(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101175722 B
(45)授权公告日 2010.11.24

(21)申请号 200580026245.0

(22)申请日 2005.08.09

(30)优先权数据
0417801.8 2004.08.10 GB

(85)PCT申请进入国家阶段日
2007.02.02

(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2005/008654 2005.08.09

(87)PCT申请的公布数据
WO2006/015854 EN 2006.02.16

(73)专利权人 诺瓦提斯公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 D·M·莱格兰德

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 黄革生 隋晓平

(51)Int.Cl.
C07D 205/04(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)
C07D 413/12(2006.01)
A61K 31/397(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
A61P 37/00(2006.01)

(56)对比文件
WO 03/077907 A1,2003.09.25, 权利要求1-17.
WO 99/04794 A1,1999.02.04, 权利要求1-20.
WO 03/007939 A1,2003.01.30, 权利要求1-12.

审查员 房云

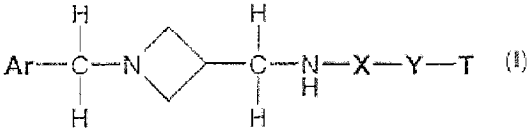
权利要求书 3 页 说明书 13 页

(54)发明名称

作为CCR-3受体拮抗剂的氮杂环丁烷衍生物

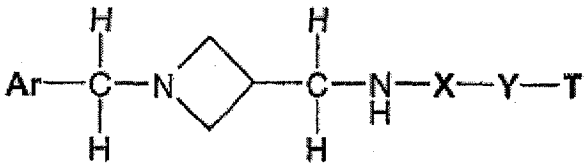
(57)摘要

本发明涉及游离形式或盐形式的式(I)化合物,其中Ar、X、Y和T具有说明书中的定义,这些化合物可以用于治疗由CCR-3介导的疾病,特别是炎性或过敏性疾病,例如炎性或阻塞性气道疾病。本发明也述及包含这些化合物的药物组合物和制备这些化合物的方法。



CN 101175722 B

1. 游离形式或盐形式的式 I 化合物：



I

其中

Ar 为任选被卤素取代的苯基；

X 为键或 $-CO-CH_2-NH-$；

Y 为 $-CO-R^1-$、$-CO-R^2-S-$、$-CO-NH-$ 或 $-SO_2-$；

T 为环状基团，其选自任选被卤素、C_1-C_8- 烷基、C_1-C_8- 烷氧基或氰基取代的苯基，以及具有 5-10 个环原子、其中至少一个环原子为氮、氧或硫原子的杂环基团，所述杂环基团任选被下列基团取代：任选被 R^3 取代的 C_1-C_8- 烷基、C_1-C_8- 烷氧基、苯基或具有至少一个环氮或氧原子的 5 元杂环或 6 元杂环；

R^1 和 R^2 各自为键或 C_1-C_8- 亚烷基；以及

R^3 为苯基或具有至少一个环氮原子的 5 元杂环或 6 元杂环。

2. 权利要求 1 的化合物，其中

Ar 为任选被卤素取代的苯基；

X 为键或 $-CO-CH_2-NH-$；

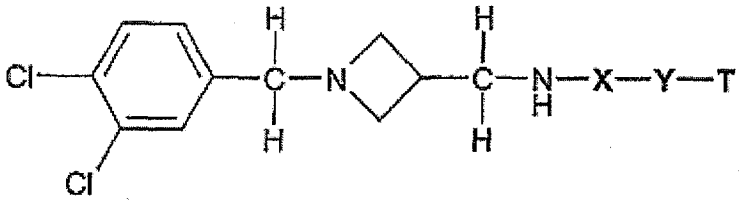
Y 为 $-CO-R^1-$、$-CO-R^2-S-$、$-CO-NH-$ 或 $-SO_2-$；

T 为任选被下列基团取代的苯基：卤素、C_1-C_4- 烷基、C_1-C_4- 烷氧基或氰基，或者 T 为具有 5-10 个环原子、其中至少一个环原子为氮、氧或硫原子的杂环基团，所述杂环基团任选被下列基团取代：任选被 R^3 取代的 C_1-C_4- 烷基、C_1-C_4- 烷氧基、苯基或具有至少一个环氮或氧原子的 5 元杂环或 6 元杂环；

R^1 和 R^2 各自为键或 C_1-C_4- 亚烷基；以及

R^3 为苯基或具有至少一个环氮原子的 5 元杂环或 6 元杂环。

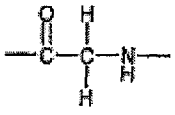
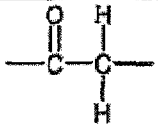
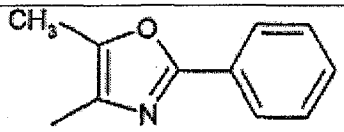
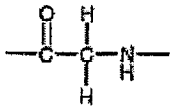
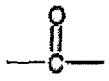
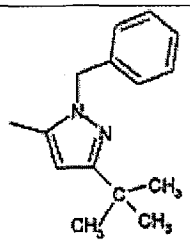
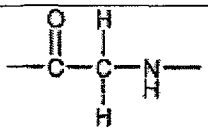
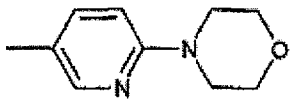
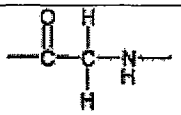
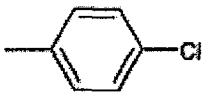
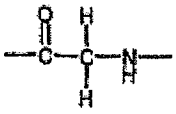
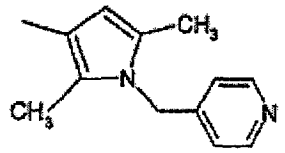
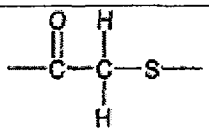
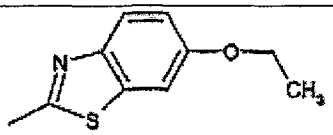
3. 权利要求 1 的式 I 化合物，其也是式 X 化合物：



X

如下表所示：

表 1

实施例	X	Y	T
2			
3			
4			
5			
7			
8	–		

。

4. 权利要求 1-3 中任意一项的化合物与抗炎药、支气管扩张药、抗组胺药或镇咳药联合在制备用于治疗由 CCR-3 介导的疾病的药物中的用途。

5. 药物组合物，该药物组合物包括权利要求 1-3 中任意一项的化合物作为活性成分，任选还包括可药用的稀释剂或载体。

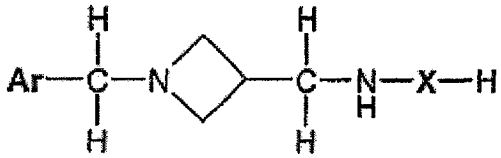
6. 权利要求 1-3 中任意一项的化合物在制备用于治疗由 CCR-3 介导的疾病的药物中的用途。

7. 权利要求 4 或 6 的用途，其中由 CCR-3 介导的疾病是炎性或过敏性疾病。

8. 权利要求 4 或 6 的用途，其中由 CCR-3 介导的疾病是炎性或阻塞性气道疾病。

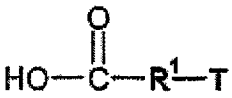
9. 制备权利要求 1 中定义的式 I 化合物的方法，该方法包括：

(i)(A) 为制备其中 Y 为 $-CO-R^1-$ 的式 I 化合物，使式 II 化合物：



II

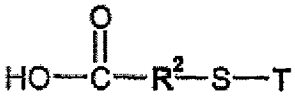
其中 Ar 和 X 如权利要求 1 中定义的，与式 III 化合物：



III

或其酰胺形成衍生物反应，其中 T 和 R^1 如权利要求 1 中定义的；

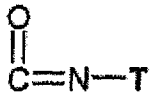
(B) 为制备其中 Y 为 $-CO-R^2-S-$ 的式 I 化合物，使其中 Ar 和 X 如权利要求 1 中定义的式 II 化合物与式 IV 化合物：



IV

或其酰胺形成衍生物反应，其中 R^2 和 T 如权利要求 1 中定义的；或者

(C) 为制备其中 Y 为 -CO-NH- 的式 I 化合物，使其中 Ar 和 X 如权利要求 1 中定义的式 II 化合物与式 V 化合物反应，



V

其中 T 如权利要求 1 中定义的；或者

(D) 为制备其中 Y 为 $-SO_2-$ 的式 I 化合物，使其中 Ar 和 X 如权利要求 1 中定义的式 II 化合物与式 VI 化合物反应，

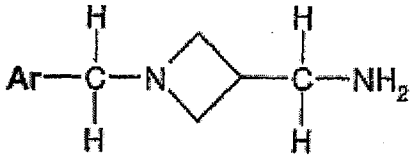


VI

其中 T 如权利要求 1 中定义的且 U 为卤素，以及

(ii) 回收游离形式或盐形式的产物。

10. 游离形式或盐形式的式 XI 化合物：

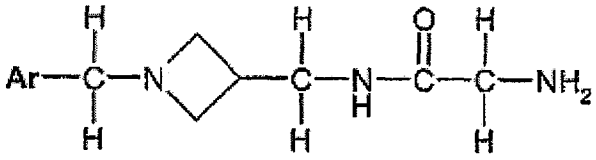


XI

其中

Ar 为任选被卤素取代的苯基。

11. 游离形式或盐形式的式 XII 化合物：



XII

其中

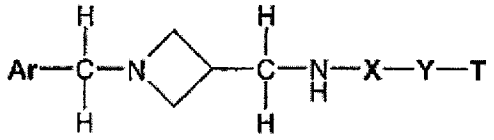
Ar 为任选被卤素取代的苯基。

作为 CCR-3 受体拮抗剂的氮杂环丁烷衍生物

[0001] 本发明涉及有机化合物、它们的制备方法以及它们作为药物的用途。

[0002] 一方面，本发明提供了游离形式或盐形式的式 I 化合物：

[0003]



I

，

[0004] 其中

[0005] Ar 为任选被下列基团取代的苯基：卤素、C_1-C_8- 烷基、C_1-C_8- 烷氧基、氰基、硝基、-SO_2-C_1-C_8- 烷基、-SO_2-NH-C_1-C_8- 烷基和 -SO_2-N-(C_1-C_8- 烷基)$_2$；

[0006] X 为键或 -CO-CH_2-NH-；

[0007] Y 为 -CO-R^1-、-CO-R^2-S-、-CO-NH- 或 -SO_2-；

[0008] T 为环状基团，其选自 C_1-C_8- 环烷基，任选被卤素、C_1-C_8- 烷基、C_1-C_8- 烷氧基或氰基取代的苯基，以及具有 5-10 个环原子、其中至少一个环原子为氮、氧或硫原子的杂环基团，所述杂环基团任选被下列基团取代：卤素、任选被 R^3 取代的 C_1-C_8- 烷基、任选被 R^3 取代的 C_1-C_8- 烷氧基、苯基或具有至少一个环氮、氧或硫原子的 5 元杂环或 6 元杂环；

[0009] R^1 和 R^2 各自为键或 C_1-C_8- 亚烷基；以及

[0010] R^3 为苯基或具有至少一个环氮、氧、或硫原子的 5 元杂环或 6 元杂环。

[0011] 说明书中所使用的术语具有下述定义：

[0012] 此处使用的“C_1-C_8- 烷基”意指具有 1-8 个碳原子的直链或支链烷基。优选的 C_1-C_8- 烷基为 C_1-C_4- 烷基。

[0013] 此处使用的“C_1-C_8- 亚烷基”意指含有 1-8 个碳原子的直链或支链亚烷基。优选的 C_1-C_{10}- 亚烷基为 C_1-C_4- 亚烷基，特别是亚甲基。

[0014] 此处使用的“C_1-C_8- 烷氧基”意指具有 1-8 个碳原子的直链或支链烷氧基。优选的 C_1-C_8- 烷氧基为 C_1-C_4- 烷氧基。

[0015] “C_3-C_8- 环烷基”意指具有 3-8 个环碳原子的环烷基，例如单环基团，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基，任一个均可被一个或多个、通常为一个或两个 C_1-C_4- 烷基取代，或二环基团，例如二环庚基或二环辛基。优选的“C_3-C_8- 环烷基”为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。

[0016] 此处使用的“卤素”意指属于元素周期表中的第 17 族（以前的第 VII 族）的元素，可以为例如氟、氯、溴或碘。优选的卤素为氟、氯或溴。

[0017] 此处使用的“具有 5-10 个环原子、其中至少一个环原子为氮、氧或硫原子的杂环基团”可以为例如吡咯、吡唑、咪唑、三唑、四唑、噻二唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、苯并噻唑、噁二唑、吡啶、噁唑、吡嗪、哒嗪、嘧啶、哌嗪、吗啉代、三嗪或噁嗪。优选的杂环基团包括苯并噻唑、吡咯、噁唑、吡唑和吡啶。

[0018] 此处使用的“具有至少一个环氮、氧或硫原子的 5 元杂环或 6 元杂环”可以为例如吡咯、吡唑、咪唑、三唑、四唑、噻二唑、噁唑、异噁唑、异噻唑、噁二唑、吡啶、噁唑、吡嗪、哒

嗪、嘧啶、哌嗪、吗啉代、三嗪、噁嗪或噻唑。优选的杂环包括吡啶和吗啉代。

[0019] “任选取代”意指涉及的基团可以在一或多个位点被任何一个或任何下文所述基团的组合取代。

[0020] 在说明书和随后的权利要求书全文中，除非文中特别要求，词语“包含”或其变化形式“包括”、“含有”可以理解为指包括所述整体或步骤或一组整体或步骤，但是不排除任何其他整体或步骤或一组整体或步骤。

[0021] 优选的游离形式或盐形式的式 I 化合物包括如下定义的化合物，其中

[0022] Ar 为任选被卤素取代的苯基；

[0023] X 为键或 $-CO-CH_2-NH-$；

[0024] Y 为 $-CO-R^1-$、$-CO-R^2-S-$、$-CO-NH-$ 或 $-SO_2-$；

[0025] T 为任选被下列基团取代的苯基：卤素、C_1-C_8- 烷基、C_1-C_8- 烷氧基或氰基，或 T 为具有 5-10 个环原子、其中至少一个环原子为氮、氧或硫原子的杂环基团，所述杂环基团任选被下列基团取代：任选被 R^3 取代的 C_1-C_8- 烷基、C_1-C_8- 烷氧基、苯基或具有至少一个环氮、氧或硫原子的 5 元杂环或 6 元杂环；

[0026] R^1 和 R^2 各自为键或 C_1-C_8- 亚烷基；以及

[0027] R^3 为苯基或具有至少一个环氮、氧或硫原子的 5 元杂环或 6 元杂环。

[0028] 进一步优选的游离形式或盐形式的式 I 化合物包括如下定义的化合物，其中

[0029] Ar 为任选被卤素取代的苯基；

[0030] X 为键或 $-CO-CH_2-NH-$；

[0031] Y 为 $-CO-R^1-$、$-CO-R^2-S-$、$-CO-NH-$ 或 $-SO_2-$；

[0032] T 为任选被下列基团取代的苯基：卤素、C_1-C_4- 烷基、C_1-C_4- 烷氧基或氰基，或者 T 为具有 5-10 个环原子、其中至少一个环原子为氮、氧或硫原子的杂环基团，所述杂环基团任选被下列基团取代：任选被 R^3 取代的 C_1-C_4- 烷基、C_1-C_4- 烷氧基、苯基或具有至少一个环氮或氧原子的 5 元杂环或 6 元杂环；

[0033] R^1 和 R^2 各自为键或 C_1-C_4- 亚烷基；以及

[0034] R^2 为苯基或具有至少一个环氮原子的 5 元杂环或 6 元杂环。

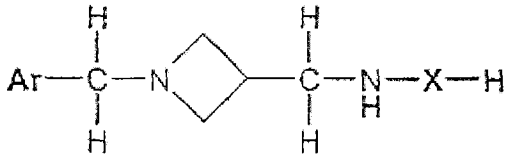
[0035] 许多式 I 代表的化合物能够形成酸加成盐，特别是可药用酸加成盐。式 I 化合物的可药用酸加成盐包括那些无机酸（例如氢卤酸如氢氟酸、氢氯酸、氢溴酸或氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸）的盐；以及有机酸，例如脂族单羧酸（如甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸和丁酸），脂族羟酸（如乳酸、柠檬酸、酒石酸或苹果酸，二羧酸如马来酸或琥珀酸），芳族羧酸（如苯甲酸、对 - 氯苯甲酸、二苯乙酸或三苯乙酸），芳族羟酸（如邻 - 羟基苯甲酸、对 - 羟基苯甲酸、1- 羟基萘 -2- 羧酸或 3- 羟基萘 -2- 羧酸），以及磺酸（如甲磺酸或苯磺酸）的盐。这些盐可以自式 I 化合物通过已知的盐形成方法制备。

[0036] 具有不对称碳原子的那些化合物可以以单个的旋光活性异构体形式或作为其混合物存在，例如作为外消旋或非对映异构体混合物存在。本发明包括单个的旋光活性 R 和 S 异构体及其混合物，例如其外消旋或非对映异构体混合物。特别优选的本发明化合物如在下文实施例中所述的那些化合物。

[0037] 本发明还提供了制备式 I 化合物的方法，该方法包括下列步骤：

[0038] (i)(A) 为制备其中 Y 为 $-CO-R^1-$ 的式 I 化合物，使式 II 化合物：

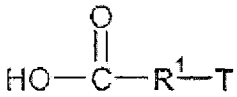
[0039]



II

[0040] 其中 Ar 和 X 如上文定义，与式 III 化合物：

[0041]

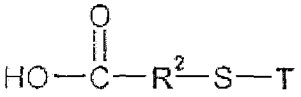


III

[0042] 或其酰胺形成衍生物反应，其中 T 和 R^1 如上文定义；

[0043] (B) 为制备其中 Y 为 $-CO-R^2-S-$ 的式 I 化合物，使其中 Ar 和 X 如上文定义的式 II 化合物与式 IV 化合物：

[0044]

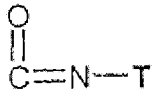


IV

[0045] 或其酰胺形成衍生物反应，其中 R^2 和 T 如上文定义；或者

[0046] (C) 为制备其中 Y 为 -CO-NH- 的式 I 化合物，使其中 Ar 和 X 如上文定义的式 II 化合物与式 V 化合物反应，

[0047]

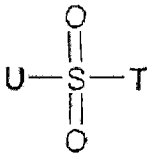


V

[0048] 其中 T 如上文定义；或者

[0049] (D) 为制备其中 Y 为 $-SO_2-$ 的式 I 化合物，使其中 Ar 和 X 如上文定义的式 II 化合物与式 VI 化合物反应，

[0050]



VI

[0051] 其中 T 如上文定义且 U 为卤素，以及

[0052] (ii) 回收游离形式或盐形式的产物。

[0053] 变通方法 (A) 可以使用已知方法进行，使胺与羧酸（或其酰胺形成衍生物如酰卤衍生物）反应，或类似如下文实施例中所述的方法进行反应。该反应可以方便地与羧酸，采用有机溶剂例如二甲基甲酰胺 (DMF)，在一种或多种偶合剂例如 O-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基六氟磷酸脲鎓 (HATU)，以及碱例如三乙胺 (Et_3N) 存在下进行。适合的反应温度为 0℃ -40℃，例如室温。

[0054] 变通方法 (B) 可以使用已知方法进行，使胺与羧酸（或其酰胺形成衍生物如酰卤衍生物）反应，或类似如下文实施例中所述的方法进行反应。该反应可以方便地与羧酸，采用有机溶剂例如二氯甲烷 (DCM)，在一种或多种偶合剂例如 [(苯并三唑 -1- 基氧基)- 二甲基氨基 - 亚甲基]- 二甲基四氟硼酸铵 (TBTU)，以及碱例如三乙胺存在下进行。适合的反应

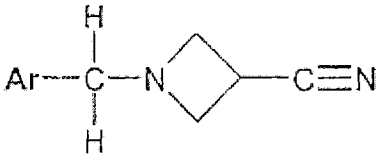
温度为 0℃ -40℃，例如室温。

[0055] 变通方法 (C) 可以使用已知方法进行，使胺与异氰酸酯反应，或类似如下文实施例中所述的方法进行反应。该反应可以方便地采用有机溶剂例如二甲基甲酰胺进行。适合的反应温度为 10℃ -40℃，例如室温。

[0056] 变通方法 (D) 可以使用已知方法进行，使胺与磺酰卤反应，或类似如下文实施例中所述的方法进行反应。该反应可以方便地采用有机溶剂例如二甲基甲酰胺，在碱例如三乙胺存在下进行。适合的反应温度为 10℃ -40℃，例如室温。

[0057] 其中 X 为键的式 II 化合物，可以通过将式 VII 化合物还原制备：

[0058]



VII

[0059] 其中 Ar 如上文定义。该反应可以采用已知的将腈还原为胺的方法进行，或者类似如下文实施例中所述的方法进行。该反应方便地可以采用还原剂例如氢化铝锂 ($LiAlH_4$) 和有机溶剂例如四氢呋喃 (THF) 进行。适合的反应温度为 10℃ -40℃，例如室温。

[0060] 其中 X 为 $-CO-CH_2-NH-$ 的式 II 化合物为新化合物并且可以通过将其中 X 为键的式 II 化合物与适当的酰胺键形成剂、例如 HATU 或 TBTU，以及保护的甘氨酸、例如叔丁基氧基羰基 - 甘氨酸 (BOC 甘氨酸) 反应制备。反应可以采用已知的方法将甘氨酸间隔基插入胺中制备，或者类似如下文实施例中所述的方法进行制备。保护基团可以采用强酸例如三氟乙酸除去。适合的反应温度为 10℃ -40℃，例如室温。

[0061] 式 III 化合物是商购的或者可以采用已知的制备羧酸的方法制备。

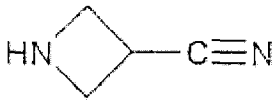
[0062] 式 IV 化合物是商购的或者可以采用已知的制备包含硫烷基的羧酸的方法制备。

[0063] 式 V 化合物是商购的或者可以采用已知的制备异氰酸酯的方法制备。

[0064] 式 VI 化合物可以是商购的或者可以采用已知的制备磺酰氯的方法制备。

[0065] 式 VII 化合物可以通过将式 VIII 化合物：

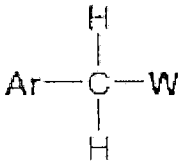
[0066]



VIII

[0067] 与式 IX 化合物反应制备：

[0068]



IX

[0069] 其中 Ar 如上文定义且 W 为卤素，例如溴。反应可以采用已知的方法，将胺与烷基卤反应进行，或类似如下文实施例中所述的方法进行。该反应可以方便地采用有机溶剂例如二氯甲烷，在碱例如三乙胺存在下进行。适当的反应温度为 10℃ -40℃，例如室温。

[0070] 式 VIII 化合物为氮杂环丁烷 -3- 腈，可以如下文实施例 1 所述，使 1- 二苯甲基 - 氮杂环丁烷 -3- 腈与 1- 氯乙基氯甲酸酯反应制备。反应可以采用已知方法，使氮杂环

丁烷与卤代酯反应进行。该反应可以方便地采用有机溶剂例如二氯甲烷进行。

[0071] 式 IX 化合物是商购的或者可以采用已知的制备取代的烷基卤的方法制备。

[0072] 游离形式的式 I 化合物可以通过常规方法转化为盐形式，反之亦然。游离形式或盐形式的化合物可以以含有用于结晶的溶剂的水合物或溶剂化物的形式获得。式 I 化合物可以自反应混合物中回收并且采用常规方法纯化。异构体（例如对映异构体）可以通过常规方法获得，例如通过分级结晶或自相应的不对称取代的、例如旋光活性原料进行不对称合成获得。

[0073] 式 I 化合物及其可药用盐可以用作药物。特别地，它们可以抑制人趋化因子受体 CCR-3。式 I 化合物即本发明药物对于人嗜酸性粒细胞趋化因子 (eotaxin) 与人 CCR-3 结合的影响可以通过下列试验确定：

[0074] 表达人 CCR-3 的重组细胞通过在细胞表面 WGA 与糖蛋白的碳水化合物残基间的特异性相互作用，被麦芽凝集素 (WGA) 聚乙烯基甲苯胺 (PVT)SPA 珠（购自 Amersham）捕获。[^{125}I]- 人嗜酸性粒细胞趋化因子（购自 Amersham）特异性结合 CCR-3 受体，使 [^{125}I]- 人嗜酸性粒细胞趋化因子与 SPA 珠非常接近。[^{125}I]- 人嗜酸性粒细胞趋化因子发射的â粒子可以通过接近激发珠中的荧光团使其产生光。溶液中游离的 [^{125}I]- 人嗜酸性粒细胞趋化因子与闪烁体距离较远而不产生光。因此闪烁计数是衡量被试验化合物抑制嗜酸性粒细胞趋化因子与 CCR-3 结合程度的指标。

[0075] 测定缓冲液的制备：将 5.96g HEPES 和 7.0g 氯化钠溶解于蒸馏水中，加入 1M $CaCl_2$ 水溶液 (1mL) 和 1M $MgCl_2$ 水溶液 (5mL)。用 NaOH 调节 pH 值至 7.6，用蒸馏水调节使溶液的终体积为 1L。然后，将 5g 牛血清白蛋白和 0.1g 叠氮化钠溶于溶液中，配置好的缓冲液放置 4℃贮存。在使用的当天，向每 50mL 缓冲液中加入 COMPLETE™ 蛋白酶抑制剂混合物药片（购自 Boehringer）。

[0076] 匀浆缓冲液的制备：将 Tris- 碱 (2.42g) 溶解于蒸馏水中，用盐酸将溶液 pH 调节至 7.6，将溶液用蒸馏水稀释成终体积为 1L。将配置好的缓冲液放置 4℃贮存。在使用的当天，向每 50mL 缓冲液中加入 COMPLETE™ 蛋白酶抑制剂混合物药片。

[0077] 膜的制备：将稳定表达 CCR3 的融合鼠嗜碱细胞白血病 (RBL-2H3) 细胞应用无酶的细胞分裂缓冲液从组织培养瓶中分离出来，再悬浮于磷酸缓冲盐中，将细胞离心 (800g，5 分钟），离心后的沉淀重新悬浮于冰冻的匀浆缓冲液中，每克细胞应用 1mL 该缓冲液，在冰上孵育 30 分钟。细胞在冰上用玻璃研钵和杵研磨 10 次进行匀浆化。将匀浆进行离心 (800g，5 分钟，4℃），上清液继续离心 (48,000g，30 分钟，4℃），沉淀再次溶解于含有 10％ (v/v) 甘油的匀浆缓冲液中。膜制剂的蛋白含量采用布拉德福方法 (Anal.Biochem.(1976)72：248) 进行估计，将各等份立即冷冻并贮存于 -80℃。

[0078] 本测定方法在每孔终体积为 250μL 的 OPTIPLATETM 微孔板（购自 Canberra Packard) 中完成。在选择的微孔板的孔中加入 50μL 待测化合物的含有 5％ DMSO 的测定缓冲液溶液（浓度从 0.01nM 到 10μM)。将 50μL 含有 5％ DMSO 的测定缓冲液加入到其他选择孔中以确定总结合量。将 50μL100 nM 的人嗜酸性粒细胞趋化因子（购自 R&D Systems) 的含有 5％ DMSO 的测定缓冲液溶液加入到其他选择孔中以确定非特异性结合量。每个孔中均加入 50μL 浓度为 250pM 的溶解于含有 5％ DMSO 的测定缓冲液的 [^{125}I]- 人嗜酸性粒细胞趋化因子（购自 Amersham) 溶液（使其终浓度为每孔 50pM)，50μL 溶于测定缓冲

液的 WGA-PVT SPA 珠（使其终浓度为每孔 1.0mg 珠）和 100μL 浓度为 100μg 蛋白溶解于测定缓冲液（使其终浓度为每孔 10μg 蛋白）的膜制剂。该板在室温下孵育 4 小时，然后用 TOPSEAL-S™（购自 Canberra Packard）按照生产商的说明将其密封。应用 Canberra Packard TopCount 计数其闪烁量，每孔计数 1 分钟。应用常规方法，由浓度抑制曲线确定产生 50％抑制（IC_{50}）时待测化合物的浓度。

[0079] 下文实施例中的化合物在上述试验中具有 1μM 或低于 1μM 的 IC_{50} 值。例如，实施例 5、7 和 8 化合物的 IC_{50} 值分别为 0.297、0.420 和 0.198μM。

[0080] 考虑到本发明活性剂对 CCR-3 结合的抑制作用，本发明的药物可以用于治疗由 CCR-3 介导的疾病，特别是炎性或过敏性疾病。根据本发明的治疗可以是对症治疗或预防性治疗。

[0081] 因此，本发明的药物可应用于治疗炎性或阻塞性气道疾病，例如能够减少组织损伤、支气管高反应性、改变或延缓疾病进程。本发明的药物可应用于治疗炎性或阻塞性气道疾病，包括各种类型或起源的哮喘，包括内源性（非过敏性）哮喘和外源性（过敏性）哮喘、轻度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支气管哮喘、运动诱导性哮喘、职业性哮喘和细菌感染诱导的哮喘。哮喘的治疗也被理解为包括对所有治疗对象的治疗，如小于 4 或 5 岁的患者，这些患者出现喘息症状并被确诊或可能被诊断为“婴儿喘鸣”，这是医学界重点关注的一类病人群，并且现在被确诊为初始或早期哮喘阶段。（为方便起见，该类具体的哮喘病症被称为“婴儿喘鸣综合征”。）

[0082] 对于哮喘的预防功能可以通过减少该病发生频率或如急性哮喘或支气管收缩发作的剧烈程度、改善肺部功能或改善气道高反应性来证明。它可以进一步通过减少对其它症状性治疗的需要来证明，如治疗或有目的地限制或当症状发生时将其中止的治疗，例如采用抗炎药（如皮质甾类）或支气管扩张药。哮喘预防的益处特别是在“早晨发作”(morning dipping) 的对象中更加显而易见。“早晨发作”是一种确诊的哮喘综合征，在很大比例的哮喘患者中普遍存在，其特点是哮喘通常在远离前次症状性哮喘治疗的时间段发作，例如，在早晨约 4-6 点。

[0083] 本发明可以应用的其它的炎性或阻塞性气道疾病或病症包括急性肺损伤 (ALI)、急性 / 成人呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性肺阻塞、气道或肺部疾病 (COPD、COAD 或 COLD)，包括慢性支气管炎或与之相关的呼吸困难、肺气肿以及其他药物特别是吸入药物治疗引起的气道高反应性的恶化。本发明也应用于治疗各种类型或起源的支气管炎，包括急性、花生仁吸入性、卡他性、格鲁布性、慢性或结核性支气管炎。本发明可以应用的另外的炎性或阻塞性气道疾病包括各种类型和起源的尘肺（一种炎性、通常为职业性肺部疾病，通常伴随有气道阻塞，无论是慢性还是急性，并且由重复性吸入粉尘引起），如铝质沉着病、炭末沉着症、石棉沉着症、石末沉着病、睫毛脱落、肺铁末沉着症、硅肺病、烟末沉着病和棉屑沉着病。

[0084] 考虑到其抗炎活性，特别是与抑制嗜酸性粒细胞活化有关的抗炎活性，本发明药物也应用于治疗嗜酸性粒细胞相关疾病，如嗜酸性粒细胞增多，特别是气道的嗜酸性粒细胞相关疾病（如涉及肺部组织的病态嗜酸性粒细胞浸润），包括高嗜酸性粒细胞增多症，因为它们可以影响气道和 / 或肺，并且还包括例如吕弗勒综合征引发或伴随气道的嗜酸性粒细胞相关性疾病、嗜酸性粒细胞肺炎、寄生物（特别是后生动物）的感染（包括热带嗜酸性粒细胞增多）、支气管肺部曲霉病、结节性多动脉炎（包括丘 - 施综合征）、嗜酸性粒细胞肉

芽肿和药物反应影响气道而产生的嗜酸性粒细胞相关疾病。

[0085] 本发明药物也可以用于治疗炎性或过敏性皮肤疾病，例如银屑病、接触性皮炎、遗传性过敏性皮炎、斑秃、渗出性多形性红斑、疱疹样皮炎、硬皮病、白癜风、过敏性脉管炎、荨麻疹、大疱性类天疱疮、红斑狼疮、天疱疮、获得性大疱样表皮松解以及其它炎性或过敏性皮肤疾病。

[0086] 本发明药物也可以用于治疗其它疾病或病症，特别是含有炎性成分的疾病或病症，例如治疗：眼部疾病或病症（如结膜炎、干燥性角结膜炎和春季结膜炎），影响鼻腔的疾病（包括过敏性鼻炎），以及胃肠道炎性疾病（例如炎性肠病，如溃疡性结肠炎及克隆病）。

[0087] 本发明药物在抑制炎症疾病、例如炎性呼吸道疾病中的功效可以在气道炎症或其它炎性疾病的动物模型、例如小鼠或大鼠模型中得到证明，例如以下文献所述：Szarka 等人，J.Immunol.Methods(1997)202：49-57；Renzi 等 人，Am.Rev.Respir.Dis.(1993)148：932-939；Tsuyuki 等 人，J.Clin.Invest.(1995)96：2924-2931 和 Cernadas 等 人 (1999) Am.J.Respir.Cell Mol.Biol.20：1-8。

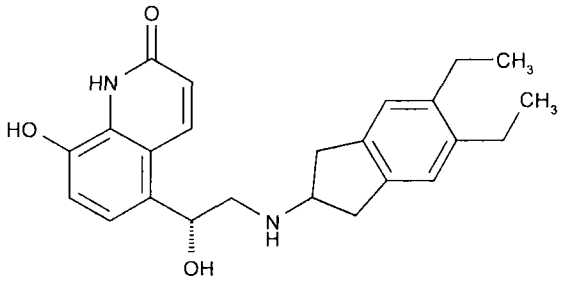
[0088] 本发明药物也可以用作联合治疗剂，与其它药物（例如抗炎药、支气管扩张药、抗组胺药或镇咳药）联合使用，特别是治疗阻塞性或炎性气道疾病，例如在上文中所述的那些疾病，例如，它可以作为此类药物的治疗活性的增效剂或者作为降低此类药物的所需剂量或可能存在的副作用的手段。本发明药物可以在固定的药物组合物中与其它药物混和，或者可以在其它药物施用之前、同时或之后分别施用。

[0089] 此类抗炎药物包括类固醇，特别是糖皮质激素类固醇例如布地奈德、丙酸倍氯米松 (beclamethasone dipropionate)、丙酸氟替卡松、环索奈德或糠酸莫米松，或者在 WO02/88167、WO02/12266、WO02/100879、WO02/00679（特 别 是 实 施 例 3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99 和 101 的 化 合 物）、WO03/35668、WO03/48181、WO03/62259、WO03/64445、WO03/72592、WO04/39827 和 WO04/66920 中 描 述 的 类 固 醇 类；非类固醇类糖皮质激素受体激动剂，如在 DE10261874、WO00/00531、WO02/10143、WO03/82280、WO03/82787、WO03/86294、WO03/104195、WO03/101932、WO04/05229、WO04/18429、WO04/19935 和 WO04/26248 中 描 述 的 那 些；LTB4 拮 抗 剂，例 如 BIIL284、CP-195543、DPC11870、LTB4 乙 醇 胺 (ethanolamide)、LY293111、LY255283、CGS025019C、CP-195543、ONO-4057、SB209247、SC-53228 以 及 那 些 在 US5451700 中 描 述 的 那 些；LTD4 拮抗剂，如孟鲁司特、普仑司特、扎鲁司特、安可来、SR2640、Wy48,252、ICI198615、MK-571、LY-171883、Ro24-5913 和 L-648051；多巴胺受体激动剂，如卡麦角林、溴隐亭、罗匹尼罗和 4- 羟基 -7-[2-[[2-[[3-(2- 苯基乙氧基）丙基］磺酰基］乙基］- 氨基］乙基］-2(3H)- 苯并噻唑酮及其可药用盐（盐酸盐为**Viozan®**-AstraZeneca）；PDE4 抑制剂，如西洛司特（**Ariflo®** GlaxoS mithKline）、罗氟司特 (Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、阿罗茶碱 (Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787(Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801(Celgene)、SelCID(TM)CC-10004(Celgene)、VM554/UM565(Vernalis)、T-440(Tanabe)、KW-4490(Kyowa HakkoKogyo)，以 及 在 WO92/19594、WO93/19749、WO93/19750、WO93/19751、WO98/18796、WO99/16766、WO01/13953、WO03/104204、WO03/104205、WO03/39544、WO04/000814、WO04/000839、WO04/005258、WO04/018450、WO04/018451、WO04/018457、WO04/018465、

WO04/018431、WO04/018449、WO04/018450、WO04/018451、WO04/018457、WO04/018465、WO04/019944、WO04/019945、WO04/045607 和 WO04/037805 公开的那些；A2a 激动剂，如在 EP409595A2、EP1052264、EP1241176、WO94/17090、WO96/02543、WO96/02553、WO98/28319、WO99/24449、WO99/24450、WO99/24451、WO99/38877、WO99/41267、WO99/67263、WO99/67264、WO99/67265、WO99/67266、WO00/23457、WO00/77018、WO00/78774、WO01/23399、WO01/27130、WO01/27131、WO01/60835、WO01/94368、WO02/00676、WO02/22630、WO02/96462 和 WO03/086408、WO04/039762、WO04/039766、WO04/045618、WO04/046083 中描述的那些；和 A2b 拮抗剂，如在 WO02/42298 中描述的那些。

[0090] 此类支气管扩张药物包括抗胆碱能药物或抗毒蕈碱药物，特别是异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托溴铵盐和 CHF4226(Chiesi)，和格隆溴铵，还有那些在 EP424021、US3714357、US5171744、WO01/04118、WO02/00652、WO02/51841、WO02/53564、WO03/00840、WO03/33495、WO03/53966、WO03/87094、WO04/018422 和 WO04/05285 中描述的药物；以及 β-2 肾上腺素能受体激动剂，如沙丁胺醇、异丙喘宁、特布他林、沙美特罗、非诺特罗、丙卡特罗，特别是福莫特罗、卡莫特罗和其可药用盐，WO0075114 的式 I 化合物（游离或盐或溶剂化物形式），该文献并入本文中作参考，优选该文献实施例中的化合物，特别是下式化合物

[0091]



[0092] 及其可药用盐以及 WO04/16601 的式 I 化合物（游离或盐或溶剂化物形式），和 EP1440966、JP05025045、WO93/18007、WO99/64035、US2002/0055651、WO01/42193、WO01/83462、WO02/66422、WO02/70490、WO02/76933、WO03/24439、WO03/42160、WO03/42164、WO03/72539、WO03/91204、WO03/99764、WO04/16578、WO04/22547、WO04/32921、WO04/33412、WO04/37768、WO04/37773、WO04/37807、WO04/39762、WO04/39766、WO04/45618、WO04/46083、WO04/80964、EP1460064、WO04/087142、WO04/089892、EP01477167、US2004/0242622、US2004/0229904、WO04/108675、WO04/108676、WO05/033121、WO05/040103 和 WO05/044787 中的化合物。

[0093] 联合治疗的抗组胺药物包括盐酸西替利嗪、对乙酰氨基酚、富马酸氯马斯汀、异丙嗪、氯雷他定、地氯雷他定、二苯醇胺和盐酸非索非那定、activastine、阿司咪唑、氮斯汀、依巴斯汀、依匹斯汀、咪唑斯汀和特芬那定，以及在 WO03/099807、WO04/026841 和 JP2004107299 中公开的药物。

[0094] 本发明的药物与一种或多种类固醇、β-2 激动剂、PDE4 抑制剂或 LTD4 拮抗剂的组合可以用于治疗例如 COPD 或特别是哮喘。本发明的药物与抗胆碱能药物或抗毒蕈碱药物、PDE4 抑制剂、多巴胺受体激动剂或 LTB4 拮抗剂的组合可以应用于治疗如哮喘或特别是 COPD。

[0095] 本发明的药物与抗炎药物的其他有用的组合是与其他趋化因子受体拮抗剂的组

合，如 CCR-1、CCR-2、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9 和 CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，特别是 CCR-5 拮抗剂，如 Schering-Plough 拮抗剂 SC-351125、SCH-55700 和 SCH-D，Takeda 拮抗剂如氯化 N-[[4-[[[6,7-二氢-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并环庚烯-8-基]羰基]氨基]苯基]-甲基]四氢-N,N-二甲基-2H-吡喃-4-铵 (TAK-770)，CCR5 拮抗剂在 US 6166037（特别是权利要求 18 和 19）、WO00/66558（特别是权利要求 8）、WO00/66559（特别是权利要求 9）、WO04/018425 和 WO04/026873 中描述。

[0096] 根据上述，本发明也提供了用于治疗 CCR-3 介导的疾病的方法，例如炎性或过敏性疾病，特别是炎性或阻塞性气道疾病，该方法包括给需要的患者、特别是人类患者施用有效量的前面所描述的游离形式或可药用盐形式的式 I 化合物。另一方面，本发明提供如前面所定义的游离或可药用盐形式的式 I 化合物在生产治疗 CCR-3 介导的疾病的药物中的用途，所述疾病为例如炎性或过敏性疾病，特别是炎性或阻塞性气道疾病。

[0097] 本发明的药物可以通过适当的途径施用，如口服施用，例如以片剂或胶囊剂的形式；非肠道施用，如静脉注射；吸入施用，例如治疗炎性或阻塞性气道疾病；鼻内施用，如治疗过敏性鼻炎；局部皮肤施用，如治疗遗传性过敏皮炎；或直肠施用，如治疗炎性肠病。

[0098] 另一方面，本发明也提供药物组合物，该药物组合物包括游离形式或可药用盐形式的式 I 化合物作为活性成分和任选的可药用的稀释剂或载体。该组合物还可以包括联合治疗药物，如前面所描述的一种抗炎或支气管扩张药物。该组合物可以应用常规的稀释剂或赋形剂和已知的制药技术制备。因此，口服剂型可以包括片剂和胶囊剂。局部施用的制剂可以为乳膏剂、软膏剂、凝胶剂或经皮给药系统、如贴剂的形式。吸入施用的组合物可以包括气雾剂或其它雾化或干粉制剂。

[0099] 当组合物包含气雾剂制剂时，优选其中包含例如氢 - 氟 - 烷 (HFA) 抛射剂，如 HFA134a 或 HFA227 或二者的混合物，并且还可以包含一种或多种本领域已知的助溶剂，如乙醇（至多 20％（重量）），和 / 或一种或多种表面活性剂，如油酸或脱水山梨糖醇三油酸酯，和 / 或一种或多种填充剂，如乳糖。当组合物包含干粉制剂时，优选该组合物包含颗粒直径至多 10 微米的式 I 化合物，任选含有用于所需的颗粒分布的稀释剂或载体，例如乳糖，以及防止产物由于潮湿而引起性能变差的化合物，如硬脂酸镁。当组合物包含雾化制剂时，优选其中包含如式 I 化合物或者溶解或者悬浮在溶媒中，所述溶媒含有水、如乙醇或丙二醇的助溶剂以及可以为表面活性剂的稳定剂。

[0100] 本发明包括 (A) 吸入形式的本发明的药物，如气雾剂或其它雾化组合物，或者吸入粒子如微粉化形式的本发明的药物；(B) 包含吸入形式的本发明的药物的吸入药物；(C) 包括吸入形式的本发明的药物及吸入装置的药用产品；和 (D) 包含吸入形式的本发明的药物的吸入装置。

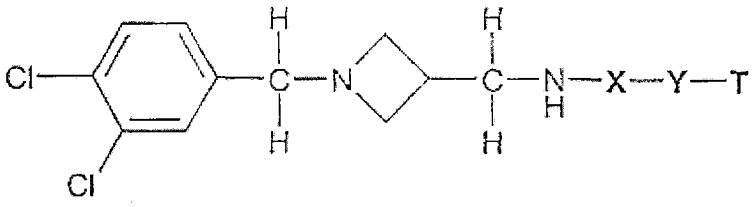
[0101] 当然，在实施本发明时采用的本发明的药物的剂量应当根据例如所治疗的疾病、预期达到的效果以及施用途径的不同而不同。通常而言，吸入施用的适宜的日剂量为 0.01-30mg/kg，而口服施用的适宜的日剂量为 0.01-100mg/kg。

[0102] 下列实施例用于说明本发明：

实施例

[0103] 式 I 化合物，也是式 X 化合物。

[0104]

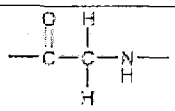
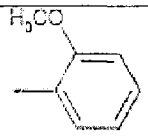
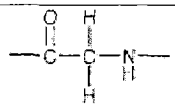
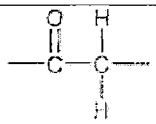
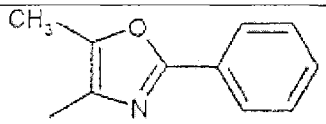
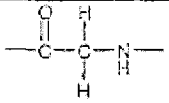
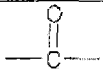
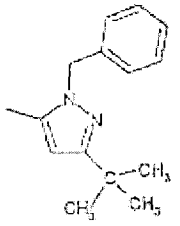
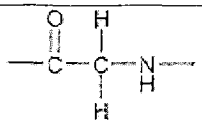
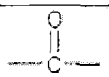
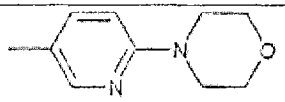
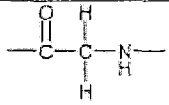
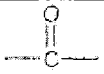
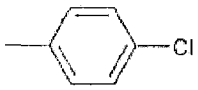
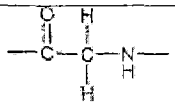
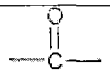
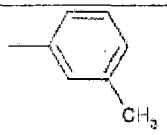
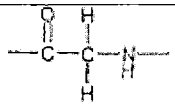
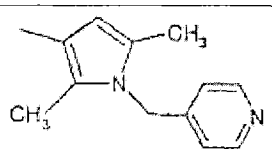
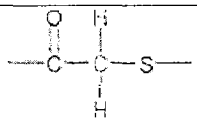
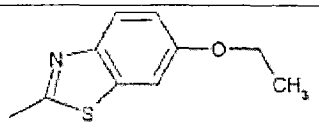
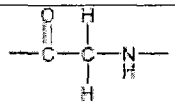
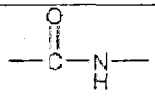
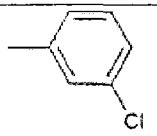
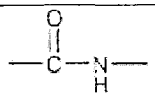
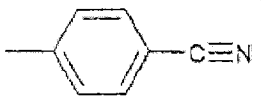


X

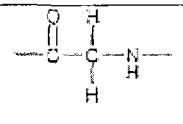
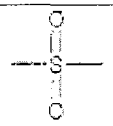
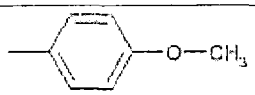
[0105] 如下表所示，它们的制备方法将在下文中描述。下表中也给出了特征质谱数据（$[MH]^+$），如果实施例为盐，其为形成盐的酸的特征。

[0106] 表 1

[0107]

实施例	X	Y	Ar^2	M/S
1				–
2				502.07
3				543.22
4				493.06
5				–
6				–
7				515.13
8	–			495.8
9				–
10	–			–

[0108]

11				-

[0109] 原料的制备

[0110] 1-(3,4- 二氯 - 苄基)- 氮杂环丁烷 -3- 腈 :

[0111] 将 1- 二苯甲基 - 氮杂环丁烷 -3- 腈 (0.25g,1.0mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液用 1- 氯乙基氯甲酸酯 (0.12mL,1.1mmol) 处理。反应混合物于室温搅拌 3 小时,蒸发溶剂并将残留物溶于甲醇并回流 1 小时。将反应混合物冷却至室温并进一步搅拌 18 小时。蒸发溶剂得到粗品氮杂环丁烷 -3- 腈盐酸盐。将粗品氮杂环丁烷 -3- 腈溶于二氯甲烷 (3mL) 并用三乙胺 (0.25mL,2.0mmol) 和 3,4- 二氯苄基溴化物 (0.24g,1.0mmol) 处理。反应混合物于环境温度下搅拌 2 小时,然后用水洗涤,有机层经硫酸镁干燥并蒸发。经快速硅胶色谱纯化粗品产物,采用己烷 : 乙酸乙酯 2 : 1 作为洗脱液,得到 1-(3,4- 二氯 - 苄基)- 氮杂环丁烷 -3- 腈。[MH]+240.97

[0112] C-[1-(3,4- 二氯 - 苄基)- 氮杂环丁烷 -3- 基]- 甲基胺 :

[0113] 将 1-(3,4- 二氯 - 苄基)- 氮杂环丁烷 -3- 腈 (0.083g,0.347mmol) 的干燥 THF(2mL) 溶液冷却至 0℃,用 1.0M 氢化铝锂的 THF(0.347mL) 的溶液处理。反应混合物温至环境温度并搅拌 1 小时。然后将反应混合物用饱和的硫酸钠溶液淬灭并过滤。蒸发滤液得到标题化合物。[MH]244.97。

[0114] ({[1-(3,4- 二氯 - 苄基)- 氮杂环丁烷 -3- 基甲基]- 氨基甲酰基 }- 甲基)- 氨基甲酸叔丁酯

[0115] 将叔丁氧基羰基氨基 - 乙酸 (1.88g,10.7mmol) 的二氯甲烷 (15mL) 溶液用三乙胺 (1.5mL,10.7mmol) 和 [二甲基氨基 -[1,2,3]- 三唑并 [4,5-b] 吡啶 -3- 基氧基)- 亚甲基]- 二甲基 - 六氟磷酸铵 (4.06g,10.7mmol) 处理并搅拌 5 分钟。向反应混合物中加入 C-[1-(3,4- 二氯 - 苄基)- 氮杂环丁烷 -3- 基]- 甲基胺 (2.64g,10.7mmol) 的二氯甲烷 (15mL) 溶液,进一步搅拌 3 小时。反应混合物在二氯甲烷和饱和的碳酸氢钠溶液之间分配,有机相用盐水洗涤,经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经快速硅胶色谱纯化,采用 7% 甲醇的二氯甲烷作为洗脱液,得到标题化合物。

[0116] 2- 氨基 -N-[1-(3,4- 二氯 - 苄基)- 氮杂环丁烷 -3- 基甲基]- 乙酰胺 :

[0117] 将 ({[1-(3,4- 二氯 - 苄基)- 氮杂环丁烷 -3- 基甲基]- 氨基甲酰基 }- 甲基)- 氨基甲酸叔丁酯 (0.082g,0.203mmol) 于 2 : 1 二氯甲烷 : 三氟乙酸 (1.5mL) 的混合物中的溶液在环境温度下搅拌 3.5 小时,然后蒸干得到标题产物的三氟乙酸盐。将该产物溶于甲醇并与 Amberlyst A21™ 离子交换树脂搅拌 6 小时。过滤除去树脂,得到标题产物。

[0118] 实施例 1

[0119] N-({[1-(3,4- 二氯 - 苄基)- 氮杂环丁烷 -3- 基甲基]- 氨基甲酰基 }- 甲基)-2- 甲氧基 - 苯甲酰胺

[0120] 将 2- 甲氧基苯甲酸的二甲基甲酰胺溶液用三乙胺 (2M 当量) 和 [二甲基氨基 -([1,2,3] 三唑并 [4,5-b] 吡啶 -3- 基氧基)- 亚甲基]- 二甲基 - 六氟磷酸铵 (1M 当量) 处理。向反应混合物中加入 2- 氨基 -N-[1-(3,4- 二氯 - 苄基)- 氮杂环丁烷 -3- 基甲

基]-乙酰胺(1M当量)的二甲基甲酰胺溶液并搅拌1.5小时。将反应混合物用氯仿/甲醇50 : 50稀释,并上于SCX-31g柱。将该柱用氯仿/甲醇50 : 50洗涤,并且化合物用10%氨的甲醇溶液洗脱。蒸发溶剂得到标题化合物。

[0121] 实施例2-7的化合物采用类似于实施例1所述方法制备。

[0122] 实施例8

[0123] N-[1-(3,4-二氯-苄基)-氮杂环丁烷-3-基-甲基]-2-(6-乙氧基-苯并噻唑-2-基硫烷基)-乙酰胺

[0124] 将(6-乙氧基-苯并噻唑-2-基硫烷基)-乙酸(0.087g,0.326mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液用三乙胺(0.041mL,0.326mmol)和[(苯并三唑-1-基氧基)-二甲基氨基-亚甲基]-二甲基-四氟硼酸铵(0.104g,0.326mmol)处理,并于环境温度下搅拌3分钟。向反应混合物中加入C-[1-(3,4-二氯-苄基)-氮杂环丁烷-3-基]-甲基胺(0.08g,3.26mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液,进一步搅拌3小时。反应混合物在乙酸乙酯和碳酸氢钠溶液之间分配。有机相经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经快速硅胶色谱纯化,采用95 : 5二氯甲烷:甲醇作为洗脱液,得到N-[1-(3,4-二氯-苄基)-氮杂环丁烷-3-基甲基]-2-(6-乙氧基-苯并噻唑-2-基硫烷基)-乙酰胺。[MH]+495.8。

[0125] 实施例9

[0126] 2-[3-(3-氯-苯基)-脲基]-N-1[-1(3,4-二氯-苄基)-氮杂环丁烷-3-基甲基]-乙酰胺]

[0127] 将2-氨基-N-[1-(3,4-二氯-苄基)-氮杂环丁烷-3-基甲基]-乙酰胺(1M当量)的二甲基甲酰胺溶液用异氰酸酯(1.5M当量)的二甲基甲酰胺溶液处理,并于室温放置过夜。反应混合物用氯仿/甲醇50 : 50稀释并上于SCX-3 1g柱。该柱用氯仿:甲醇50 : 50洗涤,并且化合物用10%氨的甲醇溶液洗脱。蒸发溶剂得到标题化合物。

[0128] 实施例10化合物采用类似于实施例9所述方法制备。

[0129] 实施例11

[0130] N-[1-(3,4-二氯-苄基)-氮杂环丁烷-3-基甲基]-2-(4-甲氧基-苯磺酰基氨基)-乙酰胺

[0131] 将2-氨基-N-[1-(3,4-二氯-苄基)-氮杂环丁烷-3-基甲基]-乙酰胺(1M当量)的二甲基甲酰胺溶液用三乙胺(3M当量)溶液处理,随后用磺酰氯(1.5M当量)的二甲基甲酰胺溶液处理,并于环境温度下放置过夜。反应混合物用氯仿/甲醇50 : 50稀释,并且上于SCX-3 1g柱。该柱用氯仿:甲醇50 : 50洗涤,并且化合物用10%氨的甲醇溶液洗脱。蒸发溶剂得到标题化合物。