测定中的最终浓度
[0133]	化合物(底物)	0.5 μ M
	NaPi缓冲液, pH 7.4	100 mM
	DMSO	0.014%
	乙腈	0.986%
	微粒体(人类、大鼠、小鼠)(BD/Gentest)	1 mg/mL蛋白质
	NADPH	1.0 mM
	MgCl ₂	6.66 mM
	37°C培养时间	0分钟和10分钟
	淬灭/停止溶液(ACN+100 μ M DMN)	150 μ L
	反应样本	75 μ L
	变性微粒体的沉降	15分钟
	对上清液的UV-LC/MS分析	0.17 μ M

[0134] 测定条件 B:

[0135] 测试化合物以存于 DMSO 中的 20mM 形式得到。稀释化合物以产生含有 1.5% DMSO 的 300 μ M 乙腈 (ACN) 溶液, 然后将其用作 100 $\times$ 储备以与微粒体一起培养。每个化合物一式两份在代谢稳定性-人类、大鼠、小鼠测定组的三种物种中的每个中或者在代谢稳定性-狗或者代谢稳定性-猴组中的个别物种中独立测试。在三个步骤中将化合物溶液、NADPH 溶液和肝微粒体溶液合并以用于培养:

[0136] 1. 将 450 μ L 的肝微粒体混悬液 (100mM NaP_i 中的 1mg/mL 的蛋白质浓度、pH 7.4、6.6mM MgCl₂ 缓冲液) 在 37°C 预温热。

[0137] 2. 将 5 μ L 的 300 μ M 化合物 (98.5% CAN, 1.5% DMSO) 加入至相同管中。

[0138] 3. 通过将 50 μ L 的经预温热的 5mM NADPH 溶液加入至 100mMNaP_i (pH 7.4) 中来开始反应。

[0139] 将反应组分充分混合, 且对于 0 分钟时间点将 150 μ L 立即转移至淬灭 / 停止溶液中。将反应混合物在 37°C 培养 10 分钟, 然后再将 150 μ L 由培养中除去。将除去的等分部分与 300 μ L ACN 合并, 其含有 100 μ M 作为检测用 UV 标准的 DMN。

[0140]

反应组分	代谢稳定性测定中的最终浓度
化合物 (底物)	3 μ M
NaPi 缓冲液, pH 7.4	100mM
DMSO	0.015%
ACN	0.985%
微粒体 (人类、大鼠、小鼠) (BD/Gentest)	1mg/ml 蛋白质
NADPH	0.5mM
MgCl ₂	6.66mM
37°C 培养时间	0 分钟和 10 分钟
淬灭 / 停止溶液 (ACN+100 μ M DMN)	300 μ L
反应样本	150 μ L
变性微粒体的沉降	15 分钟
对上清液的 UV-LC/MS 分析	1.0 μ M

[0141] 将淬灭的混合物在 Allegra X-12 离心机, SX4750 转子 (Beckman Coulter 公司, Fullerton, CA) 中以 1500rpm (约 500Xg) 离心 15 分钟, 使变性微粒体沉淀。然后将体积为 110 μ L 的含有母体化合物及其代谢物的混合物的上清液萃取物转移至独立 96 孔板中以用于 UV-LC/MS-MS 分析, 测定该混合物中剩余的母体化合物的百分数。

[0142] 如下表 2 中显示, 化合物 I 也可经 2 个关键参数 (PXR 反式激活和人类肝微粒体稳定性) 而明确加以区分。

[0143] PXR 反式激活预测可能的药物-药物相互作用。如果化合物激活此受体, 则其它药物可比正常情况更快地代谢, 从而导致较低的药物浓度和降低的功效。明显的是, 这是正考虑开发的化合物的不期望的特征。

[0144] 体外筛选 (in vitro screen) 表明, 相对于所列出的化合物中的除一个外的所有化合物而言, 化合物 I 并非此受体的重要激活剂。

[0145] 最终, 在人类肝微粒体稳定性测定中测试了该化合物, 该测定为化合物的体内清

除的良好预测器。为了开发的目的,丢弃在小于 70%的情况下的化合物不再进一步考虑。

[0146] 因此,当与其它已知和结构类似的 CCR-1 拮抗剂相比时,低风险的 PXR 反式激活连同在人类肝微粒体代谢测定中保留 100%化合物的组合显示了化合物 I 具有优越的药理特性。

[0147] 表 2 :PXR/Cyp 3A4 诱导可能性和代谢稳定性 – 体外 :

[0148]	实施例#*	CCR1 K_i (nM)	PXR EC_{50} (μ M)	人类肝微粒体代谢剩余% (测定条件)
	化合物I	0.7	>25	100% (B)
	#1356	3.7	1.83	100% (A)/100% (B)
	#1083	2.6	1.9 (EC_{20})	13% (A)
	#460	0.7	0.53	47% (A)/16% (B)
	#466	2.6	1.12 (EC_{60})	67% (A)/33% (B)
	#850	0.5	10.2 (EC_{60})	99% (A)
	#897	2.1	>50 (EC_{60})	59% (A)

[0149] (*) – 来自 US2007/0208056 的实施例如下显示 :

[0150]

实施例 1356	
实施例460	
实施例466	
实施例850	
实施例897	

[0151] 哺乳动物趋化因子受体提供了用于干扰或者促进哺乳动物（诸如人类）中免疫细胞功能的靶标。抑制或者促进趋化因子受体功能的化合物特别可用于调节免疫细胞功能以达到治疗目的。

[0152] 因此，本发明涉及可用于预防和/或者治疗很多种炎性、感染性及免疫调节性障碍与疾病的式(I)的化合物，所述障碍与疾病包括哮喘和变应性疾病、致病微生物（其定义包括病毒）所引起的感染以及自身免疫性病理诸如类风湿性关节炎和与动脉粥样硬化。

[0153] 例如，抑制哺乳动物趋化因子受体（例如人趋化因子受体）的一种或者多种功能的本发明化合物可被给药以抑制（即减轻或者预防）炎性或者感染性疾病。因此抑制了一种或者多种炎症过程，诸如白细胞的迁移、粘附、趋化、胞吐作用（例如酶、组胺的胞吐作用）或者炎症介质的释放。

[0154] 类似地，促进哺乳动物趋化因子受体（例如人趋化因子）的一种或者多种功能的本发明化合物给药以刺激（诱导或者增强）免疫或者炎症应答，诸如白细胞的迁移、粘附、趋化、胞吐作用（例如酶、组胺的胞吐作用）或者炎症介质的释放，这导致对炎症过程的有益刺激。例如，可动员嗜酸性细胞以对抗寄生虫感染。此外，促进哺乳动物趋化因子受体的一种或者多种功能的本发明化合物也可用于治疗上述炎性、变应性及自身免疫性疾病，条件是递送足够的化合物以通过诱导趋化因子受体的内摄（internalization）而导致受体

在细胞上的表达缺失,或者以导致细胞迁移方向出现错误的方式递送化合物。

[0155] 除灵长类动物诸如人类外,多种其它哺乳动物可按照本发明方法来治疗。例如,哺乳动物(包括但不限于奶牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、豚鼠、大鼠或者其它牛类、羊类、马类、犬类、猫类、啮齿类或者鼠类物种)可被治疗。然而,本发明方法也可实施于其它物种,如鸟类物种。在上述方法中治疗的受试者为期望对趋化因子受体活性进行调节的雄性或者雌性哺乳动物。本申请所使用的“调节”意在涵盖拮抗作用、激动作用、部分拮抗作用和/或者部分激动作用。

[0156] 可用趋化因子受体功能抑制剂治疗的人类或者其它物种的疾病或者病症包括但不限于:炎性或者变应性疾病与病症,包括呼吸系统变应性疾病,诸如哮喘、变应性鼻炎、超敏性肺病、超敏性肺炎、嗜酸细胞性蜂窝织炎(例如 Well 综合征)、嗜酸细胞性肺炎(例如 Loeffler 综合征、慢性嗜酸细胞性肺炎)、嗜酸细胞性筋膜炎(例如 Shulman 综合征)、迟发型超敏反应、间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)(例如特发性肺纤维化或者与以下疾病相关的 ILD:类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、系统性硬化、Sjogren 综合征、多肌炎或者皮炎);全身性过敏反应或者超敏性应答、药物变态反应(例如对青霉素、头孢菌素的变态反应)、摄入受污染的色氨酸所引起的嗜酸性细胞增多(eosinophilia)-肌痛综合征、昆虫螫伤所引起的变态反应;自身免疫性疾病,诸如类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮、重症肌无力、青少年型发作糖尿病(juvenile onset diabetes);肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、Behcet 病;移植排斥(例如在移植时),包括同种异体移植物排斥或者移植物抗宿主病;炎性肠病,诸如克罗恩病与溃疡性结肠炎;脊椎关节病;硬皮病;牛皮癣(包括 T 细胞介导的牛皮癣)与炎性皮肤病诸如皮炎、湿疹、特应性皮炎、变应性接触性皮炎、荨麻疹;脉管炎(例如坏死性、皮肤性及超敏性脉管炎);嗜酸细胞性肌炎(eosinophilic myositis)、嗜酸细胞性筋膜炎;伴有淋巴细胞浸润皮肤或者器官的癌症。可治疗其中不想要的炎症应答欲被抑制的其它疾病或者病症,其包括但不限于再灌注损伤、动脉粥样硬化、某些血液恶性肿瘤、细胞因子诱发的毒性(例如败血性休克、内毒素休克)、多肌炎、皮炎。可用趋化因子受体功能抑制剂治疗的人类或者其它物种的感染性疾病或者病症包括但不限于 HIV。

[0157] 可用趋化因子受体功能促进剂治疗的人类或者其它物种的疾病或者病症包括但不限于:免疫抑制,诸如在患有免疫缺陷综合征(诸如 AIDS 或者其它病毒感染)的个体中,在接受放射疗法、化学疗法、自身免疫性疾病疗法或者药物疗法(例如皮质类固醇疗法)的个体中,上述疗法导致免疫抑制;由于先天性缺乏受体功能或者其它原因所致的免疫抑制;及感染性疾病,诸如寄生虫病,包括但不限于蠕虫感染,诸如线虫(蛔虫(round worm))(鞭虫病、蛲虫病、蛔虫病、钩虫病、类圆线虫病、旋毛虫病、丝虫病);吸虫(吸虫)(血吸虫病、华支睾吸虫病)、绦虫(绦虫)(包虫病、肥胖绦虫病(taeniasis saginata)、囊尾蚴病);内脏蠕虫、内脏幼虫移行症(例如弓蛔虫属)、嗜酸细胞性胃肠炎(例如异尖属种、鼠海豚线虫属种)、皮肤幼虫移行症(巴西钩虫、犬钩虫)。因此,本发明化合物可用于预防与治疗很多种炎性、感染性及免疫调节性障碍与疾病。

[0158] 此外,趋化因子受体功能的促进剂可用于治疗上述炎性、变应性及自身免疫性疾病,条件是递送足够的化合物以通过诱导趋化因子受体的内摄而导致受体在细胞上的表达缺失,或者以导致细胞迁移方向出现错误的方式递送化合物。

[0159] 在另一方面,本发明可用于评价 G 蛋白偶联受体的推断特异性激动剂或者拮抗剂。本发明涉及这些式 (I) 的化合物在准备与进行针对调节趋化因子受体活性的化合物的筛选测定中的用途。此外,本发明化合物可用于建立或者确定其它化合物与趋化因子受体的结合位点(例如通过竞争性抑制),或者可在测定中用作参考物以将其已知活性与具有未知活性的化合物进行比较。当开发新的测定或者方案时,本发明化合物可用于测试其有效性。具体地,所述化合物可被提供在市售试剂盒中,例如用于涉及上述疾病的医药研究。本发明化合物也可用于评价趋化因子受体的推断特异性调节剂。此外,可使用本发明化合物来检验对不被认为是趋化因子受体的 G 蛋白偶联受体的特异性,所述化合物作为不发生结合的化合物的实例,或者作为对这些受体具有活性的化合物的结构变体,这可有助于定义相互作用的特异性位点。

[0160] 式 (I) 的化合物用于治疗或者预防选自以下的障碍:类风湿性关节炎、骨关节炎、败血性休克、动脉粥样硬化、动脉瘤、发热、心血管作用、血液动力学性休克(haemodynamic shock)、脓毒症综合征(sepsis syndrome)、缺血后再灌注损伤、疟疾、克罗恩病、炎症肠病、分枝杆菌感染、脑膜炎、牛皮癣、充血性心力衰竭、纤维变性疾病、恶病质、移植排斥、自身免疫性疾病、皮肤炎性疾病、多发性硬化、辐射损伤、高氧性肺泡损伤(hyperoxicalveolar injure)、HIV、HIV 痴呆、非胰岛素依赖性糖尿病、哮喘、变应性鼻炎、特应性皮炎、特发性肺纤维化、大泡性类天疱疮、蠕虫寄生虫感染、变应性结肠炎、湿疹、结肠炎、移植、家族性嗜酸性细胞增多、嗜酸细胞性蜂窝织炎、嗜酸细胞性肺炎、嗜酸细胞性筋膜炎、嗜酸细胞性胃肠炎、药物诱发性嗜酸性细胞增多、胆囊纤维化、丘-施二氏综合征(Churg-Strauss syndrome)、淋巴瘤、霍奇金病(Hodgkin's disease)、结肠癌、费尔蒂综合征(Felty's syndrome)、结节病、葡萄膜炎、阿尔茨海默病、肾小球肾炎及系统性红斑狼疮。

[0161] 在另一方面,式 (I) 的化合物用于治疗或者预防选自以下的炎症障碍:类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、动脉瘤、发热、心血管作用、克罗恩病、炎症肠病、牛皮癣、充血性心力衰竭、多发性硬化、自身免疫性疾病及皮肤炎性疾病。

[0162] 在另一方面,化合物用于治疗或者预防选自以下的炎症障碍:类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、克罗恩病、炎症肠病及多发性硬化。

[0163] 联合疗法用于预防与治疗炎症、感染性及免疫调节性障碍与疾病,包括哮喘与变应性疾病以及自身免疫性病理诸如类风湿性关节炎与动脉粥样硬化以及上文所指出的那些病理,通过本发明化合物与其它已知用于这些用途的化合物的组合来对上述联合疗法进行示例说明。例如,在炎症的治疗或者预防中,本发明化合物可与以下物质联用:抗炎剂或者止痛剂,诸如阿片激动剂、脂肪氧化酶抑制剂、环氧化酶-2 抑制剂、白细胞介素抑制剂(诸如白细胞介素-1 抑制剂)、肿瘤坏死因子抑制剂、NMDA 拮抗剂、氧化氮抑制剂或者氧化氮合成抑制剂、非甾体抗炎剂、磷酸二酯酶抑制剂或者细胞因子抑制性抗炎剂,例如化合物诸如对乙酰氨基酚、阿司匹林、可待因、芬太尼(fentanyl)、布洛芬、吲哚美辛、酮咯酸、吗啡、萘普生、非那西丁、吡罗昔康、类固醇止痛剂、舒芬太尼、舒林酸(sunlindac)、 α -干扰素等。类似地,本发明化合物可与以下物质给药:疼痛缓解剂;增强剂,诸如咖啡因、H₂-拮抗剂、二甲硅油、氢氧化铝或者氢氧化镁;解充血剂,诸如苯肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、羟甲唑啉(oxymetazoline)、麻黄碱、萘甲唑啉(naphazoline)、丁苄唑啉、丙己君(propylhexedrine)或者左旋脱氧麻黄碱;及镇咳药,诸如可待因、二氢可待因酮、卡拉

美芬 (caramiphen)、喷托维林 (carbetapentane) 或者右美沙芬 (dextramethorphan); 利尿剂; 及镇静性或者非镇静性抗组胺药。类似地, 式 (I) 的化合物可与其它药物联用, 所述其它药物用于治疗 / 预防 / 抑制或者改善本发明化合物对其有用的疾病或者病症。所述其它药物可按其常用途径及常用量来与本发明化合物同时或者先后给药。当式 (I) 的化合物与一种或者多种其它药物同时使用时, 可使用除式 (I) 的化合物外还含有所述其它药物的药物组合物。因此, 本发明药物组合物包括以下药物组合物, 其除式 (I) 的化合物外还含有一种或者多种其它活性成份。

[0164] 可与本发明化合物联用的其它活性成份的实例, 无论是分开给药还是以同一药物组合物给药, 包括但不限于: (a) 整联蛋白拮抗剂, 诸如选择蛋白、ICAM 与 VLA-4; (b) 类固醇, 诸如倍氯米松、甲泼尼龙、倍他米松、泼尼松、地塞米松及氢化可的松; (c) 免疫抑制剂, 诸如环孢菌素、他克莫司、雷帕霉素及其它 FK-506 型免疫抑制剂; (d) 抗组胺药 (H1- 组胺拮抗剂), 诸如溴非尼拉敏 (bromopheniramine)、氯苯那敏 (chlorpheniramine)、右氯苯那敏、曲普利啶、氯马斯汀、苯海拉明、二苯拉林、曲吡那敏、羟嗪、甲地嗪、异丙嗪、异丁嗪 (trimeprazine)、阿扎他定 (azatadine)、赛庚啶 (cyproheptadine)、安他唑啉、非尼拉敏、美吡拉敏、阿司咪唑 (astemizole)、特非那定、氯雷他定 (loratadin)、西替利嗪、非索非那定、脱乙氧羰基氯雷他定等; (e) 非类固醇抗哮喘剂, 诸如 $\beta 2$ - 激动剂 (特布他林、奥西那林 (metaproterenol)、非诺特罗 (fenoterol)、新异丙肾上腺素、沙丁胺醇 (albuterol)、比托特罗 (bitolterol) 及吡布特罗 (pirbuterol))、茶碱、色甘酸钠、阿托品、异丙托溴铵 (ipratropium bromide)、白三烯拮抗剂 (扎鲁司特 (zafirlukast)、孟鲁司特 (montelukast)、普仑司特 (pranlukast)、伊拉司特 (iralukast)、泊比司特 (pobilukast)、SKB-102, 203)、白三烯生物合成抑制剂 (齐留通 (zileuton)、BAY-1005); (f) 非甾体抗炎剂 (NSAID), 诸如丙酸衍生物 (阿明洛芬、苯噻洛芬 (benxaprofen)、布氯酸、卡洛芬、芬布芬、非诺洛芬 (fenoprofen)、氟洛芬 (fluprofen)、氟比洛芬、布洛芬 (ibuprofen)、吲哚洛芬 (indoprofen)、酮洛芬 (ketoprofen)、咪洛芬 (mioprofen)、萘普生 (naproxen)、噻丙嗪 (oxaprozin)、吡洛芬、普拉洛芬 (pranoprofen)、舒洛芬 (suprofen)、噻洛芬酸 (tiaprofenic acid) 及硫噻洛芬), 乙酸衍生物 (吲哚美辛 (indomethacin)、阿西美辛 (acemetacin)、阿氯芬酸 (alclofenac)、环氯茛酸 (clidanac)、双氯芬酸 (diclofenac)、芬氯酸、芬克洛酸、芬替酸 (fentiazac)、呋罗芬酸、异丁芬酸、伊索克酸 (isoxepac)、奥昔平酸 (oxpinac)、舒林酸 (sulindac)、硫平酸、托美丁 (tolmetin)、齐多美辛及佐美酸 (zomepirac)), 灭酸衍生物 (氟芬那酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、尼氟酸及托芬那酸), 联苯羧酸衍生物 (二氟尼柳与氟苯柳 (flufenisal)), 昔康类 (oxicam) (伊索昔康 (isoxicam)、吡罗昔康 (piroxicam)、舒多昔康 (sudoxicam) 及替诺昔康 (tenoxicam)), 水杨酸酯类 (乙酰水杨酸、柳氮磺吡啶 (sulfasalazine)), 及吡唑酮类 (阿扎丙宗、苄哌吡酮、戊烯保泰松、莫非布宗 (mofebutazone)、羟基保泰松、保泰松); (g) 环氧化酶 -2 (COX-2) 抑制剂; (h) IV 型磷酸二酯酶 (PDE-IV) 抑制剂; (i) 趋化因子受体的其它拮抗剂; (j) 胆固醇降低剂, 诸如 HMG-CoA 还原酶抑制剂 (洛伐他汀、辛伐他汀和普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀及其它他汀类), 多价螯合剂 (消胆胺和考来替泊), 烟酸, 非诺贝酸衍生物 (吉非贝齐、氯贝丁酯、非诺贝特和苯扎贝特), 及普罗布考; (k) 抗糖尿病剂, 诸如胰岛素、磺脲类、双胍类 (二甲双胍)、 α - 葡萄糖苷酶抑制剂 (阿卡波糖 (acarbose)) 及格列酮类 (glitazone) (曲格列酮

与吡格列酮);(l) 干扰素制剂(干扰素 α -2a、干扰素-2B、干扰素 α -N3、干扰素 β -1a、干扰素 β -1b、干扰素 γ -1b);(m) 抗病毒化合物,诸如依法韦仑、奈韦拉平、茚地那韦、更昔洛韦、拉米夫定、泛昔洛韦和扎西他滨;(n) 其它化合物,诸如 5-氨基水杨酸及其前药,抗代谢剂,诸如硫唑嘌呤与 6-巯基嘌呤,及细胞毒性癌症化学治疗剂。式(I)的化合物与第二活性成份的重量比可被改变且将取决于各成份的有效剂量。

[0165] 通常将使用各成份的有效剂量。因此,例如当式(I)的化合物与 NSAID 联用时,本发明化合物与 NSAID 的重量比一般将为约 1000 : 1 至约 1 : 1000,或者可替换地为约 200 : 1 至约 1 : 200。式(I)的化合物与其它活性成份的组合通常也将上述范围内,但在各种情况下应该使用各活性成份的有效剂量。

[0166] 将化合物以治疗有效量对哺乳动物给药。“治疗有效量”是指式 I 的化合物当单独或者与其它治疗剂联用对哺乳动物给药时有效预防或者改善上述疾病症状或者所述疾病进展的量。

[0167] 剂量与制剂

[0168] 本发明化合物可按口服剂型来给药,如片剂、胶囊剂(所述片剂和胶囊剂各自包括持续释放或者定时释放制剂)、丸剂、粉末剂、颗粒剂、酏剂、酹剂、混悬剂、糖浆剂及乳剂。它们也可以静脉内(推注或者输注)、腹膜内、皮下或者肌肉形式来给药,所有这些形式均使用药学领域技术人员所公知的剂型。它们可单独给药,但通常与药物载体一起给药,所述药物载体根据所选给药途径和标准药学实践来选择。

[0169] 当然,本发明化合物的给药方案将基于已知的因素而变化,诸如特定药物的药动力学特征及其给药方式和途径;接受者的物种、年龄、性别、健康、医疗状况及体重;症状的性质和程度;共同治疗的种类;治疗的频率;给药的途径;患者的肾功能和肝功能;及所期望的效果。医生或者兽医可确定预防、逆转或者阻止上述障碍进展所需要的药物有效量并开具处方。

[0170] 作为一般指导,当将各活性成分用于所指出的效果时,各活性成分的每日口服剂量的范围将为约 0.001-1000mg/kg 体重,或者为约 0.01-100mg/kg 体重/天,或者为约 1.0-20mg/kg/天。对于静脉内给药,在恒定速率输注期间,剂量范围将为约 1 至约 10mg/kg/分钟。本发明化合物可按单一的每日剂量来给药,或者总的每日剂量可按每日两次、三次或者四次的分份剂量来给药。

[0171] 本发明化合物可通过局部使用合适的鼻内载体以鼻内形式来给药,或者通过经皮途径使用经皮的皮肤贴剂来给药。当以经皮给药系统的形式来给药时,剂量给予在整个给药方案中当然将是连续而非间歇的。

[0172] 化合物通常与合适的药物稀释剂、赋形剂或者载体(本申请统称为药物载体)混合而给药,所述药物载体根据预定的给药形式(即口服片剂、胶囊剂、酏剂、糖浆剂等)来适当地选择并与常规药学实践相符。

[0173] 例如,对于以片剂或者胶囊剂形式进行的口服给药,活性药物组分可与口服的无毒的药用惰性载体混合,所述载体诸如乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨醇等;对于以液体形式进行的口服给药,口服的药物组分可与任何口服的无毒的药用惰性载体混合,所述载体诸如乙醇、甘油、水等。此外,当期望或者需要时,还可将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂及着色剂引入到混合物中。合适的粘合剂包括

淀粉、明胶、天然糖诸如葡萄糖或者 β -乳糖、玉米增甜剂、天然和合成胶诸如阿拉伯胶、西黄蓍胶或者海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中所使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0174] 本发明化合物也可以脂质体给药系统的形式来给药,诸如单层小泡、单层大泡及多层囊泡。脂质体可由各种磷脂诸如胆固醇、硬脂酰胺或者磷酸卵磷脂来形成。

[0175] 本发明化合物还可与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。这些聚合物可包括聚乙烯基吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酰胺-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或者取代有棕榈酰基残基的聚氧化乙烯-聚赖氨酸。此外,本发明化合物可与用于实现药物控制释放的一类生物可降解的聚合物偶联,所述生物可降解的聚合物例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝胶的交联或者两亲性嵌段共聚物。

[0176] 适于给药的剂型(药物组合物)在每个剂量单位中可包含约 1 毫克至约 100 毫克的活性成分。在这些药物组合物中,活性成分按组合物的总重量计通常将以约 0.5-95% 重量的量存在。

[0177] 明胶胶囊剂可含有活性成分和粉末状载体诸如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等。可使用类似的稀释剂来制造压制片。片剂和胶囊剂均可制成缓释产品以在数小时内提供连续的药物释放。压制片可为糖衣或者薄膜包衣的以掩饰任何令人不悦的味道并使片剂与空气隔离;也可以是肠溶衣的以选择性地使在胃肠道中崩解。

[0178] 口服给药的液体剂型可含有着色剂和矫味剂以提高患者的接受性。

[0179] 通常,水、合适的油、盐水、右旋糖(葡萄糖)水溶液及相关糖溶液和二醇诸如丙二醇或者聚乙二醇是注射液的合适载体。注射给药的溶液剂可含有活性成分的水溶性盐和合适的稳定剂,且当需要时可含有缓冲物质。抗氧化剂诸如单独的亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或者抗坏血酸或者它们的组合为合适的稳定剂。也可使用枸橼酸及其盐和 EDTA 钠盐。此外,注射液可含有防腐剂,诸如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯或者对羟基苯甲酸丙酯及三氯叔丁醇。

[0180] 合适的药物载体参见本领域标准参考文献即 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company。

[0181] 以下示例说明了可用于给药本发明化合物的代表性药物剂型。

[0182] 胶囊剂

[0183] 可通过用 100 毫克粉末状活性成分、150 毫克乳糖、50 毫克纤维素和 6 毫克硬脂酸镁填充每个标准的两段式硬明胶胶囊来制备很多种单位胶囊剂。

[0184] 软明胶胶囊剂

[0185] 可制备活性成分在可消化的油诸如大豆油、棉籽油或者橄榄油中的混合物,然后通过容积泵(positive displacement pump)将其注射到明胶中以形成含有 100 毫克活性成分的软明胶胶囊剂。可对所述胶囊剂进行洗涤和干燥。

[0186] 片剂

[0187] 片剂可通过常规操作来制备,从而使剂量单位含有 100 毫克活性成分、0.2 毫克胶态二氧化硅、5 毫克硬脂酸镁、275 毫克微晶纤维素、11 毫克淀粉和 98.8 毫克乳糖。可包覆

合适的包衣以提高适口性或者延迟吸收。

[0188] 注射剂

[0189] 适于注射给药的肠胃外组合物 (parenteral composition) 可如下制备:在 10 体积%丙二醇和水中对 1.5 重量%活性成分进行搅拌。应该用氯化钠使所述溶液等渗并进行灭菌。

[0190] 混悬剂

[0191] 可制备用于口服给药的水性混悬剂,从而使每 5mL 含有 100mg 细微分散的活性成分、200mg 羧甲基纤维素钠、5mg 苯甲酸钠、1.0g 山梨醇溶液 (U. S. P.) 和 0.025mL 香草醛。

[0192] 例如,当本发明化合物与其它抗凝剂联用时,每日剂量可为每千克患者体重约 0.1 至 100 毫克式 I 的化合物与约 1 至 7.5 毫克第二抗凝剂。就片剂而言,本发明化合物通常可以每剂量单位约 5 至 10 毫克的量存在,而第二抗凝剂可以每剂量单位约 1 至 5 毫克的量存在。

[0193] 当两种或者更多种前述第二治疗剂与式 I 的化合物一起给药时,鉴于联合给药时各治疗剂的累加或者协同作用,各组分在典型日剂量和典型剂型中的量一般可相对于单独给药时各组分的常用剂量而降低。特别是当以单个剂量单位提供时,在所组合的活性成分之间潜在地存在化学相互作用。因此,当式 I 的化合物和第二治疗剂在单个剂量单位中组合时,对它们进行配制,从而尽管活性成分在单个剂量单位中组合,但活性成分之间的物理接触是最小化的(即是降低的)。例如,一种活性成分可包衣有肠溶衣。通过用肠溶衣包衣活性成分之一,不仅可使所组合的活性成分之间的接触最小化,而且可控制这些组分之一在胃肠道中的释放,从而使这些组分之一不在胃中释放而在肠中释放。活性成分之一也可包衣有这样的材料,所述材料实现在整个胃肠道中的持续释放且还可使所组合的活性成分之间的物理接触最小化。此外,缓释组分可额外包衣有肠溶衣,从而使该组分的释放仅发生在肠中。另一种方法可涉及组合产品的配制,其中一种组分包衣有缓释和/或者肠释聚合物,而另一种组分也包衣有聚合物诸如低粘度的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 或者本领域已知的其它合适材料,从而使各活性组分进一步分开。聚合物包衣形成额外屏障以阻隔与其它组分的相互作用。

[0194] 根据本发明所公开的内容,本领域技术人员将容易地明了这些及其它减小本发明组合产品各组分之间接触的方法,无论是以单个剂型给药还是以分开形式但以同样方式同时给药。

[0195] 尽管本发明已详细且参照其具体实施方案得以描述,但本领域技术人员应该理解的是,可在不偏离本发明主旨与范围的情况下对本发明进行各种改变与修饰。