

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02823969.5

[51] Int. Cl.

C07D 333/22 (2006.01)

C07D 295/02 (2006.01)

C07D 307/22 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 6 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1321115C

[22] 申请日 2002.11.25 [21] 申请号 02823969.5

[30] 优先权

[32] 2001.11.30 [33] US [31] 60/334,655

[86] 国际申请 PCT/EP2002/013217 2002.11.25

[87] 国际公布 WO2003/045393 英 2003.6.5

[85] 进入国家阶段日期 2004.5.31

[73] 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 黛西·乔·杜波依斯

丹尼斯·约翰·凯尔泰斯

埃瑞克·布莱恩·肖格伦

戴维·伯纳德·史密斯 王北汉

[56] 参考文献

CN-A-1211572 1999.3.24

CN-A-1281438 2001.1.24

WO-A1-9965874 1999.12.25

审查员 姚云

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 程金山

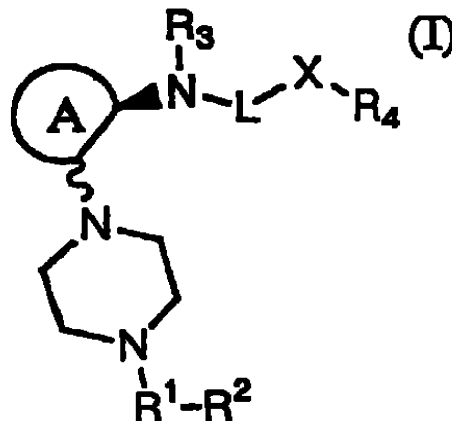
权利要求书 4 页 说明书 44 页

[54] 发明名称

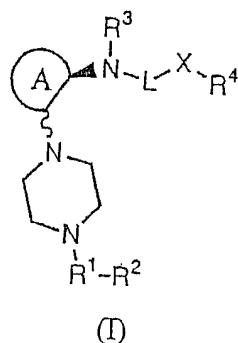
作为哮喘治疗中的 CCR-3 受体拮抗剂的哌嗪
衍生物

[57] 摘要

本发明涉及通式 (I) 的哌嗪衍生物, 其中 R^1 - R^4 、A、L 和 X 如本说明书中所定义。这些化合物用作 CCR-3 受体拮抗剂且由此可以用于治疗 CCR-3 介导的疾病, 诸如哮喘。



1. 通式(I)的化合物、各立体异构体、立体异构体的外消旋或非外消旋混合物或其药物上可接受的盐:



其中:

R^1 是 (C_1-C_2) 亚烷基;

R^2 是被 1 个或 2 个取代基取代的苯环, 所述的取代基选自: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、氰基或硝基;

R^3 是氢或 C_1-C_6 烷基;

环 A 是苯基;

L 是 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)N(R_a)-$ 、 $-C(=S)N(R_a)-$;

其中 R_a 是氢或 C_1-C_6 烷基;

X 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基;

R^4 是 3,4-二氯苯基、3,4,5-三甲氧基苯基、4-甲磺酰基苯基、3-甲磺酰基苯基、4-甲氧基萘-2-基、5-(3,4-二甲氧基苯基)嘧啶-2-基、苯基、3-氟苯基、4-乙基苯基、3-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、3-三氟甲基苯基、4-甲基苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、3-氨基甲酰基苯基、4-氨基甲酰基苯基、4-乙酰基苯基、4-硝基苯基、2-甲基苯基、2-氯-4-氟苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、4-溴苯基、4-氯-3-硝基苯基、2-硝基苯基、2-硝基-4-三氟甲基苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、3-甲基苯基、2-三氟甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-溴苯

基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、3,5-双-三氟甲基苯基、4-叔丁基苯基、4-乙氧基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、4-甲氧基苯基、3-硝基苯基、3,5-二甲氧基苯基、4-碘苯基、4-异丙基苯基、3-甲氧羰基苯基、3-乙酰基苯基、2-甲基苯基、吡啶-2-基、5-甲氧基吡啶-2-基、5-氯-吡啶-2-基、2-甲氧羰基苯基、3,5-二氯苯基、1-萘基、3-氯-2-甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2-噻吩基、3-乙氧基苯基、3-异喹啉基、2-甲基喹啉-6-基、3-甲氨基苯基、3-喹啉基、2-喹啉基、5-羟基萘-2-基、8-羟基喹啉-2-基、5,7-二甲基-[1,8]二氮杂萘-2-基、6-喹啉基、3-(乙酰氨基)苯基或2,3,4-三甲氧基苯基。

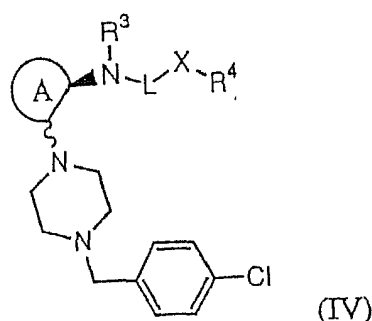
2. 权利要求1所述的化合物，其中 R^1 是亚甲基。

3. 权利要求1所述的化合物，其中 R^2 是4-氯苯基或3,4-二氯苯基。

4. 权利要求1所述的化合物，其中 R^3 是氢。

5. 权利要求1所述的化合物，其中 L 是 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)N(R_a)-$ 或 $-C(=S)N(R_a)-$ 。

6. 权利要求1所述的化合物，其为通式(IV)的化合物：



其中 R^3 、 R^4 、A、L 和 X 如权利要求1中所定义。

7. 权利要求 5 所述的化合物, 其中 X 不存在、为亚甲基、1, 2-乙二基、1, 3-丙二基或 1, 4-丁二基。

8. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^4 是 3, 4, 5-三甲氧基苯基、4-乙酰基-苯基、3-氨基甲酰基苯基、4-氨基甲酰基苯基、3-甲磺酰基苯基或 4-甲磺酰基苯基。

9. 权利要求 1 所述的化合物, 该化合物为:

N-{2-[4-(3, 4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-2-噻吩-2-基-乙酰胺;
1-{2-[4-(3, 4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-3-(3-甲氧基-苯基)-
脲;

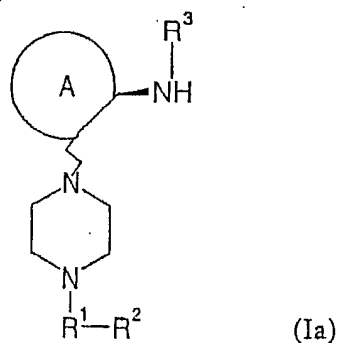
4-氯-N-{2-[4-(3, 4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-苯甲酰胺;

N-{2-[4-(3, 4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-4-甲基-苯磺酰胺;

N-{2-[4-(3, 4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-4-甲基-苯甲酰胺;

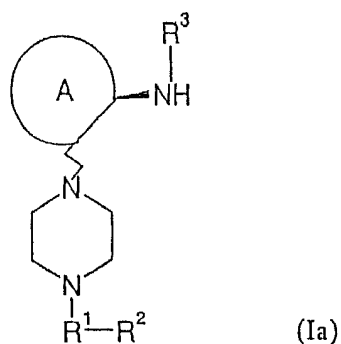
或其盐。

10. 制备权利要求 1 的通式(I)化合物的方法, 其中 L 是 $C(=O)NR_a-$, X 不存在, R_a 是 H; 该方法包括使通式(Ia)的化合物



与通式(XI), $R^4-N=C=O$ 的异氰酸酯反应, 其中 A, R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 如权利要求 1 中所定义。

11. 制备权利要求 1 的通式(I)化合物的方法, 其中 L 是 $-C(=O)-$, X 不存在; 该方法包括使通式(Ia)的化合物



与通式， $R^4-C(=O)OH$ 的化合物反应，其中 A, R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 如权利要求 1 中所定义。

12. 组合物，含有治疗有效量的权利要求 1—9 中任意一项的化合物或其盐和赋形剂。

13. 权利要求 1—9 中任意一项的化合物或其盐在制备用于治疗可用 CCR-3 受体拮抗剂治疗的疾病的药物中的应用，其中所述的药物包括一种或多种权利要求 1—9 中任意一项的化合物。

14. 权利要求 13 所述的应用，其中所述的疾病是哮喘。

作为哮喘治疗中的 CCR-3 受体拮抗剂的哌嗪衍生物

本发明涉及属于 CCR-3 受体拮抗剂的哌嗪衍生物、含有这些衍生物的药物组合物、它们在治疗 CCR-3 介导的疾病、诸如哮喘中的应用及这些化合物的制备方法。

组织嗜嗜红细胞增多是许多病理情况的特征，诸如哮喘、鼻炎、湿疹和寄生虫感染（参见 Bousquet, J 等《新英格兰药物杂志》(N. Eng. J. Med.) 323: 1033-1039 (1990)；和 Kay, A.B. 和 Corrigan, C. J. 《英国药物简报》(Br. Med. Bull) 48: 51-64 (1992)）。在哮喘中，嗜酸性粒细胞累积和活化与支气管上皮损害和对缩肌递质的高反应性有关。已知诸如 RANTES、eotaxin 和 MCP-3 这样的趋化因子激活嗜酸性粒细胞（参见 Baggiolini, M. 和 Dahinden, C. A. 《今日免疫学》(Immunol. Today) 15: 127-133 (1994)；Rot, A. M. 等《实验药物杂志》(J. Exp. Med.) 176, 1489-1495 (1992)；和 Ponath, P. D. 《临床研究杂志》(J. Clin. Invest.) 第 97 卷, #3: 604-612 (1996)）。然而，与还诱导其它白细胞类型迁移的 RANTES 和 MCP-3 不同，eotaxin 对嗜酸性粒细胞具有选择趋化性（参见 Griffith-Johnson, D. A. 等《生物化学与生物物理学研究通讯》(Biochem. Biophys. Res. Commun.) 207: 788 (1994)）。无论是通过经皮注射或腹膜内注射还是通过气溶胶吸入均在 eotaxin 的给药部位上观察到了特定的嗜酸性粒细胞累积（参见 Griffith-Johnson, D. A. 等《生物化学与生物物理学研究通讯》(Biochem. Biophys. Res. Commun.) 197: 1167 (1993)；Jose, P. J. 等《实验药物杂志》(J. Exp. Med.) 179, 881-887 (1994)；Rothenberg, M. E. 等《实验药物杂志》(J. Exp. Med.) 181, 1211 (1995)；和 Ponath, P. D. 《临床研究杂志》(J. Clin. Invest.) 第 97 卷, #3: 604-612 (1996)）。

诸如地塞米松、甲泼尼龙 (methprednisolone) 和氢化可的松这样的糖

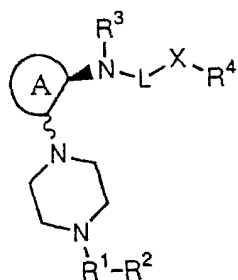
皮质激素已经用于治疗许多与嗜酸性粒细胞相关的疾病,包括支气管哮喘(R. P. Schleimer 等《美国呼吸疾病回顾》(Am. Rev. Respir. Dis.) 141, 559 (1990))。认为糖皮质激素抑制这些疾病中 IL-5 和 IL-3 介导的嗜酸性粒细胞存活。然而,延长使用糖皮质激素可以在患者中产生副作用,诸如青光眼、骨质疏松和生长阻滞(参见 Hanania, N. A. 等《变态反应与临床免疫学杂志》(J. Allergy and Clin. Immunol.) 第 96 卷, 571-579 (1995) 和 Saha, M. T. 等《儿科学报》(Acta Paediatrica) 第 86 卷, #2, 138-142 (1997))。因此,需要拥有另一种治疗与嗜酸性粒细胞相关的疾病而不会导致这些不需要的副作用的方式。

近来,将 CCR-3 受体鉴定为嗜酸性粒细胞用于其对 eotaxin、RANTES 和 MCP-3 产生反应的主要趋化因子受体。当转染入鼠前- β 淋巴瘤系中时,CCR-3 结合的 eotaxin、RANTES 和 MCP-3 在这些细胞上产生了对 eotaxin、RANTES 和 MCP-3 的趋化反应(参见 Ponath, P. D. 《实验药物杂志》(J. Exp. Med.) 183, 2437-2448 (1996))。在嗜酸性粒细胞、T-细胞(亚型 Th-2)、嗜碱粒细胞和肥大细胞表面上表达 CCR-3 受体且该受体对 eotaxin 具有高度选择性。研究证实用抗-CCR-3 mAb 预治疗嗜酸性粒细胞完全抑制了嗜酸性粒细胞对 eotaxin、RANTES 和 MCP-3 的趋化性(参见 heath, H. 等《临床研究杂志》(J. Clin. Invest.) 第 99 卷, #2: 178-184 (1997))。申请人获权的美国专利 US 6,140,344 和 US 6,166,015 以及于 1999 年 3 月 24 日公开的欧洲申请 EP903349 中均公开了抑制由诸如 eotaxin 这样的趋化因子导致的嗜酸性粒细胞募集的 CCR-3 拮抗剂。

因此,阻断 CCR-3 受体结合 RANTES、MCP-3 和 eotaxin 的能力且由此防止嗜酸性粒细胞募集应为嗜酸性粒细胞介导的炎性疾病提供治疗手段。

本发明涉及能够抑制 eotaxin 与 CCR-3 受体结合的新派嗜生物且由此提供了抗嗜酸性粒细胞诱发的疾病、诸如哮喘的方式。

本发明在第一个方面中提供了通式(I)的化合物及其前体药物、各异构体、异构体的外消旋和非外消旋混合物及其药物上可接受的盐:



其中：

R^1 是 (C_1-C_2) 亚烷基；

R^2 是任选取代的苯基；

R^3 是氢、烷基、酰基、芳基或芳烷基；

环 A 是环烷基、杂环基或任选取代的苯基；

L 是 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)N(R_a)-$ 、 $-C(=S)N(R_a)-$ 、 $-SO_2N(R_a)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=S)O-$ 、 $-S(=O)_2O-$ ；

其中 R_a 是氢、烷基、酰基、芳基、芳烷基、烷氧羰基或苄氧羰基；

X 不存在、为 $-(CR'R'')O-$ 、 $-(CR'R'')S-$ 、 $-(CR'R'')NR_b-$ 或亚烷基；

其中 R' 和 R'' 独立为氢或烷基且 R_b 是氢或烷基；且

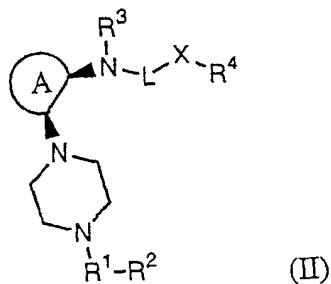
R^4 是芳基或杂芳基；

条件是通式 I 的化合物不是 1-{2-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基]环己基}-3-(3-甲氧基苯基)脲；且

条件是当环 A 是苯基或环己基时，则 R^2 是取代的苯基。

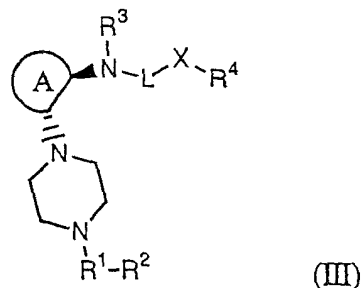
此外，在上述所定义的化合物中[将它们在下文中称作(i)]，优选下列化合物：

(ii) (i) 的化合物，为通式(II)的化合物：



其中 R^1 – R^4 、A、L 和 X 如(i)中所定义。

(iii) (i)的化合物, 为通式(III)的化合物:



其中 R^1 – R^4 、A、L 和 X 如(i)中所定义。

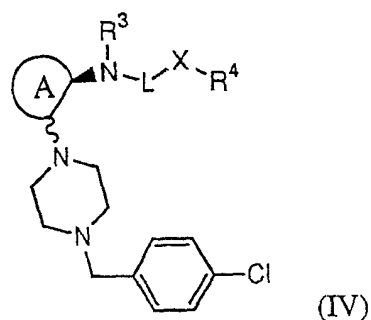
(iv) (i)–(iii)中任意一项的化合物, 其中 R^1 是亚甲基。

(v) (i)–(iv)中任意一项的化合物, 其中 R^2 是 4-氯苯基或 3,4-二氯苯基。

(vi) (i)–(v)中任意一项的化合物, 其中 R^3 是氢。

(vii) (i)–(vi)中任意一项的化合物, 其中 L 是 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)N(R_a)-$ 、 $-C(=S)N(R_a)-$ 或 $-C(=O)O-$ 。

(viii) (i)的化合物, 为通式(IV)的化合物:



其中 R^3 、 R^4 、A、L 和 X 如(i)中所定义。

(ix) (vii)的化合物, 其中 X 不存在、为亚甲基、1,2-乙二基、1,3-丙二基或 1,4-丁二基。

(x) (ix)的化合物, 其中 R^4 是 3,4-二氯苯基、3,4,5-三甲氧基苯基、4-甲磺酰基苯基、3-甲磺酰基苯基、4-甲氧基萘-2-基、5-(3,4-二甲氧基苯

基)嘧啶-2-基、苯基、3-氟苯基、4-乙基苯基、3-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、3-三氟甲基苯基、4-甲基苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、3-氨基甲酰基苯基、4-氨基甲酰基苯基、4-乙酰基苯基、4-硝基苯基、2-甲基苯基、2-氯-4-氟苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、4-溴苯基、4-氯-3-硝基苯基、2-硝基苯基、2-硝基-4-三氟甲基苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、3-甲基苯基、2-三氟甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-溴苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、3,5-双-三氟甲基苯基、4-叔丁基苯基、4-乙氧基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、4-甲氧基苯基、3-硝基苯基、3,5-二甲氧基苯基、4-碘苯基、4-异丙基苯基、3-甲氧羰基苯基、3-乙酰基苯基、2-甲基苯基、吡啶-2-基、5-甲氧基吡啶-2-基、5-氯-吡啶-2-基、2-甲氧羰基苯基、3,5-二氯苯基、1-萘基、3-氯-2-甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2-噻吩基、3-乙氧基苯基、3-异喹啉基、2-甲基喹啉-6-基、3-甲氨基苯基、3-喹啉基、2-喹啉基、5-羟基萘-2-基、8-羟基喹啉-2-基、5,7-二甲基-[1,8]二氮杂萘-2-基、6-喹啉基、3-(乙酰氨基)苯基或2,3,4-三甲氧基苯基。

(xi) (x)的化合物, 其中 R^4 是3,4,5-三甲氧基苯基、4-乙酰基-苯基、3-氨基甲酰基苯基、4-氨基甲酰基苯基、3-甲磺酰基苯基或4-甲磺酰基苯基。

(xii) (i)的化合物或其盐, 为:

N-{2-[4-(3,4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-2-噻吩-2-基-乙酰胺;
N-{2-[4-(3,4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-3,4-二氟-苯甲酰胺;
N-{2-[4-(3,4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-环己基}-4-甲基-苯甲酰胺;
1-{2-[4-(3,4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-3-(3-甲氧基-苯基)-
脲;

4-氯-N-{2-[4-(3,4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-苯甲酰胺;
N-{2-[4-(3,4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-4-甲基-苯磺酰胺;
1-{4-[4-(4-氯-苄基)-哌嗪-1-基]-四氢-呋喃-3-基}-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-脲;

N-{2-[4-(3,4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-4-甲基-苯甲酰胺。

就通式 I 的化合物而言,更优选当 R^1 是亚甲基、 R^2 是 3,4-二氯苯基、 R^3 是氢、环 A 是环己基、L 是 $C(=O)N(R_a)-$ 、X 不存在且 R_a 是氢时,则 R^4 不是烷氧基苯基。

就通式 I 的化合物而言,甚至更优选当 L 是 $C(=O)N(R_a)-$ 、X 不存在且 R_a 是氢时,则 A 不是环己基。

本发明在第二个方面中提供了含有治疗有效量的通式 (I) 化合物或其药物上可接受的盐和药物上可接受的赋形剂的药物组合物。

本发明在第三个方面中提供了本文公开的通式 (I) 化合物的制备方法。

本发明在第四个方面中提供了本文公开的用于制备通式 (I) 化合物的新中间体。

本发明在第五个方面中提供了用在医学治疗或诊断中的、尤其是用在治疗 CCR-3 介导的疾病、包括呼吸疾病、诸如哮喘中的通式 (I) 化合物或其药物上可接受的盐。

本发明在第六个方面中提供了通式 (I) 化合物或其药物上可接受的盐在制备用于治疗可以通过给予 CCR-3 受体拮抗剂治疗的哺乳动物疾病(例如哮喘)的药物中的应用。

除非另有说明,本说明书和权利要求中所用的下列术语基于如下给出的含义。

“酰基”指的是基团 $-C(O)R$, 其中 R 是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、苯基或苯基烷基, 其中烷基、环烷基、环烷基烷基和苯基烷基如本文所定义。有代表性的实例包括、但不限于甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基羰基、苯甲酰基、苄基羰基。

“酰基烷基”指的是基团-亚烷基 $-C(O)R$, 其中 R 是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基-烷基、任选取代的苯基、苄基、羟基、烷氧基、氨基、一烷氨基或二烷氨基。有代表性的实例包括甲基羰基-甲基、2-(乙氧羰基)乙基、2-(甲氧羰基)乙基、2-羧乙基。

“酰氨基”指的是基团 $-NR'C(O)R$, 其中 R' 是氢或烷基且 R 是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、苯基或苯基烷基, 其中烷基、环烷基、环烷基烷基和

苯基烷基如本文所定义。有代表性的实例包括、但不限于甲酰氨基、乙酰氨基、环己基羰基氨基、环己基甲基-羰基氨基、苯甲酰氨基、苄基羰基氨基。

“烷氧基”指的是基团-OR，其中 R 是如本文所定义的烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。

“烷氧羰基”指的是基团-C(O)R，其中 R 是如上述所定义的烷氧基。

“链烯基”指的是至少含有一个双键的 2-6 个碳原子的直链一价烃基或 3-6 个碳原子的支链一价烃基，例如乙烯基、丙烯基。

“烷基”指的是 1-6 个碳原子的直链饱和一价烃基或 3-6 个碳原子的支链饱和一价烃基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基。

“烷氨基”或“一烷氨基”指的是基团-NHR，其中 R 代表如本文所定义的烷基、环烷基或环烷基-烷基。有代表性的实例包括、但不限于甲氨基、乙氨基、异丙氨基、环己氨基。

“亚烷基”指的是 1-6 个碳原子的直链饱和二价烃基或 3-6 个碳原子的支链饱和二价烃基，例如亚甲基、亚乙基、2,2-二甲基亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚丁基、亚戊基。

“炔基”指的是含有至少一个三键的 2-6 个碳原子的直链一价烃基或 3-6 个碳原子的支链一价烃基。例如，乙炔基、丙炔基。

“烷基磺酰基”指的是基团-S(O)₂R，其中 R 是如本文所定义的烷基、环烷基或环烷基-烷基，例如甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、丁磺酰基、环己基磺酰基。

“烷基亚磺酰基”指的是基团-S(O)R，其中 R 是如本文所定义的烷基、环烷基或环烷基-烷基，例如甲亚磺酰基、乙亚磺酰基、丙亚磺酰基、丁亚磺酰基、环己基亚磺酰基。

“烷硫基”指的是基团-SR，其中 R 是如上文所定义的烷基，例如甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基。

“芳基”指的是 6-10 个环原子的单环或二环芳烃基团，它任选被一个或多个取代基取代、优选 1 个、2 个或 3 个取代基取代，所述的取代基优

选自烷基、卤代烷基、羟基烷基、杂烷基、酰基、酰氨基、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、 $-\text{SO}_2-\text{NR}'\text{R}''$ (其中 R' 和 R'' 独立为氢或烷基)、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、羟基、卤素、硝基、氰基、巯基、亚甲二氧基或亚乙二氧基组成的组。更具体的说,术语芳基包括、但不限于苯基、氯苯基、氟苯基、甲氧基苯基、1-萘基、2-萘基及其衍生物。

“亚芳基”指的是二价的如上文所定义的芳基。

“芳烷基”指的是如本文所定义的烷基,其中烷基的氢原子之一被芳基取代。典型的芳烷基包括、但不限于苄基、2-苄乙-1-基、萘基甲基、2-萘乙-1-基、萘并苄基、2-萘并苄乙-1-基。

“芳氧基”指的是基团 $-\text{O}-\text{R}-$, 其中 R 是如本文所定义的芳基。

“氨基甲酰基”指的是基团 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 。

“环烷基”指的是 3—7 个环碳的饱和一价环烃基,例如环丙基、环丁基、环己基、4-甲基环己基。

“环烷基-烷基”指的是基团 $-\text{R}^*\text{R}'$, 其中 R^* 是亚烷基且 R' 是如本文所定义的环境基,例如环己基甲基。

“二烷氨基”指的是基团 $-\text{NRR}'$, 其中 R 和 R' 独立地代表如本文所定义的烷基、环烷基或环烷基烷基。有代表性的实例包括、但不限于二甲氨基、甲基乙氨基、二(1-甲基乙基)氨基、(环己基)(甲基)氨基、(环己基)(乙基)氨基、(环己基)(丙基)氨基、(环己基甲基)(甲基)氨基、(环己基甲基)(乙基)氨基。

“卤素”指的是氟、溴、氯或碘,优选氟和氯。

“卤代烷基”指的是被一个或多个相同或不同的卤原子取代的烷基,例如 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 。

“杂芳基”指的是 5—12 个环原子的含有至少一个芳环的单环或二环基团,其中在所述的芳环上含有 1 个、2 个或 3 个选自 N 、 O 或 S 的环杂原子,剩余的环原子为 C , 应理解所述杂芳基的连接点位于芳环上。该杂芳环任选独立地被一个或多个取代基、优选 1 个或 2 个取代基取代,所述的取代基选

自烷基、卤代烷基、羟基烷基、杂烷基、酰基、酰氨基、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ (其中 R' 和 R'' 独立为氢或烷基)、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、羟基、卤素、硝基、氰基、巯基、亚甲二氧基、亚乙二氧基或任选取代的苯基。更具体的说, 术语杂芳基包括、但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、咪唑基、异噁唑基、吡咯基、吡唑基、嘧啶基、5-(3,4-二甲氧基苯基)-嘧啶-2-基、5-(4-甲氧基苯基)-嘧啶-2-基、5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-嘧啶-2-基、苯并呋喃基、四氢苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并三唑基、吡啶基、异吡啶基、苯并噁唑基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基或苯并噻吩基及其衍生物。

“亚杂芳基”指的是二价的如上文所定义的杂芳基。

“杂芳烷基”指的是如本文所定义的烷基, 其中烷基的氢因子之一被杂芳基取代。

“杂烷基”指的是如本文所定义的烷基, 其中 1 个、2 个或 3 个氢原子被独立地选自 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^d$ (其中 n 是 0—2 的整数) 组成的组的取代基取代, 应理解所述杂烷基的连接点是通过碳原子, 其中 R^a 是氢、酰基、烷基、环烷基或环烷基烷基; R^b 和 R^c 彼此独立为氢、酰基、烷基、环烷基或环烷基烷基; 当 n 为 0 时, R^d 是氢、烷基、环烷基或环烷基烷基; 而当 n 为 1 或 2 时, R^d 是烷基、环烷基、环烷基烷基、氨基、酰氨基、一烷氨基或二烷氨基。有代表性的实例包括、但不限于 2-羟乙基、3-羟丙基、2-羟基-1-羟甲基乙基、2,3-二羟丙基、1-羟甲基乙基、3-羟丁基、2,3-二羟丁基、2-羟基-1-甲基丙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-甲磺酰基乙基、氨基磺酰基甲基、氨基磺酰基乙基、氨基磺酰基丙基、甲氨基磺酰基甲基、甲氨基磺酰基乙基、甲氨基磺酰基丙基。

“杂环基”指的是 3—8 个环原子的饱和或不饱和的非芳香环状基团, 其中一个或两个环原子是选自 NR^x {其中 R^x 各自独立为氢、烷基、酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、(烷氨基)磺酰基、(二烷氨基)磺酰基、氨基甲酰基、(烷

氨基)羰基、(二烷基氨基)羰基、(氨基甲酰基)烷基、(烷基氨基)羰基烷基或二烷基氨基羰基烷基}、O 或 $S(O)_n$ (其中 n 是 0—2 的整数)的杂原子, 剩余的环原子是 C。该杂环可以任选独立地被 1 个、2 个或 3 个取代基取代, 所述的取代基选自烷基、卤代烷基、杂烷基、卤素、硝基、氰基烷基、羟基、烷氧基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、芳烷基、 $-(X)_n-COR$ (其中 X 是 O 或 NR' , n 是 0 或 1, R 是氢、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基或任选取代的苯基, 且 R' 是氢或烷基)、 $-亚烷基-C(O)R$ (其中 R 是氢、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基或任选取代的苯基)或 $-S(O)_nR^d$ (其中 n 是 0—2 的整数, 且 R^d 是氢(条件是 n 为 0)、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基或羟基烷基)。更具体的说, 术语杂环基包括、但不限于四氢吡喃基、哌啶子基、N-甲基哌啶-3-基、哌嗪子基、N-甲基吡咯烷-3-基、3-吡咯烷子基、吗啉代、硫代吗啉代、硫代吗啉代-1-氧化物(thiomorpholino-1-oxide)、硫代吗啉代-1,1-二氧化物(thiomorpholino-1,1-dioxide)、四氢噻吩基-S,S-二氧化物(tetrahydrothiophenyl-S,S-1,1-dioxide)、吡咯啉基、咪唑啉基及其衍生物。

“羟基烷基”指的是如上文所定义的被一个或多个、优选 1 个、2 个或 3 个羟基取代的烷基, 条件是同一碳原子上不携带一个以上羟基。有代表性的实例包括、但不限于 2-羟乙基、2-羟丙基、3-羟丙基、1-(羟甲基)-2-甲基丙基、2-羟丁基、3-羟丁基、4-羟丁基、2,3-二羟丙基、2-羟基-1-羟甲基乙基、2,3-二羟丁基、3,4-二羟丁基和 2-(羟甲基)-3-羟丙基, 优选 2-羟乙基、2,3-二羟丙基和 1-(羟甲基)-2-羟乙基。因此, 本文所用的术语“羟基烷基”用于定义杂烷基的子集。

“离去基”具有通常与其在合成有机化学中相关的含义, 即能够被亲核体取代的原子或基团且包括: 卤素(诸如氯、溴、碘)、烷磺酰氧基、芳磺酰氧基、烷基碳酰氧基(例如乙酰氧基)、芳基碳酰氧基、甲磺酰氧基、甲苯磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基、芳氧基(例如 2,4-二硝基苯氧基)、甲氧基、N,0-二甲基羟基氨基。

“任选取代的苯基”指的是任选被一个或多个取代基、优选 1 个、2 个或

3个取代基取代的苯基，所述的取代基优选自烷基、卤代烷基、羟基烷基、杂烷基、酰基、酰氨基、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ （其中 R' 和 R'' 独立为氢或烷基）、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、羟基、卤素、硝基、氰基、巯基、亚甲二氧基或亚乙二氧基组成的组。更具体的说，该术语包括、但不限于苯基、氯苯基、氟苯基、溴苯基、甲基苯基、乙基苯基、甲氧基苯基、氰基苯基、4-硝基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氯苯基、3-甲基-4-硝基苯基、3-氯-4-甲基苯基、3-氯-4-氟苯基或3,4-二氯苯基及其衍生物。

“任选”或“任选地”指的是后面所述的结果或情况可以发生但并非必需发生且该描述包括所述结果或情况发生的例子和它们不发生的例子。例如，“任选被烷基单取代或二取代的芳基”指的是烷基可以存在但是不是必需存在且该描述包括芳基被烷基单取代或二取代的情况和芳基不被烷基取代的情况。

“药物上可接受的赋形剂”指的是用于制备药物组合物的赋形剂，它一般是安全、无毒性的且既非无生物上也非其它方面不需要的且包括对兽药应用和人药应用而言是可接受的赋形剂。在本说明书和权利要求所用的“药物上可接受的赋形剂”包括一种或一种以上的这类赋形剂。

化合物的“药物上可接受的盐”指的是药物上可接受的且具有所需母体化合物的药理活性的盐。这类盐包括：(1) 与无机酸形成的酸加成的盐，所述的无机酸诸如有盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或与有机酸形成的酸加成的盐，所述的有机酸诸如有乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、四丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等；或(2) 当母体化合物上存在的酸性质子被金属离子、例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子取代时形成的盐；

或与有机碱、诸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺形成的配位体。

“苯基烷基”指的是如本文所定义的烷基，其中烷基的氢原子之一被任选取代的苯基取代。

“保护基”指的是当与分子上的反应基连接时掩盖、降低或阻止其反应性的原子团。保护基的实例可以在 T. W. Greene 和 P. G. Futs 的《有机化学中的保护基》(Protective Groups in Organic Chemistry) (Wiley, 第 2 版 1999) 以及 Harrison 和 Harrison 等的《合成有机方法概要》(Compendium of Synthetic Organic Methods) 第 1-8 卷 (John Wiley 和 Sons. 1971-1996) 中找到。有代表性的氨基保护基包括甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苄基、苄氧羰基(CBZ)、叔丁氧基羰基(Boc)、三甲代甲硅烷基(TMS)、2-三甲代甲硅烷基-乙磺酰基(SES)、三苯甲基和取代的三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-苄基甲氧羰基(FMOC)、硝基-芴基氧基羰基(NVOC)。有代表性的羟基保护基包括那些羟基酰化或烷基化的基团，诸如苄基和三苯甲基醚类以及烷基醚类、四氢吡喃基醚类、三烷基甲硅烷基醚类和烯丙基醚类。

疾病的“治疗”或“治疗”包括：(1) 预防疾病，即：使可能接触或易感疾病、但尚未发生或显示出疾病症状的哺乳动物的疾病临床症状不发生；(2) 抑制疾病，即：阻止或减缓疾病或其临床症状发展；或(3) 减轻疾病，即：使疾病或其临床症状消退。

“治疗有效量”指的是当对哺乳动物给药以治疗疾病时足以进行这类对疾病的治疗的化合物用量。“治疗有效量”随化合物、疾病及其严重程度和所治疗哺乳动物的年龄、体重等的不同而改变。

“前体药物”指的是当将这类前体药物给予哺乳动物受试者时在体内释放通式(I)的活性母体药物的任意化合物。通过修饰存在于通式(I)化合物上的官能基来制备通式(I)化合物的前体药物，按照这类方式可以使修饰物在体内被裂解而释放母体化合物。前体药物包括通式(I)的化合物，其中通式(I)化合物上的羟基、氨基、或巯氢基与可以在体内裂解的任意基团连接而分别重新生成游离羟基、氨基或巯氢基。前体药物的实例包括、但不限于通

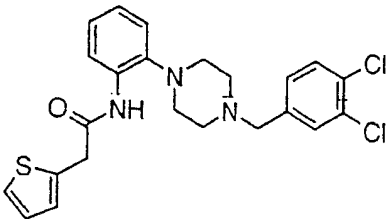
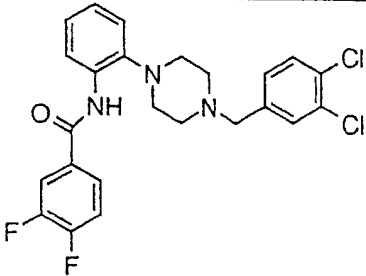
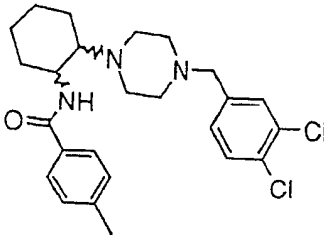
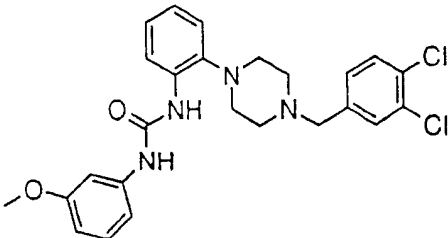
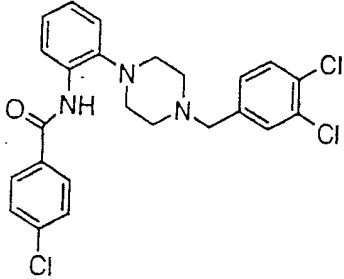
式(I)化合物上的羟基官能基的酯类(例如乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物)、氨基甲酸酯类(例如N,N-二甲氨基羰基)。

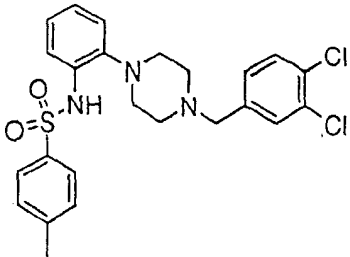
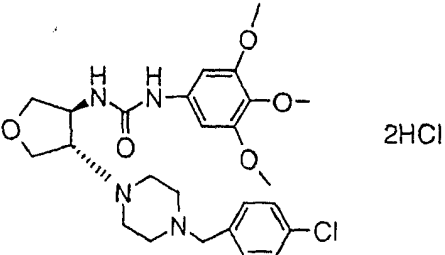
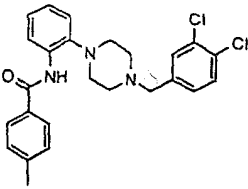
具有相同分子式、但性质或其原子的连接顺序或其原子的空间排列不同的化合物称作“异构体”。原子空间排列不同的异构体称作“立体异构体”。彼此为非镜像的立体异构体称作“非对映体”，而那些彼此为不能重叠的镜像的称作“对映体”。当化合物带有不对称中心时，例如如果碳原子与4个不同基团连接，则可能形成对映体对。对映体的特征在于其不对称中心的绝对构型且通过Cahn和Prelog的R-和S-顺序法则或通过分子围绕偏振光面旋转的方式描述并命名为右旋或左旋(即分别为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可以作为各对映体或其混合物的形式存在。含有等比例对映体的混合物称作“外消旋混合物”。

本发明的化合物可以带有一个或多个不对称中心；这类化合物由此可以作为各(R)-和(S)-立体异构体或作为其混合物产生。除非另有说明，本说明书和权利要求中对特定化合物的描述或命名用以包括各个对映体和混合物，否则就是其外消旋物。立体异构体的立体化学的测定和分离方法在本领域中是众所周知的(参见《高级有机化学》(“Advanced Organic Chemistry”)第4版第4章中的讨论，J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992)。

本申请中所用的命名法一般基于AUTONOM™，它是一种用于生成IUPAC系统命名的Beilstein Institute计算机化系统。例如，将其中R₁是亚甲基；R₂是3,4-二氯苯基；L是C(=O)；A是苯基；R₃是氢；且R₄是3,4-二氟苯基，而X不存在(实施例1)的通式(I)的化合物命名为N-{2-[4-((3E,5E)-4,5-二氯-2-亚甲基-庚-3,5-二烯基)-哌嗪-1-基]-苯基}-3,4-二氟-苯甲酰胺，。

有代表性的通式(I)化合物如下表中所示。

化合物序号	结构	M. P. (°C)	实施例
1			5
2			1
3			
4			4
5			6

6			3
7		190.8-204.3	2
8			7

尽管上文描述了本发明的广泛定义，但是优选通式(I)的化合物中的某些。

本发明优选的化合物是通式(I)的化合物，其中 R^1 是亚甲基。

本发明的一个方面涉及通式(I)的化合物，其中环 A 是环戊基。环 A 是环戊基的化合物令人意外地强有力地与 CCR-3 受体结合。本发明其它优选的化合物是：通式(I)的化合物，其中环 A 是杂环基（特别是四氢吡喃基、S,S-二氧代-四氢噻吩基、四氢噻吩基或吡咯烷基）；或通式(I)的化合物，其中环 A 是苯基。

本发明的优选化合物是通式(I)的化合物，其中 R^2 是被 1 个或 2 个取代基取代的苯环，所述的取代基选自：烷基、烷氧基、卤代烷基、卤素、氰基或硝基；优选甲基、乙基、甲氧基、三氟甲基、氯、氟或溴；最优选 4-硝基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氯苯基、3-甲基-4-硝基苯基、3-氯-4-甲基苯基、3-氯-4-氟苯基或 3,4-二氯苯基。特别优

选的是 4-氯苯基或 3,4-二氯苯基。这类取代的化合物与其未取代的苯基类似物相比表现出特别良好的与 CCR-3 受体的结合特性。

本发明优选的化合物是通式(I)的化合物，其中 R^3 是氢或甲基，优选氢。

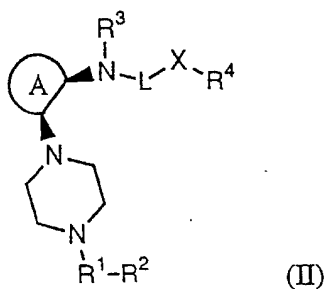
本发明优选的化合物是通式(I)的化合物，其中 L 是 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)N(R_a)-$ 、 $-C(=S)N(R_a)-$ 或 $-C(=O)O-$ 。更优选 L 是 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R_a)-$ 的化合物；最优选 L 是 $-C(=O)N(R_a)-$ 的化合物。在上文中， R_a 优选是氢或甲基，最优选氢。

本发明优选的化合物是通式(I)的化合物，其中 X 不存在、为亚甲基、1,2-乙二基、1,3-丙二基或 1,4-丁二基。

本发明优选的化合物是通式(I)的化合物，其中 R^4 是任选取代的苯基、任选取代的杂芳基，其中所述的杂芳环是吡啶基、噻吩基、喹啉基或 1,8-二氮杂萘基。优选 R^4 选自 3,4-二氯苯基、3,4,5-三甲氧基苯基、4-甲磺酰基苯基、3-甲磺酰基苯基、4-甲氧基萘-2-基、5-(3,4-二甲氧基苯基)嘧啶-2-基、苯基、3-氟苯基、4-乙基苯基、3-甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、3-三氟甲基苯基、4-甲基苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、3-氨基甲酰基苯基、4-氨基甲酰基苯基、4-乙酰基苯基、4-硝基苯基、2-甲基苯基、2-氯-4-氟苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、4-溴苯基、4-氯-3-硝基苯基、2-硝基苯基、2-硝基-4-三氟甲基苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、3-甲基苯基、2-三氟甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-溴苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、3,5-双-三氟甲基苯基、4-叔丁基苯基、4-乙氧基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、4-甲氧基苯基、3-硝基苯基、3,5-二甲氧基苯基、4-碘苯基、4-异丙基苯基、3-甲氧羰基苯基、3-乙酰基苯基、2-甲基苯基、吡啶-2-基、5-甲氧基吡啶-2-基、5-氯-吡啶-2-基、2-甲氧羰基苯基、3,5-二氯苯基、1-萘基、3-氯-2-甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2-噻吩基、3-乙氧基苯基、3-异喹啉基、2-甲基喹啉-6-基、3-甲氨基苯基、3-喹啉基、2-喹啉基、5-羟基萘-2-基、8-羟基喹啉-2-基、5,7-二甲基-[1,8]二氮杂萘-2-基、6-喹啉基、3-(乙酰氨基)苯基或 2,3,4-三甲氧基苯基。

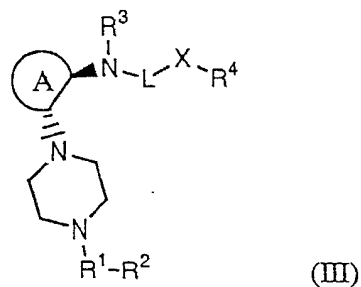
另外优选的是这样一些化合物, 其中 X 是 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 且 R^4 是杂芳基, 优选任选取代的嘧啶基、吡唑基或噻吩基。特别优选这样一些化合物, 其中 X 是 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 且 R^4 是 5-(3,4-二甲氧基苯基)嘧啶-2-基、5-(3,4-亚甲二氧基)-嘧啶-2-基或 5-(4-甲氧基苯基)嘧啶-2-基。

通式(I)的特定的化合物为通式(II)的化合物:



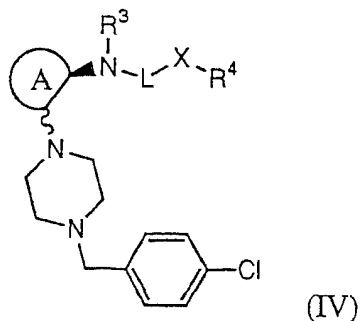
其中 R^1-R^4 、A、L 和 X 具有如本文所述的任意含义。

通式(I)的特定的化合物为通式(III)的化合物:



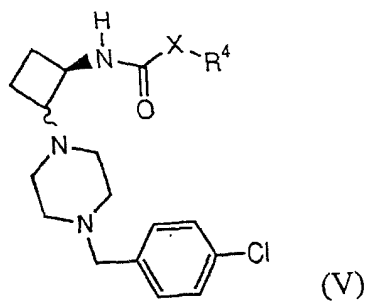
其中 R^1-R^4 、A、L 和 X 具有如本文所述的任意含义。

通式(I)的特定的化合物为通式(IV)的化合物:



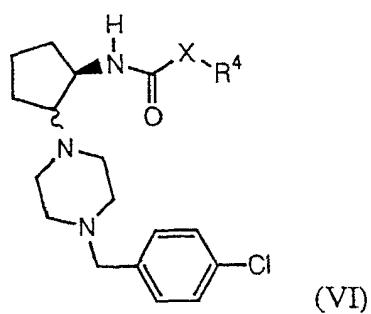
其中 R^3 、 R^4 、A、L 和 X 具有如本文所述的任意含义。

通式(I)的特定的化合物为通式(V)的化合物:



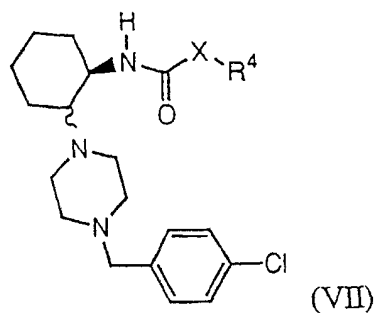
其中 X 和 R^4 具有如本文定义的任意含义。

通式(I)的特定的化合物为通式(VI)的化合物:



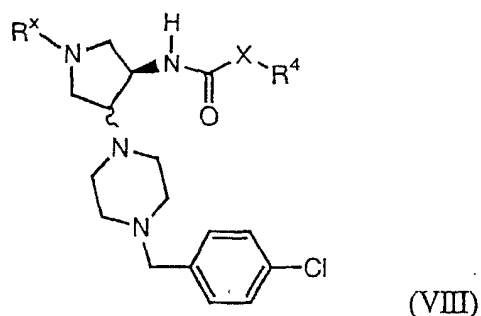
其中 X 和 R^4 具有本文定义的任意含义。

通式(I)的特定的化合物为通式(VII)的化合物:



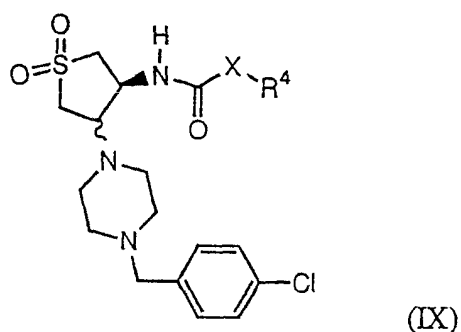
其中 X 和 R^4 具有本文定义的任意含义。

通式(I)的特定的化合物为通式(VIII)的化合物:



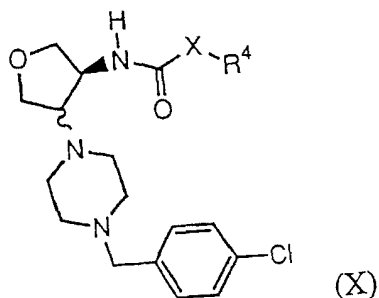
其中 X 和 R⁴ 具有本文定义的任意含义; 且 R^x 为氢、烷基、酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、(烷基氨基)磺酰基、(二烷基氨基)磺酰基、氨基甲酰基、(烷基氨基)羰基、(二烷基氨基)羰基、(氨基甲酰基)烷基、(烷基氨基)羰基烷基或二烷基氨基羰基烷基。

通式(I)的特定的化合物为通式(IX)的化合物:



其中 X 和 R⁴ 具有本文定义的任意含义。

通式(I)的特定的化合物为通式(X)的化合物:



其中 X 和 R⁴ 具有本文定义的任意含义。

本发明特别优选的化合物是：

N-{2-[4-(3,4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-2-噻吩-2-基-乙酰胺；

N-{2-[4-(3,4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-3,4-二氟-苯甲酰胺；

N-{2-[4-(3,4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-环己基}-4-甲基-苯甲酰胺；

1-{2-[4-(3,4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-3-(3-甲氧基-苯基)-
脲；

4-氯-N-{2-[4-(3,4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-苯甲酰胺；

N-{2-[4-(3,4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-4-甲基-苯磺酰胺；

1-{4-[4-(4-氯-苄基)-哌嗪-1-基]-四氢-呋喃-3-基}-3-(3,4,5-三甲
氧基-苯基)-脲；

或其药物上可接受的盐。

本发明的化合物是 CCR-3 受体拮抗剂且抑制由 CCR-3 趋化因子、诸如 RANTES、eotaxin、MCP-2、MCP-3 和 MCP-4 导致的嗜酸性粒细胞募集。本发明的化合物和含有它们的组合物用于治疗嗜酸性粒细胞诱发的疾病，诸如炎症性疾病或过敏性疾病且包括：呼吸道敏性疾病，诸如哮喘、过敏性鼻炎、超敏性肺病、过敏性肺炎、嗜酸细胞性肺炎（例如慢性嗜酸性肺炎）；炎症肠病（例如局限性回肠炎和溃疡性结肠炎）；以及银屑病和炎性皮肤病，诸如皮炎和湿疹。

可以通过体外试验、诸如如实施例 9、10 和 11 中更具体描述的配体结合试验和趋化性试验测定本发明化合物的 CCR-3 拮抗活性。如实施例 12 中更具体描述的用卵清蛋白诱发的哮喘 Balb/c 小鼠模型测试体内活性。

一般来说，可以通过任何可接受的给予用于类似应用的活性剂的方式给予治疗有效量的本发明化合物。本发明化合物、即活性组分的实际用量取决于许多因素，诸如所治疗疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康情况、所用化合物的功效、给药途径和方式和其它因素。

通式(I)化合物的治疗有效量可以在约 0.01—20mg/千克体重接受者/天、优选约 0.1—10mg/kg/天的范围。因此，就对 70kg 的人给药而言，剂量

范围最优选在约 7mg—0.7g/天的范围。

一般来说，可以将本发明的化合物作为药物组合物通过下列任意给药途径之一给药：口服、经皮、吸入（例如鼻内或口腔吸入）或非肠道（例如肌肉内、静脉内或皮下）给药。优选的给药方式是使用便利的每日剂量方案口服，该剂量方案可以根据病患的程度进行调整。这些组合物可以采用片剂、丸剂、胶囊、半固体、粉剂、缓释制剂、溶液、混悬剂、脂质体、酞剂或任意其它适宜的组合物形式。本发明化合物的另一种优选的给药方式是吸入。这是一种将活性剂直接转运至呼吸道以治疗诸如哮喘和其它与呼吸道疾患类似或相关样疾病的有效方式（参见美国专利 US 5,607,915）。

对制剂的选择取决于各种因素，诸如给药方式和药物物质的生物利用度。为了通过吸入进行转运，将所述化合物配制成液体溶液或混悬液、气溶胶抛射剂或干粉并装入适宜的给药用配药器。有三种类型的药物吸入装置—雾化吸入器、定量吸入器（MDI）和干粉吸入器（DPI）。雾化吸入器装置产生高速气流，这种气流使治疗剂（已经配制成液体形式）呈雾化喷出而携带入患者的呼吸道。MDI's 一般带有用压缩气体包装的制剂。在开启时，该装置通过压缩气体释放出定量的治疗剂，由此提供可给予定量活性剂的可靠方法。DPI's 以自由流动的粉末形式给予治疗剂，这种粉末可以由所述装置在呼吸过程中分散在患者吸入的气流中。为了获得自由流动的粉末，用赋形剂、诸如乳糖配制治疗剂。将定量的治疗剂储存在胶囊中并在每次启动时分配给患者。近来，尤其对生物利用度极差的药物基于可以通过增加表面积、即减小颗粒大小增加生物利用度的原理研发了药物制剂。例如，美国专利 US 4,107,288 中描述了具有 10—1,000 nm 大小范围的药物制剂，其中使活性物质固定在交联大分子基质上。美国专利 US 5,154,684 中描述了药物制剂的生产方法，其中在有表面改性剂存在的情况下将药物物质粉碎成纳米颗粒（平均颗粒大小为 400 nm）且然后使它们分散入液体介质而得到表现出极高生物利用度的药物制剂。

组合物一般由通式(I)的化合物与至少一种药物上可接受的赋形剂组成。可接受的赋形剂是无毒性的、辅助给药且不会对通式(I)化合物的治疗

有益作用产生不良影响。这类赋形剂可以是任意的固体、液体、半固体或就气溶胶组合物而言为本领域技术人员一般可得到的气态赋形剂。

固体药物赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、甘油单硬脂酸酯、氯化钠、脱脂奶粉等。液体和半固体赋形剂可以选自甘油、丙二醇、水、乙醇和各种油，包括来源于石油、动物、植物或合成来源的那些油，例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。优选的液体载体、特别是应用可注射溶液的液体载体包括水、盐水、葡萄糖水溶液和乙二醇类。

可压缩气体可以用于分散气溶胶形式的本发明化合物。适合于该目的的惰性气体是氮气、二氧化碳等。

就用于非肠道或口服转运的脂质体药物制剂而言，将药物和脂类溶于合适的有机溶剂，例如叔丁醇、环己烷（1%乙醇溶液）。将该溶液冻干并使脂类混合物悬浮于含水缓冲液中且使之形成脂质体。如果必要，可以通过声处理减小脂质体大小。（参见 Frank Szoka, Jr. 和 Demetrios Papahadjopoulos, “脂小泡（脂质体）的相对特性和制备方法”（“Comparative Properties and Methods of Preparation of Lipid Vesicles (Liposomes)”）—《生物物理学于生物工程年鉴回顾》（Ann. Rev. Biophys Bioeng），9: 467-508（1980）；和 D. D. Lasic, “脂质体的新应用”（“Novel Applications of Liposomes”）—《生物技术趋势》（Trends in Biotech），16: 467-608（1998））。

其它合适的药物赋形剂及其制剂描述在 E. W. Martin 编辑的《Remington 氏药物科学》（Remington's Pharmaceutical Sciences）（Mack Publishing Company，第 18 版，1990）中。

化合物在制剂中的浓度可以在本领域技术人员使用的宽范围内改变。一般来说，制剂含有按重量计（wt%）约占总制剂重量 0.01—99.99% 的通式 (I) 化合物，平衡物为一种或多种合适的药物赋形剂。优选所述化合物的含量约为 1—80% 的水平。有代表性的含有通式 (I) 化合物的药物制剂描述在实施例 8 中。

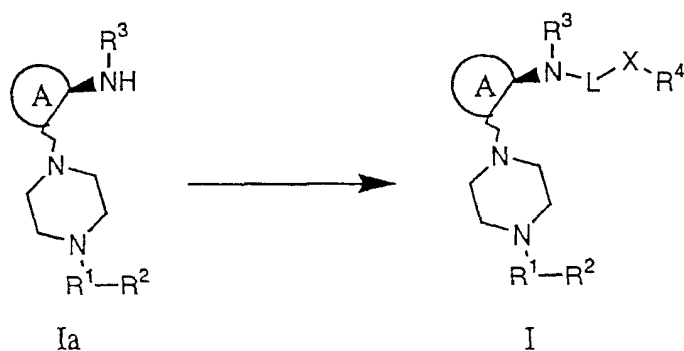
可以按照本领域技术人员所公知的许多方式制备本发明的化合物。优选

的方法包括、但不限于下述的一般合成步骤。

用于制备这些化合物的原料和试剂商购自商品供应商，诸如 Aldrich Chemical Co. , (Milwaukee, Wis., USA)、Bachem (Torrance, CA)、Enika Chemie 或 Sigma (St. Louis, MO, USA)、Maybridge (Dist: Ryan Scientific, P.O. Box 6496, Columbia, S. C. 92960)、Bionet Research Ltd. , (Cornwall PL32 9QZ, UK)、Menai Organics Ltd. , (Gwynedd, N. Wales, UK)、Butt Park Ltd. , (Dist. Interchim, Montlucon Cedex , France)或通过本领域技术人员所公知的方法、按照下列参考文献中所述的步骤制备：诸如 Fieser 和 Fieser 的《有机合成试剂》(Reagents for Organic Synthesis), 第1-17卷(John Wiley 和 Sons, 1991); Rodd 的《碳化合物化学》(Chemistry of Carbon Compounds), 第 1-5 卷和增刊(Elsevier Science Publishers, 1989);《有机反应》(Organic Reactions), 第 1-40 卷(John Wiley 和 Sons, 1991); March 的《高级有机化学》(Advanced Organic Chemistry), (John Wiley 和 Sons, 1992); 和 Larock 的《综合有机转化》(Comprehensive Organic Transformations) (VCH Publishers Inc. , 1989)。这些合成方案仅是对某些可以合成本发明化合物的方法的说明且可以对这些合成方案进行各种修改并且建议本领域技术人员参照本说明书的公开内容。

如果需要，可以使用常规技术、包括、但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱来分离和纯化反应的原料和中间体。使用常规方式、包括物理常数和光谱数据表征这类原料。

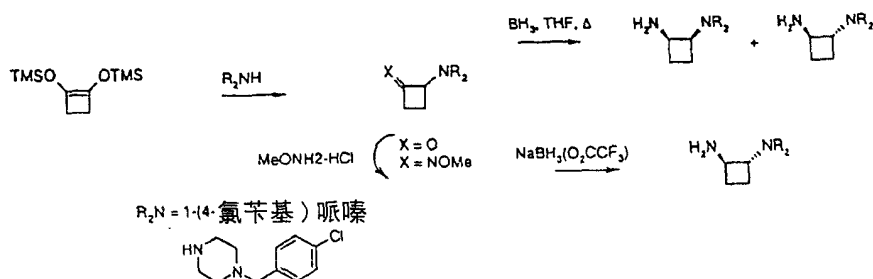
如下所示，一般由通式 (Ia) 的前体胺制备通式 (I) 的化合物。



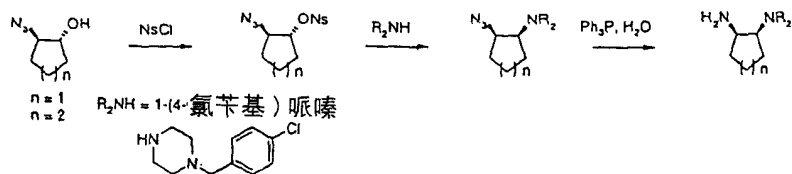
下面的合成方案 1—8 中举例说明了通式 (Ia) 化合物的制备及其向通式 I 化合物的转化。

合成方案 1—5 表示带有不同环 A 的通式 Ia 化合物的制备方法。在制备 1—6 中提供了具体典型的实例，其中 R^1 — R^2 是 4-氯苄基。本领域技术人员易于根据本说明书和引入的参考文献制备类似的化合物，其中 R^1 和 R^2 在本发明全部范围内改变。

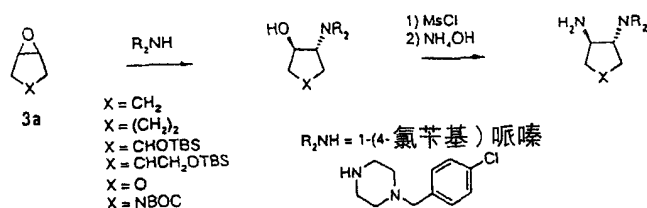
合成方案 1. 环丁胺类的合成—环 A=苯基



合成方案 2. 顺式二胺类的合成—环 A=环戊基和环己基



合成方案 3. 反式二胺类的合成—环 A=环烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基或四氢噻吩基



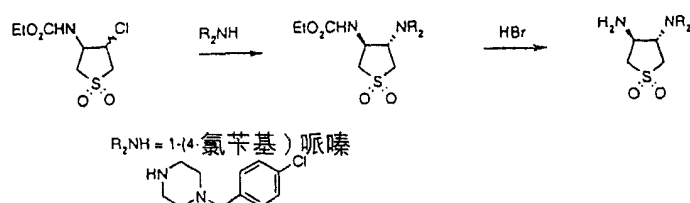
一般方法 A: (使用环氧化物进行的胺烷基化)

在 80—95℃ 下将胺 $R_2\text{NH}$ (1 当量) 和具体的环氧化物 3a (1.1-10 定量) 溶于乙醇所得到的 0.5-1.5M 溶液搅拌 2-4.5 天, 将该体系冷却至室温并浓缩。通过色谱法或重结晶法纯化粗氨基醇。

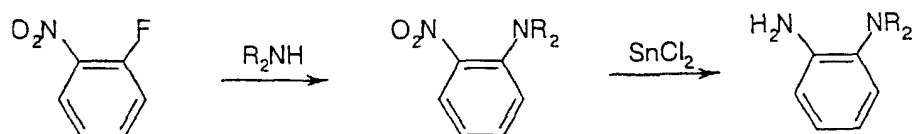
一般方法 B: (使用甲磺酰氯和氢氧化铵形成胺)

在 0℃ 下用 Et_3N (2 当量) 和 MeSO_2Cl (2 当量) 依次处理所述氨基醇 (1 当量) 溶于 CH_2Cl_2 所得到的 0.2-0.3M 溶液、将该体系在 0℃ 下搅拌 1-2 小时并使其分配在 CH_2Cl_2 与 10-15% NH_4OH 之间。用 CH_2Cl_2 提取水相并干燥且浓缩提取物。在 70—80℃ 下将残余物溶于 2.5:1 二噁烷: 28-30wt% NH_4OH 所得到的 0.13M 溶液搅拌 2.5-18 小时, 将该体系冷却至室温并浓缩。使残余物分配在 EtOAc 与 1N NaOH 之间, 用 EtOAc 提取水相并用盐水洗涤提取物、干燥并浓缩。通过色谱法纯化粗产物或不经进一步纯化使用。

合成方案 4. 砒的合成—环 A=环丁砒



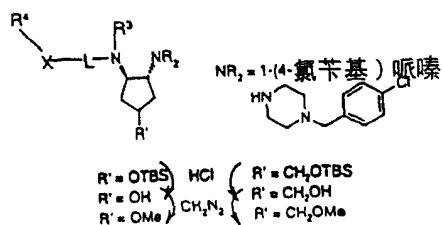
合成方案 5. 苯胺的合成—环 A=苯基



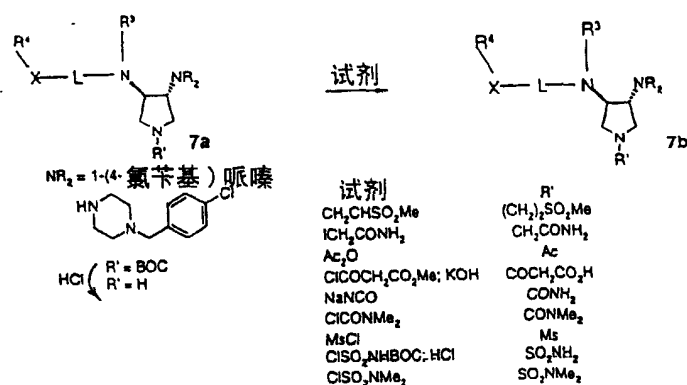
$\text{R}_2\text{NH} = 4\text{-(4-氯苄基)哌嗪}$

合成方案 6 和 7 表示环 A 被取代的通式 Ia 化合物的制备方法。合成方案 6 表示含有取代的环戊基环 A 的通式 Ia 化合物的制备方法。合成方案 7 表示通过用适宜的试剂处理未取代的吡咯烷 7a (R=H) 而产生取代的吡咯烷 7b 制备含有取代的吡咯烷环 A 的通式 Ia 化合物。

合成方案 6. 脲的合成



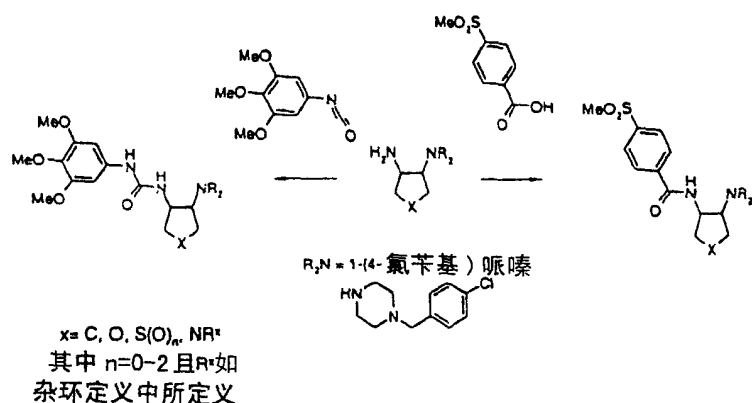
合成方案 7. 吡咯烷衍生物的合成



合成方案 8 和 9 表示将通式(Ia)的化合物转化成通式(I)的化合物的方法，其中 L 和 A 可变。

合成方案 8. 伯胺类向脲类和苯甲酰胺类的转化

用如下所示的合成方案 8 (典型的情况为 R^4 是 3, 4, 5-三甲氧基苯基) 和一般方法 C 和 D 制备通式(I)的化合物，其中 L 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a$ 且 X 不存在。用如下所示的合成方案 8 (典型的情况为 R^4 是 3, 4, 5-三甲氧基苯基) 和一般方法 E 和 F 制备通式(I)的化合物，其中 L 是 $-\text{C}(=\text{O})-$ 且 X 不存在。



一般方法 C: (使用异氰酸酯类形成脲)

用具体的异氰酸酯 (1.1-2 当量) 处理在 $0-20^\circ\text{C}$ 下所述胺 (1 当量) 溶

于 CH_2Cl_2 或 CH_2Cl_2 与 DMF 所得到的 0.1-0.6M 溶液, 将该体系搅拌 0.5-1.5 小时并使其分配在 CH_2Cl_2 与 NaHCO_3 之间。用 CH_2Cl_2 提取水相并干燥和浓缩提取物。通过柱色谱法或制备型 TLC 纯化脲粗品或不经进一步纯化用于下一步。

一般方法 D: (使用异氰酸酯类形成脲)

用具体的异氰酸酯 (1.1-2 当量) 处理在 0-20°C 下所述胺 (1 当量) 溶于 CH_2Cl_2 或 CH_2Cl_2 与 DMF 所得到的 0.1-0.6M 溶液, 将该体系搅拌 0.5-1.5 小时并使其分配在 CH_2Cl_2 与 NaHCO_3 之间。用 CH_2Cl_2 提取水相并干燥和浓缩提取物。通过柱色谱法或制备型 TLC 纯化脲粗品或不经进一步纯化用于下一步。用 1N HCl 的 Et_2O 溶液处理所述游离碱溶于 CH_2Cl_2 所得到的溶液并浓缩至得到盐酸盐。

一般方法 E: (使用 1-羟基苯并三唑和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐形成酰胺)

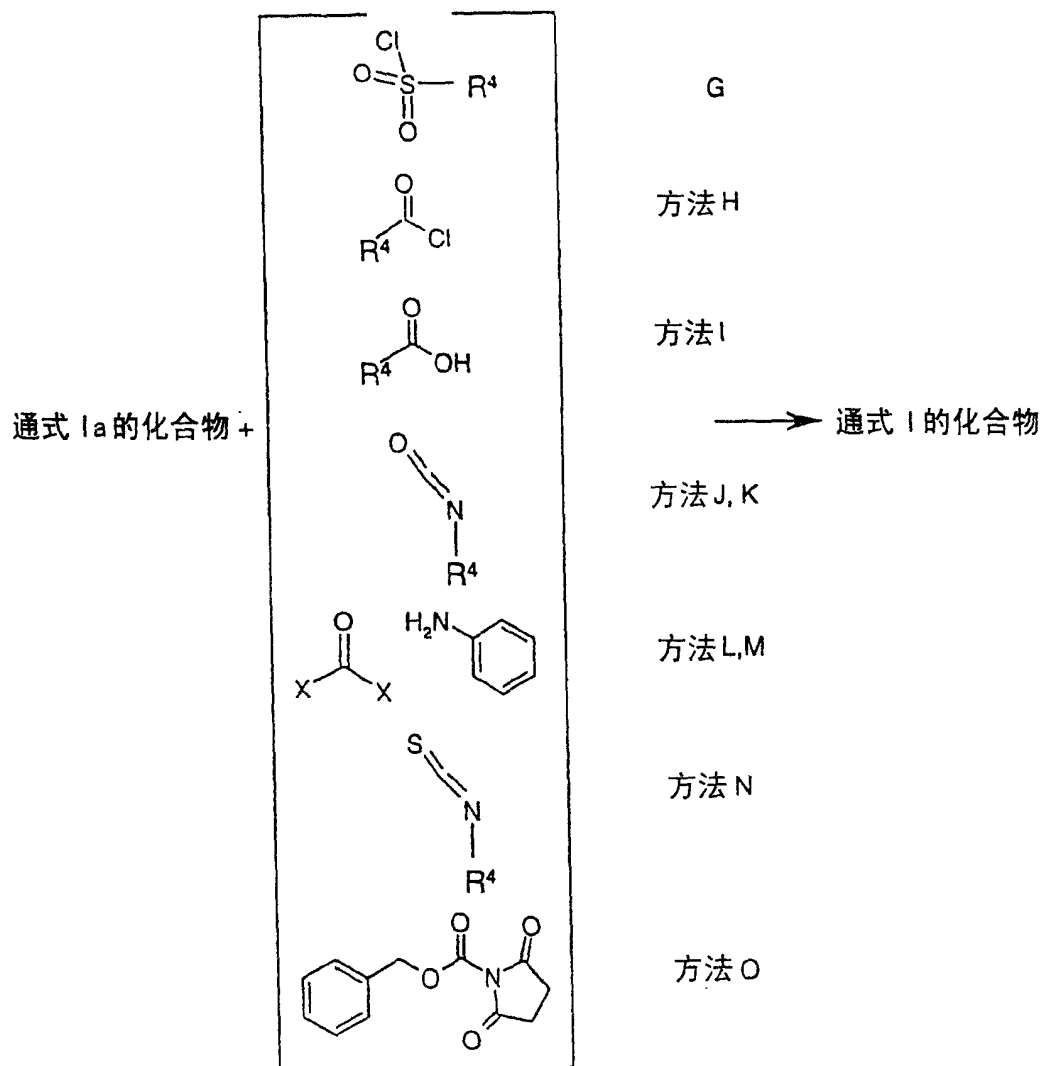
用 1-羟基苯并三唑水合物 (HOBt) (0.2-0.5 当量) 和 1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (DEC) (1.3-2 当量) 依次处理在 0°C 下所述胺 (1 当量) 和具体的羧酸 (1.2-1.5 当量) 溶于 CH_2Cl_2 所得到的 0.1-0.4M 溶液, 将该体系在 0-20°C 下搅拌 2-72 小时并使其分配在 CH_2Cl_2 与饱和 NaHCO_3 之间。用 CH_2Cl_2 提取水相并干燥和浓缩提取物。通过柱色谱法和/或制备型 TLC 纯化所述酰胺粗品。

一般方法 F: (使用 1-羟基苯并三唑和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐形成酰胺)

用 1-羟基苯并三唑水合物 (HOBt) (0.2-0.5 当量) 和 1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (DEC) (1.3-2 当量) 依次处理在 0°C 下所述胺 (1 当量) 和具体的羧酸 (1.2-1.5 当量) 溶于 CH_2Cl_2 所得到的 0.1-0.4M 溶液, 将该体系在 0-20°C 下搅拌 2-72 小时并使其分配在 CH_2Cl_2 与饱和 NaHCO_3 之间。用 CH_2Cl_2 提取水相并干燥和浓缩提取物。通过柱色谱法和/或制

备型 TLC 纯化所述酰胺粗品。用 1N HCl 的 Et₂O 溶液处理所述游离碱溶于 CH₂Cl₂ 所得到的溶液并浓缩至得到盐酸盐。

合成方案 9 和下列步骤 G-O 描述了用于将通式 (Ia) 的化合物转化成通式 (I) 的化合物的不同方法，其中 L 可变。



一般方法 G: (磺酰胺类的平行合成)

将所需要的胺 Ia(1 当量)、适宜的磺酰氯(1.5 当量)和 Amberlite IRA67 (2 当量) 溶于 CH₂Cl₂ (2ml) 所得到的混合物旋转过夜。用 PS-三胺 (1.2

当量) (Argonaut Technologies Inc., San Carlos, CA, USA) 处理该混合物并旋转过夜。通过过滤收集固体并用 CH_2Cl_2 、MeOH 和 CH_2Cl_2 洗涤。浓缩滤液至得到产物。

一般方法 H: (由酰基氯类平行合成酰胺类)

将所需要的胺 Ia (1 当量)、适宜的酰基氯 (1.5 当量) 和 Amberlite IRA67 (2 当量) 溶于 CH_2Cl_2 (2ml) 所得到的混合物旋转过夜。用 PS-三胺 (1.2 当量) 和 MP-碳酸酯 (2 当量) (Argonaut Technologies Inc., San Carlos, CA, USA) 处理该混合物并旋转过夜。通过过滤收集固体并用 CH_2Cl_2 、MeOH 和 CH_2Cl_2 洗涤。浓缩滤液至得到产物。

一般方法 I: (由羧酸类平行合成酰胺类)

将所需要的胺 Ia (1 当量)、适宜的羧酸 (1.5 当量) 和 PS-碳化二亚胺 (2 当量) (Argonaut Technologies Inc., San Carlos, CA, USA) 溶于 CH_2Cl_2 (2ml) 所得到的混合物旋转过夜。用 MP-碳酸酯 (2 当量) 处理该混合物并旋转过夜。通过过滤收集固体并用 CH_2Cl_2 、MeOH 和 CH_2Cl_2 洗涤。浓缩滤液至得到产物。

一般方法 J: (由异氰酸酯类平行合成脲类并通过平行色谱法纯化)

将所需要的胺 Ia (1 当量) 和适宜的异氰酸酯 (1.2 当量) 溶于 CH_2Cl_2 (2ml) 所得到的混合物搅拌过夜。浓缩该化合物至得到粗产物, 通过使用步骤梯度 (2.5%MeOH/ CH_2Cl_2 、10%MeOH/ CH_2Cl_2) 的平行色谱法纯化该粗产物。

一般方法 K: (由异氰酸酯类平行合成脲类并用捕集和释放清除剂(Catch and Release Scavenger)纯化)

将所需要的胺 Ia (1 当量) 和适宜的异氰酸酯 (1.2 当量) 溶于 CH_2Cl_2 (2ml) 所得到的混合物搅拌过夜。用 MP-TsOH 处理该混合物并旋转 3 小时。

通过过滤收集固体并用 CH_2Cl_2 、MeOH 和 CH_2Cl_2 洗涤。将该固体与 2M NH_3 的 MeOH 溶液一起旋转 2 小时。通过过滤收集固体并用 CH_2Cl_2 、MeOH 和 CH_2Cl_2 洗涤。浓缩滤液至得到纯化的产物。

一般方法 L: (使用 Phoxime 树脂由苯胺类平行合成脲类)

将适宜的苯胺 (3 当量) 和 Phoxime 树脂 (1 当量) 溶于 CH_2Cl_2 (2ml) 所得到的混合物旋转 3 小时。如果苯胺不溶解, 则加入三乙胺 (3.5 当量)。将该混合物旋转过夜。通过过滤收集固体并用 CH_2Cl_2 、MeOH、 CH_2Cl_2 、MeOH 和 CH_2Cl_2 洗涤。将该固体和所需要的胺 Ia (1.1 当量) 溶于 CH_2Cl_2 (0.5ml) 和甲苯 (1.5ml) 所得到的混合物在 80°C 下加热, 同时振摇过夜且将该体系冷却至室温。通过过滤收集固体并用 CH_2Cl_2 、MeOH 和 CH_2Cl_2 洗涤。浓缩滤液至得到产物。

一般方法 M: (使用三光气由苯胺类平行合成脲类)

将适宜的苯胺 (1.2 当量)、三光气 (0.4 当量) 和三乙胺 (1.4 当量) 溶于 CH_2Cl_2 (2ml) 所得到的混合物在 35°C 下加热 1 小时。在冷却至室温后, 加入所需要的胺 Ia (1 当量)。将该混合物搅拌过夜、用 H_2O 和盐水洗涤、使该体系通过 Na_2SO_4 并浓缩至得到粗产物, 将其通过平行色谱法纯化。

一般方法 N: (由硫代异氰酸酯类平行合成硫脲类)

将所需要的胺 Ia (1 当量) 和适宜的硫代异氰酸酯 (1.2 当量) 溶于 CH_2Cl_2 (2ml) 所得到的混合物搅拌过夜。用 MP-TsOH 处理该混合物并旋转 3 小时。通过过滤收集固体并用 CH_2Cl_2 、MeOH 和 CH_2Cl_2 洗涤。将该固体与 2M NH_3 的 MeOH 溶液一起旋转 2 小时。通过过滤收集固体并用 CH_2Cl_2 、MeOH 和 CH_2Cl_2 洗涤。浓缩滤液至得到纯化的产物。

一般方法 O: (氨基甲酸酯类的平行合成)

将所需要的胺 Ia (1 当量) 和适宜的琥珀酰亚胺 (1.5 当量) 溶于 CH_2Cl_2

(2ml) 所得到的混合物搅拌过夜。如果反应不完全, 则将该体系在 38℃ 下加热 1 小时。用 H₂O 和盐水洗涤该混合物、使该体系通过 Na₂SO₄ 并浓缩至得到粗产物, 将其通过平行纯化法进行纯化 (步骤梯度 5%MeOH/ CH₂Cl₂、10%MeOH/ CH₂Cl₂)。

实施例

除非另有说明, 所有的非水反应均在氮气环境中进行并将 Na₂SO₄ 用于干燥所有的有机层。一般通过硅胶 (230-400 目) 急骤色谱法或使用来自 Analtech, Inc., Newark, DE 的 Uniplat Silica Gel GF PLC Plates (20 × 20cm, 1000 微米) 的制备型 TLC 进行纯化。所用的氧化铝为含有 6wt% H₂O 的碱性 (Brockmann III)。用毛细管取得的熔点未校准。用 KBr 测定 IR 光谱。除非另有说明, 均在 CDCl₃ 中测试 NMR 光谱。在 300MHz 仪器上记录 ¹H NMR 光谱并在 75.5MHz 下记录 ¹³C NMR 光谱。使用电雾化电离进行质谱分析。使用安装了二极管阵列分光计 (范围 190-300nm; Hewlett Packard) 的 Shimadzu 系统进行分析型反相 HPLC。固定相为 Zorbax SB-Phenyl 快速分辨柱 (4.6mm × 50mm; Hewlett Packard), 流动相 A 为 0.1% 三氟乙酸且流动相 B 为 CH₃CN。使用的流速为 2.5ml/分钟, 线性梯度为 20-55%B5 分钟, 且然后是 55-20%B5 分钟。由在 Roche Bioscience 的物理和分析组获得其它物理和分析数据。所有的平行合成反应均在密封管内进行, 且在旋转过夜前排空气体。连续用 CH₂Cl₂、MeOH、CH₂Cl₂、MeOH 和 CH₂Cl₂ 洗涤 Amberlite IRA67 (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wis., USA) 且然后在真空中干燥后应用。通过 HPLC-MS 表征来源于平行合成反应的所有产物。

下列一般方法 (A-O) 用于制备本发明的化合物。这些一般方法在下面的实施例中涉及。

制备 1

1-(3, 4-二氯苄基) 哌嗪和 1-(4-氯苄基) 哌嗪

步骤 1

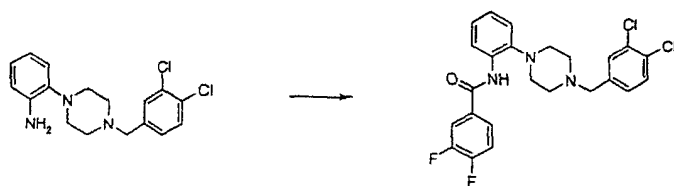
在 30 分钟内将 3,4-二氯苄基溴 (35.20g, 150mmol) 加入到 N-(叔丁氧羰基)哌嗪 (24.84g, 130mmol) 和三乙胺 (20.91ml, 150mmol) 溶于氯仿 (100ml) 所得到的溶液中。1 小时后, 用乙酸乙酯稀释该反应混合物并通过加入 1N 氯化氢水溶液使产物作为盐酸盐沉淀出来。过滤固体产物、用水洗涤且然后重新悬浮于乙酸乙酯中。加入 2 当量的 1N 氢氧化钠水溶液并将游离胺提取入乙酸乙酯。分离有机层、用硫酸镁干燥、过滤并浓缩至得到 1-(叔丁氧羰基)-4-(3,4-二氯苄基)哌嗪 (45g)。

步骤 2

将三氟乙酸 (75ml, 974mmol) 加入到 1-(叔丁氧羰基)-4-(3,4-二氯苄基)哌嗪 (45g, 130mmol) 溶于氯仿 (75ml) 所得到的溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌 1 小时且然后用氢氧化钠溶液使之呈碱性。将产物提取入乙酸乙酯并用碳酸氢钠溶液洗涤有机层、用硫酸镁干燥并在真空中浓缩至得到 1-(3,4-二氯苄基)哌嗪 (35.8g), 为固体。

通过用 4-氯苄基溴取代步骤 1 中的 3,4-二氯苄基溴得到 1-(4-氯苄基)哌嗪

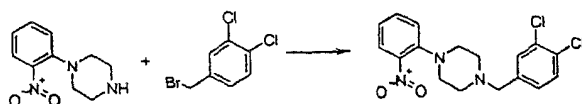
实施例 1: N-{2-[4-(3,4-二氯苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-3,4-二氟-苯甲酰胺的制备



将 2-[4-(3,4-二氯苄基)-哌嗪-1-基]-苯胺 (45mg) 溶于三乙胺的二氯甲烷溶液 (3ml, 0.29M 的三乙胺溶液)。将该溶液加入到含有 3,4-二氟苯甲

酰氯 (65mg) 的试管中。在环境温度下稳定几天后, 使该反应体系直接通过小硅胶垫并用 10% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 然后用 50% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。除去溶剂而得到 49.8mg 的产物: MS m/z 475 (M)⁺。R0114-9313

步骤 A: 1-(3,4-二氯苄基)-4-(2-硝基苯基)-哌嗪的制备



用三乙胺 (3.4ml) 处理 1-(2-硝基-苯基)-哌嗪 (4.53g) (商购自 Emkachem) 和 3,4-二氯苄基溴 (4.6g) 溶于 100ml 二氯甲烷所得到的混合物。将该反应混合物在环境温度下和惰性气体环境中搅拌过夜。在除去溶剂后, 使粗反应混合物直接进行硅胶急骤色谱。用己烷、然后用 20% 乙酸乙酯的己烷溶液且最终用 33% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱而得到产物, 为油状物 (6.4g), 照原样继续进行。

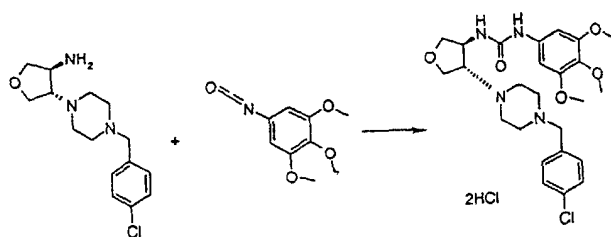
步骤 B: 2-[4-(3,4-二氯苄基)-哌嗪-1-基]-苯胺的制备



用 5% 钯/碳 (55mg) 处理 1-(3,4-二氯苄基)-4-(2-硝基-苯基)-哌嗪 (1.19g) 溶于 50ml 4/1 乙酸乙酯/甲醇所得到的溶液并将该体系置于氢气

环境中。在环境温度下搅拌过夜后,使用硅胶垫过滤该反应体系并用 17% 乙酸乙酯的己烷溶液、然后用 33% 乙酸乙酯的己烷溶液洗涤所述硅胶垫。除去溶剂而得到 0.75g 的产物,为固体。

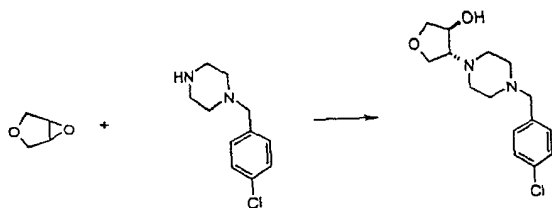
实施例 2: (±)-反式-1-{4-[4-(4-氯苄基)-哌嗪-1-基]-四氢呋喃-3-基}-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)脲二盐酸盐的制备



在一般方法 D 后,在 0℃ 下使 (±)-反式-4-[4-(4-氯苄基)哌嗪-1-基]-四氢呋喃-3-基胺 (120mg, 0.41mmol) 和 5-异氰酰基-1,2,3-三甲氧基苯 (102mg, 0.50mmol) 在 CH_2Cl_2 (2ml) 中偶联 1 小时。通过使用 100% EtOAc 的制备型 TLC 且随后使用 10:0.95:0.05 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH 的制备型 TLC 纯化粗产物而得到游离碱 (160mg, 0.32mmol), 为白色固体。用 1N HCl 的 Et_2O (0.8ml, 0.8mmol) 溶液处理该游离碱溶于 CH_2Cl_2 所得到的溶液并浓缩至得到产物 (180mg, 77%), 为淡黄褐色固体: mp 190.8-204.3℃; MS m/z 505 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

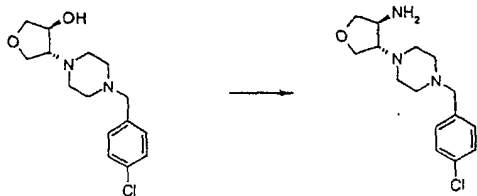
R0331-0138

步骤 A: (±)-反式-4-[4-(4-氯苄基)-哌嗪-1-基]-四氢-呋喃-3-醇的制备



在一般方法 A 后, 在 90℃ 下和 EtOH (3ml) 中用 3,6-二氧杂-二环[3.1.0]己烷 (2.04g, 23.7mmol) (Barili, P. L.; Berti, G.; Mastroilli, E.; 《四面体》(Tetrahedron) 1993, 49, 6263) 使 1-(4-氯苄基)-哌嗪 (500mg, 2.37mmol) 烷基化 2 天。对粗产物进行使用 100% CH₂Cl₂、随后是 40:0.95:0.05-10:0.95:0.05 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 的色谱法而得到产物 (615mg, 87%), 为黄色固体: MS m/z 297 (M+H)⁺。

步骤 B: (±)-反式-4-[4-(4-氯苄基)-哌嗪-1-基]-四氢-呋喃-3-基胺的制备



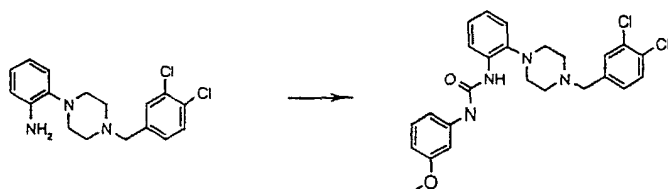
按照一般方法 B, 用 Et₃N (0.56ml, 4.0mmol) 和 MeSOCl₂ (0.31ml, 4.0mmol) 将溶于 CH₂Cl₂ (10ml) 的 (±)-反式-4-[4-(4-氯苄基)哌嗪-1-基]-四氢呋喃-3-醇 (600mg, 2.02mmol) 处理 2 小时并将所得产物在二噁烷 (11.6ml) 和 NH₄OH (4.7ml) 中加热 6 小时。对粗产物进行使用 100% CH₂Cl₂ 且随后是 30:0.95:0.05-10:0.95:0.05 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 的色谱法而得到产物 (330mg, 55%), 为黄色油状物: MS m/z 296 (M+H)⁺。

实施例 3: N-{2-[4-(3,4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-4-甲基-苯磺酰胺的制备



将 2-[4-(3,4-二氯苄基)-哌嗪-1-基]-苯胺 (45mg) 溶于三乙胺的二氯甲烷溶液 (3ml, 0.29M 的三乙胺溶液)。将该溶液加入到含有对-甲苯磺酰氯 (60mg) 的试管中。在环境温度下稳定几天后, 使该反应体系直接通过小硅胶垫并用 10% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 然后用 50% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。除去溶剂而得到 57.5mg 的产物: MS m/z 489 (M)⁺。

实施例 4: 1-{2-[4-(3,4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-3-(3-甲氧基苯基)-脲的制备



将 2-[4-(3,4-二氯苄基)-哌嗪-1-基]-苯胺 (45mg) 溶于三乙胺的二氯甲烷溶液 (3ml, 0.29M 的三乙胺溶液)。将该溶液加入到含有异氰酸 3-甲氧基苯酯 (45mg) 的试管中。在环境温度下稳定几天后, 使该反应体系直接通过小硅胶垫并用 10% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 然后用 50% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。除去溶剂而得到 26.2mg 的产物, 随后通过硅胶色谱法进一步纯化而得到 9.4mg 产物: MS m/z 484 (M)⁺。

实施例 5: N-{2-[4-(3,4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-2-噻吩-2-基-乙酰胺的制备



将 2-[4-(3,4-二氯苄基)-哌嗪-1-基]-苯胺 (45mg) 溶于三乙胺的二氯甲烷溶液 (3ml, 0.29M 的三乙胺溶液)。将该溶液加入到含有 2-噻吩乙酰氯 (50mg) 的试管中。在环境温度下稳定几天后, 使该反应体系直接通过小硅胶垫并用 10% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 然后用 50% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。除去溶剂而得到 48.6mg 的产物: MS m/z 459 (M)⁺。

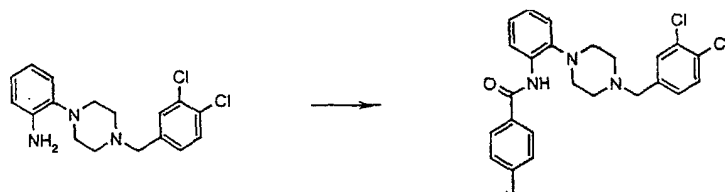
实施例 6: 4-氯-N-{2-[4-(3,4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-苯甲酰胺的制备



将 2-[4-(3,4-二氯苄基)-哌嗪-1-基]-苯胺 (45mg) 溶于三乙胺的二氯甲烷溶液 (3ml, 0.29M 的三乙胺溶液)。将该溶液加入到含有 4-氯苯甲酰氯 (60mg) 的试管中。在环境温度下稳定几天后, 使该反应体系直接通过小硅胶垫并用 10% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 然后用 50% 乙酸乙酯的己烷溶液

洗脱。除去溶剂而得到 49.6mg 的产物，随后通过硅胶色谱法进一步纯化而得到 11.4mg 产物：MS m/z 473 (M)⁺。

实施例 7：N-{2-[4-(3,4-二氯-苄基)-哌嗪-1-基]-苯基}-4-甲基-苯甲酰胺的制备



将 2-[4-(3,4-二氯苄基)-哌嗪-1-基]-苯胺 (45mg) 溶于三乙胺的二氯甲烷溶液 (3ml, 0.29M 的三乙胺溶液)。将该溶液加入到含有 4-甲基苯甲酰氯 (55mg) 的试管中。在环境温度下稳定几天后，使该反应体系直接通过小硅胶垫并用 10% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱，然后用 50% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。除去溶剂而得到 10.7mg 的产物：MS m/z 453 (M)⁺。

实施例 8：制剂实施例

下面是含有通式(I)化合物的有代表性的药物制剂。

片剂

将下列组分紧密混合并压制成单刻痕片。

组分	用量/片, mg
本发明的化合物	400
玉米淀粉	50
交联羧甲基纤维素钠	25
乳糖	120
硬脂酸镁	5

胶囊剂

将下列组分紧密混合并装入硬壳胶囊。

组分	用量/粒胶囊, mg
本发明的化合物	200
喷雾干燥的乳糖	148
硬脂酸镁	2

混悬剂

将下列组分混合成口服给药用混悬剂。

组分	用量
本发明的化合物	1.0g
富马酸	0.5g
氯化钠	2.0g
对羟基苯甲酸甲酯	0.15g
对羟基苯甲酸丙酯	0.05g
粒状糖	25.5g
山梨醇（70%溶液）	12.85g
Veegum K (Vanderbit Co.)	1.0g
调味剂	0.035ml
着色剂	0.5mg
蒸馏水	足量至 100ml

注射剂

将下列组分混合成注射剂。

组分	用量
本发明的化合物	0.2g
乙酸钠缓冲溶液	0.4M 2.0ml
HCl (1N) 或 NaOH (1N)	足量至适宜 pH
水 (蒸馏、无菌)	足量至 20ml

脂质体制剂

将下列组分混合成脂质体制剂。

组分	用量
本发明的化合物	10mg
L- α -磷脂酰胆碱	150mg
叔丁醇	4ml

将样品冷冻干燥并冻干过夜。用 1ml 0.9% 的盐水溶液将样品再溶解。通过声处理减小脂质体。

实施例 9: CCR-3 受体结合试验—体外

通过抑制 ^{125}I eotaxin 与 CCR-3 L1.2 转染子细胞的结合能力确定本发明化合物的 CCR-3 的拮抗活性(参见 Ponath, P. D. 等《实验药物杂志》(J. Exp. Med.) 第 183 卷, 2437-2448 (1996))。

在 Costar 96-孔聚丙烯圆底平板上进行该试验。将测试化合物溶于 DMSO 且然后用结合缓冲液 (50mM HEPES, 1mM CaCl₂ sub.、2.5mM MgCl₂、0.5% 牛血清清蛋白 (BSA)、0.02% 叠氮化钠, pH 7.24) 稀释, 使得最终的 DMSO 浓度为 2%。向各孔中加入 25 μl 测试溶液或仅含 DMSO 的缓冲液 (对照样品), 随后加入 25 μl ^{125}I -eotaxin (100pmol) (NEX314, New England Nuclear, Boston, Mass.) 和溶于 25 μl 的结合缓冲液的 1.5×10^5 个 CCR-3 L1.2 转染

细胞。最终反应体积为 75 μ l。

在室温下将该反应混合物保温 1 小时后，经使该反应混合物通过聚乙烯亚胺处理的 Packard Unifilter GF/C 滤板 (Packard, Chicago, III) 过滤终止该反应。用含有 10mm HEPES 和 0.5M 氯化钠 (pH 7.2) 的冰冷洗涤缓冲液将滤器洗涤 4 次并在 65℃ 下干燥约 10 分钟。加入 25 μ l/孔 Microscint-20[®] 闪烁液 (Packard) 并通过使用 Packard TopCount[®] 测定滤器上保留的放射性。

本发明的化合物在本试验中具有活性。表 1 中所列的某些化合物的有代表性的数值如下所示。

化合物序号	IC ₅₀ (μ M)
1	200
2	36
3	12.75
7	0.1099

实施例 10：对 eotaxin 介导的 CCR-3 L1.2 转染子细胞趋化性的抑制作用—体外试验

可以通过使用对 Ponath, P. D. 等在《临床研究杂志》(J. Clin. Invest.) 97, 604-612 (1996) 中所述方法稍加修改的方法测定对 eotaxin 介导的 CCR-3 L1.2 转染子细胞的趋化性来确定本发明化合物的 CCR-3 的拮抗活性。在 24-孔趋化平板 (Costar Corp., Cambridge, Mass) 中进行本试验。使 CCR-3 L1.2 转染子细胞生长在含有 RPMI 1640、10% Hyclone[®] 胎牛血清、55mM 2-巯基乙醇和 Geneticin 418 (0.8mg/ml) 的培养基中。在本试验进行前 18—24 小时，用终浓度为 5mM/1 $\times$ 10⁶ 个细胞/ml 的正丁酸处理转染的细胞、分离并以 1 $\times$ 10⁷ 个细胞/ml 重新悬浮于含有等份的 RPMI 1640 和培养基 199 (M199) 与 0.5% 牛血清清蛋白的试验培养基中。

将以 1mg/ml 悬浮于磷酸缓冲盐水的人 eotaxin 加入到下部室中至终浓度为 100nm。将具有 3 微米孔大小的 Transwell 培养内眼板 (Coatar Corp.,

Cambridge, Mass) 插入各孔并向上部室内加入终体积为 100 μ l 的 L1.2 细胞 (1×10^6)。将溶于 DMSO 的测试化合物加入到上部室和下部室内, 使得最终的 DMSO 体积为 0.5%。对两组对照品进行本试验。阳性对照在上部室内含有细胞而不含测试化合物且仅 eotaxin 位于下部室内。阴性对照在上部室内含有细胞而不含测试化合物且下室内既不含 eotaxin 也不含测试化合物。在 37 $^{\circ}$ C 下保温该平板。4 小时后, 从室中取出内眼板并通过用移液管将 500 μ l 细胞混悬液从下室内吸入 1.2ml Cluster 管 (Costar) 并用 FACS 将其计数 30 秒而对已经迁移入下部室的细胞进行计数。

实施例 11: 对 eotaxin 介导的人嗜酸性粒细胞趋化性的抑制作用一体外试验

可以使用对 Carr, M. W. 等在《美国国家科学院学报》(Proc. Natl. Acad. Sci. USA) 91: 3652-3656 (1994) 中所述方法稍加修改的方法评价本发明化合物抑制 eotaxin 介导的人嗜酸性粒细胞趋化性的能力。使用 24 孔趋化平板 (Coatar Corp., Cambridge, Mass) 进行实验。使用 PCT 申请公开号 WO 96/22371 中所述的步骤从血液中分离嗜酸性粒细胞。所用的内皮细胞是获自欧洲动物细胞培养物保藏所的内皮细胞系 ECV 304 (Porton Down, Salisbury, U. K.)。在 6.5mm 直径 Biocoat. RTM 上培养内皮细胞。Transwell 组织培养物内眼板 (Costar Corp., Cambridge, Mass) 具有 3.0 μ m 孔大小。ECV 304 细胞培养基由 M199、10%胎牛血清、L-谷氨酰胺和抗生素组成。试验培养基由等份的 RPMI 1640 和 M199 与 0.5%BSA 组成。在试验前 24 小时, 将 ECV 304 细胞平板固定在 24-孔趋化平板的内眼板上并在 37 $^{\circ}$ C 下保温。将用试验培养基稀释的 20nM eotaxin 加入到下部室中。下部室内的最终体积为 600 μ l。将内皮包被的组织培养物内眼板插入各孔。将悬浮于 100 μ l 试验缓冲液的 10^6 个嗜酸性粒细胞加入到上部室内。将溶于 DMSO 的测试化合物加入到上部室和下部室内, 使得各孔中的最终 DMSO 体积为 0.5%。对两组对照品进行本试验。阳性对照在上部室内含有细胞而在下室内含有 eotaxin。阴性对照在上部室内含有细胞而在下室内仅含有试验缓冲液。将该平板在 37 $^{\circ}$ C 下和 5%CO₂/95%空气中保温 1-1.5 小时。

使用流式细胞仪对迁移至下部室内的细胞计数。将来自下部室内的500 μ l 细胞混悬液放入试管并通过获取 30 秒设定时间期限的结果而得到相对细胞计数。

实施例 12: CCR-3 拮抗剂对流入卵清蛋白致敏的 Balb/c 小鼠肺的嗜酸性粒细胞的抑制作用—体内试验

可以在用气溶胶进行抗原攻击后通过测定对进入卵清蛋白(OA)-致敏的 balb/c 小鼠支气管肺泡灌洗液(BAL)中嗜酸性粒细胞累积的抑制作用来确定本发明化合物抑制白细胞浸润入肺的能力。简单的说,在第1天和第14天经腹膜内用 OA(10 μ g 的 0.2ml 氢氧化铝溶液)使重 20-25g 的雄性 balb/c 小鼠致敏。1 周后,将小鼠分成 10 组。经腹膜内、皮下或口服给予测试化合物或仅有载体(对照组)或抗-eotaxin 抗体(阳性对照组)。1 小时后,将小鼠放入有机玻璃室并使它们接触由 PARISTAR.TM. 雾化吸入器(PARI, Richmond, Va)产生的 OA 气溶胶 20 分钟。作为阴性对照组中包括未致敏或攻击的小鼠。24 或 72 小时后,麻醉小鼠(尿烷约 1g/kg 腹膜内),插入气管套管(PE60 导管)并用 0.3ml PBS 将肺灌洗 4 次。将 BAL 液转入塑料管并保持在冰上。用 Coulter Counter.TM. (Coulter, Miami, Fla.) 测定 20 μ l BAL 液等分部分中的总白细胞。通过光学显微镜、使用标准形态学标准对用改性的 Wright's 染料(DiffQuick.TM.)染色的 Cytospin.TM. 制品进行白细胞分类计数。

已经通过解释和实施例更具体地描述了上述本发明,目的在于清楚和理解。本领域技术人员显然可以在待批权利要求范围内实施改变和修改。因此,可以理解的是上述描述用于解释而非限定。本发明的范围由此并非参照上述描述,而应参照下面的待批权利要求和授予的与这类权利要求完全等同的范围来确定。

将引入本申请的所有专利、专利申请和公开出版物的全部内容引入本文作为参考,所引入的程度与每一专利、专利申请或公开出版物单独被提及的程度相同。