

[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 01800772.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61K 31/536 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 3 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1245978C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 239/96 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

[22] 申请日 2001.2.22 [21] 申请号 01800772.4

[30] 优先权

[32] 2000. 2. 22 [33] JP [31] 50487/00

[86] 国际申请 PCT/JP2001/001322 2001.2.22

[87] 国际公布 WO2001/062293 日 2001.8.30

[85] 进入国家阶段日期 2001.11.30

[71] 专利权人 第一阿斯比奥制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 深见治一 渡边直熙

审查员 郭 婷

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 程金山

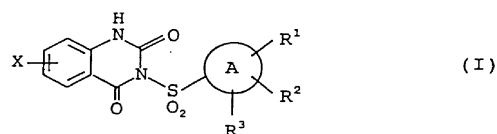
权利要求书 3 页 说明书 31 页

[54] 发明名称

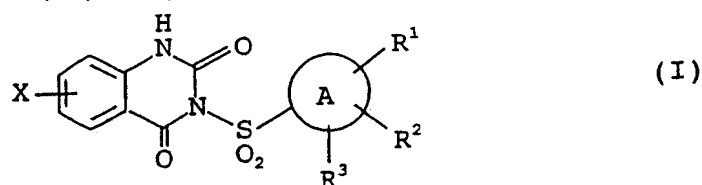
含有胃促胰酶抑制剂作为活性成分的预防和
治疗各种与嗜酸性粒细胞增多有关的疾病的
药物

[57] 摘要

一种抑制嗜酸性粒细胞增多有关的疾病的发展
且预防多种并发症的发展的预防性或治疗性药物，
且其由于其无副作用而是如此的安全从而可提高患
者的每日生活质量。具体地，含有胃促胰酶抑制
剂作为活性成分的嗜酸性粒细胞增多相关的疾病的
预防性或治疗性药物，其中的胃促胰酶抑制剂是式
(I) 的喹唑啉衍生物或其药用盐。



1、式(I)的噻唑啉衍生物或其可药用盐用于制备预防或治疗与嗜酸性粒细胞增多有关的疾病的药物的用途:



其中, A 环表示芳基;

R^1 表示羟基、氨基、可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级烷基氨基、可被羧酸基取代的 $C_7 - C_{10}$ 低级芳烷基氨基、可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级脂肪酸酰化的氨基、可被羧酸基取代的芳环羧酸酰化的氨基、可被羧酸基取代的杂芳环羧酸酰化的氨基、可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级链烷磺酸磺酰化的氨基、可被羧酸基取代的芳环磺酸磺酰化的氨基、可被羧酸基取代的杂芳环磺酸磺酰化的氨基、可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级烷基或者可被羧酸基取代的 $C_2 - C_4$ 链烯基;

R^2 和 R^3 可以相同或不同, 并且表示氢原子、未取代的或取代的 $C_1 - C_4$ 低级烷基、卤原子、羟基、 $C_1 - C_4$ 低级烷氧基、氨基、未取代的或取代的 $C_1 - C_4$ 低级烷基氨基、未取代的或取代的 $C_7 - C_{10}$ 芳烷基氨基、可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级脂肪酸酰化的氨基、可被羧酸基取代的芳环羧酸酰化的氨基、可被羧酸基取代的杂芳环羧酸酰化的氨基、可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级链烷磺酸磺酰化的氨基、可被羧酸基取代的芳环磺酸磺酰化的氨基、可被羧酸基取代的杂芳环磺酸磺酰化的氨基, 或者羧酸基, 或者

当 A 环是苯环时, R^1 和 R^2 可与该取代的苯环一起形成可被羧基取代的稠合杂环, 其中环中的碳原子可形成羰基并且 R^3 定义如上; 并且

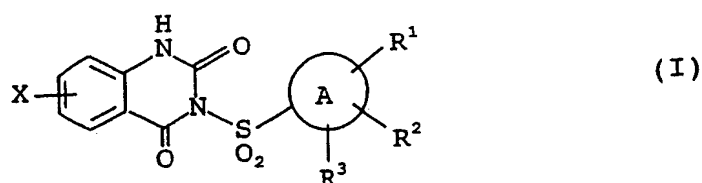
X 表示氢原子、 $C_1 - C_4$ 低级烷基、 $C_1 - C_4$ 低级烷氧基、卤原子、羟基、氨基或硝基。

2、权利要求 1 的用途, 其中所述与嗜酸性粒细胞增多有关的疾病是变应

性疾病。

3、权利要求 2 的用途，其中所述变应性疾病是至少一种选自下列的疾病：支气管哮喘、变应性鼻炎、变应性结膜炎、荨麻疹和湿疹。

4、式 (I) 的喹唑啉衍生物或其可药用盐用于制备抑制嗜酸性粒细胞增多的药物的用途：



其中，A 环表示芳基；

R^1 表示羟基、氨基、可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级烷基氨基、可被羧酸基取代的 $C_7 - C_{10}$ 低级芳烷基氨基、可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级脂肪酸酰化的氨基、可被羧酸基取代的芳环羧酸酰化的氨基、可被羧酸基取代的杂芳环羧酸酰化的氨基、可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级链烷磺酸磺酰化的氨基、可被羧酸基取代的芳环磺酸磺酰化的氨基、可被羧酸基取代的杂芳环磺酸磺酰化的氨基、可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级烷基或者可被羧酸基取代的 $C_2 - C_4$ 链烯基；

R^2 和 R^3 可以相同或不同，并且表示氢原子、未取代的或取代的 $C_1 - C_4$ 低级烷基、卤原子、羟基、 $C_1 - C_4$ 低级烷氧基、氨基、未取代的或取代的 $C_1 - C_4$ 低级烷基氨基、未取代的或取代的 $C_7 - C_{10}$ 芳烷基氨基、可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级脂肪酸酰化的氨基、可被羧酸基取代的芳环羧酸酰化的氨基、可被羧酸基取代的杂芳环羧酸酰化的氨基、可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级链烷磺酸磺酰化的氨基、可被羧酸基取代的芳环磺酸磺酰化的氨基、可被羧酸基取代的杂芳环磺酸磺酰化的氨基，或者羧酸基，或者

当 A 环是苯环时， R^1 和 R^2 可与该取代的苯环一起形成可被羧基取代

的稠合杂环，其中环中的碳原子可形成羰基并且 R^3 定义如上；并且

X 表示氢原子、 $C_1 - C_4$ 低级烷基、 $C_1 - C_4$ 低级烷氧基、卤原子、羟基、氨基或硝基。

含有胃促胰酶抑制剂作为活性成分的
预防和治疗各种与嗜酸性粒细胞增多有关的疾病的药物

技术领域

本发明涉及一种预防或治疗伴有嗜酸性粒细胞增多的疾病的药物，一种预防或治疗变应性疾病的药物组合物，和一种抑制嗜酸性粒细胞增多的药物。

背景技术

嗜酸性粒细胞是包含 1-3% 外周血液白细胞的粒细胞，据认为，它与变应性皮炎或支气管哮喘以及其它变应性疾病或者寄生虫感染和其它病症有关（欧洲呼吸杂志增刊（Eur. Respir. J. Suppl.）22, 109s, 1996）。其中嗜酸性粒细胞在外周血液中的比率增至 6% 或者更高的疾病被称为“嗜酸性粒细胞增多症”。除上述疾病外，该病症还可见于各种皮肤疾病（如，疱疹、荨麻疹牛皮癣湿疹），血液组织学疾病（如，髓细胞性白血病、恶性贫血）、感染性疾病（如，霍乱、疟疾）和骨骼疾病（如，骨肉瘤、佝偻病、脊髓炎）等。

嗜酸性粒细胞具有含称为 MBP 的碱性细胞毒性蛋白（主要碱性蛋白）、ECP（嗜酸性粒细胞阳性蛋白）、EDN（嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素）等的颗粒（药理学综述（Pharmacol. Rev.）51, 213, 1999）。据认为，当变态反应或者炎性反应发生时，嗜酸性粒细胞迁移并浸润到这些炎性区域，然后引起脱粒并释放这些细胞毒性蛋白，从而加剧了这些反应（药理学趋势（Trends Pharmacol. Sci.）16, 418, 1995）。与嗜酸性粒细胞的增殖和分化有关的主要细胞因子是 IL-5（白介素-5）、IL-3（白介素-3）、GM-CSF 等。此外，RANTES 或 eotaxins 和其它趋化因子在发炎部位的嗜酸性粒细胞的积累中起着重要作用（国际变应免疫学通讯（Int. Arch. Allerg. Immunol.）113, 196, 1997, J. Leukoc. Biol. 59, 1, 1996）。

据报道，许多物质，例如甾类化合物（英格兰药理学杂志（Br. J.

Pharmacol.) 101, 821, 1990)、磷酸二酯酶抑制剂(药理实验治疗杂志(J. Pharmacol. Exp. Ther.) 278, 1356, 1996)、环孢菌素(Pharmacol. Rev. 51, 213, 1999)和免疫抑制剂(Br. J. Pharmacol. 120, 130, 1997)具有抑制嗜酸性粒细胞的作用,但它们的效果、特异性、副作用等方面不令人十分满意。此外,数种抗变应性药物已知具有抑制嗜酸性粒细胞的作用(Pharmacol. Rev. 51, 213, 1999),但它们的主要作用机制是针对组胺受体的拮抗剂作用。还不清楚对嗜酸性粒细胞作用到何种程度与这些药物的临床作用有关。即,嗜酸性粒细胞的增殖或功能与包括嗜酸性粒细胞增多症、变应性疾病和炎症在内的疾病的关系尚不清楚。

另一方面,胃促胰酶是一种贮藏在肥大细胞颗粒中的丝氨酸蛋白酶,并广泛地存在于组织,如皮肤、心脏、血管壁、小肠等中(免疫学和生物学中的肥大细胞蛋白酶(Mast cell protease in Immunology and Biology; Caughey, G.H., Ed; Marcel Dekker, Inc.; New York, 1995)。最近报道对小鼠和豚鼠施以人胃促胰酶引发包括嗜酸性粒细胞在内的白细胞浸润(Br. J. Pharmacol. 125, 1491, 1998)。此外,还报道人胃促胰酶作用于 IL-1 β (白介素 1 β)并将其转化为活化型 IL-1 β (实验医学杂志(J. Exp. Med.) 174, 821, 1991),已知活化型 IL-1 β 通过增强细胞粘附分子的表达而诱发嗜酸性粒细胞浸润(美国呼吸细胞分子生物学杂志(Am. J. Respir. Cell. Mo. Biol.) 13, 555, 1995,皮肤病研究杂志(J. Invest. Dermatol.) 100, 417, 1993)。此外,人胃促胰酶裂解膜结合的干细胞因子(SCF)而形成可溶性 SCF(美国国家科学院院刊(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.) 94, 9017, 1997)等。最近,还报道 SCF与嗜酸性粒细胞的累积有关(免疫学杂志(J. Immunol.) 156, 3945, 1996)。这些发现表明胃促胰酶与嗜酸性粒细胞的作用有关。目前,正在对能体内抑制胃促胰酶活性的物质进行研究,旨在搞清胃促胰酶在体内的作用以及胃促胰酶作为药物的可能性。

已报道的胃促胰酶抑制剂有,例如教科书中给出的低分子量胃促胰酶抑制剂(蛋白酶抑制剂(Protease Inhibitors); Barrett 等编著;

Elssevier Science B.V.; Amsterdam, 1996); 报道为肽类抑制剂的 α -酮酸衍生物(WO 93-25574, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, 6738); α, α -二氟- β -酮酸衍生物(日本未审专利申请(公开)9-124691); 三肽抑制剂(WO 93-03625); 磷酸衍生物(Oleksyszyn 等, Biochemistry 30, 485, 1991); 肽类抑制剂, 如三氟甲基酮衍生物(WO 96-33974, 日本未审专利申请(公开)10-53579)和乙酰胺衍生物(日本未审专利申请(公开)10-7661, 日本未审专利申请(公开)10-53579, 日本未审专利申请(公开)11-246437, WO 99-41277, WO98-18794, WO96-39373); 非肽类抑制剂, 如三嗪衍生物(日本未审专利申请(公开)8-208654 和日本未审专利申请(公开)10-245384); 苯酚酯衍生物(日本未审专利申请(公开)10-87567); 头孢烯衍生物(日本未审专利申请(公开)10-87493); 异噻唑衍生物(日本未审专利申请(公开)11-1479); 咪唑烷衍生物(WO96-04248); 乙内酰脲衍生物(日本未审专利申请(公开)9-31061); 喹唑啉衍生物(WO97-11941)等, 但仍没有确立用抑制胃促胰酶活性为治疗策略的令人满意的药物或治疗方法。

发明公开

本发明的目的是提供一种预防或治疗伴随嗜酸性粒细胞增多的疾病的安全性药物, 该药物抑制该病症的发展, 阻止并发症的发展并改善患者的生活质量。

本发明者通过深入研究达到了上述目的, 结果发现胃促胰酶抑制剂特异性地减少外周血中嗜酸性粒细胞的数量, 阐明了胃促胰酶活性与嗜酸性粒细胞数量增加之间的关系, 由此完成了本发明。

本发明提供一种预防或治疗与嗜酸性粒细胞增多有关的疾病的药物, 它含有胃促胰酶抑制剂作为有效成分。

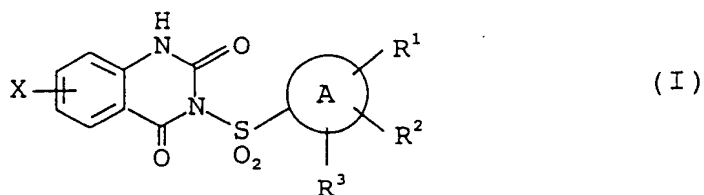
本发明提供一种预防或治疗变应性疾病的药物组合物, 它含有抑制嗜酸性粒细胞增多量的胃促胰酶抑制剂和可药用赋形剂。

本发明还提供一种抑制嗜酸性粒细胞增多的药物, 它含有胃促胰酶抑制剂作为有效成分。

实施本发明的最佳方式

在本说明书中，与嗜酸性粒细胞增多有关的疾病包括由于嗜酸性粒细胞增多引起起病的疾病，其症状因嗜酸性粒细胞增多而加剧的疾病，和由于嗜酸性粒细胞增多导致延迟治愈的疾病。这些疾病包括，例如变应性疾病，如支气管哮喘、变应性鼻炎、变应性结膜炎、荨麻疹和湿疹。

通过本领域普通专业人员可使用的方法，选择抑制胃促胰酶活性的物质作为可用于本发明的胃促胰酶抑制剂。作为选择方法，可使用例如后面描述的实施例 1 的方法。以此方式获得的化合物包括以前已经报道作为胃促胰酶抑制剂的已知化合物，例如低分子量胃促胰酶抑制剂，如教科书中给出的(Protease Inhibitors; Barrett 等编; Elsevier Science B. V.; Amsterdam, 1996); 报道为肽类抑制剂的 α -酮酸衍生物(WO 93-25574, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, 6738); α, α -二氟- β -酮酸衍生物(日本未审专利申请(公开)9-124691); 三肽抑制剂(WO 93-03625); 磷酸衍生物(Oleksyszyn 等, 生物化学(Biochemistry) 30, 485, 1991); 肽样抑制剂，如三氟甲基酮衍生物(WO 96-33974, 日本未审专利申请(公开)10-53579)和乙酰胺衍生物(日本未审专利申请(公开)10-7661, 日本未审专利申请(公开)10-53579, 日本未审专利申请(公开)11-246437, WO 99-41277, WO98-18794, WO96-39373); 非肽类抑制剂，如三嗪衍生物(日本未审专利申请(公开)8-208654 和日本未审专利申请(公开)10-245384); 苯酚酯衍生物(日本未审专利申请(公开)10-87567); 头孢烯衍生物(日本未审专利申请(公开)10-87493); 异噁唑衍生物(日本未审专利申请(公开)11-1479); 咪唑烷衍生物(WO96-04248); 乙内酰脲衍生物(日本未审专利申请(公开)9-31061); 喹唑啉衍生物(WO97-11941)等，但是作为优选胃促胰酶抑制剂的代表性实例，可提及下式 I 化合物及其可药用盐。



其中, A 环表示芳基;

R^1 表示羟基、氨基、可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级烷基氨基、可被羧酸基取代的 $C_7 - C_{10}$ 低级芳烷基氨基、可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级脂肪酸酰化的氨基、可被羧酸基取代的芳环羧酸酰化的氨基、可被羧酸基取代的杂芳环羧酸酰化的氨基、可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级链烷磺酸磺酰化的氨基、可被羧酸基取代的芳环磺酸磺酰化的氨基、可被羧酸基取代的杂芳环磺酸磺酰化的氨基、可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级烷基或者可被羧酸基取代的 $C_2 - C_4$ 链烯基;

R^2 和 R^3 可以相同或不同, 并且表示氢原子、未取代的或取代的 $C_1 - C_4$ 低级烷基、卤原子、羟基、 $C_1 - C_4$ 低级烷氧基、氨基、未取代的或取代的 $C_1 - C_4$ 低级烷基氨基、未取代的或取代的 $C_7 - C_{10}$ 芳烷基氨基、可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级脂肪酸酰化的氨基、可被羧酸基取代的芳环羧酸酰化的氨基、可被羧酸基取代的杂芳环羧酸酰化的氨基、可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级链烷磺酸磺酰化的氨基、可被羧酸基取代的芳环磺酸磺酰化的氨基、可被羧酸基取代的杂芳环磺酸磺酰化的氨基, 或者羧酸基, 或者

当 A 环是苯环时, R^1 和 R^2 可与该取代的苯环一起形成可被羧基取代的稠合杂环, 其中环中的碳原子可形成羰基并且 R^3 定义如上; 并且

X 表示氢原子、 $C_1 - C_4$ 低级烷基、 $C_1 - C_4$ 低级烷氧基、卤原子、羟基、氨基或硝基。

在通式 (I) 中, A 环表示的芳基的优选实例是苯环和萘环。

R^1 表示的可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级烷基氨基和可被羧酸基取代的 $C_7 - C_{12}$ 低级芳烷基氨基的优选实例是甲氨基、乙氨基、丙氨基、丁氨基、羧甲基氨基、羧乙基氨基、羧丙基氨基、羧丁基氨基、苄氨基、苄乙氨基、苄丙基氨基、苄丁基氨基、羧基苄氨基、羧基苄乙氨基、羧基苄丙基氨基、羧基苄丁基氨基等。

R^1 表示的可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级脂肪酸酰化的氨基、可被羧酸基取代的芳环羧酸酰化的氨基和可被羧酸基取代的杂芳环羧酸酰化的氨基的优选实例是甲酰氨基、乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基、苄甲酰氨基、苄甲酰氨基、吡啶甲酰氨基、吡咯甲酰氨基、羧基乙酰氨基、羧基

丙酰氨基、羧基丁酰氨基、羧基苯甲酰氨基、羧基萘甲酰氨基、羧基吡啶甲酰氨基、羧基吡咯甲酰氨基等。

R^1 表示的可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级链烷磺酸磺酰化的氨基、可被羧酸基取代的芳环磺酸磺酰化的氨基和可被羧酸基取代的杂芳环磺酸磺酰化的氨基的优选实例是甲磺酰氨基、乙磺酰氨基、丙磺酰氨基、丁磺酰氨基、苯磺酰氨基、萘磺酰氨基、吡啶磺酰氨基、吡咯磺酰氨基、羧基甲磺酰氨基、羧基乙磺酰氨基、羧基丙磺酰氨基、羧基丁磺酰氨基、羧基苯磺酰氨基、羧基萘磺酰氨基、羧基吡啶磺酰氨基、羧基吡咯磺酰氨基等。

R^1 表示的可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级烷基的优选实例是乙酸基、丙酸基、丁酸基、戊酸基等。

R^1 表示的可被羧酸基取代的 $C_2 - C_4$ 链烯基的优选实例是丙烯酸基、巴豆酸基等。

R^2 或 R^3 表示的未取代的或取代的 $C_1 - C_4$ 低级烷基的优选实例是直链烷基，如甲基、乙基、正丙基和正丁基；以及支链烷基，如异丙基、仲丁基和叔丁基。

$C_1 - C_4$ 低级烷基的取代基的优选实例是羧酸基；卤原子，如氟原子和氯原子； $C_1 - C_4$ 低级烷氧基；氨基；甲氨基；二甲氨基、羧甲基氨基、羧乙基氨基等。

R^2 或 R^3 表示的卤原子的优选实例是氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

R^2 或 R^3 表示的 $C_1 - C_4$ 低级烷氧基的优选实例是直链烷氧基，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基和正丁氧基；以及支链烷氧基，如异丙氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

R^2 或 R^3 表示的未取代的或取代的 $C_1 - C_4$ 低级烷基氨基的优选实例是甲氨基、乙氨基、丙氨基、丁氨基等。

$C_1 - C_4$ 低级烷基氨基的取代基的优选实例是羧酸基；卤原子，如氟原子和氯原子； $C_1 - C_4$ 低级烷氧基等。

R^2 或 R^3 表示的未取代的或取代的 $C_7 - C_{12}$ 低级芳烷基氨基的优选实例

是苄氨基、苯乙氨基、苯丙基氨基、苯丁基氨基等。

芳烷基氨基的取代基的优选实例是羧酸基；卤原子，如氟原子和氯原子； $C_1 - C_4$ 低级烷氧基等。

R^2 或 R^3 表示的可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级脂肪酸酰化的氨基、可被羧酸基取代的芳环羧酸酰化的氨基和可被羧酸基取代的杂芳环羧酸酰化的氨基的优选实例是甲酰氨基、乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基、苯甲酰氨基、萘甲酰氨基、吡啶甲酰氨基、吡咯甲酰氨基、羧基乙酰氨基、羧基丙酰氨基、羧基丁酰氨基、羧基苯甲酰氨基、羧基萘甲酰氨基、羧基吡啶甲酰氨基、羧基吡咯甲酰氨基等。

R^2 或 R^3 表示的可被羧酸基取代的 $C_1 - C_4$ 低级链烷磺酸磺酰化的氨基、可被羧酸基取代的芳环磺酸磺酰化的氨基和可被羧酸基取代的杂芳环磺酸磺酰化的氨基的优选实例是甲磺酰氨基、乙磺酰氨基、丙磺酰氨基、苯磺酰氨基、萘磺酰氨基、吡啶磺酰氨基、吡咯磺酰氨基、羧基甲磺酰氨基、羧基乙磺酰氨基、羧基丙磺酰氨基、羧基苯磺酰氨基、羧基萘磺酰氨基、羧基吡啶磺酰氨基、羧基吡咯磺酰氨基等。

当 A 环是苯环时， R^1 和 R^2 与该取代的苯环一起形成的可被羧酸基取代的稠合杂环（其中环中的碳原子可形成羰基）的优选实例是四氢喹啉环和苯并噁嗪环，如四氢喹啉、苯并噁嗪、喹啉、苯并二噁烷、羧基四氢喹啉、羧基苯并噁嗪、羧基喹啉、羧基苯并二噁烷等。

X 表示的 $C_1 - C_4$ 低级烷基的优选实例是直链烷基，如甲基、乙基、正丙基和正丁基；以及支链烷基，如异丙基、仲丁基和叔丁基。

X 表示的 $C_1 - C_4$ 低级烷氧基的优选实例是直链烷基，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基和正丁氧基；以及支链烷基，如异丙氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

X 表示的卤原子的优选实例是氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

此外，可药用的实例是酸盐，如盐酸盐、甲磺酸盐和三氟乙酸盐；及碱金属盐，如钠盐和钾盐。

本发明的式 (I) 的喹啉衍生物可，例如通过下列 (A) 和 (B) 的合成方法合成。

合成方法 (A)

采用, 例如 JP-A-6-199839 中描述的方法, 使式 (I-1) 的化合物:



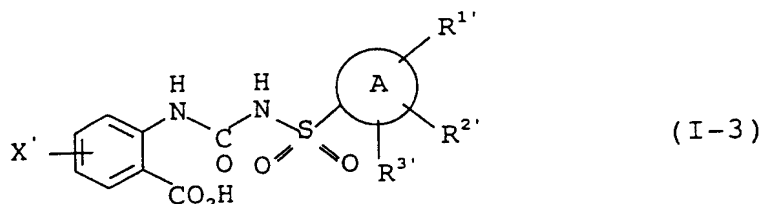
其中 A 环定义如上并且 R¹'、R²' 和 R³' 分别表示 R¹、R² 和 R³, 它们可被保护基保护, R¹、R² 和 R³ 定义如上

与式 (I-2) 的邻氨基苯甲酸衍生物反应



其中 X' 表示 X, 该基团可被保护基保护, 并且 X 定义如上

获得式 (I-3) 的磺酰脲衍生物:



其中 A、R¹'、R²'、R³' 和 X' 定义如上,

然后使用缩合试剂, 例如 1,1'-羰基二咪唑 (下文称之为 CDI), 获得喹唑啉环, 如果需要, 脱去 R¹、R²、R³ 和 X 的保护基。

在该反应中, 当 R¹、R² 或 R³ 表示含羟基、氨基或羧基的基团时, R¹、R² 或 R³ 可任选地用保护基保护, 所述保护基是, 例如苄氧羰基、叔丁氧羰基、苄基、烯丙基、叔丁基等。当 X 表示羟基或氨基时, X 可任选地用保护基保护, 所述保护基是, 例如苄氧羰基、叔丁氧羰基、苄基、烯丙基、叔丁基等。

用于该反应的式(I-1)化合物包括市售的或已知化合物或者可采用已知方法合成的化合物。例如,可使用按照欧洲专利说明书 0269141 中描述的合成方法,用氯磺酰异氰酸酯,由相应的磺酰胺衍生物合成的化合物。例如,可使用 3-烯丙氧羰基-甲基苯磺酰基异氰酸酯、4-烯丙氧羰基-甲基苯磺酰基异氰酸酯和 4-烯丙氧基苯磺酰基异氰酸酯等。

用于该反应的式(I-2)的邻苯甲酸衍生物可使用市售的或已知化合物或者通过已知方法合成的化合物。例如,可使用 4-氯邻氨基苯甲酸、4-甲氧基邻氨基苯甲酸、5-氯邻氨基苯甲酸、4-羟基邻氨基苯甲酸等。

由式(I-3)的磺酰脲衍生物获得喹唑啉环的反应可在质子惰性的溶剂中于 $-50-50^{\circ}\text{C}$,优选在 -20°C -室温下进行,溶剂是,例如醚类溶剂,如四氢呋喃和二噁烷;含卤原子的溶剂,如二氯甲烷;或者二甲基甲酰胺等。此外,对于该环合反应,可使用常规的缩合试剂,包括,例如 CDI、二环己基碳二亚胺(DCC)及类似的碳二亚胺化合物;混合酸酐等。脱保护反应可用常规方法进行,如用酸或碱水解,还原或氧化等。

合成方法(B)

使其中 A 环、 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{2'}$ 和 $\text{R}^{3'}$ 定义如上的式(I-4)化合物:

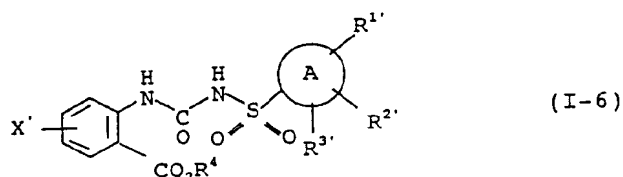


与式(I-5)的邻氨基苯甲酸衍生物缩合



其中 X' 定义如上, Ph 表示苯基, 并且 R^4 表示羧基的保护基, 羧基是可通过水解或氢解被释放出的特定基团, 例如甲基、乙基或苄基,

使用, 例如 1,8-二氮杂双环[5,4,0]-7-十一碳烯(下文称之为 DBU)形成式(I-6)的磺酰脲衍生物:



其中 A 环、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 和 X' 定义如上,

然后用碱水解或氢解得到式 (I-3) 的相应羧酸, 再得到喹唑啉环并任选地以与合成方法 (A) 中相同的方法, 脱去 R^1 、 R^2 、 R^3 和 X 的保护基。在该反应中, 当 R^1 、 R^2 、 R^3 表示含羟基、氨基或羧基的基团时, R^1 、 R^2 或 R^3 可任选地用保护基, 例如苄氧羰基、叔丁氧羰基、苄基、烯丙基、叔丁基等保护。当 X 表示羟基或氨基时, X 可任选地用保护基, 例如苄氧羰基、叔丁氧羰基、苄基、烯丙基、叔丁基等保护。

作为用于该反应的式 (I-4) 化合物, 可使用市售的或已知化合物或者通过已知方法合成的化合物。例如, 可使用 3-羟基苯磺酰胺, 2-氨基苯磺酰胺, 3-氨基苯磺酰胺, 4-氨基苯磺酰胺, ($\pm$)-2-(4-氨基磺酰基苯基)丁酸, 3-苄氧羰基氨基-4-氯苯磺酰胺, 4-苄氧羰基氨基-3-氯苯磺酰胺, 4-氨基-3,5-二氯苯磺酰胺, 3-苄氧羰基氨基-4-甲基苯磺酰胺, 4-叔丁氧羰基-3-羟基苯磺酰胺, 3-苄氧羰基氨基-4-叔丁氧羰基苯磺酰胺, 4-叔丁氧羰基-3-羟基苯磺酰胺, 3-叔丁氧羰基-4-羟基苯磺酰胺, 3-乙酰胺-4-甲氧基苯磺酰胺, 3-(3-氨基磺酰基)苯基丙烯酸叔丁基酯, 3-氨基-4-甲氧基苯磺酰胺, 4-甲氧基-3-甲基磺酰氨基苯磺酰胺, 3-羧基-4-羟基-2-萘磺酰胺, 4-苄氧羰基氨基-3-叔丁氧羰基苯磺酰胺, ($\pm$)-3-叔丁氧羰基-2-氧代-1H,3H-喹啉-7-磺酰胺, ($\pm$)-2-叔丁氧羰基-3-氧代-1,4-苯并噁嗪-6-磺酰胺等。

作为用于该反应的式 (I-5) 邻氨基苯甲酸, 可使用市售的或已知化合物或者通过已知方法合成的化合物。例如, 可使用 4-氯-2-N-苄氧羰基邻氨基苯甲酸甲酯, 4-氯-2-N-苄氧羰基邻氨基苯甲酸乙酯, 4-氯-2-N-苄氧羰基邻氨基苯甲酸苄基酯, 5-氯-2-N-苄氧羰基邻氨基苯甲酸乙酯, 5-氯-2-N-苄氧羰基邻氨基苯甲酸苄基酯, 4-甲氧基-2-N-苄氧羰基邻氨基苯甲酸甲酯, 4-甲氧基-2-N-苄氧羰基邻氨基苯甲酸乙酯, 4-甲氧基-2-N-苄氧羰基邻氨基苯甲酸苄基酯, 4-羟基-2-N-苄氧羰基邻氨基苯甲酸甲

酯, 4-羟基-2-N-苯氧羰基邻氨基苯甲酸乙酯, 4-羟基-2-N-苯氧羰基邻氨基苯甲酸苄基酯等。

获得式(I-4)化合物和式(I-5)的邻氨基苯甲酸衍生物缩合得到式(I-6)的磺酰脲衍生物的反应可用质子惰性溶剂在 $-50-50^{\circ}\text{C}$, 优选 $-20-$ 室温下进行, 所述溶剂是, 例如醚类溶剂, 如四氢呋喃或二噁烷; 含卤溶剂, 如二氯甲烷; 或者二甲基甲酰胺等。此外, 作为该缩合反应可使用的有机强碱, 可使用例如 DBU; 无机碱是, 例如碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钾和氢氧化钠; 或者金属碱, 如氢化钠。

对于在碱水解或氢解由此得到的式(I-6)的磺酰脲衍生物获得式(I-3)磺酰脲衍生物的反应, 可采用用于酯的常规水解条件和氢化条件。

注意到上述反应可在被保护的官能团不参与反应的情况下进行。依据保护基的类型, 可通过化学还原或者其它常规脱保护反应脱除保护。例如, 当保护基是叔丁基时或者叔丁氧羰基时, 可使用三氟乙酸; 当保护基是烯丙基时, 可使用钯催化剂, 如四(三苯基膦)钯(0)。

其中 R^1 表示被可被羧酸取代的 C_1-C_4 低级脂肪酸酰化的氨基, 被可被羧酸取代的芳环羧酸酰化的氨基, 和被可被羧酸取代的杂芳环羧酸酰化的氨基的式(I)化合物可使用常规方法, 由其中 R^1 表示氨基的式(I)化合物通过用羧酸、酰氯、酸酐酰化得到。

其中 R^1 表示被可被羧酸取代的 C_1-C_4 低级链烷磺酸磺酰化的氨基, 被可被羧酸取代的芳环磺酸磺酰化的氨基和可被羧酸取代的杂芳环磺酸磺酰化的氨基的式(I)化合物可采用常规方法, 由其中 R^1 表示氨基的式(I)化合物通过用磺酸或磺酰氯磺酰化得到。

按照上述方法获得的产物可通过例如重结晶或柱色谱方法纯化。

如果需要, 通过上述方法获得的式(I)化合物可通过使其与各种类型的酸或碱反应转化为盐。可用于将式(I)化合物转化为盐的酸可提及, 例如无机酸, 如氢氯酸、氢溴酸、硝酸、硫酸或磷酸; 以及有机酸, 如甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、柠檬酸、乳酸、马来酸、富马酸、酒石酸、乙酸、己二酸、棕榈酸和鞣酸。可用于将式(I)化合物转化为盐的碱可提及, 例如氢氧化钠、氢氧化锂和氢氧化钾。

此外，本发明的式(I)化合物包括含不对称中心的那些化合物。外消旋混合物可通过一种或多种方法分离，由此获得旋光活性单体。可使用的方法包括，例如

- (1) 使用旋光活性柱的分离方法。
- (2) 通过旋光活性酸或碱转化为盐，然后重结晶的分离方法。
- (3) (1)和(2)的结合分离方法。

除可采用各种疾病模型外，还可采用周围嗜酸性粒细胞增多模型评价药物预防或治疗与嗜酸性粒细胞增多有关的疾病（如支气管消除、变应性鼻炎、变应性结膜炎、荨麻疹、湿疹）的作用。例如，已知哮喘（尤其是慢性哮喘）患者中周围嗜酸性粒细胞大大增高（英格兰医学杂志（Br. Med. J.）285(6350)，1229，1982），但施用对支气管哮喘有效的甾类物质可减少外周血中嗜酸性粒细胞的数量（Eur. Respir. J. Suppl. 430s, 1989）。很早以前就知道，寄生虫，如 *Nippostrongylus brasiliensis* 导致动物中嗜酸性粒细胞增多（Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, 4460, 1988）。事实上，曾有人报道对支气管哮喘有效的甾类物质抑制由 *Nippostrongylus brasiliensis* 引发的嗜酸性粒细胞增多（实验研究（Lab. Invest.）64, 224, 1991）。因此认为，寄生虫诱发的嗜酸性模型可用于评价预防或治疗其中嗜酸性粒细胞起重要作用的哮喘的药物。这类寄生虫诱发的模型还可用于评价预防或治疗与嗜酸性粒细胞有关的其它疾病，如变应性鼻炎、变应性结膜炎、荨麻疹和湿疹。

可采用实施例 2 描述的方法通过对嗜酸性粒细胞增多的抑制作用评价本发明化合物，实施例 2 是寄生虫诱发的嗜酸性粒细胞增多症模型。

为以药物组合物形式使用本发明的有效成分，用于预防或治疗嗜酸性粒细胞增多症、各种变应性疾病和其它与嗜酸性粒细胞有关的疾病，可将一种或多种本发明化合物混合形成适于按照常规方法给药的形式。口服制剂形式的实例包括胶囊、片剂、颗粒、细颗粒、糖浆、干糖浆和其它制剂；非口服给药制剂的实例包括注射剂和栓剂如直肠栓剂和阴道栓剂；经鼻制剂，例如喷雾剂和软膏；及透皮制剂，如透皮吸收带剂。

本发明化合物的临床剂量可根据疾病症状、严重程度、年龄、存在的

并发症等变化, 以及根据制剂形式变化。在口服给药的情况下, 有效成分的成人剂量一般为 1-1000 mg 天。在非口服给药的情况下, 施用 1/10-1/2 口服剂量的量足以。这些剂量范围可根据患者的年龄、症状等进行调整。

在本发明中, 胃促胰酶抑制剂可不与其它有效成分混合而单独给药, 但考虑到有关疾病、症状、并发症等, 也可施用含有其它有效成分的药物制剂。此外, 也可与其它有效成分联合。对其它有效成分的用量没有特别限制, 但应考虑其单独产生作用的最低量、产生的副作用等来确定。

在治疗中, 包括仅含胃促胰酶抑制剂作为活性成分的制剂以及还含有其它有效成分的制剂联合治疗的制剂形式和方法宜由医师按照患者的年龄、症状等选择。

本发明化合物的毒性较低。给 5 周龄雄性小鼠口服给药后 24 小时时的急性毒性值 LD_{50} 为 1 g/kg 或更高。该值高于预期临床剂量的 50 倍。因此, 本发明化合物具有高安全性。

实施例

通过下列非限制性实施例进一步描述本发明, 但无需赘述, 本发明的范围不限于这些实施例。

制备实施例 1: 7-氯-3-(3-羟基苯磺酰基)-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮(化合物 1)的合成

按照合成方法 (B), 将 938 mg (5.42 mmol) 3-羟基苯磺酰胺溶于 40 ml 四氢呋喃中, 然后滴加 892 μ l (5.96 mmol) 1,8-氯杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(下文称之为 DBU)。将该反应溶液在室温搅拌 15 分钟, 然后加入 1.66 g (5.42 mmol) 4-氯-2-N-苯氧羰基邻氨基苯甲酸甲酯并将该混合物在室温搅拌过夜。将过量水到入该反应溶液中, 然后用盐酸使该混合物呈酸性并用乙酸乙酯萃取。有机层用水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥并浓缩。如此获得的粗产物经硅胶柱色谱(0-5% 甲醇/二氯甲烷)纯化, 得到 1.32 g (产率 59%) 的 4-氯-2-[[(3-羟基苯磺酰氨基) 羰基] 氨基] 苯甲酸甲酯。性质: 无色非晶形物, PMR (δ ppm, DMSO- d_6):

3.91 (3H, s), 7.02 (1H, m), 7.09 (1H, m), 7.34 (1H, t),
7.57 (2H, m), 7.89 (1H, d), 8.38 (1H, d), 10.94 (1H, s).

接下来, 将如此获得的 1.23 g (3.2 mmol) 该化合物溶于 20 ml 甲醇, 然后滴加 10 ml 2N 氢氧化钠水溶液。将该反应溶液在室温下搅拌 15 分钟, 然后加入过量的水并用盐酸使该混合物呈酸性。然后搅拌, 产生结晶沉淀, 然后过滤并干燥得到羧酸。将如此获得的产物溶于 50 ml 四氢呋喃中, 在冰冷却下加入 434 mg (2.68 mmol) CDI 并将该混合物搅拌 30 分钟。该反应溶液用乙酸乙酯稀释, 用水和饱和盐水洗涤, 经无色硫酸镁干燥, 然后浓缩得到粗产物。该粗产物经硅胶柱色谱(乙酸乙酯:正己烷=1:2), 得到 230 mg (2 步产率为 20%) 标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: >200℃ (分解), PMR (δ ppm, DMSO-

d_6): 7.12 (2H, s), 7.24 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.58 (2H, s), 7.85 (1H, d), 10.28 (1H, s), 11.63 (1H, s).

制备实施例 2: 3-(2-氨基苯磺酰基)-7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮 (化合物 2) 的合成

以与制备实施例 1 相同的方式处理 2.7 g (15.7 mmol) 2-氨基苯磺酰胺和 4.8 g (15.7 mmol) 4-氯-2-N-苯氧羰基邻氨基苯甲酸甲酯, 得到 3.2 g (3 步产率为 58%) 的标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: >200℃ (分解),

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 6.46 (2H, s), 6.65 (1H, t), 6.81 (1H, d), 7.12 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.34 (1H, t), 7.76 (1H, d), 7.86 (1H, d).

制备实施例 3: 7-氯-3-(2-甲磺酰氨基苯磺酰基)-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮 (化合物 3) 的合成

将 22 mg (0.06 mmol) 化合物 2 溶于 200 μ l 吡啶, 滴加 1.6 μ l (0.15 mmol) 甲磺酰氯, 然后将所得混合物在室温搅拌过夜。往该反应溶液中加入过量水, 该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用 1N 盐酸水溶液和饱和盐水洗涤, 然后经无水硫酸镁干燥并浓缩, 得到粗产物。该粗产物经乙醚

结晶, 得到 16 mg (0.04 mmol) 标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: >200 °C (分解), PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 3.61 (3H, s), 7.10 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.82-7.90 (4H, m), 8.34 (1H, d), 11.70 (1H, s).

制备实施例 4: 3-(4-氨基苯磺酰基)-7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮 (化合物 4) 的合成

以与制备实施例 1 相同的方式处理 2.7 g (15.7 mmol) 4-氨基苯磺酰胺和 4.8 g (15.7 mmol) 4-氯-2-N-苯氧羰基邻氨基苯甲酸甲酯, 得到 7.9 g (产率 94%) 2-{[(4-氨基苯磺酰氨基)羰基]氨基}-4-氯苯甲酸甲酯。性质: 无色非晶形物, PMR (δ

ppm, DMSO- d_6): 3.59 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.45 (2H, d), 6.83 (1H, dd), 7.41 (2H, d), 7.81 (1H, d), 8.66 (1H, d), 9.64 (1H, s).

然后, 以相同方式, 由所得的 7.9 g (14.8 mmol) 磺酰脲产物, 获得 4.3 g (2步产率 83%) 的标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: >200 °C (分解),

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 6.39 (2H, s), 6.63 (2H, d), 7.09 (1H, s), 7.22 (1H, d), 7.76 (2H, d), 7.83 (1H, d), 11.51 (1H, s).

制备实施例 5: 3-(3-羧甲基-苯磺酰基)-7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮 (化合物 5) 的合成

按照合成方法(A), 将 3.27 g (11.6 mmol) 3-烯丙氧羰基甲基苯磺酰基异氰酸酯溶于 100 ml 无水 THF 中, 然后加入 1.98 g (11.5 mmol) 4-氯邻氨基苯甲酸并将该混合物在室温搅拌 2 小时。该反应溶液用冰水冷却后, 加入 1.87 g (11.5 mmol) CDI 并将所得混合物在并冷却下搅拌 30 分钟。将过量水加到反应溶液中, 然后用乙酸乙酯萃取该混合物。将有机层洗涤, 干燥并用少量乙酸乙酯使其结晶, 得到 2.0 g (产率 40%) 3-(3-烯丙基氧羰基-苯磺酰基)-7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮。如此获得

的烯丙基产物溶于 100 ml 甲酸-THF(1:9)混合物中, 加入 700 mg 三苯基膦。使反应器避光并保持在氮气氛围下, 然加入 700 mg 四(三苯基膦)钯(0)并将所得混合物在室温避光条件下搅拌过夜。将反应溶液真空浓缩, 所得固体用二氯甲烷洗涤, 得到 1.47 g (产率 81%)标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: >200℃ (分解), PMR (δ

ppm, DMSO- d_6): 3.76 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.61-7.69 (2H, m), 7.86 (1H, d), 8.05 (2H, s), 12.50 (1H, br)。

制备实施例 6: 3-(4-羧甲基-苯磺酰基)-7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮(化合物 6)的合成

以与实施例 5 相同的方式处理 1.10 g (3.95 mmol) 4-烯丙氧羰基甲基-苯磺酰基异氰酸酯和 678 mg (3.95 mmol) 4-氯邻氨基苯甲酸, 获得 657 mg (产率 38%) 3-(4-烯丙氧羰基苯磺酰基)-7-氯-2,4-(1H,3H)-喹唑啉二酮。以相同方式处理 538 mg (1.24 mmol) 该化合物, 得到 342 mg (产率 70%) 的标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: >200℃ (分解),

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 3.75 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.61-7.69 (2H, m), 7.86 (1H, d), 8.05 (2H, s), 12.07 (2H, br)。

制备实施例 7: (±)-2-{4-[(7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉-3-基)磺酰基]苯基}丁酸(化合物 7)的合成

以与制备实施例 1 相同的方式处理 1.02 g (3.41 mmol) (±)-2-(4-氨基磺酰基苯基)丁酸叔丁基酯和 1.04 g (3.41 mmol) 4-氯-2-N-苯氧羰基邻氨基苯甲酸甲酯, 得到 1.46 g (产率 84%) 1-[(4-[1-(叔丁氧羰基)丙基]苯磺酰氨基}羰基)氨基]-4-氯苯甲酸甲酯。性质: 无色非晶形物, PMR

(δ ppm, $CDCl_3$): 0.89 (3H, t), 1.38 (9H, s), 1.69-1.76 (1H, m), 2.03-2.10 (1H, m), 3.42 (1H, t), 3.94 (3H, s), 7.04 (1H, d), 7.47 (2H, d), 7.93 (1H, d), 8.01 (2H, d), 8.45 (1H, br), 11.04 (1H, br)。

接下来, 用 4.3 ml (8.6 mmol) 2N 氢氧化钠水溶液类似地形成 1.43 g

羧酸, 再用 463 mg (2.86 mmol) CDI 得到 970 mg (2 步产率 71%) (±)-2-{4-[(7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉-3-基)磺酰基]苯}丁酸叔丁基酯。

将如此获得的叔丁基酯溶于 5 ml 二氯甲烷中, 然后加入 5 ml 三氟乙酸并将所得混合物在室温搅拌 40 分钟。将该反应溶液真空浓缩并将所得粗产物用少量乙醚洗涤, 得到 820 mg (产率 96%) 的标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: >200℃ (分解), PMR (δ ppm, DMSO-

d_6): 0.84 (3H, t), 1.67-1.75 (1H, m), 1.98-2.05 (1H, m), 3.62 (1H, t), 7.11 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.61 (2H, d), 7.86 (1H, d), 8.13 (2H, d), 11.62 (1H, s).

制备实施例 8: 3-(3-氨基-4-氯苯磺酰基)-7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮(化合物 8)的合成

以与制备实施例 1 相同的方式处理 1.0 g (2.93 mmol) 3-苄氧羰基氨基-4-氯苯磺酰胺和 1.18 g (2.93 mmol) 4-氯-2-N-苄氧羰基邻氨基苯甲酸苄基酯, 得到 1.43 g (产率 78%) 2-{[(3-苄氧羰基氨基-4-氯苯磺酰氨基)羰基]氨基}-4-氯苯甲酸苄基酯。性质: 无色非晶形物, PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 5.19 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.21 (1H, dd), 7.34-7.48 (10H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 7.97 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.30 (1H, d), 9.53 (1H, s), 10.30 (1H, s).

将 1.38 g (2.20 mmol) 该化合物溶于 50 ml THF 中, 然后加入 200 mg 钯-碳(10%)并将该混合物在氢气流下搅拌 2 小时。将反应混合物滤过硅藻土以除去钯-碳, 然后真空浓缩滤液, 得到羧酸。将如此获得的产物悬浮于 50 ml THF 中, 然后在冰冷却下加入 356 mg (2.20 mmol) CDI 并以与制备实施例 1 相同的方式处理该所得混合物, 获得 560 mg (2 步产率 66%) 的标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: >200℃ (分解),

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 6.00 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.26 (2H, t), 7.48 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.86 (1H, d), 11.76 (1H, br).

制备实施例 9: 3-(4-氨基-3,5-二氯苯磺酰基)-7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮(化合物 9)的合成

以与制备实施例 1 相同的方式处理 1.06 g (4.40 mmol) 4-氨基-3,5-二氯苯磺酰胺和 1.34 g (4.40 mmol) 4-氯-2-N-苯氧羰基邻氨基苯甲酸甲酯, 得到 905 mg (产率 44%) 2-{[(4-氨基-3,5-二氯苯磺酰氨基)羰基]氨基}-4-氯苯甲酸甲酯。性质: 无色非晶形物, PMR (δ

ppm, DMSO- d_6): 3.87 (3H, s), 6.59 (2H, br), 7.22 (1H, dd), 7.72 (2H, s), 7.93 (1H, d), 8.24 (1H, d), 10.17 (1H, s)。

然后, 以相同方式处理 905 mg (2.0 mmol) 所得磺酰脲产物, 得到 660 mg (2 步产率 82%) 的标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: $>200^{\circ}\text{C}$ (分解),

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 6.80 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.92 (2H, s), 11.63 (1H, br)。

制备实施例 10: 3-(3-氨基-4-甲基苯磺酰基)-7-氯-2,4(1H,3H)-喹啉二酮(化合物 10)的合成

以与制备实施例 8 相同的方式处理 960 mg (3.00 mmol) 3-苄氧羰基氨基-4-甲基苯磺酰胺和 1.14 g (3.00 mmol) 4-氯-2-N-苯氧羰基邻氨基苯甲酸苄基酯, 得到 1.14 g (产率 62%) 2-{[(3-苄氧羰基氨基-4-甲基苯磺酰氨基)羰基]氨基}-4-氯苯甲酸苄基酯。性质: 无色非晶形物, PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 2.30 (3H, s), 5.17 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.20 (1H, dd), 7.33-7.48 (11H, m), 7.63 (1H, d), 7.97 (1H, d), 8.11 (1H, s), 8.25 (1H, s), 9.27 (1H, s), 10.30 (1H, s), 12.20 (1H, br)。

然后, 以相同方式处理 1.14 g (1.87 mmol) 所得磺酰脲产物, 得到 190 mg (2 步产率 27%) 的标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: $>200^{\circ}\text{C}$ (分解),

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 2.12 (3H, s), 5.47 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.16-7.25 (3H, m), 7.38 (1H, s), 7.85 (1H, d), 11.58 (1H, s)。

制备实施例 11: 3-[(3-羧甲基氨基苯基)磺酰基]-7-氯-2,4(1H,3H)-

喹唑啉二酮(化合物 11)的合成

以与制备实施例 7 相同的方式处理 1.62 g (5.65 mmol) 3-叔丁氧羰基甲氨基苯磺酰胺和 1.73 g (5.65 mmol) 4-氯-2-N-苯氧羰基邻氨基苯甲酸甲酯, 得到 209 mg (4 步产率 9%) 标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: $>200^{\circ}\text{C}$ (分解), PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 3.86 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.30-7.38 (3H, m), 7.86 (1H, d), 11.61 (1H, br).

制备实施例 12: 3-(3-氨基苯磺酰基)-7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮(化合物 12)的合成

以与制备实施例 7 相同的方式处理 3.5 g (12.9 mmol) 3-叔丁氧羰基氨基苯磺酰胺和 3.9 g (12.8 mmol) 4-氯-2-N-苯氧羰基邻氨基苯甲酸甲酯, 得到 2.2 g (4 步产率 49%) 标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: $>200^{\circ}\text{C}$ (分解), PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 5.72 (2H, s), 6.87 (1H, d), 7.12 (1H, s), 7.23-7.27 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.86 (1H, d), 11.61 (1H, s).

制备实施例 13: 2-{3-[(7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮-3-基)磺酰基]苯氨基羰基}丙酸(化合物 13)的合成

将 100 mg (0.28 mmol) 化合物 12 溶于 5 ml THF 中, 加入 100 mg (1.0 mmol) 琥珀酸酐并将所得混合物加热回流 3 小时。将反应溶液真空浓缩, 如此获得的粗产物用乙酸乙酯-乙醚结晶, 得到 120 mg (产率 96%) 标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: $187-188^{\circ}\text{C}$, PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 2.54 (2H, d), 2.59 (2H, d), 7.12 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.59 (1H, t), 7.80 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.41 (1H, s), 10.40 (1H, s), 11.63 (1H, br), 12.10 (1H, br).

制备实施例 14: 3-{3-[(7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮-3-基)磺酰基]苯基}丙烯酸(化合物 14)的合成

以与制备实施例 7 相同的方式处理 1.54 g (5.44 mmol) 3-(3-氨基

磺酰基)苯基丙烯酸叔丁基酯和 1.66 g (5.44 mmol) 4-氯-2-N-苯氧羰基邻氨基苯甲酸甲酯, 得到 2.18 g (产率 81%) 2-([3-(3-叔丁氧基-3-氧代-1-丙烯基)苯磺酰氨基]羰基}氨基)-4-氯苯甲酸甲酯。性质: 无色非晶形物, PMR (δ

ppm, CDCl_3): 1.53 (9H, s), 3.95 (3H, s), 6.46 (1H, d), 7.05 (1H, d), 7.55 (1H, m), 7.57 (1H, d), 7.72 (1H, m), 7.93 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.46 (1H, d), 11.05 (1H, br).

然后, 以相同方式处理 2.18 g (4.4 mmol) 所得磺酰脲产物, 得到 698 mg (3 步产率 37%) 标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: $>200^\circ\text{C}$ (分解),

PMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 6.65 (1H, d), 7.12 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.72 (1H, t), 7.87 (1H, d), 8.12 (2H, q), 8.37 (1H, s), 11.64 (1H, s).

制备实施例 15: 4-[(7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮-3-基)磺酰基]水杨酸(化合物 15)的合成

以与制备实施例 7 相同的方式处理 1.0 g (3.66 mmol) 4-叔丁氧羰基-3-羟基苯磺酰胺和 1.12 g (3.66 mmol) 4-氯-2-N-苯氧羰基邻氨基苯甲酸甲酯, 得到 1.79 g (产率 100%) 2-[(4-叔丁氧羰基-3-羟基苯磺酰氨基)羰基]氨基}-4-氯苯甲酸甲酯。性质: 无色非晶形物, PMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 1.57 (9H, s), 3.87 (3H, s), 7.14 (1H, d), 7.40-7.45 (2H, m), 7.85 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.32 (1H, d), 10.13 (1H, s), 10.82 (1H, s).

然后, 以相同方式处理 1.78 g (3.66 mmol) 所得磺酰脲产物, 得到 370 mg (3 步产率 25%) 的标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: $>200^\circ\text{C}$ (分解),

PMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 7.13 (1H, s), 7.26 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.87 (1H, d), 8.01 (1H, d), 11.67 (1H, s).

制备实施例 16: 4-[(7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮-3-基)磺酰基]水

杨酸一钠盐（化合物 16）的合成

将 50 mg (0.13 mmol) 化合物 15 悬浮于约 1 ml THF 中，然后滴加 126 μ l 1N 氢氧化钠水溶液。证实该溶液达到均匀后，加入 30 ml 水并将该混合物冻干，定量地得到 52 mg 非晶形标题化合物。性质：无色非晶形物，PMR (δ ppm, CD_3OD): 7.11 (1H, s), 7.19 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.92 (1H, d), 8.03 (1H, d)。

制备实施例 17: 4-[(7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮-3-基)磺酰基]邻氨基苯甲酸(化合物 17)的合成

以与制备实施例 8 相同的方式处理 2.84 g (6.9 mmol) 3-苯氧羰基氨基-4-叔丁氧羰基苯磺酰胺和 2.67 g (6.99 mmol) 4-氯-2-N-苯氧羰基邻氨基苯甲酸苄基酯，得到 3.74 g (产率 77%) 2-{[(3-苯氧羰基氨基-4-叔丁氧羰基苯磺酰氨基)羰基]氨基}-4-氯苯甲酸苄基酯。性质：无色非晶形物，PMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 1.54 (9H, s), 5.19 (2H, s), 5.34 (2H, s), 7.05 (1H, m), 7.34-7.58 (10H, m), 7.60 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.50 (1H, br), 8.62 (1H, s), 10.00 (1H, br), 10.41 (1H, s)。

然后，以相同方式处理 3.74 g (5.39 mmol) 所得磺酰脲，得到 690 mg (2 步产率 30%) 的 4-[(7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮-3-基)磺酰基]邻氨基苯甲酸叔丁基酯，然后进行类似的脱丁基反应，得到 503 mg (产率 84%) 标题化合物。性质：无色结晶，熔点：>200 $^{\circ}\text{C}$ (分解)，

PMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.89 (1H, d), 11.62 (1H, s)。

制备实施例 18: 4-[(7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮-3-基)磺酰基]邻氨基苯甲酸一钠盐（化合物 18）的合成

将 50 mg (0.13 mmol) 化合物 17 悬浮于约 1 ml THF 中，然后滴加 126 μ l 1N 氢氧化钠水溶液。证实该溶液达到均匀后，加入 30 ml 水并将该混合物冻干，定量地得到 52 mg 非晶形标题化合物。性质：无色非晶形物，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.11-7.22 (3H, m), 7.37 (1H, s), 7.83 (1H, d), 7.91 (1H, d).

制备实施例 19: 3-(4-羟基苯磺酰基)-7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮(化合物 19)的合成

以与制备实施例 5 相同的方式处理 1.50 g (7.03 mmol) 4-烯丙氧基苯磺酰基异氰酸酯和 1.2 g (7.03 mmol) 4-氯邻氨基苯甲酸, 得到 1.5 g (53%) 3-(4-烯丙氧基苯磺酰基)-7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮。类似地处理 500 mg (1.27 mmol) 该产物, 得到 405 mg (产率 90%) 的标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: $>200^{\circ}\text{C}$ (分解), PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 6.98 (2H, d), 7.11 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.85 (1H, d), 8.00 (2H, d), 11.25 (1H, br).

制备实施例 20: 4-[(2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮-3-基)磺酰基]水杨酸(化合物 20)的合成

以与制备实施例 17 相同的方式处理 618 mg (2.26 mmol) 4-叔丁氧羰基-3-羟基苯磺酰胺和 613 mg (2.26 mmol) 2-N-苯氧羰基邻氨基苯甲酸甲酯, 得到 792 mg (产率 78%) 2-{[(4-叔丁氧羰基-3-羟基苯磺酰氨基)羰基]氨基}苯甲酸甲酯。性质: 无色非晶形物, PMR (δ ppm, CDCl_3): 1.60 (9H, s), 3.97 (3H, s), 7.09 (1H, t), 7.49-7.52 (2H, m), 7.65 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 8.33 (1H, d), 10.98 (1H, s), 11.18 (1H, s).

然后, 以相同方式处理 790 mg (1.75 mmol) 所得磺酰脲产物, 得到 100 mg (3 步产率 8%) 的标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: $>200^{\circ}\text{C}$ (分解). PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.13 (1H, d), 7.22 (1H, t), 7.63-7.69 (3H, m), 7.87 (1H, d), 8.01 (1H, d), 11.57 (1H, s).

制备实施例 21: 5-[(7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮-3-基)磺酰基]

水杨酸(化合物 21)的合成

以与制备实施例 17 相同的方式处理 320 mg (1.17 mmol) 3-叔丁氧羰基-4-羟基苯磺酰胺和 447 mg (1.17 mmol) 4-氯-2-N-苯氧羰基邻氨基苯甲酸苄基酯, 得到 611 mg (产率 93%) 2-{[(3-叔丁氧羰基-4-羟基苯磺酰氨基)羰基]氨基}-4-氯苯甲酸甲酯。性质: 无色非晶形物, PMR (δ ppm, CDCl_3): 1.62 (9H, s), 5.35 (2H, s), 7.01-7.05 (2H, m), 7.37-7.41 (5H, m), 7.96 (1H, d), 8.10 (1H, dd), 8.46-8.48 (2H, m), 10.99 (1H, s), 11.66 (1H, s)。

然后, 以相同方式处理 611 mg (1.09 mmol) 所得磺酰脲产物, 得到 114 mg (3 步产率 33%) 的标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: $>200^\circ\text{C}$ (分解), PMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 7.11 (1H, s), 7.19 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.86 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.56 (1H, s), 11.57 (1H, s)。

制备实施例 22: 3-(3-乙酰胺基-4-甲氧基苯磺酰基)-7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮(化合物 22)的合成

以与制备实施例 8 相同的方式处理 500 mg (2.19 mmol) 3-乙酰氨基-4-甲氧基苯磺酰胺和 836 mg (2.19 mmol) 4-氯-2-N-苯氧羰基邻氨基苯甲酸苄基酯, 得到 812 mg (产率 70%) 2-{[(3-乙酰氨基-4-甲氧基苯磺酰氨基)羰基]氨基}-4-氯苯甲酸苄基酯。性质: 无色非晶形物, PMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 2.12 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.36 (2H, s), 7.20 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.36-7.48 (5H, m), 7.69 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.39 (1H, s), 10.25 (1H, s), 12.11 (1H, br)。

然后, 以相同方式处理 611 mg (1.09 mmol) 所得磺酰脲产物, 得到 250 mg (2 步产率 39%) 的标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: $>200^\circ\text{C}$ (分解), PMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 2.12 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.12 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.89 (1H, d), 8.80 (1H, s), 9.42 (1H, s), 11.59 (1H, br)。

制备实施例 23: 3-(3-氨基-4-甲氧基苯磺酰基)-7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮(化合物 23)的合成

以与制备实施例 17 相同的方式处理 400 mg (1.40 mmol) 3-叔丁氧羰基氨基-4-甲氧基苯磺酰胺和 533 mg (1.40 mmol) 4-氯-2-N-苯氧羰基邻氨基苯甲酸苄基酯, 得到 86 mg (4 步产率 16%) 的标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: >200℃ (分解), PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 3.81 (3H, s), 7.26-7.37 (5H, m), 7.77 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.94 (1H, d), 11.73 (1H, s).

制备实施例 24: 7-氯-3-(4-甲氧基-3-甲基磺酰氨基苯磺酰基)-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮(化合物 24)的合成

以与制备实施例 8 相同的方式处理 500 mg (1.89 mmol) 4-甲氧基-3-甲磺酰氨基苯磺酰胺和 722 mg (1.89 mmol) 4-氯-2-N-苯氧羰基邻氨基苯甲酸苄基酯, 得到 888 mg (产率 83%) 2-([[(4-甲氧基-3-甲磺酰氨基)苯磺酰氨基]羰基]氨基)-4-氯苯甲酸苄基酯。性质: 无色非晶形物, PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 2.12 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.36 (2H, s), 7.20 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.36-7.48 (5H, m), 7.69 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.39 (1H, s), 10.25 (1H, s), 12.11 (1H, br).

然后, 以相同方式处理 880 mg (1.55 mmol) 所得磺酰脲产物, 得到 620 mg (2 步产率 85%) 的标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: >200℃ (分解), PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 3.04 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.11 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.99 (1H, d), 8.10 (1H, s).

制备实施例 25: 4-[(7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮-3-基)磺酰基]-1-羟基萘-2-甲酸(化合物 25)的合成

以与制备实施例 17 相同的方式处理 323 mg (1.00 mmol) 3-叔丁氧羰基-4-羟基-1-萘磺酰胺和 381 mg (1.00 mmol) 4-氯-2-N-苯氧羰基邻氨基苯甲酸苄基酯, 得到 447 mg (产率 73%) 4-([[(2-苯氧羰基-5-氯苯

氨基)羰基]氨基}磺酰基)-1-羟基-2-萘甲酸叔丁基酯。性质：无色非晶形物，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 1.66 (9H, s), 5.34 (3H, s), 6.98 (1H, d), 7.35-7.48 (5H, m), 7.66 (1H, m), 7.81 (1H, m), 7.89 (1H, d), 8.37 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.71 (1H, d), 10.02 (1H, br), 12.52 (1H, br).

然后，以相同方式处理 445 mg (0.72 mmol) 所得磺酰脲产物，得到 56 mg (3 步产率 18%) 的标题化合物。性质：无色结晶，熔点：>200°C (分解)，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.08 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.63 (1H, t), 7.77 (1H, t), 7.84 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.75 (1H, s), 11.57 (1H, s).

制备实施例 26: 5-[(7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮-3-基)磺酰基]邻氨基苯甲酸(化合物 26)的合成

以与制备实施例 17 相同的方式处理 834 mg (2.05 mmol) 4-苯氧羰基氨基-3-叔丁氧羰基苯磺酰胺和 783 mg (2.05 mmol) 4-氯-2-N-苯氧羰基邻氨基苯甲酸苄基酯，得到 1.18 g (产率 83%) 2-[[(4-苄氧羰基-3-叔丁氧羰基苯磺酰氨基)羰基]氨基]-4-氯苯甲酸苄基酯。性质：无色非晶形物，PMR (δ

ppm, CDCl₃): 1.56 (9H, s), 5.22 (2H, s), 5.37 (2H, s), 7.04 (1H, dd), 7.33-7.42 (10H, m), 7.97 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.60 (1H, d), 8.65 (1H, d), 11.01 (1H, s), 11.11 (1H, s).

然后，以相同方式处理 1.17 g (1.69 mmol) 所得磺酰脲产物，得到 404 mg (3 步产率 60%) 的标题化合物。性质：无色结晶，熔点：>200°C (分解)，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 6.89 (1H, d), 7.11 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.51 (1H, s), 11.51 (1H, s).

制备实施例 27: 4-[(7-甲氧基-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮-3-基)磺酰基]邻氨基苯甲酸(化合物 27)的合成

以与制备实施例 17 相同的方式处理 500 mg (1.23 mmol) 3-苄氧羰基氨基-4-叔丁氧羰基苯磺酰胺和 460 mg (1.22 mmol) 4-甲氧基-2-N-苄氧羰基邻氨基苯甲酸苄基酯, 得到 15 mg (4 步产率 3.1%) 标题化合物。

性质: 无色结晶, 熔点: >200℃ (分解), PMR (δ ppm, DMSO-

d_6): 3.82 (3H, s), 6.58 (1H, s), 6.80 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.90 (1H, d), 11.49 (1H, s).

制备实施例 28: ($\pm$)-7-[(7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮-3-基)磺酰基]-2-氧代-1H,3H-喹啉-3-甲酸(化合物 28)的合成

以与制备实施例 17 相同的方式处理 400 mg (1.23 mmol) ($\pm$)-3-叔丁氧羰基-2-氧代-1H,3H-喹啉-7-磺酰胺和 468 mg (1.23 mmol) 4-氯-2-N-苄氧羰基邻氨基苯甲酸苄基酯, 得到 649 mg (产率 86%) 8-([[(2-苄氧羰基-5-氯苯氨基)羰基]氨基}磺酰基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢-3-喹啉甲酸叔丁基酯。性质: 无色非晶形物, PMR (δ ppm, $CDCl_3$): 1.32

(9H, s), 3.18-3.30 (2H, m), 3.54 (1H, m), 5.35 (2H, s), 6.85 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.35-7.39 (5H, m), 7.87-7.96 (3H, m), 8.47 (1H, m), 8.78 (1H, br), 10.92 (1H, br).

然后, 以相同方式处理 640 mg (1.04 mmol) 所得磺酰脲产物, 得到 258 mg (3 步产率 55%) 的标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: >200℃ (分解),

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 3.23-3.31 (2H, m), 3.59 (1H, t), 7.07 (1H, d), 7.12 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.98 (1H, d), 10.84 (1H, s), 11.60 (1H, s).

制备实施例 29: ($\pm$)-6-[(7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮-3-基)磺酰基]-3-氧代-1,4-苯并噁嗪-2-甲酸(化合物 29)的合成

以与制备实施例 17 相同的方式处理 300 mg (0.91 mmol) ($\pm$)-2-叔丁氧羰基-3-氧代-1,4-苯并噁嗪-6-磺酰胺和 349 mg (0.91 mmol) 4-氯-2-N-苄氧羰基邻氨基苯甲酸苄基酯, 得到 417 mg (产率 74%) 5-([[(2-苄氧羰基-5-氯苯氨基)羰基]氨基}磺酰基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯

并噁嗪-2-甲酸叔丁基酯。性质：无色非晶形物，PMR (δ ppm, DMSO- d_6):

1.29 (9H, s), 5.37 (2H, s), 5.42 (2H, s), 7.19-7.26 (2H, m), 7.37-7.57 (7H, m), 7.97 (1H, d), 8.25 (1H, d), 10.27 (1H, s), 11.25 (1H, s), 12.22 (1H, br).

然后，以相同方式处理 417 mg (0.68 mmol) 所得磺酰脲产物，得到 100 mg (3 步产率 32%) 的标题化合物。性质：无色结晶，熔点：>200°C (分解)，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 5.47 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.86 (1H, d), 11.25 (1H, s), 11.62 (1H, s).

制备实施例 30: 4-[(7-羟基-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮-3-基)磺酰基]邻氨基苯甲酸(化合物 30)的合成

以与制备实施例 17 相同的方式处理 620 mg (1.53 mmol) 3-苄氧羰基氨基-4-叔丁氧羰基苯磺酰胺和 550 mg (1.51 mmol) 4-羟基-2-N-苄氧羰基邻氨基苯甲酸苄基酯，得到 25 mg (4 步产率 4%) 标题化合物。性质：无色结晶，熔点：>200°C (分解)，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 6.48 (1H, s), 6.61 (1H, d), 7.14 (1H, d), 7.51 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.90 (1H, d), 10.80 (1H, s), 11.39 (1H, s).

制备实施例 31: 4-[(7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮-3-基)磺酰基]-2-N-丙酰基邻氨基苯甲酸(化合物 31)的合成

将 840 mg (1.86 mmol) 化合物 17 溶于 8 ml 1,4-二噁烷中，加入 240 μ l (2.79 mmol) 丙酰氯，然后将所得混合物在 60°C 下搅拌过夜。往该反应溶液中加入过量水并用乙酸乙酯萃取该混合物。将如此得到的有机层洗涤，干燥并浓缩，得到粗产物 4-[(7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮-3-基)磺酰基]-2-N-丙酰基邻氨基苯甲酸叔丁基酯。将所得该粗产物在室温下在 3 ml 三氟乙酸中搅拌 1 小时，然后真空浓缩该反应溶液，得到粗产物。该产物经乙醚洗涤，得到 400 mg (2 步产率 48%) 的标题化合物。性质：无色结晶，熔点：>200°C (分解)，PMR (δ ppm, DMSO-

d_6): 1.10 (3H, t), 2.45 (2H, dd), 7.11 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.17 (1H, d), 9.18 (1H, s), 11.07 (1H, s), 11.63 (1H, s).

制备实施例 32: 4-[(6-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮-3-基)磺酰基]邻氨基苯甲酸(化合物 32)的合成

以与制备实施例 17 相同的方式处理 300 mg (0.74 mmol) 3-苄氧羰基氨基-4-叔丁氧羰基苯磺酰胺和 310 mg (0.81 mmol) 5-氯-2-N-苄氧羰基邻氨基苯甲酸苄基酯, 得到 75 mg (4 步产率 26%) 标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: $>200^{\circ}\text{C}$ (分解), PMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 7.13-7.20 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.72 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.90 (1H, d), 11.68 (1H, s).

制备实施例 33: 4-[(7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮-3-基)磺酰基]-2-N-甲磺酰基邻氨基苯甲酸(化合物 33)的合成

以与制备实施例 3 相同的方式处理 200 mg (0.44 mmol) 化合物 17, 得到 81 mg 4-[(7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮-3-基)磺酰基]-2-N-甲磺酰基邻氨基苯甲酸叔丁基酯。对该产物进行相同的脱丁基反应, 得到 53 mg (2 步产率 25%) 的标题化合物。性质: 无色结晶, 熔点: $>200^{\circ}\text{C}$ (分解), PMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 3.24 (3H, s), 7.11 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.85-7.91 (2H, m), 8.23 (1H, d), 8.39 (1H, s), 11.05 (1H, br), 11.70 (1H, s).

制备实施例 34: 3-(3-氨基苯磺酰基)-7-氯-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮甲磺酸盐(化合物 34)的合成

将 2.15 g (6.10 mmol) 化合物 12 溶于 65 ml THF 中并滴加 0.4 ml 甲磺酸。往该溶液中, 加入 200 ml 乙醚并将过滤所得沉淀, 得到 2.59 g (产率 95%) 的标题化合物。性质: 无色非晶形物,

PMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 2.35 (3H, s), 6.98 (1H, d), 7.12 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.34 (2H, s), 7.43 (1H, m), 7.86 (1H, s), 11.64 (1H, s).

实施例 1: 胃促胰酶抑制活性的测定

按照 Urata 等的方法 (J. Biol. Chem., 1990, 265, 22348) 纯化人心脏胃促胰酶。以下列方式测定本发明喹唑啉衍生物对胃促胰酶的抑制活性。即, 将纯化的酶用 0.01 M Tris-盐酸缓冲液 (pH=7.5)、1M 氯化钠和 0.01% Triton X-100 稀释到适宜浓度得到酶溶液。将 Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-MCA (Peptide Institute) 溶解于 10 mM 二甲亚砜 (下文称 DMSO) 并用含有 1M 氯化钠和 0.01% Triton X-100 的 0.01 M Tris-盐酸缓冲液 (pH=7.5) 稀释 20 倍, 制备底物溶液。

将 5 μ l 试验样品的 DMSO 溶液加入 75 μ l 酶溶液中并在 30 $^{\circ}$ C 预先保温 10 分钟。然后, 将 20 μ l 底物溶液加入到该试验样品-酶混合物中并于 30 $^{\circ}$ C 保温。10 分钟后, 加入 50 μ l 30% 的乙酸以使酶反应停止。用荧光光度计定量测定产生的 AMC 的量。同时, 加入 5 μ l DMSO 代替试验样品溶液并同时进行相同的反应, 作为对照。对人胃促胰酶抑制活性基于对照值计算, 且接着确定抑制百分数和 50% 抑制浓度 (IC_{50})。

代表性化合物的 IC_{50} 值示于表 I。

表 1

实施例序号	IC_{50} 值 (μ M)
1	0.36
2	0.14
8	0.035
10	0.17
12	0.44
13	0.3
16	0.84
17	0.14
18	0.14
21	0.34
22	0.3
24	0.32
27	4.0
29	1.7
32	1.5
34	0.36

实施例 2: 胃促胰酶抑制剂对 *Nippostrongylus brasiliensis* (Nb) 感染的小鼠嗜酸性粒细胞增多的作用

按照已知方法(国际变应免疫学通讯 117, 增刊(Int. Arch. Allergy Immunol. 117, Suppl.) 1, 2, 1998), 用 750 只 *Nippostrongylus brasiliensis* 寄生虫(第三期幼虫)感染雄性 BALB/c 小鼠(7 周龄)。2 周后, 测定外周血中的嗜酸性粒细胞数量和外周血中的白细胞总数。此外, 在第 7-10 天时, 测定粪便中虫卵的数量。将胃促胰酶抑制剂(化合物 18)溶于盐水并腹膜内注射 0.2 ml, 每天一次, 从感染前一天至试验结束期间连续注射。用仅施用盐水的组作为对照组。通过从眼窝采外周血血样, 测定外周血中细胞的数量。嗜酸性粒细胞用 Hinkelman 溶液染色, 然后在显微镜下计数。用 Turk 溶液染色后, 在显微镜下计数白细胞的数量。如下测定粪便中的虫卵数量: 通过获取各只小鼠的粪便, 称其重量, 然后将其溶于 1 ml 10% 福尔马林中, 在显微镜下计数粪便溶液中虫卵的数量, 结果以每克粪便的虫卵数表示。

结果

用 Nb 感染的小鼠在感染 2 周后, 外周血中的嗜酸性粒细胞数量明显增加(表 II)。以 50 mg/kg/天的剂量施用胃促胰酶抑制剂(化合物 18)显著抑制 Nb 诱发的嗜酸性粒细胞数量的增加(Dunnett 检验)。由于施用化合物 18 对外周血中的白细胞数量几乎没有影响(表 II), 表明化合物 18 的作用是嗜酸性粒细胞特异性的。另外, 观察到施用化合物 18 组与没有施用该化合物的组在 Nb 感染后 7-10 天期间的 Nb 虫卵数量上没有差异(表 III), 表明化合物 18 不影响 Nb 在小鼠中的感染性, 也不影响其排除体外。总之, 这些结果表明施用胃促胰酶抑制剂显著抑制寄生虫在小鼠中诱发的嗜酸性粒细胞增多, 由此认为胃促胰酶抑制剂可用于预防或治疗与嗜酸性粒细胞有关的各种疾病, 以缓解其症状。

制剂实施例 1: 片剂的制备

将 100.0 g 化合物 1 与 22.5 g 微晶纤维素和 2.5 g 硬脂酸镁混合, 然后用直接压片机压片, 制备直径为 9 mm 的含 200 mg 化合物 1 的片剂,

每片重 250 mg.

制剂实施例 2: 颗粒剂的制备

将 30 g 化合物 1 与 265 g 乳糖和 5 g 硬脂酸镁混合。将该混合文压模后粉碎, 制粒并过筛得到 10% 的 20 - 50 目颗粒。

制剂实施例 3: 直肠栓剂的制备

将 Vitepsol H-15 (Dynamite Nobel Co.) 温热融化。往其中加入化合物 1 使其达到 12.5 mg/ml 的浓度。将其均匀混合后, 加到 2 ml 直肠栓剂模型中并使其冷却, 得到含 25 mg 化合物 1 的直肠栓剂。

表 II: 胃促胰酶抑制剂 (化合物 18) 对 Nb 感染小鼠的外周血中的嗜酸性粒细胞数量和白细胞总数的影响

化合物 18	外周血中嗜酸性粒细胞的数量 (个/mm ³)			感染后 2 周外周血中白细胞总数 (个/mm ³)
	感染前	感染后 2 周	p	
0	30±29	1036±158		6180±1660
2 mg/kg	30±12	1036±240	NS	
10 mg/kg	36±11	818±155	NS	
50 mg/kg	32±16	360±66	< 0.001	5820±460

表 III: 胃促胰酶抑制剂 (化合物 18) 对 Nb 感染小鼠的粪便中虫卵数量的影响

化合物 18	每克粪便中 Nb 虫卵数	
	第 7 天	第 10 天
0	27139±6375	800±1789
50 mg/kg	30541±12501	558±1248

工业实用性

依据本发明, 胃促胰酶抑制剂通过其抑制嗜酸性粒细胞的增多上的作用可有效预防或治疗其中已知嗜酸性粒细胞增多的各种疾病。