

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/335

[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/445 A61K 31/395

A61K 31/165 A61K 31/18

A61K 31/40 A61K 31/42

A61K 31/135 A61K 31/535

[21] 申请号 99809102.2

[43]公开日 2001 年 9 月 5 日

[11]公开号 CN 1311675A

[22]申请日 1999.5.21 [21]申请号 99809102.2

[30]优先权

[32]1998.5.22 [33]US [31]60/086,494

[86]国际申请 PCT/US99/11363 1999.5.21

[87]国际公布 WO99/61013 英 1999.12.2

[85]进入国家阶段日期 2001.1.22

[71]申请人 阿文尼尔药品公司

地址 美国加利福尼亚州

[72]发明人 J·西尔卡 M·L·里查兹

M·G·坎贝尔 M·W·马约尔

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 谭明胜

权利要求书 17 页 说明书 47 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 具有 IgE 影响性能的化合物

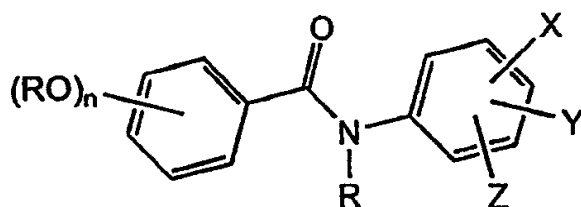
[57]摘要

本发明涉及对变应原反应的 IgE 的小分子抑制剂,它们适用于治疗 变态反应和/或气喘或其中 IgE 为致病原的任何疾病。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 药物组合物, 含有任何一种或多种下列化合物:



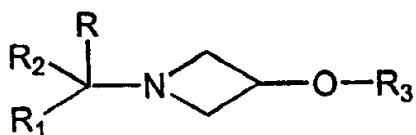
(A)

5 其中n是1-3;

其中R是H、烷基、芳基、氨基烷基、烷氨基烷基、取代芳基或羟烷基;
并且

其中X、Y和Z独立地选自H、烷氧基、芳氧基、烷基、芳基、杂芳基、
羟烷基、羧基、氨基、烷氨基、环烷基氨基、吗啉基、硫代吗啉基、

10 烷氧羰基、羟基、氰基、烷基磺酰基、磺酰氨基、烷基磺酰氨基、取
代芳基、取代的杂芳基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、卤素、硫烷
基、硫氧烷基和磺酰基烷基;

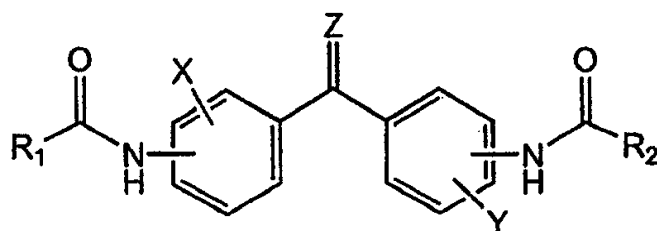


(B)

15 其中R₁和R₂独立地选自H、烷基、芳基、杂芳基、羧基、羧基烷基和羧
基芳基;

其中R₃选自H、烷基、芳基、CO-烷基、CO-芳基、二烷氨基烷基、二烷
氨基烷基羰基、取代芳基、取代的杂芳基和CO-杂芳基; 并且

其中R选自H、芳基、杂芳基、取代芳基和取代的杂芳基;



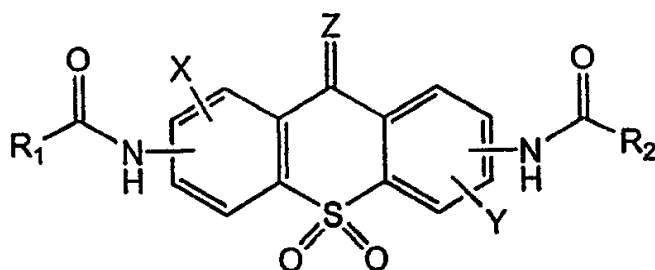
(C)

其中Z是H₂或O;

其中X和Y独立地选自H、卤素、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代的杂芳基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、氨基、酰氨基和烷氨基; 并且

5

其中R₁和R₂可以独立地选自H、烷基、烷氧基烷基、二烷氨基烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基和取代的杂芳基;



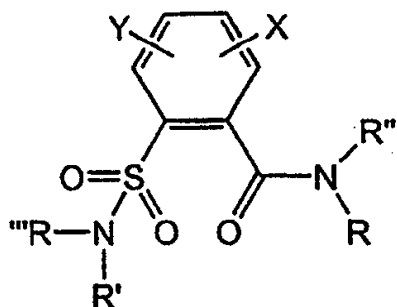
(D)

10 其中Z是H₂或O;

其中X和Y独立地选自H、卤素、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代的杂芳基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、氨基、酰氨基和烷氨基; 并且

其中R₁和R₂可以独立地选自H、烷基、烷氧基烷基、二烷氨基烷基、环

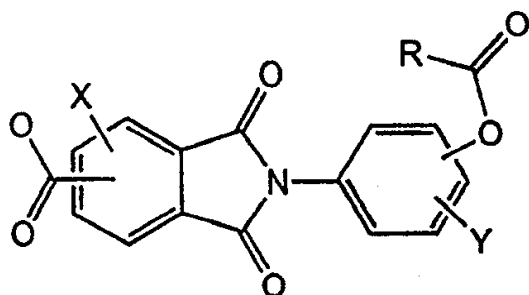
15 烷基、取代的环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基和取代的杂芳基;



(E)

其中X和Y独立地选自H、卤素、烷基、烷氧基、芳基、氨基、烷氨基、环烷基氨基、吗啉基、硫代吗啉基、羟基、氰基、硝基、羧基、烷氧羰基、三氟甲基和三氟甲氧基；并且

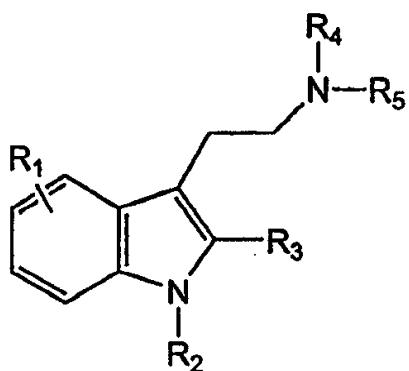
- 5 其中R、R'、R''和R'''独立地选自H、烷基、芳基、环烷基、取代的环烷基、多环烷基、杂芳基、芳烷基、二烷基氨基烷基和羟烷基；



(F)

其中R选自脂族、芳族、杂环、取代的芳族和取代的杂环基；并且

- 10 其中X和Y独立地选自H、卤素、烷基、烷氧基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代的杂芳基、羟基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基和氰基；



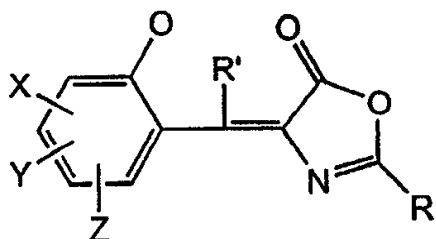
(G)

其中 R_1 选自H、卤素、烷氧基、烷基、硝基、氰基、氨基、 CF_3 、 OCF_3 和羟基；

其中 R_2 选自H、烷基和氨基烷基；

5 其中 R_3 是H或烷基；并且

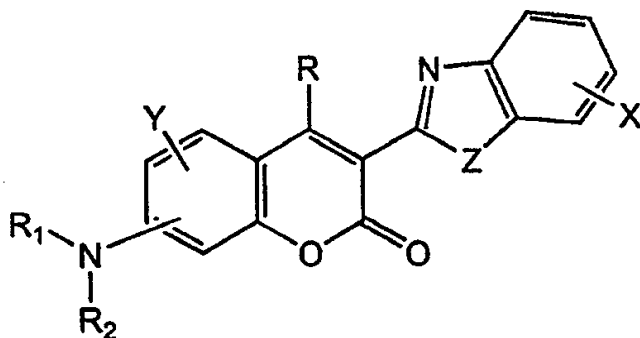
其中 R_4 和 R_5 独立地选自H、烷基、芳基、杂芳基、取代芳基、取代的杂芳基、环烷基、芳基、氨基环烷基、羟烷基和取代芳基；



(H)

10 其中R和R'独立地选自H、甲基、烷基、芳基和取代芳基；并且

其中X、Y和Z独立地选自H、卤素、烷基、烷氧基、苯并基、稠合的杂环、 CF_3 、 OCF_3 、CN、COOH和COOR''；



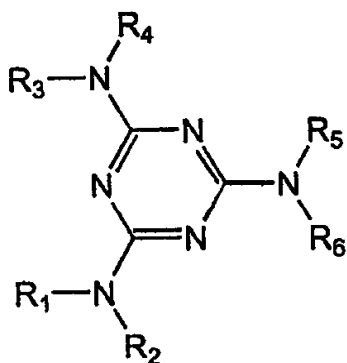
(I)

其中X和Y独立地选自H、烷基、烷氧基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代的杂芳基、羟基、卤素、NO₂、CF₃、OCF₃、NH₂、NHR₃、NR₃R₄和CN；
其中Z是O、S、NH和N-R'；

5 其中R'选自H、烷基、氨基烷基和二烷氨基烷基；

其中R选自H、烷基、卤素、烷氧基、CF₃和OCF₃；并且

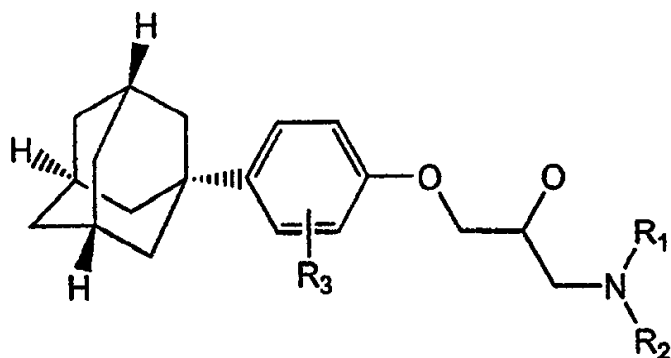
其中R₁和R₂独立地选自H、烷基、氨基烷基、二烷氨基烷基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基、氧杂环烷基和硫代环烷基；



(J)

10

其中R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆独立地选自H、烷基、环烷基、氧杂环烷基、硫代环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂烷基；



(K)

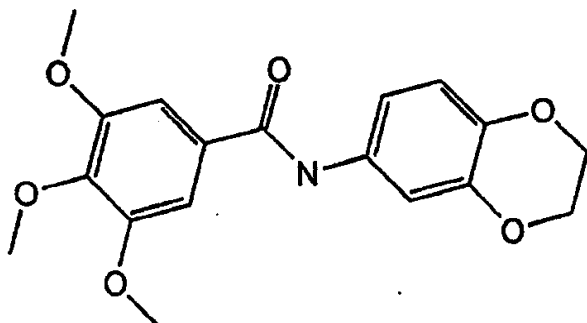
其中 R_1 和 R_2 独立地选自H、烷基、芳基、烷芳基、取代的烷基和取代的芳烷基；并且

其中 R_3 选自H、烷基、芳基、卤素、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 NH_2 、NHR、羧基、羧基烷基、烷氧基、杂芳基、稠合芳基和稠合杂芳基。

5

2. 权利要求1的药物组合物，其中所述化合物是A类化合物。

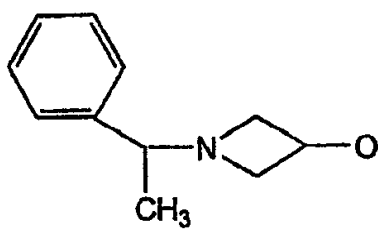
3. 权利要求2的药物组合物，其中所述化合物是



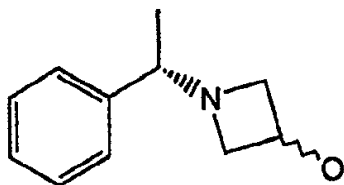
10

4. 权利要求1的药物组合物，其中所述化合物是B类化合物。

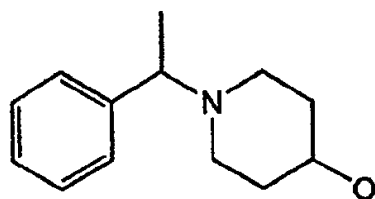
5. 权利要求4的药物组合物，其中所述化合物选自下列一组：



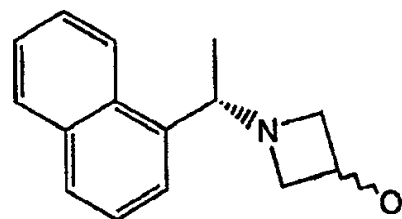
II.1,



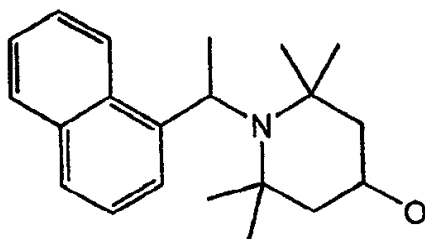
II.2,



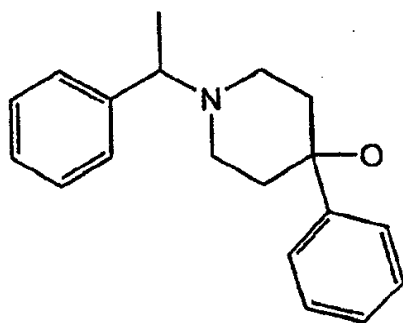
II.3,



II.4,



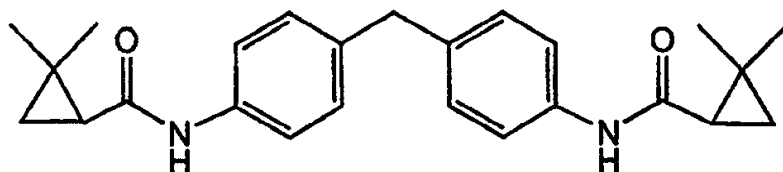
II.5 和



II.6.

6. 权利要求1的药物组合物，其中所述化合物是C类化合物。

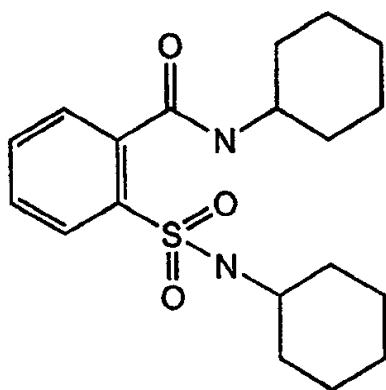
7. 权利要求6的药物组合物，其中所述化合物是



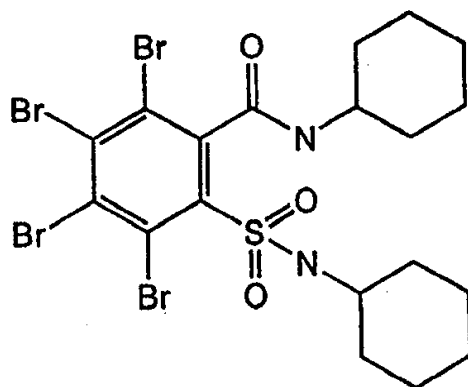
5

8. 权利要求1的药物组合物，其中所述化合物是E类化合物。

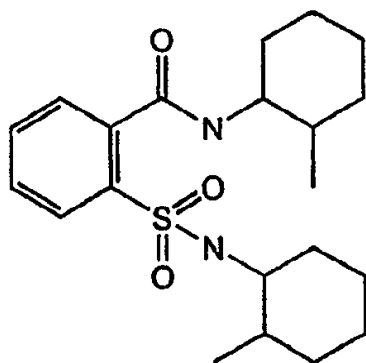
9. 权利要求8的药物组合物，其中所述化合物选自下列一组：



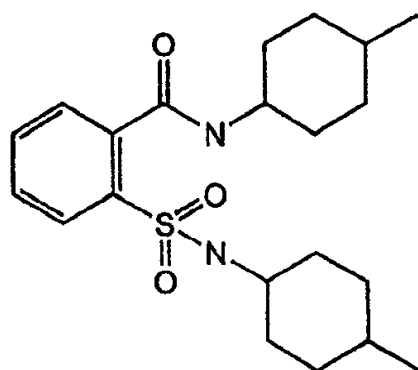
V.1,



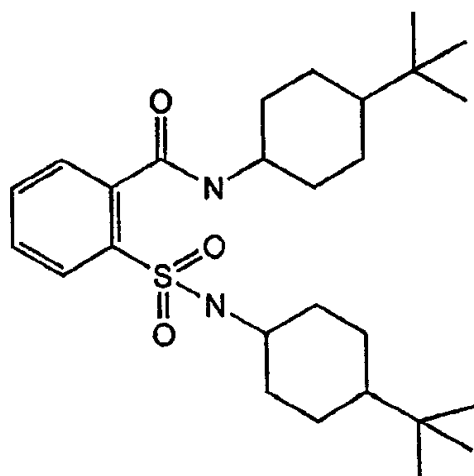
V.2,



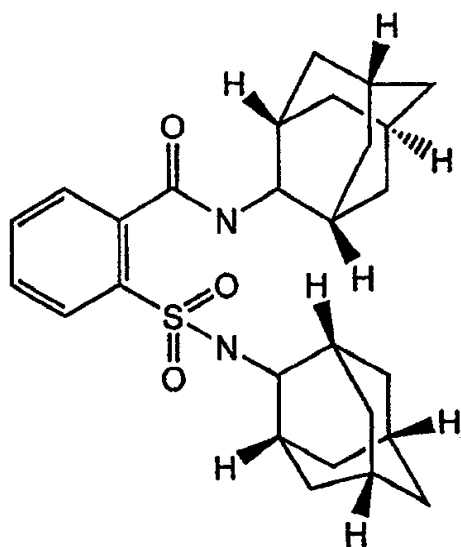
V.3,



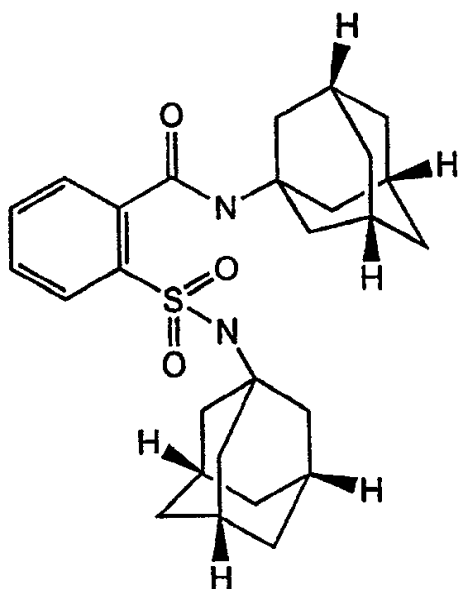
V.4,



V.5,

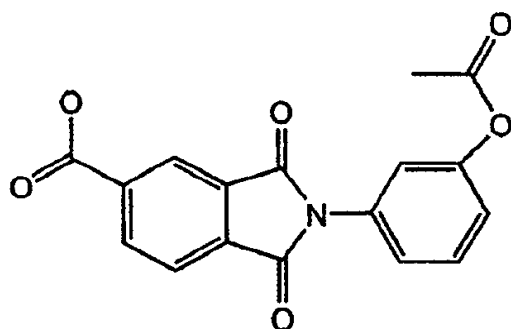


V.6 和

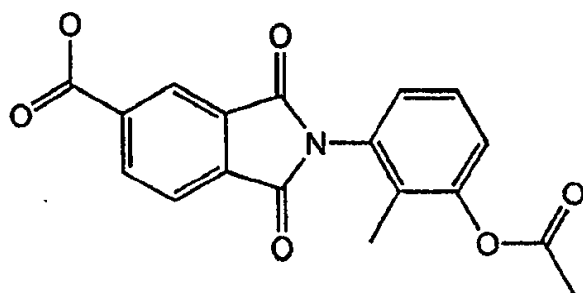


V.7.

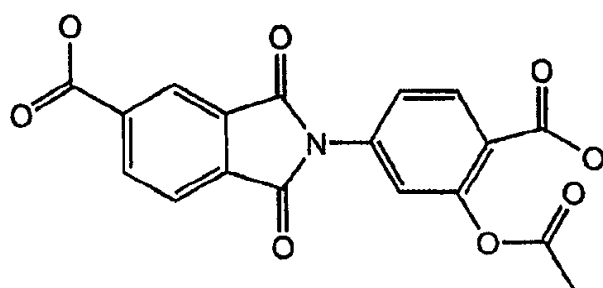
10. 权利要求1的药物组合物，其中所述化合物是F类化合物。
11. 权利要求10的药物组合物，其中所述化合物选自下列一组：



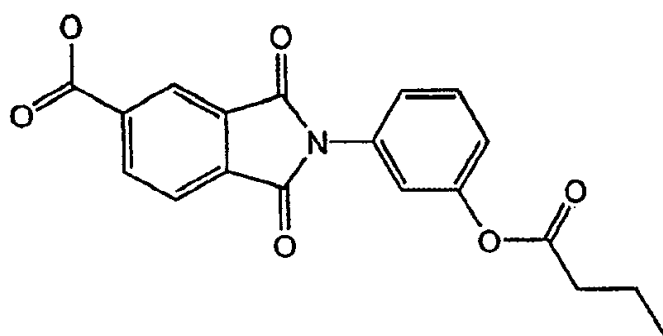
VI.1,



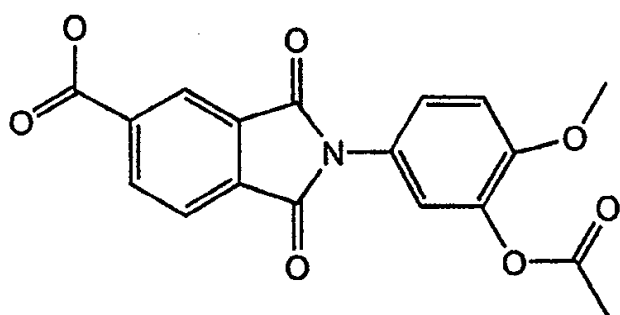
VI.2,



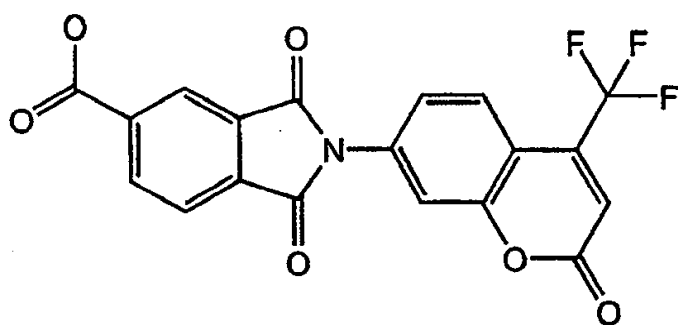
VI.3,



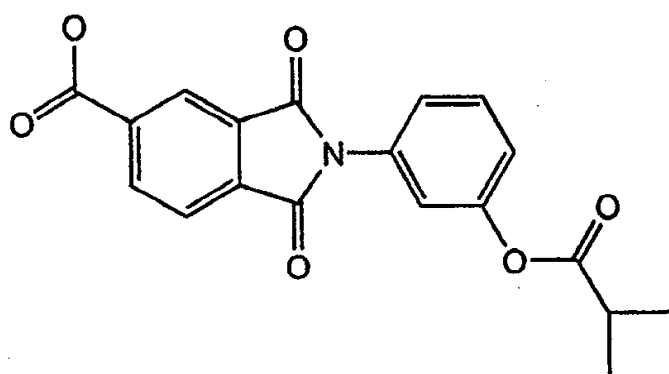
VI.4,



VI.5,



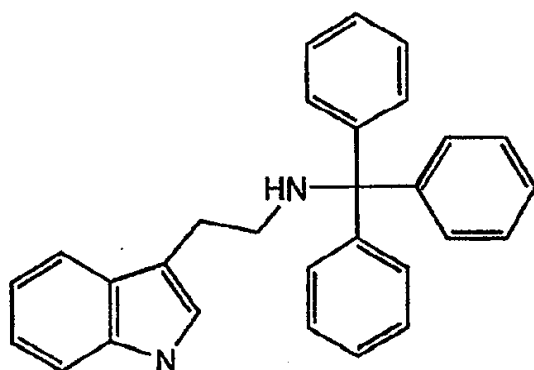
VI.6 和



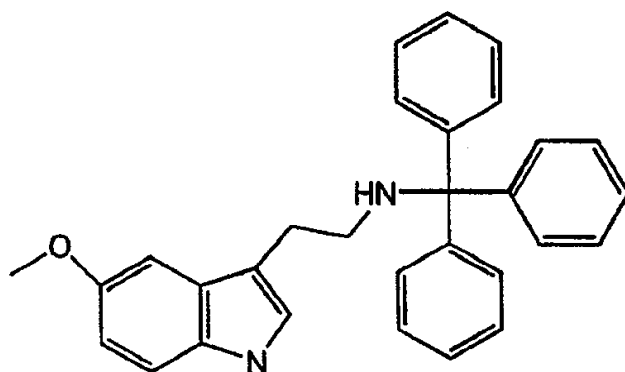
VI.7.

12. 权利要求1的药物组合物，其中所述化合物是G类化合物。

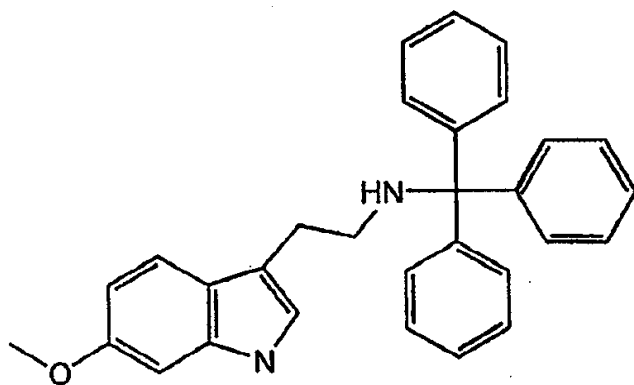
13. 权利要求12的药物组合物，其中所述化合物选自下列一组：



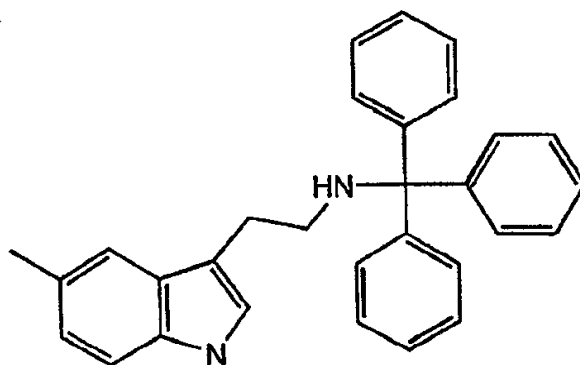
VII.1,



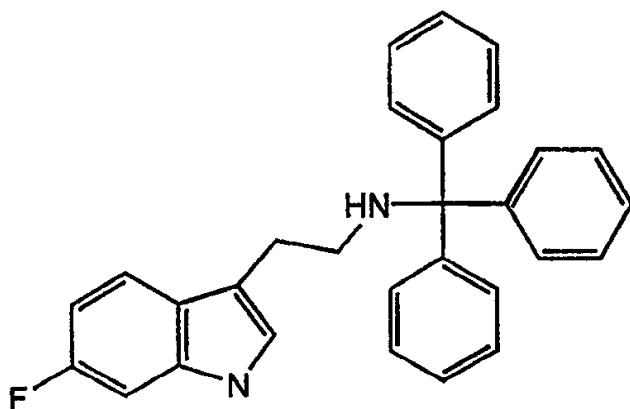
VII.2,



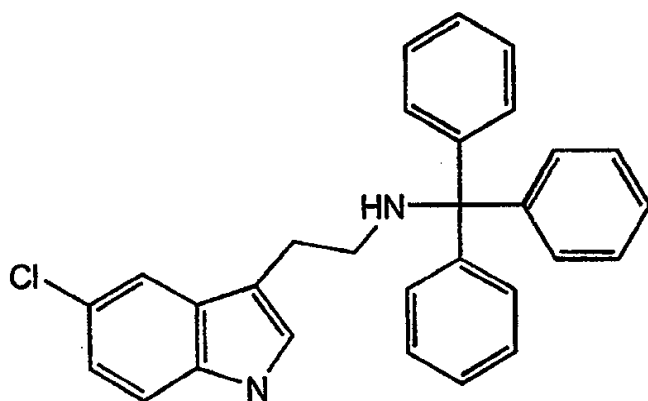
VII.3,



VII.4,



VII.5 和

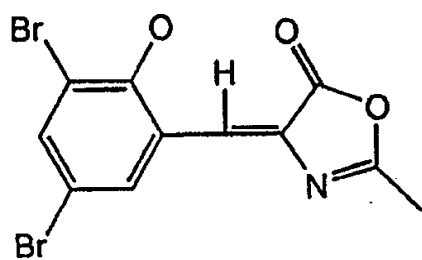


VII.6.

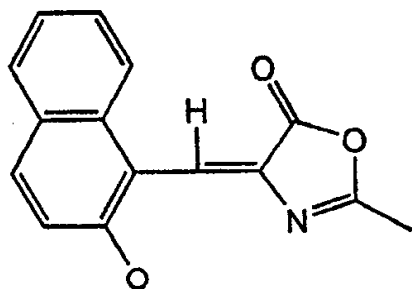
14. 权利要求1的药物组合物, 其中所述化合物是H类化合物。

15. 权利要求14的药物组合物, 其中所述化合物选自下列一组:

5



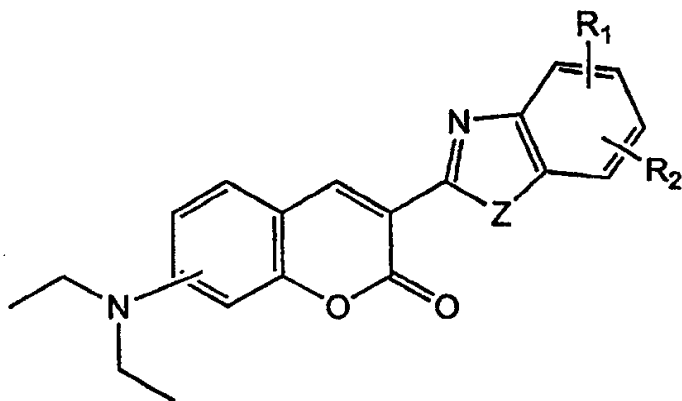
VIII(1).1



VIII(1).2

16. 权利要求1的药物组合物, 其中所述化合物是I类化合物。

17. 权利要求16的药物组合物, 其中所述化合物是



5 其中Z选自NH、O、S和N-R'；

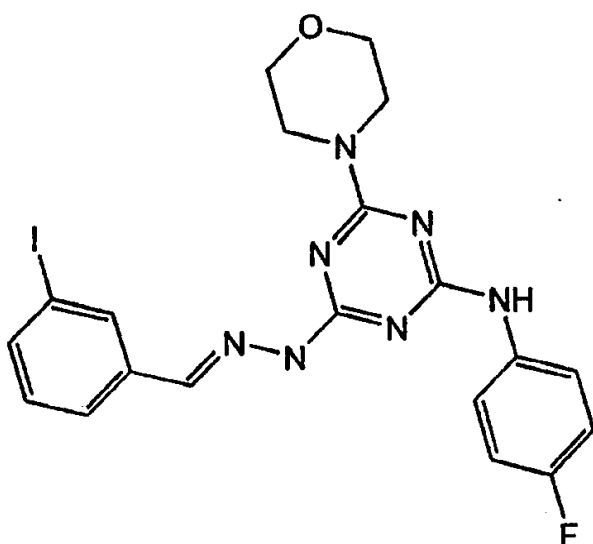
其中R'选自H、烷基、氨基烷基和二烷基氨基烷基；

其中R₁选自H、Cl和SO₂CH₂CH₃；并且

其中R₂选自H、Cl、CH₃、OCH₃、COOH和CF₃。

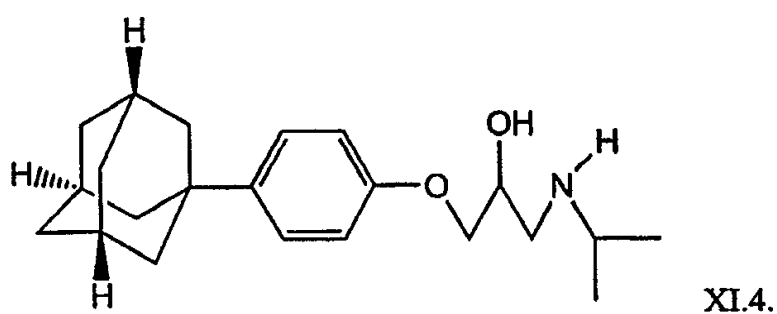
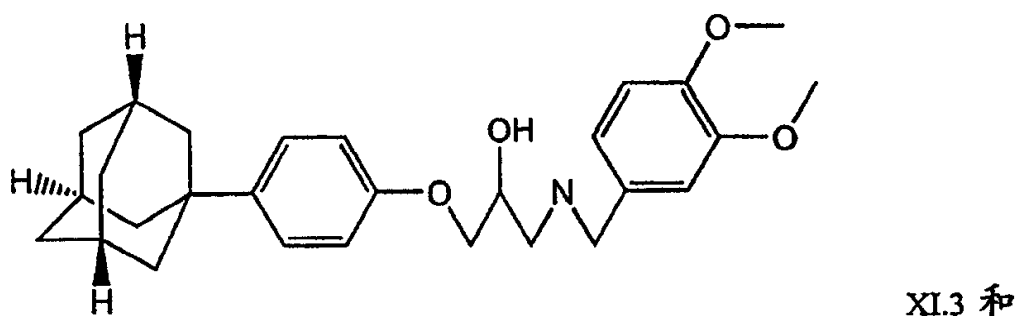
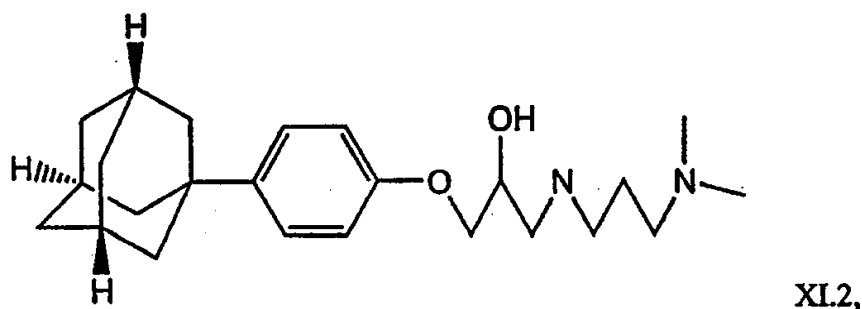
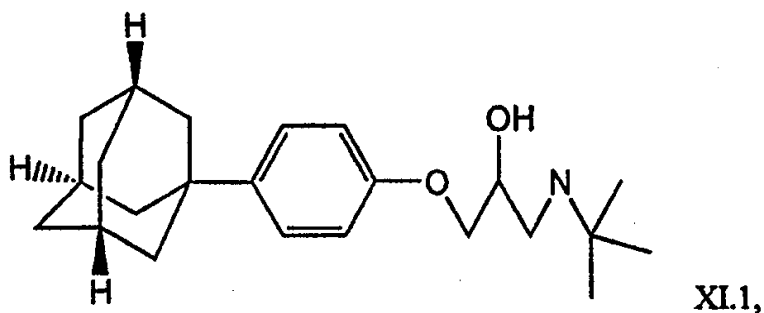
18. 权利要求1的药物组合物, 其中所述化合物是J类化合物。

10 19. 权利要求18的药物组合物, 其中所述化合物是



20. 权利要求1的药物组合物, 其中所述化合物是K类化合物。

21. 权利要求20的药物组合物, 其中所述化合物选自下列一组:



22. 权利要求1-21中任一项的药物组合物，用于治疗与IgE过多
5 有关的疾病。

23. 权利要求22的药物组合物，还含有至少一种其他的具有减轻至少一种与IgE过多有关的疾病症状的活性成分。

24. 权利要求23的药物组合物，其中所述至少一种其他成分选自短效 β_2 -肾上腺素能兴奋剂、长效 β_2 -肾上腺素能兴奋剂、抗组胺药、

磷酸二酯酶抑制剂、抗胆碱能药、皮质类固醇、炎性介质释放抑制剂和白三烯受体拮抗剂。

25. 权利要求 1-21 中任一项的药物组合物在制备治疗与 IgE 过多有关疾病的药物中的应用。

说明书

具有 IgE 影响性能的化合物

发明背景

5 本发明涉及对变应原反应的 IgE 的小分子抑制剂，该抑制剂适用于治疗变态反应和/或气喘或其中 IgE 为致病原的其他疾病。

在美国估计有一千万人患有气喘，占人口总数的约 5%。气喘在美国估计的花费超过六十亿美元。约 25% 的请求急救的气喘患者需要住院治疗，气喘的最大单项直接医疗开支是住院病人医院服务（急救），
10 其花费大于 160 亿美元。处方药物治疗的花费从 1985 年至 1990 年增加了 54%，接近 11 亿美元 (Kelly, Pharmacotherapy 12:13S-21S (1997))。

根据国家流动医疗保护调查 (National Ambulatory Medical Care Survey)，气喘占有所有流动保护随访的 1%，并且该疾病一直是儿童误
15 学的主要原因。尽管改进了对该疾病过程的理解并且有了更好的药物，但是在这个国家和世界上气喘的发病和死亡率持续升高（美国健康和人类服务部 (U. S. Department of Health and Human Services)；1991，出版号 91-3042）。因此，气喘成为严重的公共健康问题。

气喘发作发生的病理生理学过程基本上可以分为两个阶段，每个
20 阶段均有支气管收缩现象，这引起喘鸣、胸部紧迫感和呼吸困难。首先，早期气喘反应是由变应原、刺激物或运动引起的。变应原交联的免疫球蛋白 E (IgE) 分子与肥大细胞上的受体结合，使它们释放许多预先形成的炎性调节剂、包括组胺。其他的引发剂包括运动或吸入冷空气、干空气后呼吸道组织的渗透性改变。第二，晚期反应的特征在
25 于活化的嗜曙红细胞和其他炎性细胞浸润到呼吸道组织中、上皮剥落 (desquamonon) 以及在呼吸道中有非常粘稠的粘液。炎性反应引起的损伤使呼吸道有易感性 ("primed") 或敏感，因此需要较小的引发剂引起随后的气喘症状。

有许多缓解性治疗气喘的药物；但是，它们的功效变化很大。短
30 效 β_2 -肾上腺素能兴奋剂，特布他林和舒喘宁，长期以来是气喘治疗的支柱，主要在早期气喘中作为支气管扩张药发挥作用。较新的长效 β_2 -兴奋剂，沙美特罗和福莫特罗，可以减少晚期反应的支气管收缩成分。

但是，由于 β_2 -兴奋剂不具有显著的抗炎活性，它们对于支气管的过度反应性没有影响。

许多其他的药物针对早期或晚期气喘反应的各个具体方面。例如，抗组胺药氯雷他定抑制早期组胺介导的炎性反应。一些较新的抗组胺药，例如氮卓斯汀和酮替芬，都具有抗炎和减弱支气管扩张作用，但是它们目前尚没有确定的疗效用于气喘治疗。磷酸二酯酶抑制剂，例如茶碱/黄嘌呤，可以减弱晚期炎性反应，但是没有证据表明这些化合物降低支气管的过度反应性。抗胆碱能药，例如用于急性气喘以抑制严重支气管收缩的溴化异丙托铵，对早期或晚期炎症没有作用，对支气管过度反应性没有作用，因此在慢性治疗中基本上没有作用。

皮质类固醇药物，例如布地奈德，是最有效的抗炎剂。炎性介质释放抑制剂，例如色甘酸和奈多罗米，通过稳定肥大细胞发挥作用，从而抑制晚期炎性对变应原的反应。因此，色甘酸和奈多罗米以及皮质类固醇，均通过使炎性损伤对呼吸道的致敏作用减至最低、降低支气管的过度反应性。不幸的是，这些抗炎剂不能产生支气管扩张作用。

目前开发了几种新的特别是抑制气喘炎症具体方面的药物。例如，白三烯受体拮抗剂 (ICI-204, 219, accolate) 专门抑制白三烯介导的作用。白三烯与呼吸道炎症和支气管收缩的发生有关。

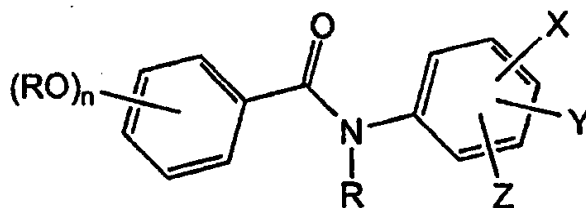
因此，尽管目前有许多药物可用治疗气喘，这些化合物主要是缓解症状和/或具有明显的副作用。因此，非常需要针对起因、而不是各级症状的新的治疗途径。气喘和变态反应同样依赖于IgE介导的结果。事实上，已知过量IgE的产生通常是变态反应、特别是变应性气喘的诱因 (Duplantier and Cheng, Ann. Rep. Med. Chem. 29:73-81 (1994))。因此，降低IgE水平的化合物可以有效地治疗气喘和变态反应的基础起因。

目前没有一种治疗可以消除过量的循环IgE。假设降低血浆IgE可以减少变应性反应，这一假设近来已经由chimeric 抗IgE抗体、CGP-51901和重组人源化单克隆抗体rhUMAB-E25的临床试验结果得以证实。实际上，三家公司，Tanox Biosystems, Inc., Genentech Inc. 和Novartis AG正在合作研制人源化的抗IgE抗体 (Bio World® Today, 1997年2月26日, 第2页)，该抗体将用于通过中和过量的IgE治疗变态反应和气喘。Taxon已经成功地试验了抗IgE抗体，CGP-51901，在II

期临床试验中该抗体使155名患者的变应性鼻炎的鼻部症状的严重程度减轻并使持续时间缩短(Scrip #2080, 1995年11月24日, 第26页)。Genentech近来公开了其重组人源化单克隆抗体rhuMAB-E25对536名患者进行的II/III期临床试验的正结果(Bio World® Today, 1998年11月10日, 第1页)。经与安慰剂相比, 注射施用抗体rhuMAB-E25(最高剂量每2-4周需要300毫克)使患者需要另外的“援救”药物(抗组胺药和减充血剂)的天数减少50%。计划在2000年对该产品提出NDA申请。抗IgE试验的正结果提示借助下调IgE的治疗策略可能是非常有效的。

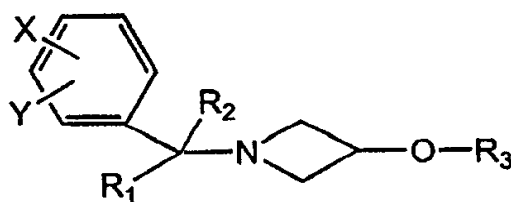
发明概述

10 本发明公开了几种对变应原和其他刺激物反应的 IgE 具有下调活性的化合物。其中公开了一种用于治疗与 IgE 含量过多有关的疾病的化合物。该化合物具有以下结构式:



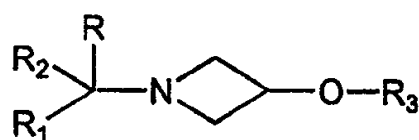
15 其中n是1-3, 并且其中R是H、烷基、芳基、氨基烷基、烷氨基烷基、取代芳基或羟烷基。X、Y和Z独立地选自H、烷氧基、芳氧基、烷基、芳基、杂芳基、羟烷基、羧基、氨基、烷氨基、环烷基氨基、吗啉基、硫代吗啉基、烷氧羰基、羟基、氟基、磺酰氨基、烷基磺酰氨基、取代芳基、取代的杂芳基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、卤素、硫烷基、硫氧烷基(sulfoxyalkyl)和磺酰基烷基。

20 本发明还公开了另一种用于治疗与 IgE 含量过多有关的疾病的化合物。该化合物具有以下结构式:



- 其中X和Y独立地选自H、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、羟烷基、苄基、芳基、杂芳基、羟基、羧基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基烷基、硝基、氰基、烷基磺酰基、磺酰氨基、烷基磺酰氨基、氨基、烷氨基、吗啉基、硫代吗啉基、烷硫基、硫氧烷基和磺酰基烷基。R₁和R₂独立地选自H、烷基、芳基、杂芳基、羧基、羧基烷基和羧基芳基。R₃选自H、烷基、芳基、CO-烷基、CO-芳基和CO-杂芳基。

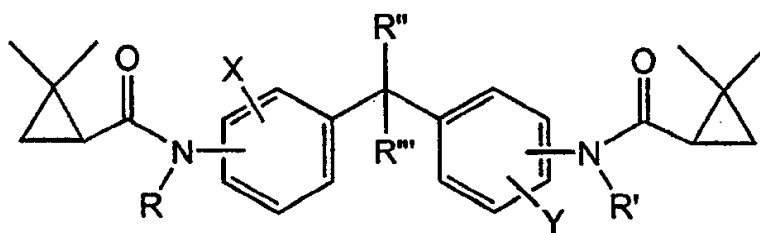
本发明还公开了另一种用于治疗与 IgE 含量过多有关的疾病的化合物。该化合物具有以下结构式：



10

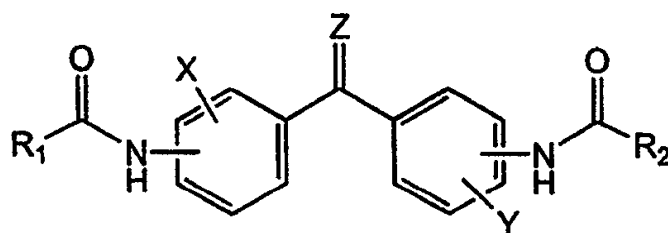
其中R₁和R₂独立地选自H、烷基、芳基、杂芳基、羧基、羧基烷基和羧基芳基。R₃选自H、烷基、芳基、CO-烷基、CO-芳基、二烷氨基烷基、二烷氨基烷基羧基、取代芳基、取代的杂芳基和CO-杂芳基，并且R选自H、芳基、杂芳基、取代芳基和取代的杂芳基。

- 15 本发明还公开了另一种用于治疗与 IgE 含量过多有关的疾病的化合物。该化合物具有以下结构式：



- 20 其中X和Y独立地选自H、卤素、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代的杂芳基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、氨基、酰氨基或烷氨基。R、R'、R''和R'''独立地选自H、烷基、烷氧基烷基或二烷氨基烷基，并且R''和R'''可以独立地为卤素。

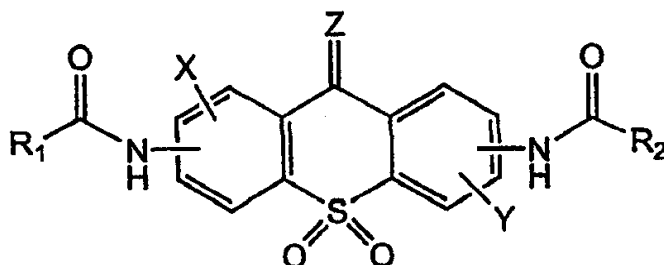
下式所示为优选的上述环丙基取代的化合物变体：



其中Z是H₂或O。X和Y独立地选自H、卤素、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代的杂芳基、三氟甲基、三氟甲氧基、
 5 氰基、硝基、氨基、酰氨基或烷氨基。R₁和R₂可以独立地选自H、烷基、烷氧基烷基、二烷氨基烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基和取代的杂芳基。

本发明公开了用于治疗与 IgE 含量过多有关的疾病的有关化合物。该化合物具有以下结构式：

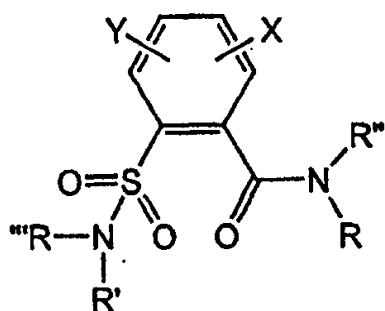
10



其中Z是H₂或O。X和Y独立地选自H、卤素、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代的杂芳基、三氟甲基、三氟甲氧基、
 15 氰基、硝基、氨基、酰氨基和烷氨基。R₁和R₂可以独立地选自H、烷基、烷氧基烷基、二烷氨基烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基和取代的杂芳基。

本发明还公开了另一种用于治疗与 IgE 含量过多有关的疾病的化合物。该化合物具有以下结构式：

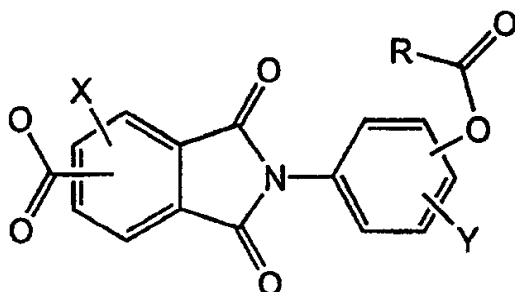
20



- 其中X和Y独立地选自H、卤素、烷基、烷氧基、芳基、氨基、烷氨基、环烷基氨基、吗啉基、硫代吗啉基、羟基、氰基、硝基、羧基、烷氧羰基、三氟甲基和三氟甲氧基。R、R'、R''和R'''独立地选自H、烷基、芳基、环烷基、取代的环烷基、多环烷基、杂芳基、芳烷基、二烷基烷基和羟烷基。

本发明还公开了另一种用于治疗与 IgE 含量过多有关的疾病的化合物。该化合物具有以下结构式：

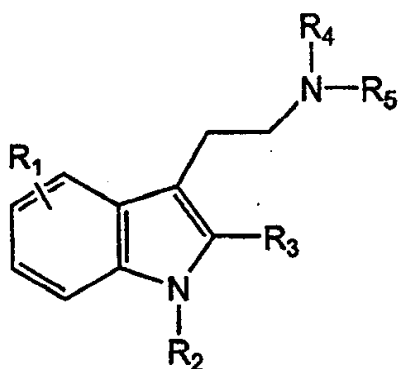
10



其中R选自脂族、芳族、杂环、取代的芳族和取代的杂环基。X和Y独立地选自H、卤素、烷基、烷氧基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代的杂芳基、羟基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基和氰基。

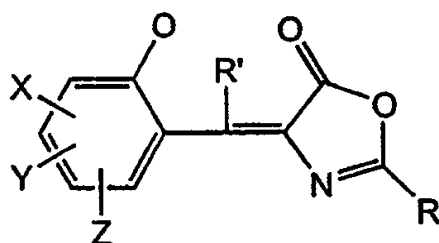
15

本发明还公开了另一种用于治疗与 IgE 含量过多有关的疾病的化合物。该化合物具有以下结构式：



- 其中 R_1 选自H、卤素、烷氧基、烷基、硝基、氰基、氨基、 CF_3 、 OCF_3 和羟基。 R_2 选自H、烷基和氨基烷基。 R_3 是H或烷基。 R_4 和 R_5 独立地选自H、烷基、芳基、杂芳基、取代芳基、取代的杂芳基、环烷基、芳基、氨基环烷基、羟烷基和取代芳基。

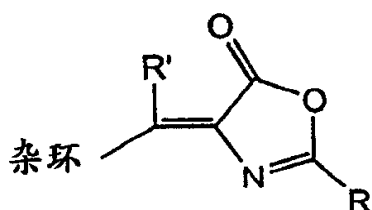
本发明还公开了另一种用于治疗与 IgE 含量过多有关的疾病的化合物。该化合物具有以下结构式：



- 10 其中R和 R' 独立地选自H、甲基、烷基、芳基和取代芳基。X、Y和Z独立地选自H、卤素、烷基、烷氧基、苯并基、稠合的杂环基、 CF_3 、 OCF_3 、CN、COOH和COOR''。

本发明还公开了另一种用于治疗与 IgE 含量过多有关的疾病的化合物。该化合物具有以下结构式：

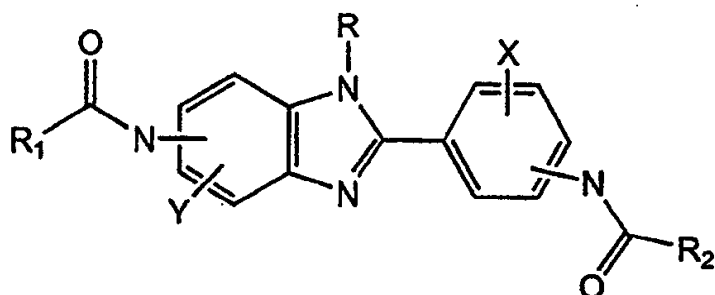
15



其中杂环选自吡啶、喹啉、取代的吡啶和取代的喹啉。R和R'独立地选自H、甲基、烷基、芳基和取代芳基。

本发明还公开了另一种用于治疗与 IgE 含量过多有关的疾病的化合物。该化合物具有以下结构式：

5

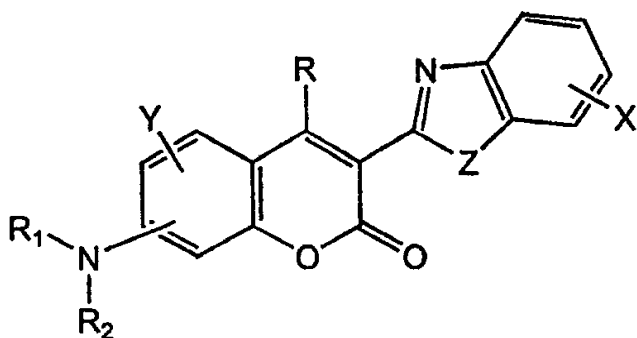


其中X和Y独立地选自H、卤素、烷基、烷氧基、芳基、取代芳基、羟基、氨基、烷氨基、环烷基、吗啉基、硫代吗啉基、硝基、氰基、CF₃和OCF₃。R选自H、CH₃、C₂H₅、C₃H₇和C₄H₉，并且R₁和R₂独立地选自H、甲基、乙基、丁基、苄基、取代的苄基、二烷氨基烷基、烷基、环烷基、取代的环烷基、多环烷基、取代的稠合环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基和取代的杂芳基。

10

本发明还公开了另一种用于治疗与 IgE 含量过多有关的疾病的化合物。该化合物具有以下结构式：

15

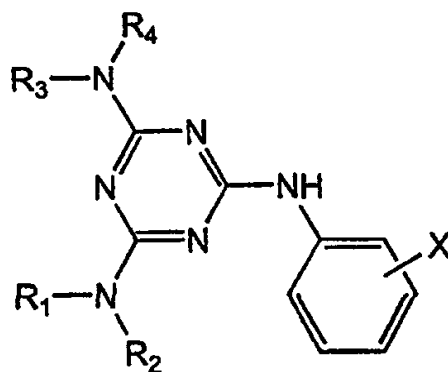


20

其中X和Y独立地选自H、烷基、烷氧基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代的杂芳基、羟基、卤素、NO₂、CF₃、OCF₃、NH₂、NHR₃、NR₃R₄和CN。Z是O、S、NH和N-R'。R选自H、烷基、卤素、烷氧基、CF₃和OCF₃。R'选自H、烷基、氨基烷基和二烷氨基烷基，并且R₁和R₂独立地选自H、烷基、氨基烷基、二烷氨基烷基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基、氧杂

环烷基和硫代环烷基。

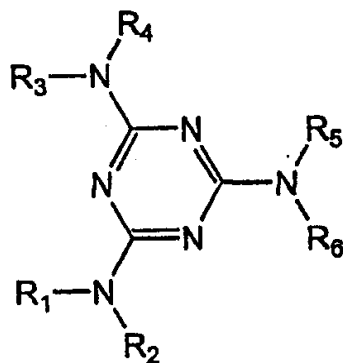
本发明还公开了另一种用于治疗与 IgE 含量过多有关的疾病的化合物。该化合物具有以下结构式：



5

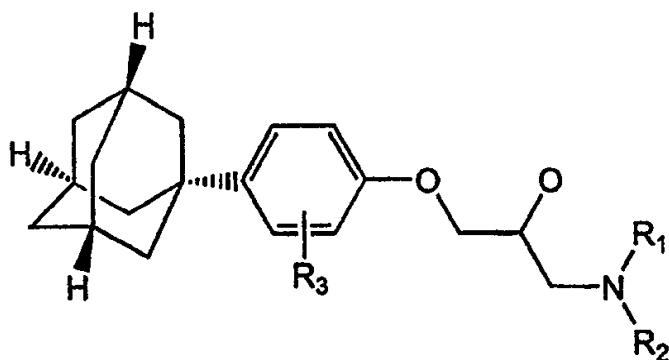
其中 R_1 和 R_2 独立地选自H、烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基。
X选自H、卤素、烷氧基、烷基、 CF_3 、 NO_2 、CN和 OCF_3 。 R_3 和 R_4 独立地选自H、烷基、环烷基、氧杂环烷基和硫代环烷基。

10 本发明还公开了另一种用于治疗与 IgE 含量过多有关的疾病的化合物。该化合物具有以下结构式：



15 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自H、烷基、环烷基、氧杂环烷基、硫代环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂烷基、取代芳基和取代的杂芳基。

本发明还公开了另一种用于治疗与 IgE 含量过多有关的疾病的化合物。该化合物具有以下结构式：



其中 R_1 和 R_2 独立地选自H、烷基、芳基、烷芳基、取代的烷基、取代的芳烷基、二烷基和氨基烷基。 R_3 选自H、烷基、芳基、卤素、 CF_3 、 OCF_3 、
5 CN、 NO_2 、 NH_2 、 NHR 、羧基、羧基烷基、烷氧基、杂芳基、稠合芳基和稠合杂芳基。

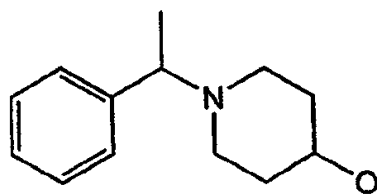
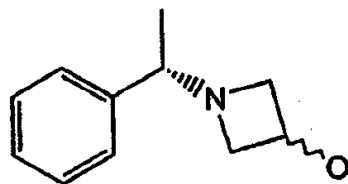
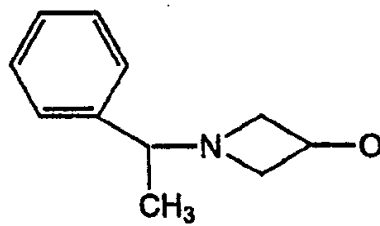
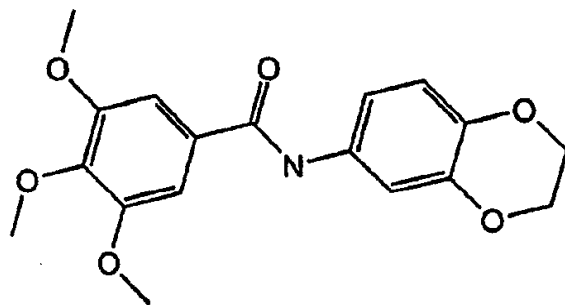
本发明公开了治疗患有与 IgE 含量过多有关疾病的哺乳动物的方法。该方法包括给哺乳动物施用 IgE 抑制量的药物制剂，该制剂含有至少一种上述小分子的 IgE 抑制化合物。根据该治疗方法变化的形式，
10 可以将小分子的 IgE 抑制化合物与至少一种其他的活性剂联合给药，所述其他的活性剂具有减轻与变应性反应有关的症状的活性。在一个具体实施方案中，可以将所述小分子抑制剂与至少一种其他的活性成分混合制成药物组合物。或者，可以将小分子抑制剂与至少一种其他的活性成分同时联合给药，或者按照不同的治疗方案联合给药。

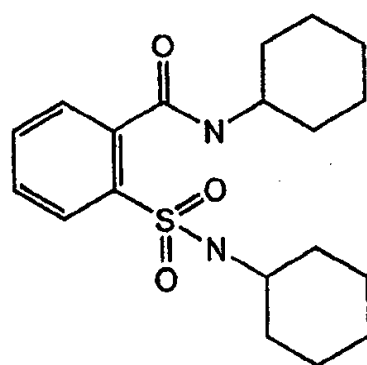
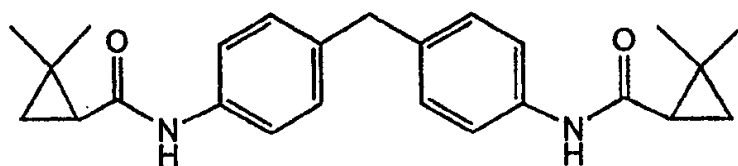
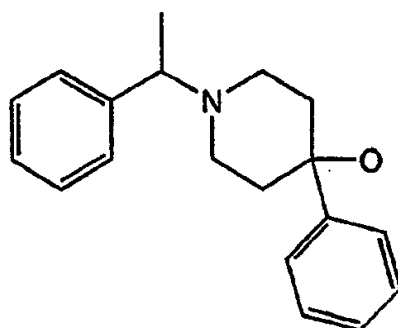
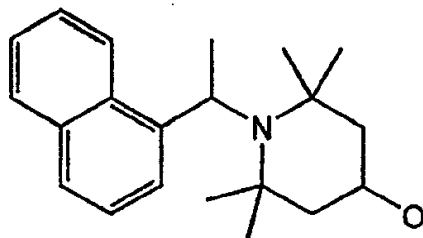
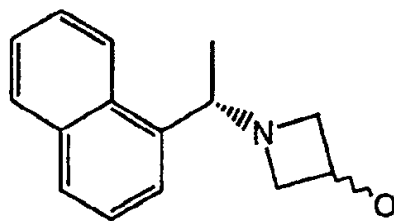
15 所述至少一种其他的活性成分可以是选自特布他林和舒喘宁的短效 β_2 -肾上腺素能兴奋剂；选自沙美特罗和福莫特罗的长效 β_2 -肾上腺素能兴奋剂；选自氯雷他定、氮卓斯汀和酮替芬的抗组胺药；磷酸二酯酶抑制剂，抗胆碱能药、皮质类固醇、炎症介质释放抑制剂和白三烯受体拮抗剂。

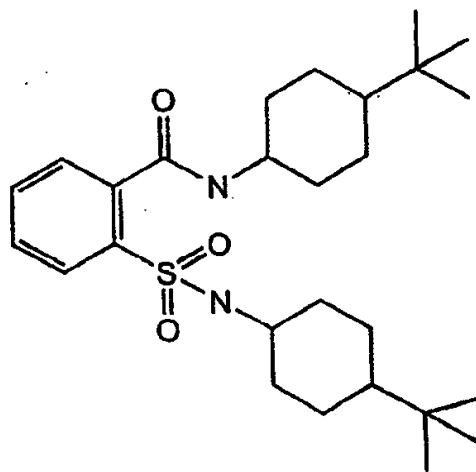
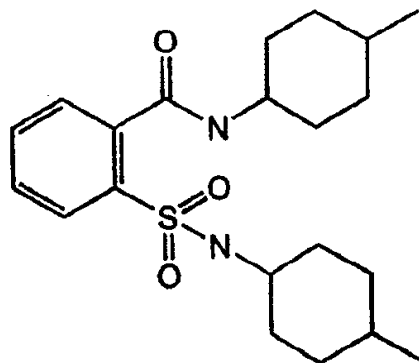
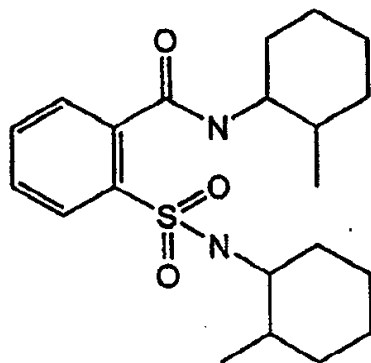
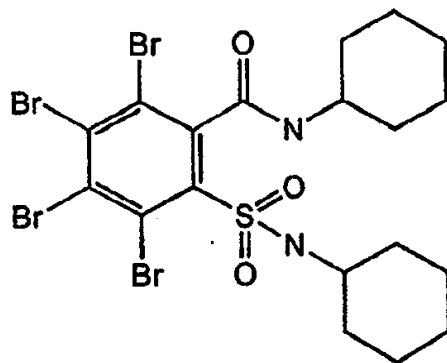
20 小分子IgE抑制化合物优选以每公斤体重、每天约0.01mg至约100mg的剂量分多次剂量给药，给药时间是以规定的时间间隔至少连续2天。

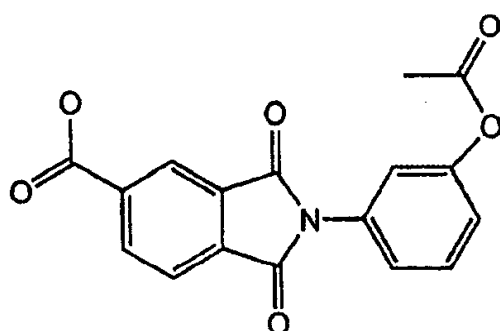
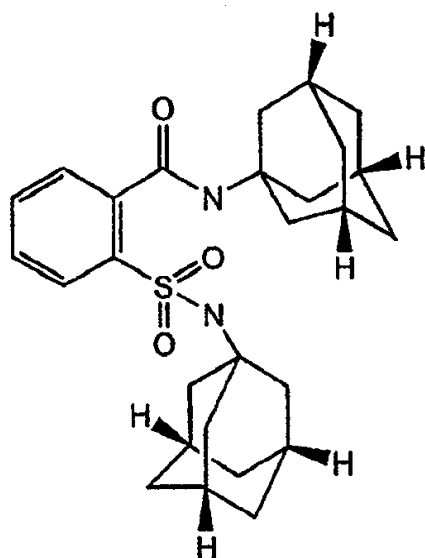
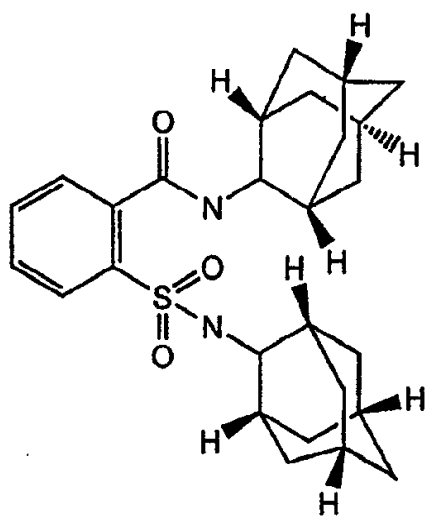
本发明还公开了用于治疗患有 IgE 含量过多有关疾病的哺乳动物的方法，该方法包括给哺乳动物施用 IgE 抑制量的药物制剂，该制剂含有至少一种选自下列一组的化合物：

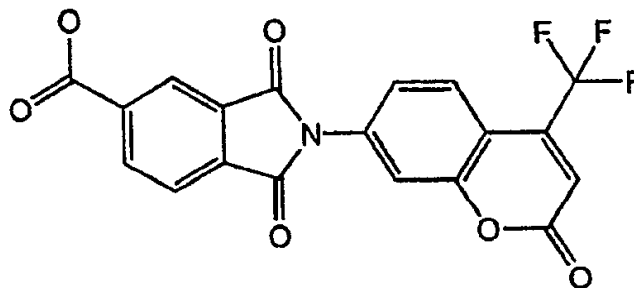
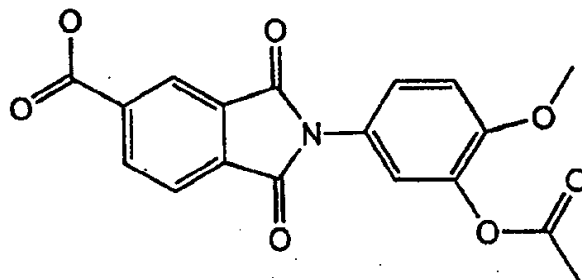
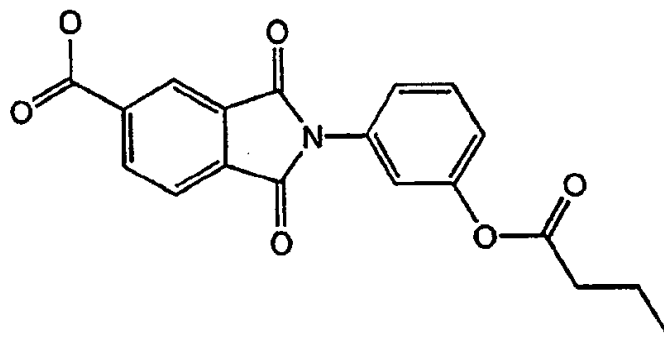
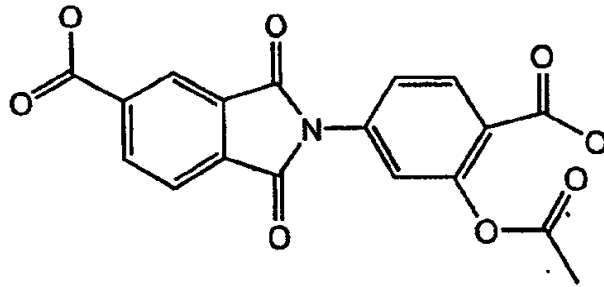
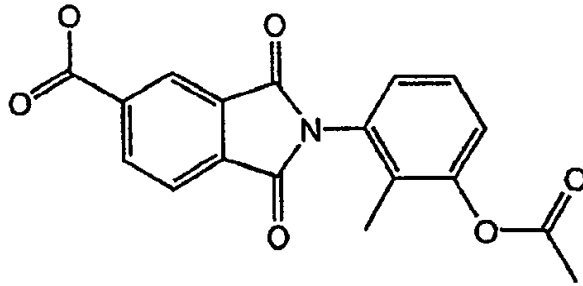
01.01.22

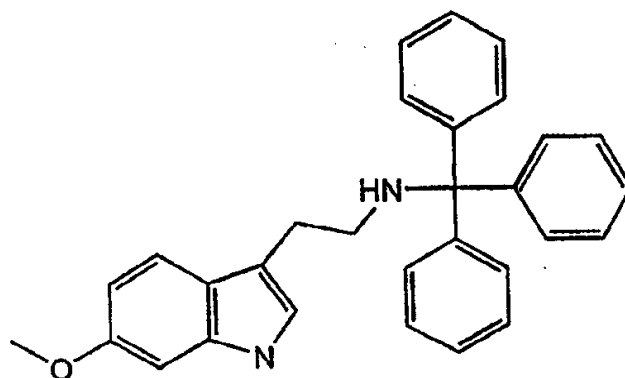
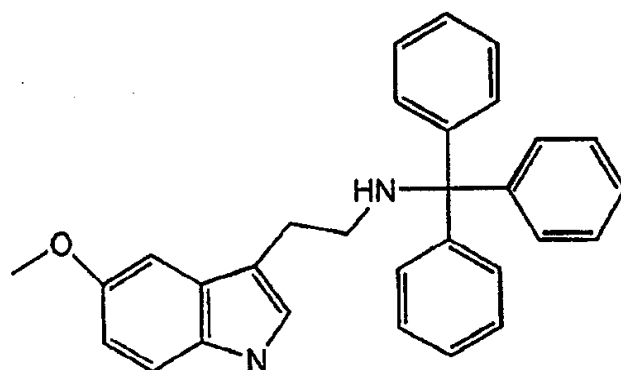
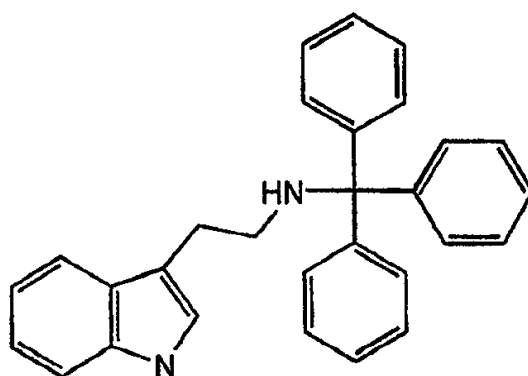
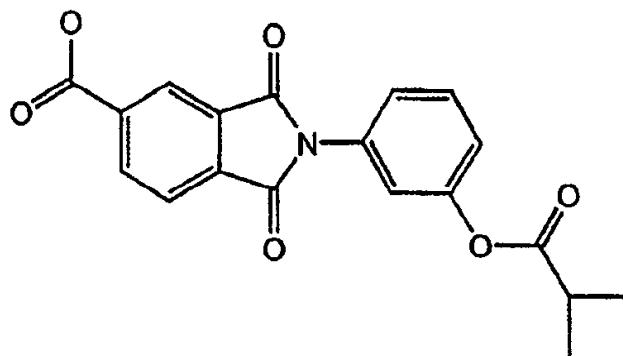


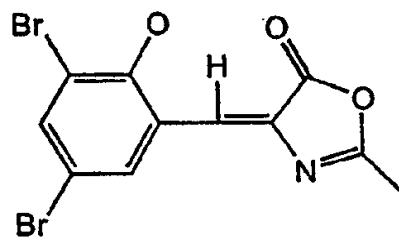
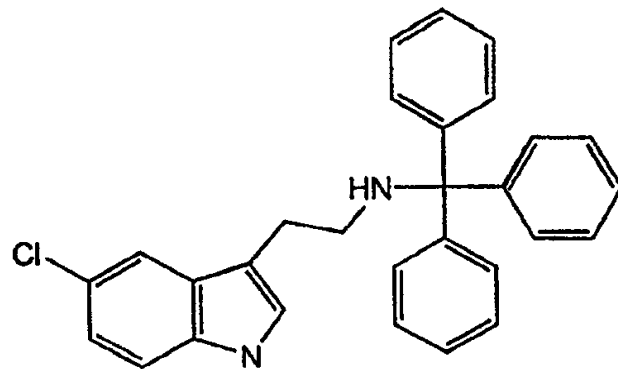
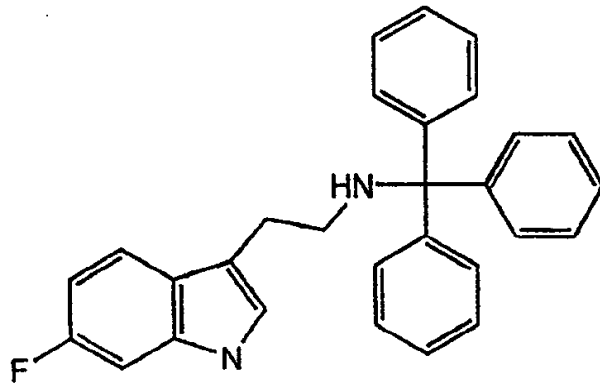
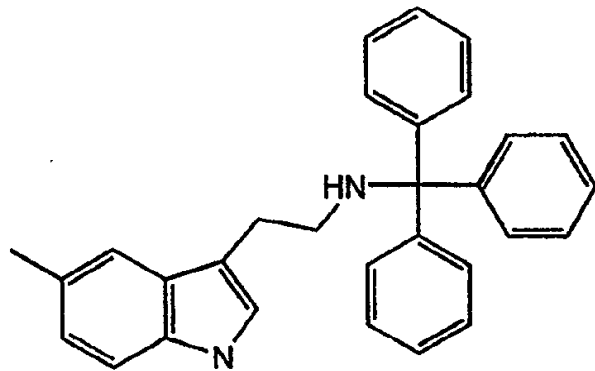


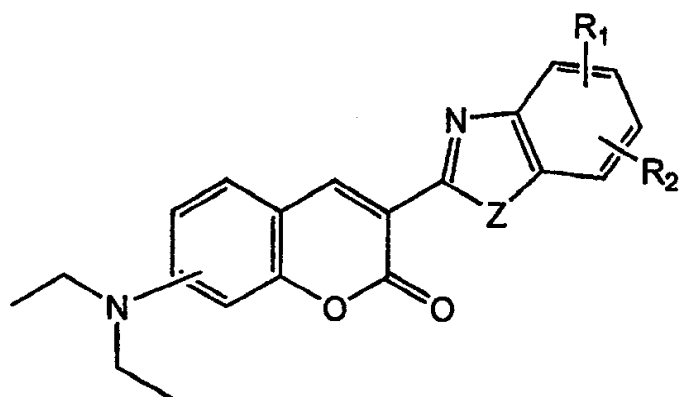
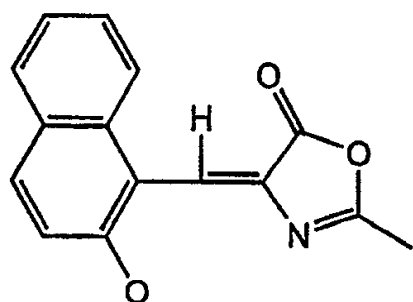










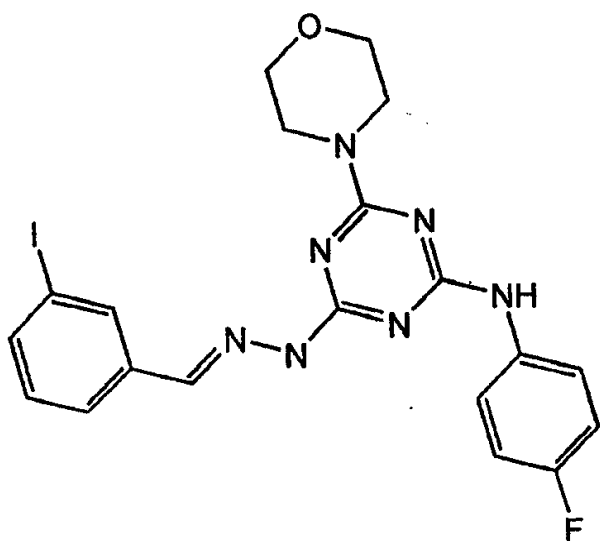


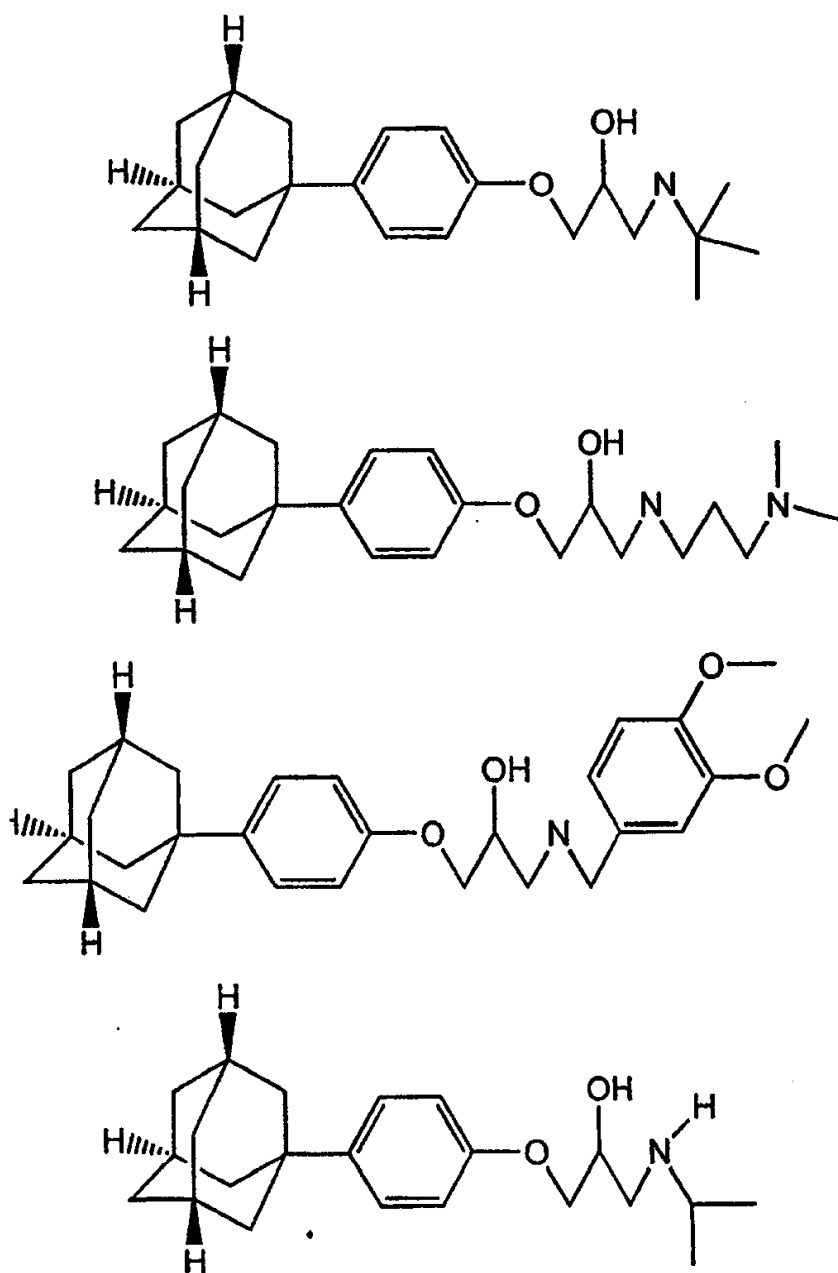
其中 Z 选自 NH、O、S 和 N-R'；

其中 R' 选自 H、烷基、氨基烷基和二烷氨基烷基；

5 其中 R₁ 选自 H、Cl 和 SO₂CH₂CH₃；并且

其中 R₂ 选自 H、Cl、CH₃、OCH₃、COOH 和 CF₃，





参照以下的详细说明可以更充分地理解本发明范围内的其他变化形式。

5

优选实施方案的详细描述

本发明涉及适用于治疗变态反应和/或气喘或任何其他其中IgE为致病原的疾病的小分子IgE抑制剂（合成和/或释放）。通过在体外和体内分析中抑制IgE水平的能力确定本文公开的具体化合物。通过参照下述体外和体内分析，本领域专业人员可以了解临床治疗方案的演变和最佳化。

10

体外分析

该分析是从用体内抗原引发开始，在体外测量继发的抗体反应。基本的方案已有文献记载，并且下列参数范围已经最佳化，这些参数包括：引发的抗原剂量和引发的时间长度、体外培养的细胞数目，引起继发性IgE(以及其他Ig的)体外应答的抗原浓度、使IgE体外应答最佳化的胎牛血清(FBS)批料、引发CD4⁺T细胞和半抗原特异性B细胞的重要性以及ELISA分析对IgE的特异性 (Marcelletti 和 Katz Cellular Immunology 135:471-489 (1991); 该文献结合在本文中作为参考)。

10 为此目的采用更高通过量分析的实际方案。腹膜内注射吸附在4mg明矾上的10 μ g DNP-KLH使BALB/cByj小鼠免疫，并在15天后处死。切除脾，并用组织研磨机匀浆化，洗涤两次，保持在补充有10% FBS、100 U/ml青霉素、100 μ g/ml链霉素和0.0005% 2-巯基乙醇的DEME中。在有或无DNP-KLH (10ng/ml)存在下对脾细胞进行培养(2-3百万个细胞
15 /ml, 0.2ml/孔，一式四份，96孔板)。向含有抗原的脾细胞培养物中加入试验化合物(2 μ g/ml和50ng/ml)，并在37℃和10% CO₂气氛下孵育8天。

8天后收集培养物上清液，并采用Marcelletti和Katz(见上文)所述修饰的特异性同位型选择性ELISA分析法测量Ig。对该分析进行
20 修饰以便于达到高通过率。通过用DNP-KLH涂覆过夜制备ELISA板。用牛血清白蛋白(BSA)阻断后，将等分量的各培养基上清液稀释(用含有BSA、叠氮化钠和Tween 20的磷酸盐缓冲的盐水(PBS)稀释为1:4)，加入ELISA板中，并在4℃于加湿盒中孵育过夜。在用生物素标记的山羊抗鼠IgE (b-GAME)、AP-抗生蛋白链霉素和底物连续培养后，对IgE
25 的含量进行定量。

类似地测定抗原特异性IgG1，不同的是将培养物上清液稀释200倍，并用生物素标记的山羊抗鼠IgG1 (b-GAMG1)代替b-GAME。在将培养物上清液稀释20倍并用生物素标记的山羊抗鼠IgG2a (b-GAMG2a)孵育后，在涂覆有DNP-KLH的板上测量IgG2a。通过与标准曲线进行比较，
30 测定各同位型的量。所有抗体的可检测水平是约200 - 400pg/ml，并且在IgE的ELISA中，与其他Ig同位型的交叉活性小于0.001%。

体内分析

对体外分析（如上所述）中发现具有活性的化合物进行进一步的试验，以测定其在体内的抑制 IgE 反应的活性。使小鼠接受低剂量的辐射，然后用载体免疫，用抗原致敏 7 天后，小鼠具有加强的 IgE 反应。在抗原致敏之前和之后立即施用试验化合物，测量药物抑制 IgE 反应的能力。对血清中 IgE、IgG1 和 IgG2a 的含量进行比较。

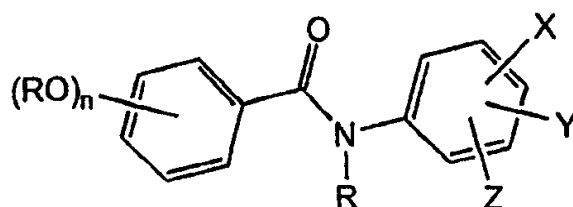
经过一昼夜引发后，用 250rad 照射雌性 BLAB/cByj 小鼠 7 天。两小时后，腹膜内注射吸附在 4mg 明矾上的 2 μ g KLH 使小鼠免疫。6 天后连续 2-7 天注射药物，每天一次或两次。通常，以在含有 10%乙醇和 0.25%甲基纤维素的盐水中的悬浮液形式经腹膜内注射和口服管饲法给药（150 μ l/注射）。每一治疗组由 5-6 只小鼠组成。给药的第二天，腹膜内注射吸附在 4mg 明矾上的 2 μ g DNP-KLH，然后在早晨立即注射药物。用 DNP-KLH 激发后的 7-21 天取小鼠的血。

通过 ELISA 测定抗原特异性 IgE、IgG1 和 IgG2a 抗体。以 14,000 rpm 的转速离心眶骨膜的榨取物 10 分钟，上清液用盐水稀释 5 倍，并再次离心。通过 4 种稀释液（一式三份）的 ELISA 测定每一榨取物的抗体浓度，并与标准曲线：抗 DNP IgE（1:100 至 1:800）、抗 DNP IgG2a（1:100 至 1:800）和抗 DNP IgG1（1:1600 至 1:12800）进行比较。

本发明的活性化合物

在体外和体内模型中均发现下列化合物是 IgE 的有效抑制剂。

本发明的一类小分子 IgE 抑制剂包括式 I 所定义的取代的苯并咪唑：



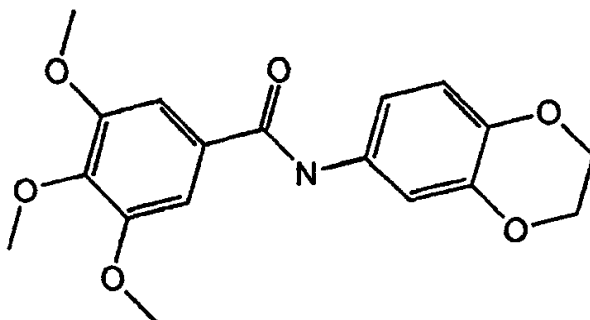
I

其中 n 是 1-3，并且其中 R 是 H、烷基、芳基、氨基烷基、烷氨基烷基、取代芳基或羟烷基，并且其中 X、Y 和 Z 独立地选自 H、烷氧基、芳氧基、烷基、芳基、杂芳基、羟烷基、羧基、氨基、烷氨基、环烷基氨基、

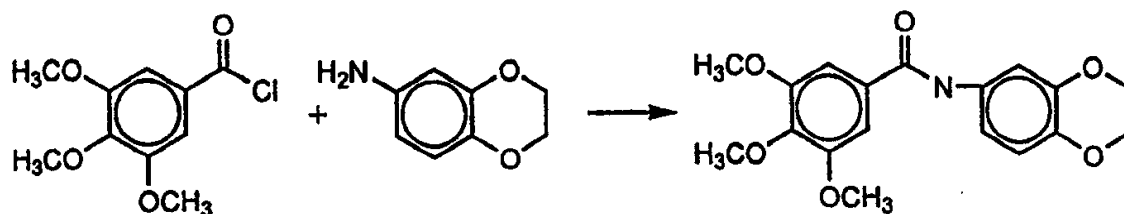
吗啉基、硫代吗啉基、烷氧羰基、羟基、氟基、磺酰氨基、烷基磺酰氨基、取代芳基、取代的杂芳基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、卤素、硫烷基、硫氧烷基或磺酰基烷基等。

具有抑制IgE活性的、包括在式I定义中的一种化合物如式I.1所

5 示:



通过下述反应可以合成式I化合物:

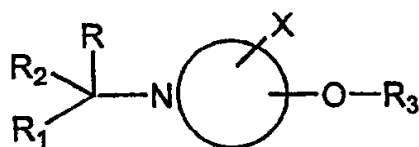


10

反应物可以从例如Aldrich Chemical Company购买到, 目录编号为T6, 980-9和19, 323-2. 式I中的其他化合物可以采用本领域公知的常规反应进行制备。

下列通式II(1)定义了另一类小分子IgE抑制剂。

15



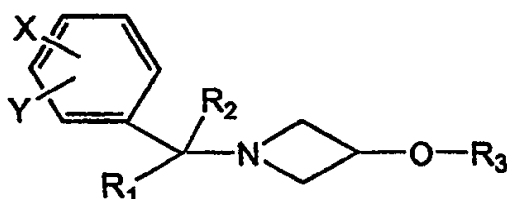
II(1)

其中X是具有4-6个碳原子的环烷基或取代的环烷基, 其中R₁和R₂独立地为H、烷基、芳基、杂芳基、羧基、羧基烷基和羧基芳基, 其中R₃是

H、烷基、芳基、CO-烷基、CO-芳基、二烷氨基烷基、二烷氨基烷基羧基、取代芳基、取代的杂芳基和CO-杂芳基，并且其中R是H、芳基、杂芳基、取代芳基、取代的杂芳基等。

更优选的是由式 II (2) 所示的一类化合物。

5

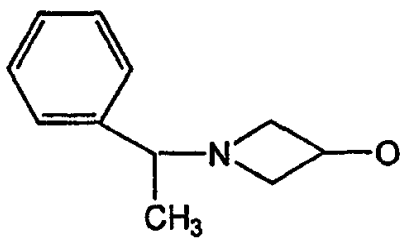


II(2)

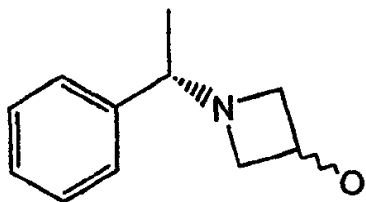
其中X和Y独立地为H、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、羟烷基、芳基、苄基、杂芳基、羟基、羧基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基烷基、硝基、氰基、磺酰氨基、烷基磺酰氨基、氨基、烷氨基、吗啉基、硫代吗啉基、烷硫基、硫氧烷基和磺酰基烷基，其中R₁和R₂独立地为H、烷基、芳基、杂芳基、羧基、羧基烷基和羧基芳基，并且其中R₃是H、烷基、芳基、CO-烷基、CO-芳基或CO-杂芳基。

10

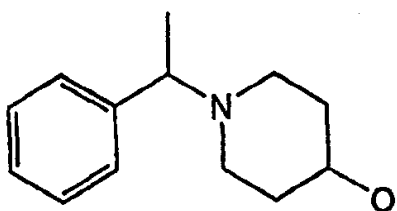
已经合成了此类下列化合物，并发现了它们抑制IgE的活性：



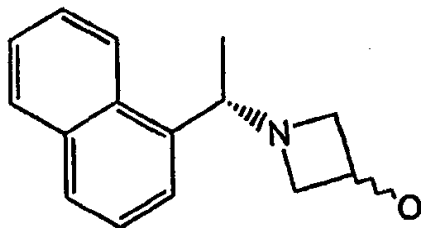
II.1



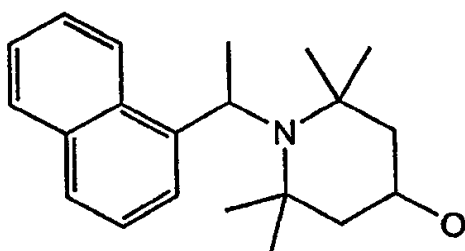
II.2



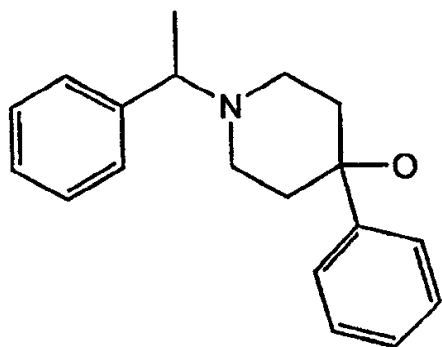
II.3



II.4



II.5



II.6

可以采用本领域已知的常规反应合成式II的化合物。合成的实例

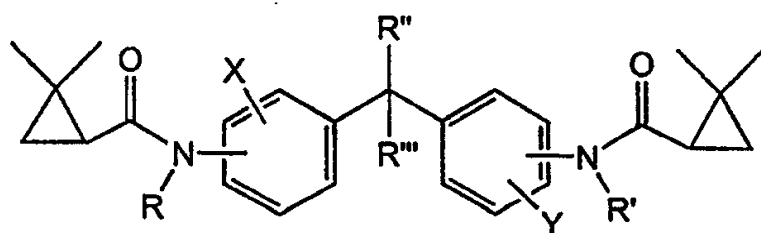
包括下列反应:

- 5 将在甲醇(7.0ml)中的DL- α -甲基苄基胺(2.0g, 0.017mol)和在甲醇(7.0ml)中的氯甲代氧丙烷(1.53 g, 0.017 mol)中的溶液在室温搅拌一定时间, 然后在约45-50℃加热3天. 用10%氢氧化钠溶液使反应混合物碱化, 然后用乙醚(2 x 25ml)萃取, 醚层用盐水洗涤, 浓缩并蒸馏. 得到1.507g产物, 沸点: 116-120℃.

通过将R-(+)-1-苯基乙基胺(2.0g, 0.017mol)在7.0ml甲醇中的溶液与在甲醇(7.0ml)中的氯甲代氧丙烷(1.53 g, 0.017 mol)一起搅拌可以制备其他的立体化学异构形式. 如上所述进行反应.

- 10 反应物可以从例如Aldrich Chemical Company购买到, 目录编号为16,854-8. 式II(1-2)中的其他化合物可以采用本领域公知的常规反应进行制备.

如通式III所述的用酰氨基取代的苯环也将包括在本发明中:

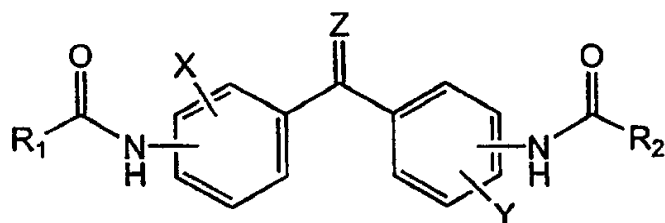


III

15

其中X和Y独立地选自H、卤素、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代的杂芳基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、氨基、酰氨基或烷氨基. 其中R、R'、R''和R'''独立地选自H、烷基、烷氧基烷基或二烷氨基烷基, 并且R''和R'''也可以独立地为卤素.

- 20 优选的化合物III如下式所示:



III(1)

- 其中Z是H₂或O。X和Y独立地选自H、卤素、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代的杂芳基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、氨基、酰氨基和烷氨基；并且其中R₁和R₂可以独立地选自H、烷基、烷氧基烷基、二烷氨基烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基和取代的杂芳基。

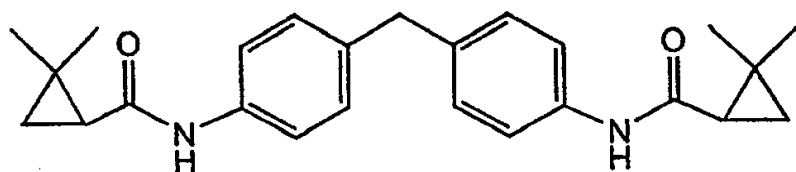
已经合成了下列式III(1)的化合物，并发现了它们抑制IgE的活性（见表1）。

表1

10

	R ₁ = R ₂	Z	X = Y
III. 1	2, 2-二甲基环丙基	O	H
III. 2	环丙基	H ₂	H
III. 3	环己基	O	H
III. 4	2, 2, 3, 3-四甲基环丙基	H ₂	H
III. 5	4-甲基苯磺酰基	H ₂	H
III. 6	环丁基	H ₂	H
III. 7	2-苯基环丙基	H ₂	H
III. 8	1-苯基环丙基	H ₂	H
III. 9	2-甲基环丙基	H ₂	H
III. 10	1-甲基环丙基	H ₂	H
III. 11	环戊基	H ₂	H
III. 12	2, 2-二甲基环丙基	H ₂	Cl

已经发现下列对称环丙基化合物具有特别的IgE抑制活性：



III.1

按反应顺序制备上述环丙基取代的化合物。首先，在0℃和搅拌下，向新戊二醇(218g, 2.1mol)在500ml吡啶中的溶液中加入对甲苯磺酰氯(1000g, 5.25mol)，合成2,2-二甲基-1,3-丙烷-二甲苯磺酸酯。搅拌该混合物1.5小时，然后在剧烈搅拌下，将其缓缓倒入1500ml水中。再搅拌1.5小时，然后过滤。粗产物从丙酮(2.0L)中重结晶，过滤，用水(2×0.5L)和己烷(1×0.5L)洗涤并干燥。得到雪白色固体(814g)，熔点120-121℃。

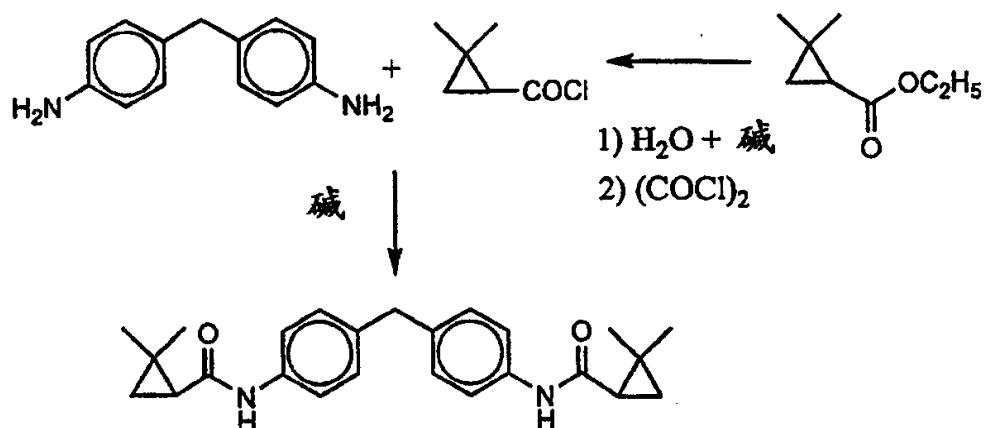
如下合成2,2-二甲基环丙腈。使如上制备的2,2-二甲基-1,3-丙烷-二甲苯磺酸酯(412g, 1.0mol)与KCN(195.4g, 3.0mol)在2.0L乙二醇中加热搅拌(E. R. Nelson等, JACS, 1957, p. 3467)。在约80℃形成澄清的溶液。在约175℃开始蒸馏出所需产物。继续蒸馏直至温度达到200℃。馏出物(300ml)形成两层。分离上层，下层用己烷(3×200ml)萃取。合并的提取液用碳酸钠干燥，浓缩并在常压再次蒸馏。得到41.7g产物(43.8%)，沸点151-152℃。

如下制备2,2-二甲基环丙基甲酸：将2,2-二甲基环丙腈(41.7g, 0.43mol)与氢氧化钠(44g, 1.05mol)在水(100ml)和甲醇(50ml)中混合。将该混合物加热回流48小时直至形成澄清的溶液。蒸馏出甲醇，含水部分用乙醚(50ml)萃取，水层用水(500ml)稀释，并用浓盐酸小心地酸化。酸化的混合物用乙醚(5×300ml)，CH₂Cl₂(5×300ml)萃取。蒸发提取物，得到液体，将该液体在0.3mm的沸点为55-57℃时蒸馏，得到44.9g(91.6%)油。

如下制备2,2-二甲基环丙基甲酰氯：将2,2-二甲基环丙基甲酸(20.0g, 0.18mol)在二氯甲烷(100ml)中与45.7g(0.36mol, 31.4ml)草酰氯混合。搅拌该混合物1.0小时，然后加入少量DMF以确保反应完全。然后蒸馏该混合物，得到17.8g(75%)所需产物，沸点84-87℃。

如下制备化合物III.1，即双-[4-(2',2'-二甲基-环丙基羧基-酰氨基酚)]-甲烷：将4,4'-亚甲基二苯胺(0.67g, 3.4mol)和二异丙基乙胺(1.94g, 2.61ml, 0.019mol)在THF(10ml)中混合成溶液。用2,2-二甲基环丙基甲酰氯(1.0g, 7.5mmol)在THF(10ml)中的溶液缓缓处理该混合物。搅拌该反应混合物1.0小时，然后用水(250ml)分解。滤出沉淀的固体，用10%盐酸(10ml)、10%氢氧化钠(10ml)、水和乙醚洗涤。得到1.2g产物，熔点207-210℃。

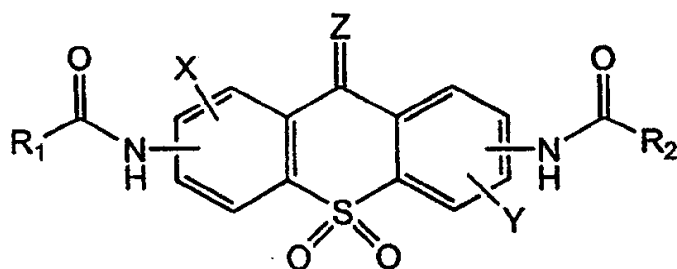
采用上面的反应可以合成此类相关的化合物。总的合成方案如下所示:



- 5 反应物可以从例如Aldrich Chemical Company购买到, 目录编号为13, 245-4, 并且二烷基环丙烷甲酸酯购自Sumitomo, Japan. 式III(1-4)中的其他化合物可以采用本领域公知的常规反应进行制备。

还发现密切相关的一类化合物具有下调 IgE 含量的活性。该类化合物由式 IV 表示:

10



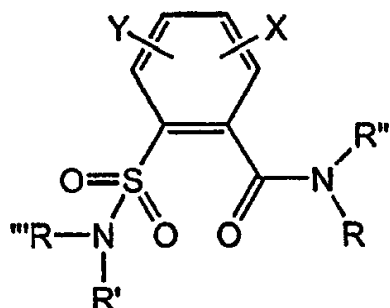
IV

- 其中Z是H₂或O, 并且X和Y独立地选自H、卤素、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代的杂芳基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、氨基、酰氨基和烷氨基。R₁和R₂可以独立地选自H、烷基、烷氧基烷基、二烷氨基烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基和取代的杂芳基等。
- 15

在二异丙基乙胺(2.6ml)存在下, 在THF中, 由3,6-噻吨二胺-10,10-二氧化物(0.89g)和1.0g 2,2-二甲基环丙基羧基氯(如上)制备其中Z = H₂、X = H、Y = H并且R₁ = R₂ = 二甲基环丙基的上述式IV

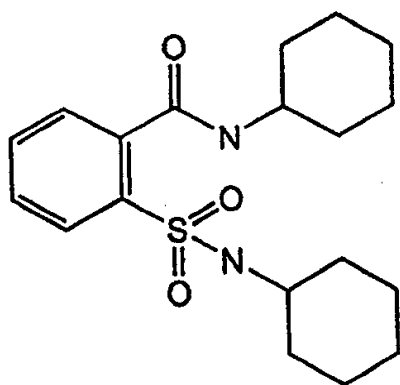
化合物。产量1.4g，熔点273-275℃。

本发明另一类下调 IgE 反应的化合物如式 V 所示：

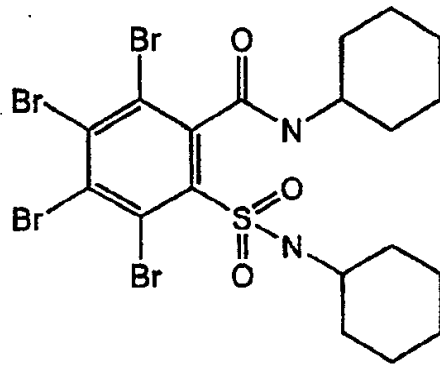


V

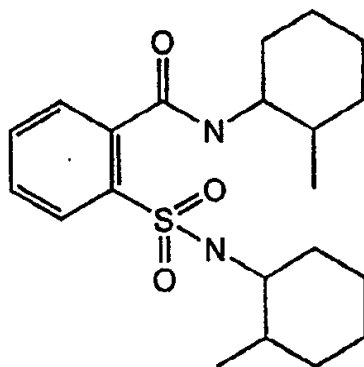
- 5 其中X和Y独立地为H、卤素、烷基、烷氧基、芳基、氨基、烷氨基、环烷基氨基、吗啉基、硫代吗啉基、羟基、氰基、硝基、羧基、烷氧羰基、三氟甲基或三氟甲氧基，并且R、R'、R''和R'''独立地为烷基、芳基、环烷基、取代的环烷基、多环烷基、杂芳基、芳烷基、二烷氨基烷基、羟烷基和相关基团。
- 10 已经合成了式V中所定义的此类下列化合物，并发现了它们抑制IgE的活性：



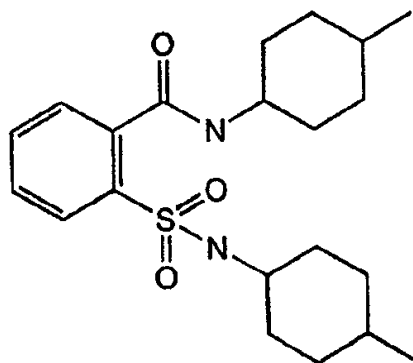
V.1



V.2



V.3



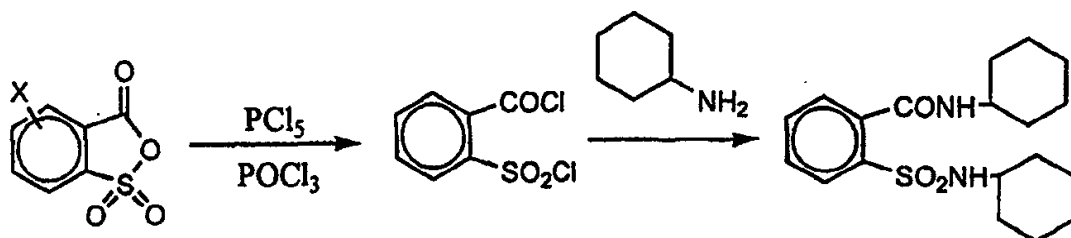
V.4

CC(C)(C)C1CCCCC1N2C(=O)c3ccccc3S2(=O)=ON2CCCCC2C(C)(C)C

The chemical structure shows two identical 1,2,3,4,5,6-hexahydro-1H-cyclohepta[1,2-b]pyridine units. Each unit consists of a seven-membered ring fused to a six-membered ring. The six-membered ring contains a nitrogen atom at the 1-position. The seven-membered ring has a carbonyl group at the 2-position and a sulfonamide group at the 3-position. The sulfonamide group consists of a sulfur atom double-bonded to two oxygen atoms and single-bonded to a nitrogen atom, which is in turn single-bonded to a phenyl ring. The two units are connected at their 3-positions via their sulfonamide nitrogen atoms.

31

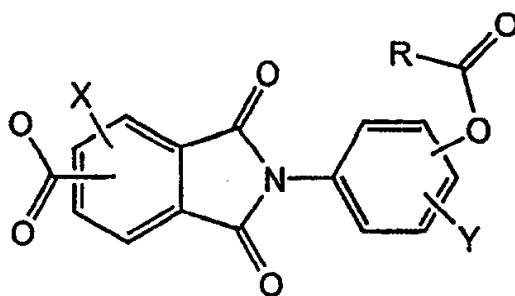
采用本领域的常规反应可以合成式V化合物。上述V.1-7化合物可以通过下列反应合成，其中苯环可以是被取代的，如X所示（例如象式V.2中的溴），并且改变酰胺，形成所需化合物：



5

反应物可以从例如Aldrich Chemical Company购买到，目录编号为19,169-8。其他化合物可以采用本领域公知的常规反应进行制备。

另一类有用的化合物如式VI所示：



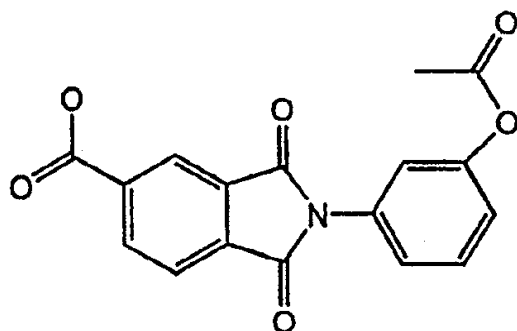
VI

10

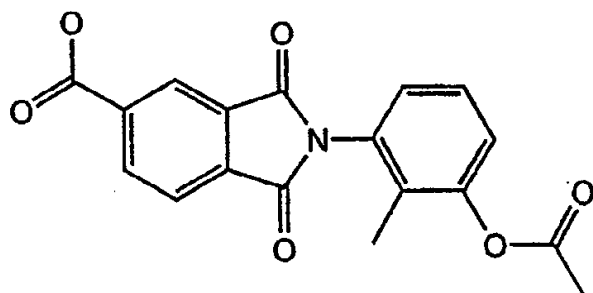
其中R是脂族、芳族、杂环、取代的芳族或取代的杂环基等。X和Y独立地为H、卤素、烷基、烷氧基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代的杂芳基、羟基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基等。用其他生物等排基团（bioisosteric groups）例如四唑和四唑酰胺置换羧酸也将包括在本发明范围内。

15

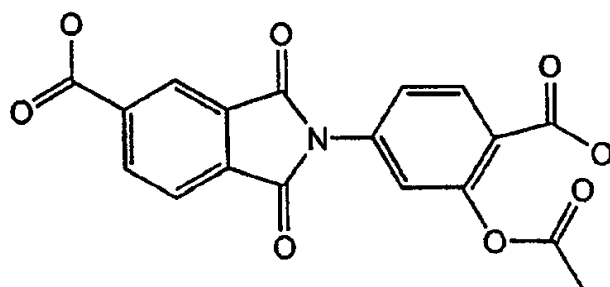
已经合成了式VI中定义的此类下列化合物，并发现了它们抑制IgE的活性：



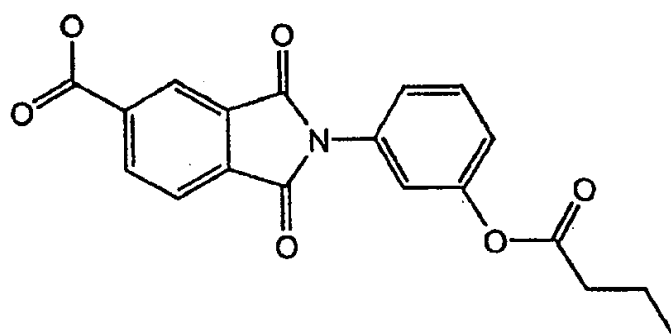
VI.1



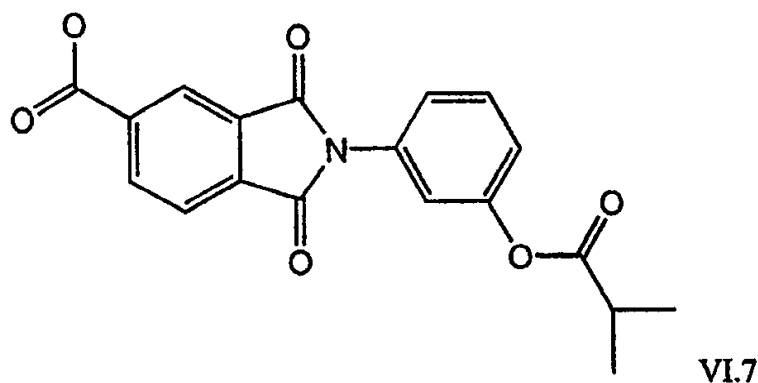
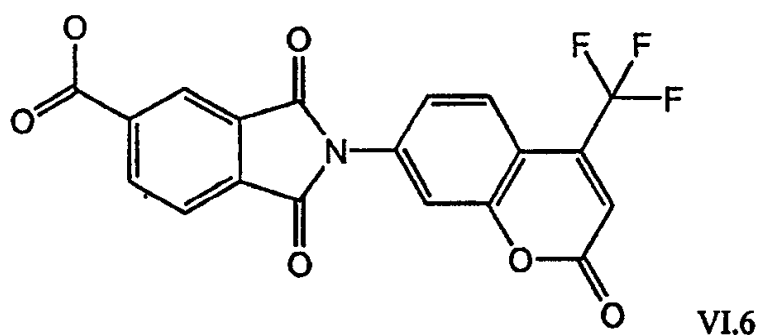
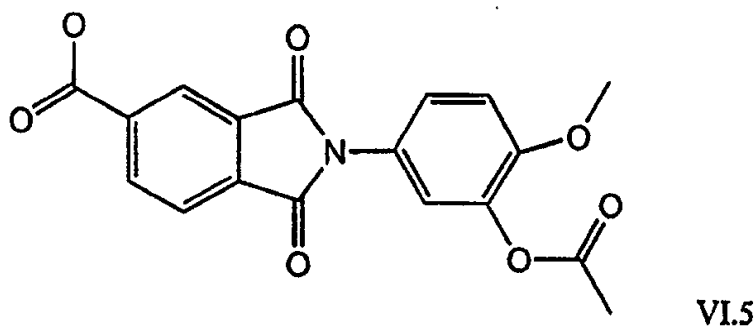
VI.2



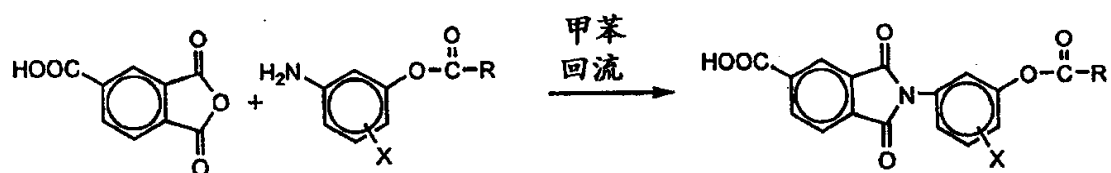
VI.3



VI.4



可以采用任何文献中已知的常规反应来合成式VI的化合物:

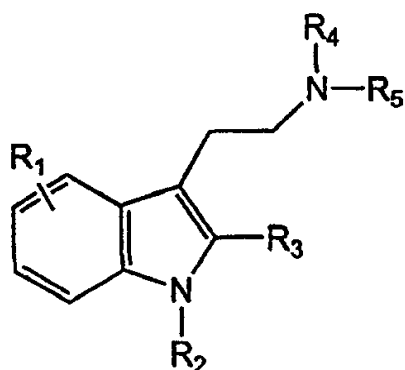


5

其中反应物可以通过供应商例如Aldrich Chemical Company购买, 目录号B460-0和10,080-3。其他化合物可以通过领域中熟知的常规反应制备。

其中有抑制IgE活性的小分子包括下式VII表示的化合物:

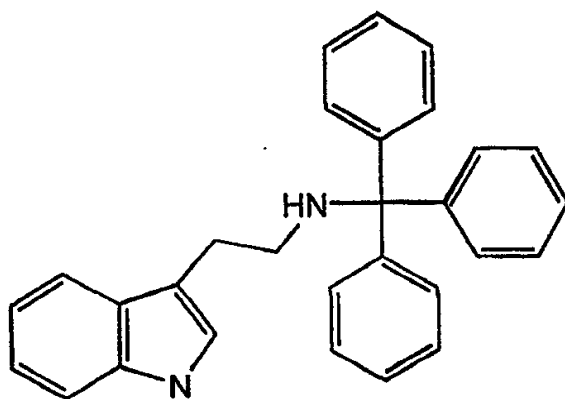
10



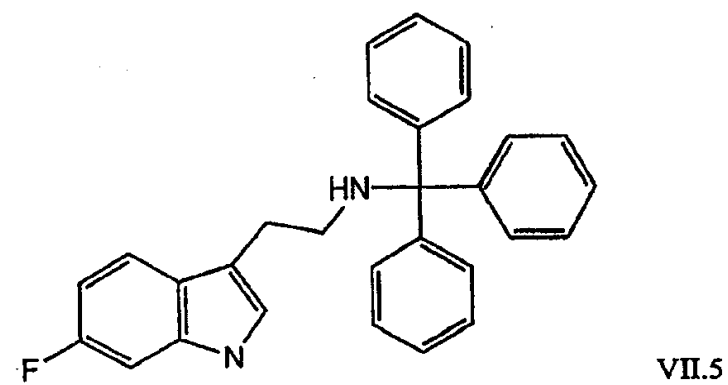
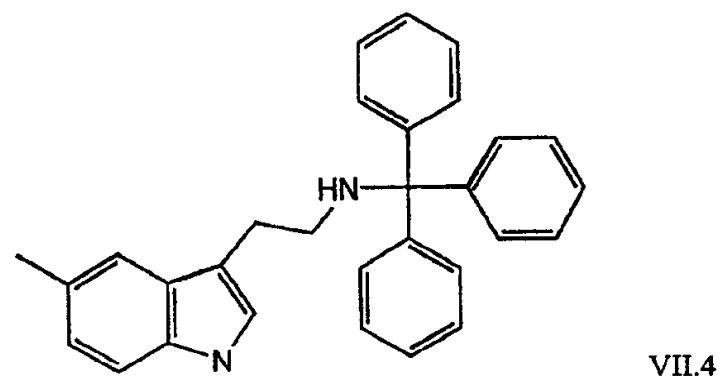
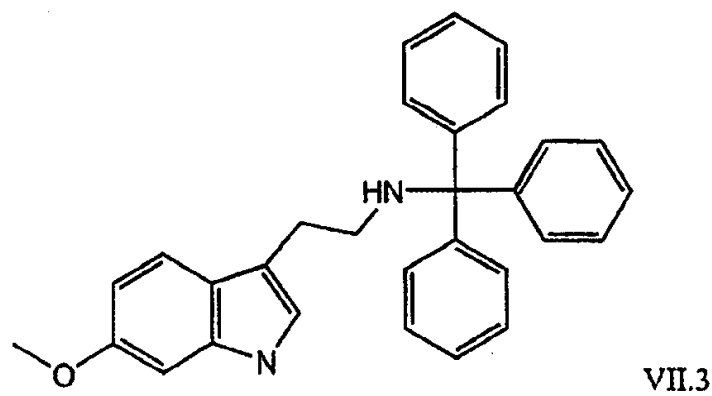
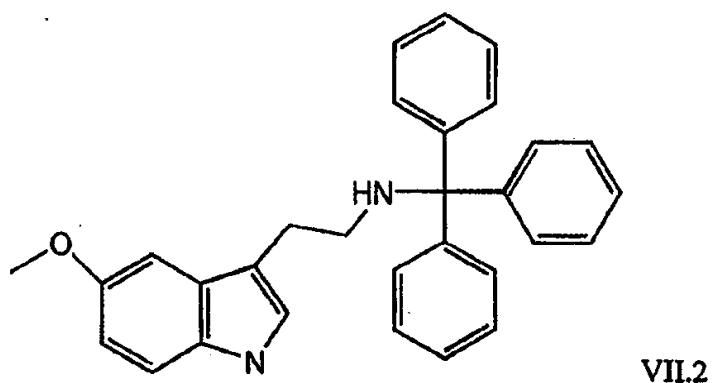
VII

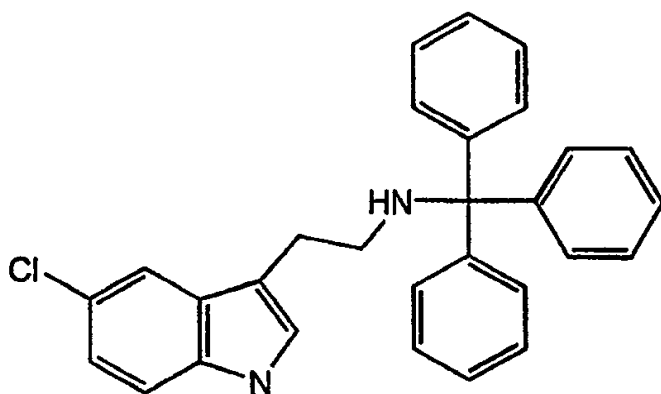
其中 R_1 是H、卤素、烷氧基、烷基、硝基、氰基、氨基、 CF_3 、 OCF_3 或羟基，其中 R_2 是H、烷基或氨基烷基，其中 R_3 是H或烷基，并且其中 R_4 和 R_5 独立地为H、烷基、芳基、杂芳基、取代芳基、取代杂芳基、环烷基、氨基环烷基、芳基、羟基烷基、取代芳基等。

制备由式VII所定义的此类下列化合物，并发现其有抑制IgE的活性：



VII.1

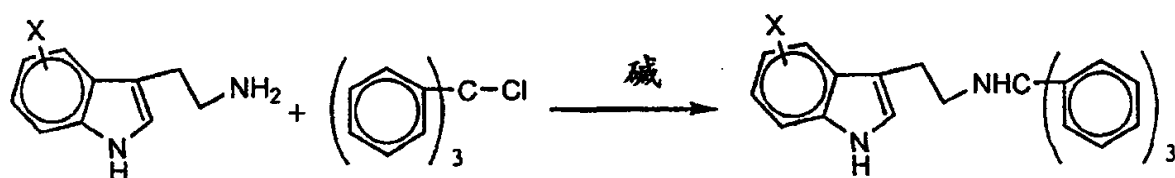




VII.6

可以采用本领域已知的常规反应合成式VII的化合物。按照下述反应制备上述化合物(VII.1-6)，其中X表示苯环上的不同取代基：

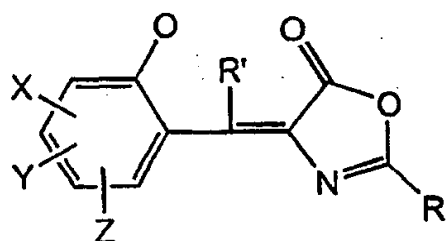
5



反应物可以从例如Aldrich Chemical Company购买到，目录编号为19,374-2和T8,380-1。式VII中的其他化合物可以采用本领域公知的常规反应进行制备。

10

本发明包括的其他取代的苯环如式VIII(1)所示：



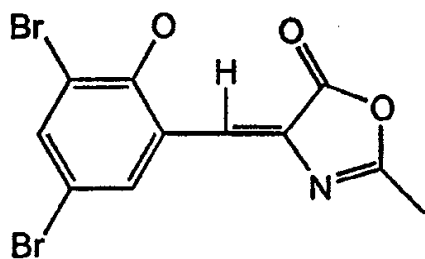
VIII(1)

其中R和R'独立地选自H、甲基、烷基、芳基、取代芳基、杂芳基和取代的杂芳基，并且X、Y和Z独立地选自H、卤素、烷基、烷氧基、苯并基，稠合的杂环、CF₃、OCF₃、CN、硝基、COOH或COOR''。

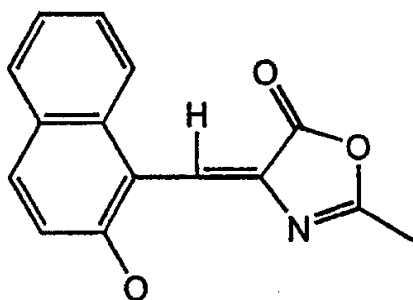
15

已经制备了下列式VIII(1)包括的化合物，并发现了它们抑制IgE

的活性；这些化合物由式VIII.1和VIII.2所示：

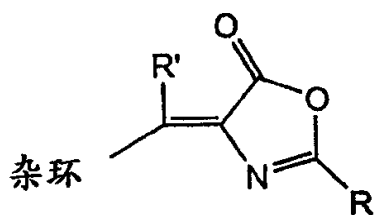


VIII(1).1



VIII(1).2

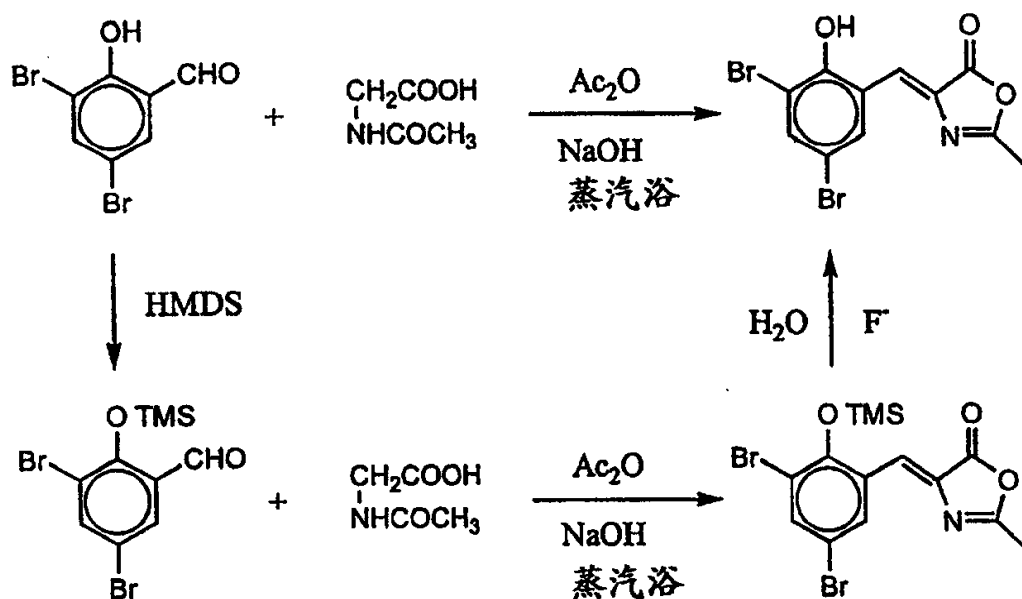
5 本发明另一类有用的化合物代表式 VIII(1)的变体，其中用杂环
置换苯环。这些化合物由式 VIII(2)所示：



VIII(2)

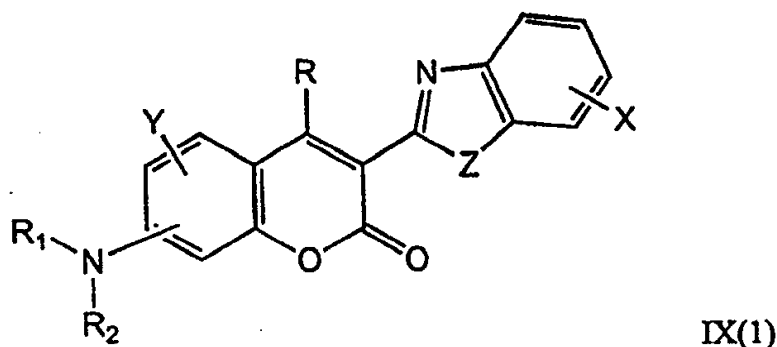
其中杂环选自吡啶、喹啉、取代的吡啶、取代的喹啉或其他杂环化合物，并且R和R'独立地为H、甲基、烷基、芳基或取代芳基。

10 采用本领域已知的常规反应可以合成式VIII的化合物。合成反应的一个实例如下所示：



反应物可以从例如Aldrich Chemical Company购买到，目录编号为12,213-0。式VIII中的其他化合物可以采用本领域公知的常规反应进行制备。

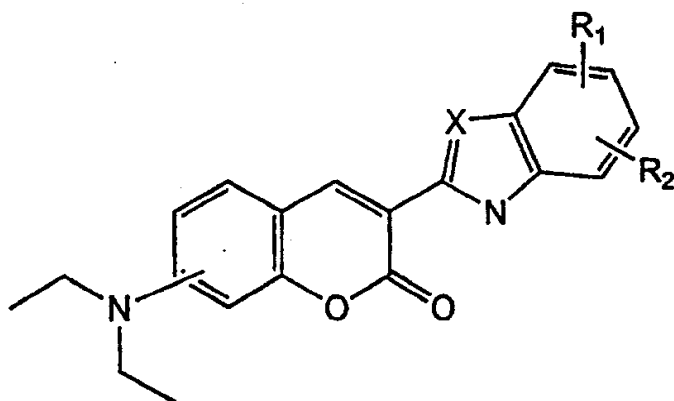
5 另一类具有IgE反应抑制活性的化合物如式IX(1)所示:



其中X和Y独立地选自H、烷基、烷氧基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代的杂芳基、羟基、卤素、NO₂、CF₃、OCF₃、NH₂、NHR₃、NR₃R₄和CN。Z是O、S、NH和N-R'。R选自H、烷基、卤素、烷氧基、CF₃和OCF₃。R'选自H、烷基、氨基烷基和二烷氨基烷基，并且R₁和R₂独立地选自H、烷基、氨基烷基、二烷氨基烷基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基、氧杂环烷基和硫代环烷基。

10 已经制备了式IX(1)中广义上定义所包括的几种化合物(IX.1-9)，
15 并发现了它们抑制IgE的活性。这些化合物是如表2中所说明的带有X、

R_1 和 R_2 取代基的式IX(2)定义的化合物:



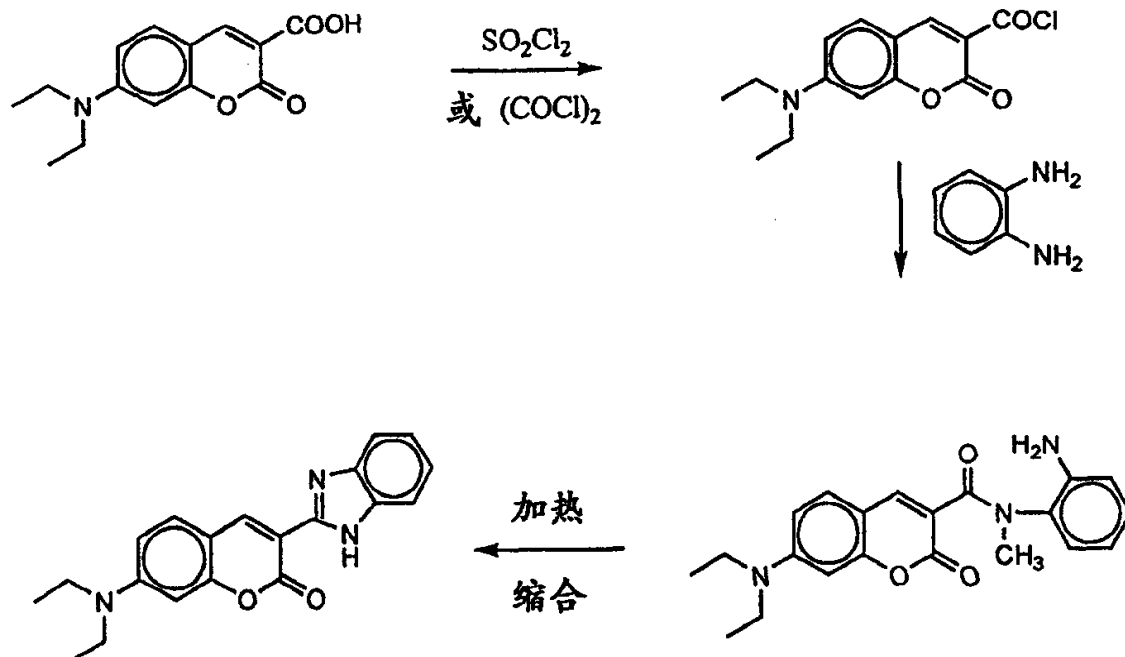
IX(2)

表2

	R_1	R_2	X
IX.1	H	5-Cl	NH
IX.2	6-Cl	5-Cl	NH
IX.3	H	5-CH ₃	O
IX.4	5-SO ₂ CH ₂ CH ₃	H	O
IX.5	H	6-OCH ₃	O
IX.6	H	5-COOH	NH
IX.7	H	6-OCH ₃	O
IX.8	H	4-CH ₃	O
IX.9	H	5-CF ₃	N-CH(CH ₃) ₂

采用本领域已知的常规反应可以合成式IX的化合物。合成反应的

5 一个实例如下所示:

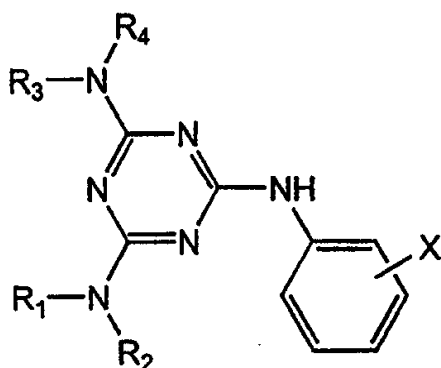


反应物可以从例如Molecular Probes Inc.和Aldrich Chemical Company购买到，目录编号分别为D-1421和39,898-5。式IX中的其他化合物可以采用本领域公知的常规反应进行制备。

- 5 用于成功地制备3-(6'-甲基-2'-苯并恶唑基)-7-二乙氨基-2H-1-苯并吡喃-2-酮 ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = 6\text{-CH}_3$ 并且 $X = 0$) 的其他合成方法包括：将7-二乙氨基-2-氧代-2H-1-苯并吡喃-3-甲酸 (2.5g, 9.57mol) [CIBA Ltd., 英国专利9147719; Chem Abs. 61 (1964) 3242e; Ayyangar 等, Dyes & Pigments, 13:301-316 (1990)] 与2-羟基-4-甲基苯胺 (1.18g, 9.57mol) 和PPA (25ml) 混合。在180℃搅拌该混合物5.0小时，然后倒入冰水 (400ml) 中，用10%氢氧化钠和10%碳酸氢钠中和至pH 8.5，并用氯仿 (4 × 400ml) 萃取。将氯仿提取液干燥，用炭处理，过滤并浓缩。残余物从己烷和二氯甲烷 (1:1) 中结晶，得到1.75g产物，熔点189-191℃。

- 15 将7-二乙氨基-2-氧代-2H-1-苯并吡喃-3-甲酸、适当取代的邻氨基酚或邻亚苯基二胺和PPA在180℃搅拌几小时，如上面对化合物IX.1-9所述。

另一类具有IgE反应抑制活性的化合物如下式所示。特别是，取代的1,3,5-三嗪化合物示于X(1)中：

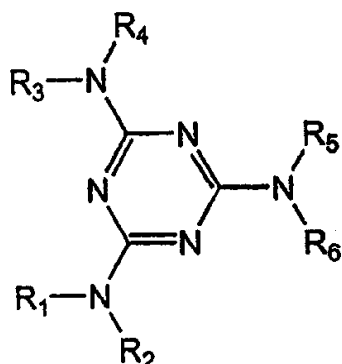


X(1)

其中 R_1 和 R_2 独立地选自H、烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基，其中X是H、卤素、烷氧基、烷基、 CF_3 、 NO_2 、CN或 OCF_3 ，并且其中 R_3 和

5 R_4 独立地为H、烷基、环烷基、氧杂环烷基或硫代环烷基。

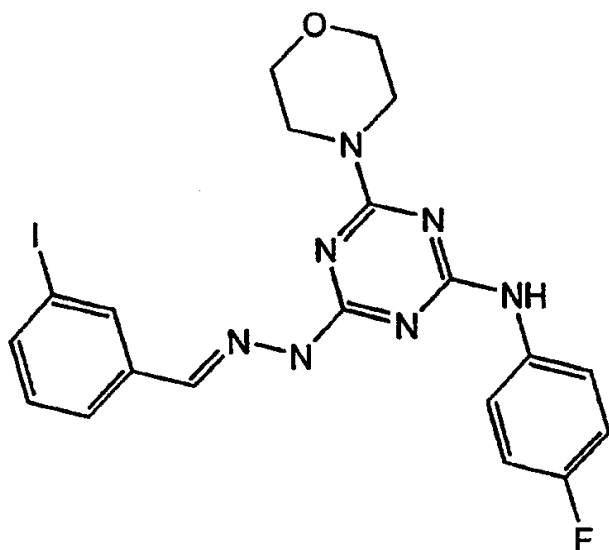
适用于本发明的一般变化的1, 2, 3-三嗪环如式X(2)所示：



X(2)

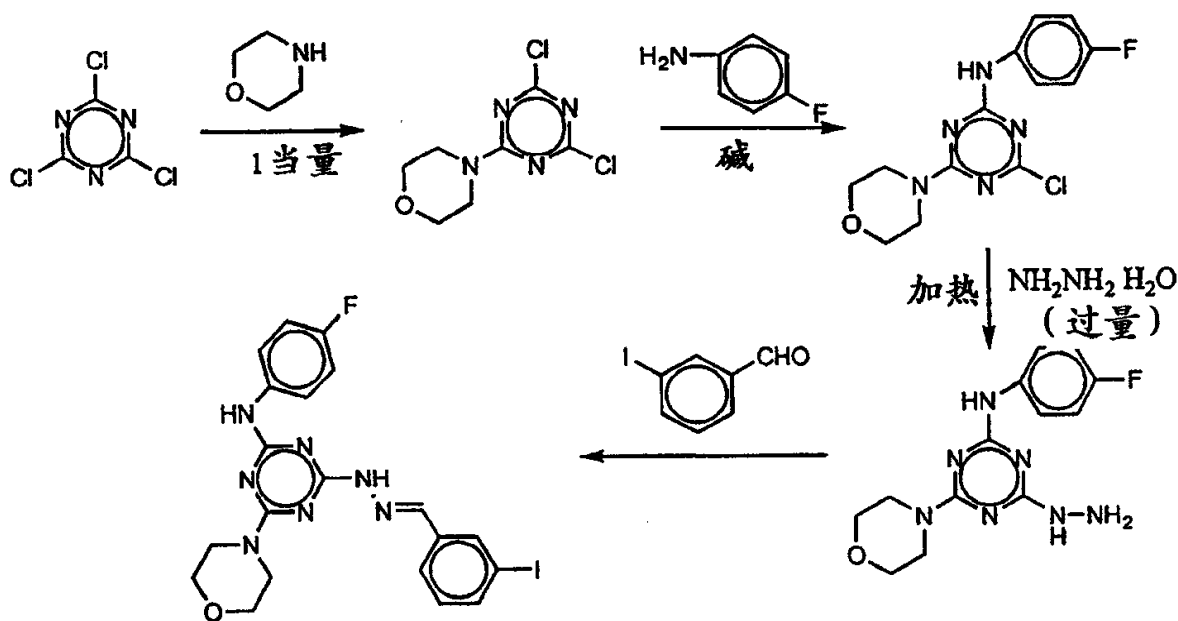
10 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 彼此相同或不同，并且独立地选自烷基、环烷基、氧杂环烷基、硫代环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、取代芳基和取代的杂芳基。

已经制备了下列式X包括的化合物，并发现了其抑制IgE的活性；该化合物由式X. 1表示：



X.1

采用本领域已知的常规反应可以合成式X的化合物。合成反应的一个实例如下所示:

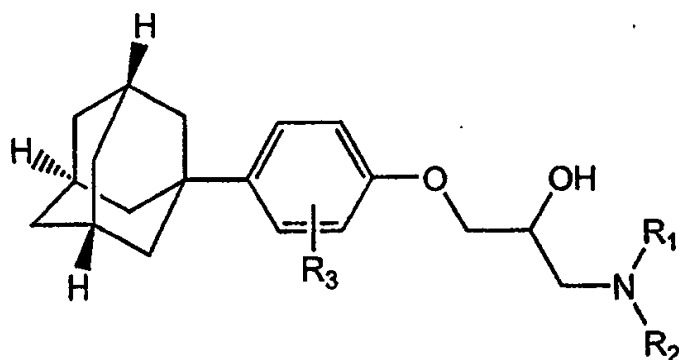


5

反应物可以从例如Aldrich Chemical Company购买到, 目录编号为C9, 550-1。式X中的其他化合物可以采用常规反应进行制备。

在体外和体内分析中, 具有抑制 IgE 反应活性的另外一组化合物由式 XI 表示:

10



XI

其中 R_1 和 R_2 独立地为H、烷基、芳基、烷芳基、取代的烷基、取代的芳烷基、二烷基和氨基烷基，并且其中 R_3 是H、烷基、芳基、卤素、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 NH_2 、NHR、羧基、羧基烷基、烷氧基、杂芳基、稠合芳基和稠合杂芳基等。

根据按照下述反应合成式XI定义中所包括的一系列化合物，其中各化合物由表3中的取代基定义。

在 $-5^{\circ}C$ ，向固体氢化钠(1.8g, 0.077mol)和DMF (20ml)中加入4-(1-金刚烷基)-酚(10g, 0.044mol)在DMF (40ml)中的溶液。待气体停止发生后，边搅拌边滴加氯甲代氧丙烷。搅拌反应混合物48小时，然后将其倒入冷水(500ml)中，用乙醇($3 \times 100ml$)萃取，干燥，浓缩，得到8.1g所需环氧化物。GC测得纯度为94.1%。

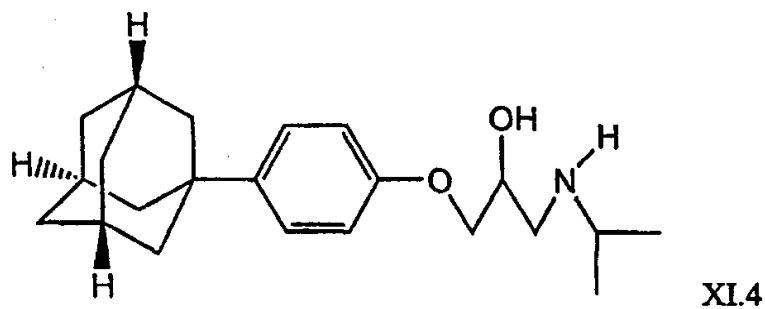
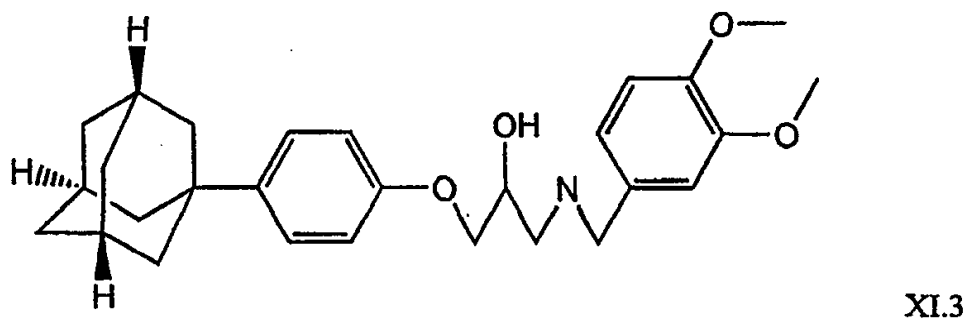
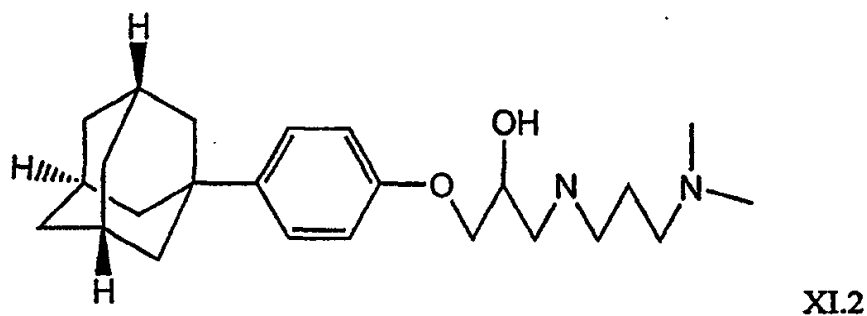
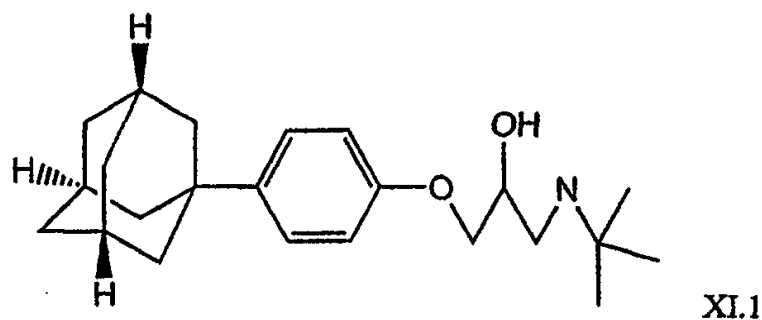
将环氧化物(1.0g)与过量的叔丁胺在 $60^{\circ}C$ 反应24小时，并如上所述进行处理，得到1.1g所需产物，熔点 $94-96^{\circ}C$ 。

表3

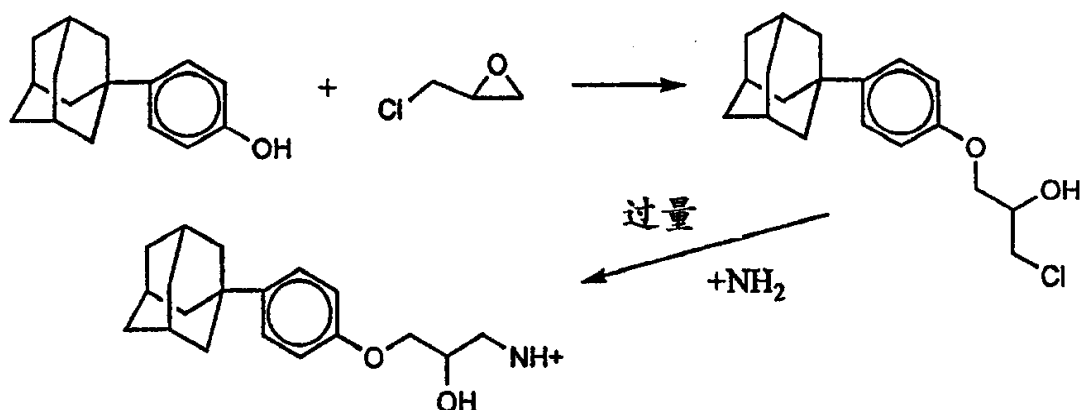
	R_1	R_2
XI. 1	H	异丙基
XI. 2	H	2-(2', 5'-二甲氧基)苯乙基
XI. 3	$R_1 = R_2 =$ 硫代吗啉	

已经制备了下列式XI包括的化合物，并发现了其抑制IgE的活性；

这些化合物由式XI.1-4表示:



采用本领域已知的常规反应可以合成式XI的化合物。按照如下说
5 明的反应合成上述化合物:



反应物可以从例如Aldrich Chemical Company购买到，目录编号为39,347-9。式XI中的其他化合物可以采用常规反应进行制备。

IgE 反应的抑制

- 5 采用上述体外和体内分析测定本发明小分子的抑制活性。上述所有化合物均具有抑制 IgE 反应的活性。在体外分析中，I-XI 类化合物的 50%抑制浓度为 1pM 至 10μM。在体内分析中，当分多次剂量（如每天 2-4 次）、以至少连续 2-7 天给药时，各化合物的有效浓度范围是从小于约 0.01mg/kg/天至约 25mg/kg/天。因此，本发明的小分子
- 10 抑制剂适用于降低抗原引起的 IgE 浓度增加，因此可用于治疗 IgE 依赖过程、例如总的变态反应和尤其是变应性气喘。

治疗方案

- 有效治疗具体的变态反应或疾病的 IgE 抑制剂化合物的量取决于疾病的性质，并且可以通过标准临床技术确定。在给定状态所用的准确剂量还将取决于所选择的化合物以及疾病的严重程度，并且应该根据
- 15 医师的判断和每个患者的情况决定。医师根据患者 IgE 的水平与肺的标准指数和血液动力学的变化之间的剂量反应关系确定和调整合适的剂量。此外，本领域专业人员可以理解，按照本文所公开的体外和体内筛选方案、无需进行过多的实验即可确定剂量范围（参见例如，
- 20 Hasegawa 等，J. Med. Chem. 40: 395-407 (1997)和 Ohmori 等，Int. J. Immunopharmacol. 15:573-579 (1993)；采用类似的体外和体内分析通过萘衍生物确定抑制 IgE 的剂量-反应关系；该文献结合在本文中作为参考）。

- 最初，化合物的合适剂量通常为约 0.001mg 至约 300mg/kg 体重/
- 25 天，分多次剂量给药，更有效的是约 0.01mg 至约 100mg/kg 体重/天，

分多次剂量给药。所述化合物优选以适合于下列途径的药物制剂形式系统给药，所述途径是例如口服、气溶胶、静脉内、皮下或任何其他可有效提供系统剂量活性化合物的途径。药物制剂的组合物是本领域公知的。优选的治疗方案包括定期给药。此外，对于连续接触变应原引发的变应性反应可以进行长期治疗。对于单一变应原激发的动物，连续 2-7 天，每天一次或每天两次给药可以有效地抑制 IgE 反应。因此，优选的方案是，以规定的时间间隔、至少连续 2 天施用该化合物。当然，治疗方案、包括给药频率和治疗时间可以由专业医师根据变应原的性质、剂量、频率和接触变应原的时间以及标准临床指数决定，并且可以根据需要进行调整，以最佳地下调 IgE。

在本发明的一个具体实施方案中，可以将 IgE 抑制化合物与所公开的一种或多种其他小分子抑制剂联合给药，以产生最佳的患者 IgE 反应下调作用。再者，可以预见，一种或多种本发明化合物可以与已知的或以后发现的治疗变态反应或气喘的基础起因以及急性症状的其他药物联合给药。预期包括在本发明范围内这种联合治疗包括将一种或多种小分子 IgE 抑制剂与一种或多种其他已知有效减轻至少一种所述疾病症状的成分混合。在变化的方式中，本文所公开的小分子 IgE 抑制剂可以与其他药物分别给药，但是应在同样的病程中分别给药，其中 IgE 抑制剂和缓解化合物根据其独立的有效治疗方案给药。

尽管已经详细描述了许多本发明的优选具体实施方案及其变化形式，但是其他的改进和方法的使用对于本领域的专业人员来说是显而易见的。因此，应该理解，不背离本发明精神和权利要求范围的各种应用、改进和替代方式是等价的。