

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2013年1月3日 (03.01.2013)



(10) 国际公布号  
WO 2013/000406 A1

- (51) 国际专利分类号:  
C07D 417/10 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)  
A61K 31/445 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)  
A61K 31/4545 (2006.01) A61P 27/14 (2006.01)  
A61P 11/06 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)  
A61P 11/08 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2012/077591
- (22) 国际申请日: 2012年6月27日 (27.06.2012)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
61/502,066 2011年6月28日 (28.06.2011) US
- (72) 发明人: 及
- (71) 申请人: 林童俊 (LIN, Tongjun) [CA/CN]; 中国福建省福州市晋安区金晖新村26座303号, Fujian 350000 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 辛军 (XIN, Jun) [CA/CA]; 加拿大新斯科舍达特茅斯市博兰路2号9单元房, Nova Scotia B3A 1R1 (CA)。
- (74) 代理人: 北京瑞恒信达知识产权代理事务所 (普通合伙) (LEADING INTELLECTUAL PROP-

ERTY FIRM); 中国北京市海淀区大柳树路17号富海中心2号楼9层909房间, Beijing 100081 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

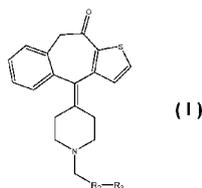
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: BENZOCYCLOHEPTANETHIOPHENE DERIVATIVES FOR ANTI-ALLERGIC REACTIONS

(54) 发明名称: 抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生物



(1)

(57) Abstract: The present invention provides inhibitors for inhibiting allergic reactions and allergy reactions, and the compounds of the present invention, specifically described as the formula (I) below, are used in a method comprising administering an effective amount of composition to a subject in need of treating diseases or disorders of allergy reactions or allergic reactions. Said composition comprises formula (I) compounds or pharmaceutically acceptable salts, solvates or prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable carriers, intermediates or excipients.

(57) 摘要: 本发明提供变态反应和变应性反应的抑制剂, 具体地如下述化学式 I 描述的本发明化合物用于治疗变应性反应或变态反应疾病或障碍的方法包括给予有此需要的受试者治疗有效量的组合物, 所述组合物包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药以及药学上可接受的载体、媒介物或赋形剂。

WO 2013/000406 A1

## 抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生物

### 背景技术

本部分中的声明仅提供涉及本发明公开内容的背景信息，并且未构成现有技术。

变态反应是一种复杂疾病。多种免疫细胞和炎症介质对变应性疾病的引发和表现产生影响。除了阻断组胺 H1 受体之外，抗炎作用已经逐渐地被认为在变应性疾病的处理中起着重要的作用。所述抗炎作用包括稳定肥大细胞(防止介质释放)、阻断脂质介质(诸如血小板激活因子(PAF)和白三烯)、抑制粘附分子和抑制嗜酸性粒细胞和 CD-4T 细胞。

变应性疾病已经达到了全世界传染性的比例。变应性疾病诸如哮喘、鼻炎或特应性皮炎影响至少 8%-16% 的人群，在美国所述疾病每年带来的经济负担分别为 127 亿、12 亿和 38 亿美元以及全世界范围的主要健康负担。变应性疾病的范围包括鼻炎、鼻窦炎、结膜炎、哮喘、皮炎和食物变态反应。这些疾病消极地影响患者的生活质量，并损害他们在学校或工作场所进行学习和工作的能力。因此，变应性疾病导致显著的社会-经济成本。

肥大细胞通过分泌颗粒相关的和新合成的介质在变态反应中起主要作用。它们广泛分布于体内，并且特别是在皮肤或粘膜富集，在所述皮肤或粘膜它们可以与外源物质，诸如变应原或病原体相互作用。肥大细胞在其表面上具有大量高亲和力的 IgE 受体。在肥大细胞上结合 IgE 受体的变应原引发信号事件的级联，所述信号事件的级联导致强效炎症介质(包括组胺、血小板激活因子、IL-6 和许多其它的炎症介质)的产生。

组胺在变应性紊乱的病理生理学中的作用已经被广泛公认。肥大细胞在它们的颗粒中产生和储存组胺。一旦变应原活化后，肥大细胞立即(在几秒之内)将组胺释放进入局部组织。组胺主要通过与其 H1 受体相互作用，从而在变应性疾病中产生作用，所述组胺 H1 受体在多种器官，诸如神经末梢、血管壁和气道平滑肌中存在。组胺具有宽的生物学效应。取决于组胺被释放的位置，它的生物学效应从轻微不适的瘙痒到危及生命的支气管收缩不同。在鼻或皮肤中，组胺诱导血管扩张和增加血管通透性，从而导致水肿和红斑。它刺激感觉神经末

梢，从而导致瘙痒或喷嚏。在肺中，组胺刺激支气管平滑肌，从而导致支气管收缩。

H1 抗组胺药在治疗变应性疾病中起着至关重要的作用，并且属于全世界被开处方最多的药物。取决于它们对中枢神经系统的作用，H1 抗组胺药被分为第一代和第二代。一般而言，第一代 H1 抗组胺药，诸如右氯苯那敏、羟嗪含有两个限制它们使用的特征。首先，它们快速吸收和代谢。因此，它们需要每天给予 3-4 次。其次，它们具有高度亲脂性和容易穿过血脑屏障，从而引起镇静的主要副作用。因此，已经努力通过减少它们对中枢神经系统的副作用和提高药物作用的持续时间来改善 H1 抗组胺药。

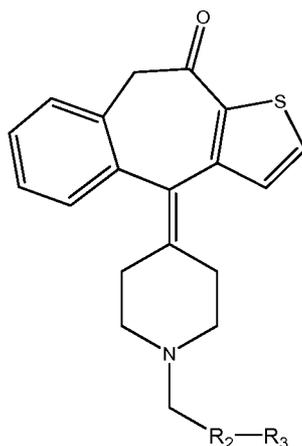
因此，存在对更新的针对改善的效力和减少的副作用的抗-变态反应药剂的需求。

## 发明内容

下述内容仅仅对本发明的某些方面进行了总结，且实际上并不意味着对其加以限制。这些方面和其它方面和实施方案更完整地如下进行描述。在本发明说明书中的所有参考资料在此通过引用以它们整体的方式并入本文。如果在本发明说明书明确的公开内容与通用引用并入的参考资料之间出现分歧，那么以本发明说明书明确的公开内容为准。

本发明包括抑制组胺和变应性反应 (allergic reaction) 的式 I 化合物及其药物组合物。本发明还涉及在有此需要的受试者中抑制变应性超敏反应和用于治疗变态反应或变应性病症或疾病的方法。

本发明的第一方面提供式 I 化合物：



式 I

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

$R_2$  各自独立地是  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{2-8}$  炔基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳烷基、芳烷基氧基、 $C_{4-10}$  杂芳基或  $C_{4-10}$  杂芳烷基，其中各  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{2-8}$  炔基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳烷基、芳烷基氧基、 $C_{4-10}$  杂芳基或  $C_{4-10}$  杂芳烷基任选地含有 1-3 个独立地选自  $Q_1$  或  $Q_2$  的取代基；

$R_3$  各自独立地是氢、卤素、OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N=O、-NHOQ<sub>1</sub>、-OQ<sub>1</sub>、-SOQ<sub>1</sub>、-SO<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>、-SON(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)OQ<sub>1</sub>、-C(O)Q<sub>1</sub>、-C(O)N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-C(=NQ<sub>1</sub>)NQ<sub>1</sub>-、-NQ<sub>1</sub>C(=NQ<sub>1</sub>)NQ<sub>1</sub>-、-C(O)N(Q<sub>1</sub>)(OQ<sub>1</sub>)、-N(Q<sub>1</sub>)C(O)-Q<sub>1</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)C(O)N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)C(O)O-Q<sub>1</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)SO<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)SOQ<sub>1</sub>、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{2-8}$  炔基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳烷基、芳烷基氧基、 $C_{4-10}$  杂芳基或  $C_{4-10}$  杂芳烷基，其中各  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{2-8}$  炔基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳烷基、芳烷基氧基、 $C_{4-10}$  杂芳基或  $C_{4-10}$  杂芳烷基任选地被 1-3 个独立地选自  $Q_1$  或  $Q_2$  的取代基取代；

各  $Q_1$  独立地是氢、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳烷基、芳烷基氧基、 $C_{4-10}$  杂环或  $C_{4-10}$  杂芳基环，各自任选地含有 1-3 个独立地选自  $Q_2$  的取代基；

各  $Q_2$  是卤素、卤代烷基、氧代、肟、叠氮基、氨基、酰氨基、氰基、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OH、-COOH 或  $C_1$ - $C_4$  烷基，所述  $C_1$ - $C_4$  烷基任选地被 1-3 个卤素、氧代、肟、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、-SH、-S(O)<sub>3</sub>H、-NH<sub>2</sub> 或-

COOH 取代。

### R<sub>2</sub> 变量

在某些实施方案中, R<sub>2</sub> 各自独立地是 C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-8</sub> 烯基、C<sub>1-8</sub> 炔基、烷氧基、烯氧基、C<sub>4-10</sub> 环烷基、C<sub>4-10</sub> 杂环烷基、C<sub>4-10</sub> 芳基、C<sub>4-10</sub> 芳烷基、芳烷基氧基、C<sub>4-10</sub> 杂芳基或 C<sub>4-10</sub> 杂芳烷基, 其中各 C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-8</sub> 烯基、C<sub>1-8</sub> 炔基、烷氧基、烯氧基、C<sub>4-10</sub> 环烷基、C<sub>4-10</sub> 杂环烷基、C<sub>4-10</sub> 芳基、C<sub>4-10</sub> 芳烷基、芳烷基氧基、C<sub>4-10</sub> 杂芳基或 C<sub>4-10</sub> 杂芳烷基可任选地被 1-3 个独立地选自氢、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-8</sub> 烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、芳烷基氧基或杂芳基的取代基取代, 其中各 C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-8</sub> 烯基、烷氧基、烯氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、芳烷基氧基或杂芳基可任选地含有 1-3 个独立地选自卤素、氧代、肟、叠氮基、氨基、酰氨基、氰基、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OH、-COOH 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基的取代基, 所述 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基任选地被 1-3 个卤素、氧代、肟、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、-SH、-S(O)<sub>3</sub>H、-NH<sub>2</sub> 或 -COOH 取代。在另一个方面, R<sub>2</sub> 是 C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-8</sub> 烯基、C<sub>4-10</sub> 环烷基、C<sub>4-10</sub> 杂环烷基、C<sub>4-10</sub> 芳基或 C<sub>4-10</sub> 杂芳基。在另一个方面, R<sub>2</sub> 是 C<sub>4-10</sub> 环烷基、C<sub>4-10</sub> 杂环烷基或 C<sub>4-10</sub> 杂芳基。在某些方面, R<sub>2</sub> 是 C<sub>4-10</sub> 杂环烷基或 C<sub>4-10</sub> 杂芳基。

在某些方面, R<sub>2</sub> 是哌啶、吡啶、氮杂苯并咪唑、苯并咪唑基、苯并咪喃基、苯并咪唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并苯硫基 (benzothiophenyl)、苯丙噁唑基、呋唑基、呋啉基、色满基、噌啉基、咪喃基、咪唑基、二氢吲哚基、吲哚基、吲嗪基 (indolazinyll)、吲唑基、异苯并咪喃基、异色满基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、萘吡啶基 (naphthypyridinyl)、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、异噁唑啉、氧杂环丁烷基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、吡嗪基、吡啶并吡啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氢吡喃基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、氮杂环丁烷基、吡丙啶基、1,4-二噁烷基、六氢吡庚因基 (hexahydroazepinyl)、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基 (thiomorpholinyl)、二氢苯并咪唑基、二氢苯并咪喃基、二氢苯并苯硫基 (dihydrobenzothiophenyl)、二氢苯并噁唑基、二氢咪喃基、二氢咪唑基、二氢吲哚基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、四氢喹

啉基、四氢异喹啉基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲基二氧基苄基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢喹啉基、2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并-1,4-二氧杂环己二烯基、咪唑并(2,1-b)(1,3)噻唑和苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基、吡啶-N-氧化物、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、N-甲基-哌啶基、N-乙基-哌啶基、N-丙基-哌啶基、六氢噻喃基、氮杂环庚烷基 (azepanyl)、甲基氮杂环庚烷基、四氢吡喃基、哌啶基甲基、吡啶基、吡啶基甲基、四氢噻喃基、二氧戊环基甲基、二噁烷基甲基、N-异丙基-哌啶基、N-丁基-哌啶基、N-戊基-哌啶基、N-己基哌啶基、N-环己基-哌啶基、N-乙酰基-哌啶基或 N-苄基-哌啶基。在某些方面， $R_2$  是吡啶。

### $R_3$ 变量

在某些实施方案中， $R_3$  各自独立地是氢、卤素、OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N=O、-NHOQ<sub>1</sub>、-OQ<sub>1</sub>、-SOQ<sub>1</sub>、-SO<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>、-SON(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)OQ<sub>1</sub>、-C(O)Q<sub>1</sub>、-C(O)N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-C(=NQ<sub>1</sub>)NQ<sub>1</sub>-、-NQ<sub>1</sub>C(=NQ<sub>1</sub>)NQ<sub>1</sub>-、-C(O)N(Q<sub>1</sub>)(OQ<sub>1</sub>)、-N(Q<sub>1</sub>)C(O)-Q<sub>1</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)C(O)N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)C(O)O-Q<sub>1</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)SO<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)SOQ<sub>1</sub>、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 烯基、烷氧基、烯氧基、C<sub>4-10</sub> 环烷基、C<sub>4-10</sub> 杂环烷基、C<sub>4-10</sub> 芳基、C<sub>4-10</sub> 芳烷基、芳烷基氧基、C<sub>4-10</sub> 杂芳基、C<sub>4-10</sub> 杂芳烷基，其中各 C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 烯基、烷氧基、烯氧基、C<sub>4-10</sub> 环烷基、C<sub>4-10</sub> 杂环烷基、C<sub>4-10</sub> 芳基、C<sub>4-10</sub> 芳烷基、芳烷基氧基、C<sub>4-10</sub> 杂芳基、C<sub>4-10</sub> 杂芳烷基可任选地被 1-3 个独立地选自卤素、卤代烷基、氧代、肟、叠氮基、氨基、酰氨基、氰基、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OH、-COOH 或 C<sub>1-4</sub> 烷基的取代基取代，所述 C<sub>1-4</sub> 烷基任选地被 1-3 个卤素、氧代、肟、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、-SH、-S(O)<sub>3</sub>H、-NH<sub>2</sub> 或 -COOH 取代。

各 Q<sub>1</sub> 独立地是氢、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 烯基、烷氧基、烯氧基、C<sub>4-10</sub> 环烷基、C<sub>4-10</sub> 芳基、C<sub>4-10</sub> 芳基烷基、芳烷基氧基、C<sub>4-10</sub> 杂环或 C<sub>4-10</sub> 杂芳基环，各自任选地含有 1-3 个独立地选自 Q<sub>2</sub> 的取代基；

各 Q<sub>2</sub> 是卤素、卤代烷基、氧代、肟、叠氮基、氨基、酰氨基、氰基、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OH、-COOH 或 C<sub>1-4</sub> 烷基，所述 C<sub>1-4</sub> 烷基任选地被 1-3 个卤素、氧代、肟、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、-SH、-S(O)<sub>3</sub>H、-NH<sub>2</sub> 或 -COOH 取代。在某些方面， $R_3$  各自独立地选自 H、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-8</sub> 烯基、烷氧

基、烯氧基、C<sub>4-10</sub>环烷基、C<sub>4-10</sub>杂环烷基、C<sub>4-10</sub>芳基、C<sub>4-10</sub>芳烷基、芳烷基氧基、C<sub>4-10</sub>杂芳基、C<sub>4-10</sub>杂芳烷基。在另一个方面，R<sub>3</sub>是H或C<sub>1-8</sub>烷基。在另一个方面，R<sub>3</sub>是氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、己基、2-乙基丙基和环己基。在某些方面，R<sub>3</sub>是氢或甲基。

在第二个方面，本发明涉及药物组合物，所述药物组合物包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

在第三个方面，本发明包括抑制变应性应答（例如，抗-组胺应答）、稳定肥大细胞（防止介质释放）、阻断脂质介质（诸如血小板激活因子(PAF)和白三烯）、抑制粘附分子和抑制嗜酸性粒细胞和 CD-4T 细胞毒性的方法，所述方法包括使细胞与式 I 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或者药物组合物（包含治疗有效量的式 I 化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂）相接触。

在第四个方面，本发明提供用于治疗变应性疾病、障碍或综合症的方法，所述方法包括给予受试者药物组合物（包含治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物）或者药物组合物（包含治疗有效量的式 I 化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂）。

在进一步的方面，本发明提供眼用组合物，所述眼用组合物包含式 I 化合物以及眼可接受的赋形剂、载体或媒介物。

从本文提供的说明书来看，进一步应用的范围将是显而易见的。应当理解，说明书和具体的实施例旨在仅仅说明的目的，并且并不意欲对本发明的公开内容的范围加以限制。

## 附图说明

本文描述的附图仅仅用于举例说明的目的，且并不意欲以任何的方式对本发明的公开内容的范围加以限制。

图 1A 描述使用二硝基氟苯(DNFB)在小鼠体内的变态反应试验和用酮替芬和化合物抑制变应性应答的治疗方案。

图 1B 描述图解表示化合物 A 对在体内实验中耳和足肿胀的抗-变态反应作用。

图 2A 描述使用伊文思蓝渗漏方案使用二硝基苯基(DNP)的小鼠体内抗-组胺

和肥大细胞稳定试验和用酮替芬和化合物 A 抑制变应性应答的治疗方案。

图 2B 描述图解表示化合物 A 对体内肥大细胞介质-诱导的血管通透性的抑制作用。

图 3A 描述化合物 A 在测量 IgE-介导的晚期皮肤反应的体内 DNFB 攻击模型中的抗-变态反应作用的给药方案。

图 3B 描述图解表示在预先致敏的小鼠中使用 DNFB 在 IgE-介导的晚期皮肤攻击小鼠体内的抗-变应性作用。

图 4 描述表示化合物 A 在用三硝基酚-牛血清白蛋白(TNP-BSA)刺激的致敏小鼠骨髓所衍生的肥大细胞中抑制活性的细胞因子(IL-6)。

图 5 描述通过 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基(ylidene)]-4,9-二氢-1-硫杂(thia)-苯并[f]𫫇-10-酮(化合物 A)和酮替芬抑制体外嗜酸性粒细胞增殖的棒图。星号表示两组之间的统计学显著性。

### 实施发明的最佳方式

实际上，下述说明书仅仅是示例性的，且并不意欲对本发明公开内容、应用或用途加以限制。

实际上，下述技术的说明书仅仅是一种或多种发明的示例性的主题、制备和用途，且并不意欲对在本申请中、或在这类可要求本申请优先权而被提交的其它申请或从中发行的专利中要求保护的任何具体发明的范围、应用或用途加以限定。下述定义和非限制性指导必须被认为是对本文记载的技术的说明书的综述。

本文使用的标题(诸如“简介”和“总结”)和副标题仅仅旨在在目前技术内对题目的一般组织，且并不意欲对目前技术及其任意方面的公开内容加以限制。特别地，在“简介”中公开的主题可包括新技术，并且可不构成对本技术的叙述。在“总结”中公开的主题不是对技术的全部范围或其任意实施方案的穷举或完全公开。在本说明书的部分中对物质的分类或讨论(如具有特定的效用)是出于方便的目的，且将不应从中作出下述推论：即，当所述物质在任意给定组合物中使用时，它必需或唯一按照其分类起作用。

本文引用的参考资料并不构成对那些参考资料是本技术或与本文公开的技术的专利性相关的结论的承认。对在简介中所引用的参考资料的内容地讨论仅

仅旨在提供对所述参考资料的作者作出的断言的一般性的总结，且并不构成对关于这些资料内容的准确性的承认。在本说明书的“说明书”部分所引用的所有参考资料均通过引用以它们整体的方式并入本文。

说明书和具体实施例，当表明技术的实施方案时，仅仅旨在说明的目的，且并不意欲限制所述技术的范围。此外，对已经提及特征的多种实施方案的叙述并非旨在排除具有另外特征的其它实施方案或并入所提及的特征的不同组合的其它实施方案。具体的实施例被提供用于举例说明如何制备和使用这种技术的组合物和目的，并且除非另有明确说明，其并不意欲表示这种技术的给定实施方案已经被制备或测试或者未制备或测试。

如本文所使用的，词语“优选的”和“优选地”指在某种环境下提供某种益处的技术的实施方案。但是，在相同或其它环境下其它实施方案也可以是优选的。此外，一种或多种优选的实施方案的叙述并未暗示其它实施方案是无用的，且并不意欲从所述技术的范围内排除其它实施方案。

如本文所提及的，除非另有说明所有组合物百分比均是按总组合物的重量计。如本文所使用的，词语“包括”和它的变体旨在非限制性的，从而在列表中的项目的叙述并不排除还可用于这种技术的物质、组合物、装置和方法中的其它类似项目。同样地，术语“可以”和“可能”和它们的变体旨在非限制性的，从而实施方案可以或可能包含某种要素或特征的叙述并不排除不含有那些要素或特征的本技术。

用于具体参数(诸如温度、分子量、重量百分比等)的值和值的范围的公开内容并不排除本文中有用的其它值和值的范围。可以预见到给定参数的两种或更多种示例性的值可以限定值的范围的端点，所述值的范围可要求对参数的保护。例如，如果参数 X 在本文中示例性地具有值 A 且还示例性地具有值 Z，那么可以预见到参数 X 可具有约 A-约 Z 范围的值。同样地，可以预见到使用所公开范围的端点，两种或更多种参数(无论这种范围是嵌套的、重叠的或不同的)值的范围的公开内容包含可要求保护的值的的全部可能的组合。例如，如果参数 X 在本文中示例性地具有 1-10 或 2-9 或 3-8 范围的值，那么可以预见到参数 X 可具有包括 1-9、1.1-9.9、1-8、1-3、1-2、2-10、2-8、2-3、3-10 和 3-9 在内其它范围的值。

尽管在本文中使用时作为术语诸如包括、含有或具有的类似物的无限制的术

语“包含”来描述和要求保护现有发明，但是本发明或其实施方案可替代地使用更限制性的术语诸如“由叙述的成分...组成”或“基本上由叙述的成分...组成”来描述。

#### 缩写和定义

贯穿全文下述缩写和术语具有指示的含义：

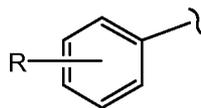
缩写	含义
br	宽的
°C	摄氏度
CBZ	CarboBenZoxy=苄氧羰基
d	双重峰
dd	双重双重峰
dt	双重三重峰
EI	电子碰撞电离
Et	乙基
g	克
GC	气相色谱
h 或 hr	小时
HPLC	高效液相色谱
L	升
M	摩尔的或摩尔浓度
m	多重峰
Me	甲基
mg	毫克
MHz	兆赫(频率)
Min	分钟
mL	毫升
mM	毫摩尔的

缩写	含义
mmol	毫摩尔
mol	摩尔
MS	质谱分析
N	正常的或常态
nM	纳摩尔的
NMR	核磁共振波谱法
p.o.	口服
q	四重峰
RT	室温
s	单峰
s-	仲
t-	叔
t 或 tr	三重峰
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
$\mu$ L	微升
$\mu$ M	微摩尔或微摩尔的

符号“-”表示单键，“=”表示双键，“≡”表示三键和“---”表示单键和任选地双键。当描绘或描述化学结构时，除非另有明确地说明，假定所有的碳具有氢取代以符合四价。

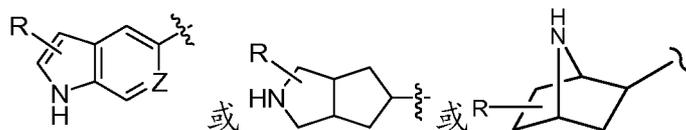
关于本发明化合物的“给药”及其变体(例如，“给予”化合物)表示将化合物或化合物的前药引入需要治疗的动物的系统内。当本发明化合物或其前药与一种或多种其它活性剂(例如，抗-组胺、抗-炎、抗菌活性剂等)组合提供时，“给药”和它的变体各自理解为包括并行和相继引入化合物或其前药和其它药剂。

如果基团“R”被描述成在环系统上“浮动”，例如下式：



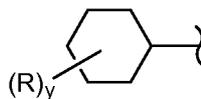
那么除非另有定义，只要形成稳定的结构，取代基“R”可位于环系统的任意原子上（假定从环原子之一置换描述的、隐含的或清楚定义的氢）。

如果基团“R”被描述成在稠环系统或桥环系统上浮动，例如式 e:



那么除非另有定义，只要形成稳定的结构，取代基“R”可位于稠环系统或桥环系统的任意原子上，假定环原子之一置换描述的氢(例如在上述式中的-NH-)、隐含的氢(例如在上述式中，其中氢未显示但是理解为存在)或清楚定义的氢(例如其中在上式中，“Z”等于=CH-)。在描述的实例中，“R”基团可位于稠环系统或桥环系统的 5-元或 6-元环上。

当基团“R”被描述成存在于含有饱和碳的环系统上时，例如下式:



其中，在给实例，“y”可以超过 1，假定各自置换在环上的当前描述的、隐含的或清楚定义的氢；那么除非另有定义，其中所得到的结构是稳定的，两个“R’s”可以位于相同的碳上。在另一个实例中，在相同碳上的两个 R’s（包括碳原子）可形成环，因此产生具有例如下式描述的环的螺环结构。

“烯基”或“低级烯基”表示具有 2-8 个碳原子和至少一个双键的直链或支链烷基，并且包括乙烯基、丙烯基、1-丁-3-烯基、1-戊-3-烯基、1-己-5-烯基以及诸如此类。

“烯基羰基”表示 C(O)R 基团，其中 R 是烯基（如本文定义的）。

“烯基氧基”或“低级烯基氧基”表示-OR 基团，其中 R 是烯基（如本文定义的）。代表性实例包括甲氧基、乙氧基、1-甲氧基丙-1-烯-3-基、丙氧基、异丙氧基、环丙基氧基、环己基氧基以及诸如此类。

“烷氧基”或“低级烷氧基”表示-OR 基团，其中 R 是烷基（如本文定义的）。代表性实例包括甲氧基、乙氧基、1-甲氧基丙-1-烯-3-基、丙氧基、异丙氧基、环丙基氧基、环己基氧基以及诸如此类。

“烷氧基烷基”表示被 1、2 或 3 个烷氧基基团（如本文定义的）取代的烷基

基团（如本文定义的）。

“烷氧基羰基”表示 $-C(O)OR$ 基团，其中 R 是烷基（如本文定义的）。

“烷氧基羰基烷基”表示被 1、2 或 3 个烷氧基羰基基团（如本文定义的）取代的烷基基团（如本文定义的）。

“烷基”或“低级烷基”表示具有 1-8 个碳原子的直链或支链烃基。低级烷基基团的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、庚基、辛基以及诸如此类。“ $C_0$ ”烷基(如在“ $C_0-C_6$ -烷基”中)是共价键。“ $C_6$ 烷基”指，例如，*n*-己基、异-己基以及诸如此类。

“烷基氨基”表示-NHR 原子团（radical），其中 R 是烷基（如本文定义的）或其 N-氧化物衍生物，例如，甲基氨基、乙基氨基、*n*-，异-丙基氨基、*n*-，异-，叔-丁基氨基或甲基氨基-N-氧化物以及诸如此类。

“烷基氨基烷基”表示被 1 或 2 个烷基氨基基团（如本文定义的）取代的烷基基团。

“烷基氨基烷基氧基”表示-OR 基团，其中 R 是烷基氨基烷基（如本文定义的）。

“烷基羰基”表示  $C(O)R$  基团，其中 R 是烷基（如本文定义的）。

“烷基羰基氨基”表示-NRC(O)R'基团，其中 R 是氢或烷基（如本文定义的）和 R'是烷基（如本文定义的）。

“亚烷基”指直链或支链二价烃，其不含不饱和且具有 2-8 个碳原子。亚烷基的实例包括乙二基（diyl）( $-CH_2CH_2-$ )、丙-1,3-二基( $-CH_2CH_2CH_2-$ )、2,2-二甲基丙-1,3-二基( $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ )以及诸如此类。

“烷基磺酰基”表示 $-S(O)_2R$ 基团，其中 R 是烷基（如本文定义的）。

“烷硫基”表示-SR 基团，其中 R 是烷基（如本文定义的）。烷硫基的实例包括甲硫基和乙硫基以及诸如此类。

“烷硫基烷基”表示被 1 或 2 个烷硫基基团（如本文定义的）取代的烷基基团，例如 2-(甲硫基)-乙基和 2-(乙硫基)-乙基。

“炔基”或“低级炔基”表示直链或支链烃基，其具有 2-6 个碳原子和至少一个三键和包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔-2-基以及诸如此类。

“氨基”表示 $-NH_2$ 。

“氨基烷基”表示被至少 1 个，具体地 1、2 或 3 个氨基基团取代的烷基基

团。

“氨基烷基氧基”表示-OR 基团，其中 R 是氨基烷基（如本文定义的）。

“芳基”表示一价 6-14 元、单-或双碳环，其中单环是芳族的和在双环中至少 1 个环是芳族的。代表性实例包括苯基、萘基和茛满基以及诸如此类。

“芳基烷基”表示被 1 或 2 个芳基基团（如本文定义的）取代的烷基基团（如本文定义的）。实例包括苄基、苯乙基、苯基乙烯基、苯基烯丙基以及诸如此类。

“芳基氧基”表示-OR 基团，其中 R 是芳基（如本文定义的）。

“芳基烷基氧基”表示-OR 基团，其中 R 是芳基烷基（如本文定义的）。

“芳基磺酰基”表示-SO<sub>2</sub>R 基团，其中 R 是芳基（如本文定义的）。

“羧基烷基”表示被 1、2 或 3 个-C(O)OH 基团取代的烷基基团（如本文定义的）。

“羧基酯”表示-C(O)OR 基团，其中 R 是低级烷基、低级烯基、低级炔基、环烷基、芳基或芳基烷基（其各自如本文定义的）。代表性实例包括甲氧基羰基、乙氧基羰基和苄氧羰基以及诸如此类。

“氰基烷基”表示被至少 1 个，具体地 1、2 或 3 个氰基基团取代的烷基、烯基或炔基原子团（如本文定义的）。

“环烷基”表示具有 3-13 个碳原子的单环或多环烷基。所述环烷基可以是饱和的或部分不饱和的，但是不含有芳环。环烷基包括稠环系统、桥环系统和螺环系统。这种原子团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

“环烷基烷基”表示被 1 或 2 个环烷基基团（如本文定义的）取代的烷基基团。代表性实例包括环丙基甲基和 2-环丁基-乙基以及诸如此类。

“环烷基羰基”表示-C(O)R 基团，其中 R 是环烷基（如本文定义的）。

“二烷基氨基”表示-NRR' 原子团，其中 R 和 R' 独立地是烷基（如本文定义的）或其 N-氧化物衍生物或受保护的衍生物，例如，二甲基氨基、二乙基氨基、N,N-甲基丙基氨基或 N,N-甲基乙基氨基以及诸如此类。

“二烷基氨基烷基”表示被 1 个或二烷基氨基基团（如本文定义的）取代的烷基基团。

“二烷基氨基烷基氧基”表示-OR 基团，其中 R 是二烷基氨基烷基（如本文定义的）。

“稠环系统”和“稠环”指含有桥环或稠环的多环系统；即，其中两个环在它们的环结构中具有超过 1 个的共有原子 (shared atom)。在本申请中，稠合-多环和稠环系统并非必需都是芳环系统。典型地，但并非必需地，稠合-多环共有一组邻位原子，例如萘或 1,2,3,4-四氢-萘。通过该定义，螺环系统不是稠合-多环，但是本发明的稠合多环系统本身可具有经由稠合-多环的单个环原子与其连接的螺环。在某些实例中，正如本领域普通技术人员所预料地，在芳族系统上的两个相邻基团可稠合在一起以形成环结构。所述稠环结构可含有杂原子，且可任选地被 1 个或多个基团取代。还应注意到，这种稠合基团的饱和碳（即饱和环结构）可含有两个取代基团。

“卤代烷氧基”表示-OR'基团，其中 R'是卤代烷基（如本文定义的），例如，三氟甲氧基或 2,2,2-三氟乙氧基以及诸如此类。

“卤代烷氧基烷基”表示被 1、2 或 3 个卤代烷氧基（如本文定义的）取代的烷基基团（如本文定义的）。

“卤素”或“卤代”表示氟、氯、溴和碘。

“卤代烯基表示被 1 个或多个卤素，具体地 1-5 个卤素原子取代的烯基基团（如本文定义的）。

“卤代烷基”表示被 1 个或多个卤素，具体地 1-5 个卤素原子取代的烷基基团（如本文定义的）。代表性实例包括 2,2-二氟乙基、三氟甲基和 2-氯-1-氟乙基以及诸如此类。

“杂芳基”表示 5-14 个环原子的单环、稠合二环或稠合三环、一价原子团，其含有 1 个或多个，具体地 1、2、3 或 4 个独立地选自下述的环杂原子：-O-、-S(O)<sub>n</sub>-(n 是 0、1 或 2)、-N-、-N(R<sup>x</sup>)-且其余的环原子为碳，其中包含单环原子团的所述环是芳族的和其中至少 1 个包含二环或三环原子团的稠合环是芳族的。包含二环或三环原子团的任意非芳环的 1 或 2 个环碳原子可以被-C(O)-、-C(S)-或-C(=NH)-基团置换。R<sup>x</sup> 是氢、烷基、羟基、烷氧基、酰基或烷基磺酰基。稠合二环原子团包括桥环系统。除非另有说明，在化合价法则允许下，化合价可位于杂芳基基团的任意环的任意原子上。特别地，当化合价的点位于氮上，R<sup>x</sup> 不存在。更具体地，所述术语杂芳基包括但不限于 1,2,4-三唑基、1,3,5-三唑基、邻苯二甲酰亚胺基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、2,3-二氢-1H-吡啶基(包括，例如，2,3-二氢-1H-吡啶-2-基或 2,3-二氢-1H-吡

咪-5-基以及诸如此类)、异吡啶基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、苯并咪唑基、苯并间二氧杂环戊烯-4-基、苯并呋喃基、噌啉基、吡啶基、茶啉-3-基、酞啉-3-基、酞啉-4-基、喋啶基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、四唑基、吡唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、苯丙噁唑基、喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基(包括,例如,四氢异喹啉-4-基或四氢异喹啉-6-基以及诸如此类)、吡咯并[3,2-c]吡啶基(包括,例如,吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基或吡咯并[3,2-c]吡啶-7-基以及诸如此类)、苯并吡喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基及其衍生物或其 N-氧化物或受保护的衍生物。

“杂芳基烷基”表示被 1 或 2 个杂芳基基团(如本文定义的)取代的烷基基团。

“杂环烷基”表示 3-8 个环原子的饱和的或部分不饱和的一价单环基团或者 5-10 个环原子的饱和的或部分不饱和的一价稠合二环基团,其中 1 个或多个,具体地 1、2、3 或 4 个环杂原子独立地选自-O-、-S(O)<sub>n</sub>(n 是 0、1 或 2)、-N=、-N(R<sup>y</sup>)-(其中 R<sup>y</sup>是氢、烷基、羟基、烷氧基、酰基或烷基磺酰基),其余的环原子为碳。杂环烷基还被认为是杂环。1 或 2 个环碳原子可以被-C(O)-、-C(S)-或-C(=NH)-基团置换。稠合二环原子团包括桥环系统。除非另有说明,在化合价法则允许下,所述基团的化合价可以位于原子团内的任意环的任意原子上。特别地,当化合价的点位于氮原子上时,R<sup>y</sup>不存在。更具体地,所述术语杂环烷基包括但不限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、2-氧代吡咯烷基、2,5-二氢-1H-吡咯基、哌啶基、4-哌啶酮基、吗啉基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、四氢吡喃基、2-氧代哌啶基、硫代吗啉基、硫吗啉基(thiamorpholinyl)、全氢吡啶基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑烷基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、噻唑基、噻唑烷基、奎宁环基、异噻唑基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、十氢异喹啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基及其衍生物和其 N-氧化物或受保护的衍生物。

“杂环烷基烷基”表示被 1 或 2 个杂环烷基基团(如本文定义的)取代的烷基基团(如本文定义的)。

“羟基烷基”表示被至少 1 个,具体地 1、2 或 3 个羟基基团取代的烷基原子团(如本文定义的),条件是如果 2 个羟基基团存在,它们不都在相同碳原子上。代表性实例包括但不限于羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙

基、1-(羟基甲基)-2-甲基丙基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-羟基乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基和 2-(羟基甲基)-3-羟基丙基、具体地 2-羟基乙基、2,3-二羟基丙基或 1-(羟基甲基)-2-羟基乙基以及诸如此类。

“羟基氨基”表示-NH(OH)基团。

“任选的”或“任选地”表示随后描述的事件或环境可能或不可能出现，且说明书包括其中所述时间或环境出现的情况以及其中它们不出现的情况。本领域的普通技术人员将理解，关于描述的含有 1 个或多个任选取代基的任何分子，仅仅旨在包括立体化学上实用的和/或在合成上可行的化合物。“任选取代的”指在术语中所有随后的修饰。因此，例如，在术语“任选取代的芳基 C<sub>1-8</sub>烷基”中，所述分子的“C<sub>1-8</sub>烷基”部分和“芳基”部分可以或不可以被取代。示例性的任选的取代的列表如下存在于“取代”的定义中。

“任选取代的烷基”表示烷基原子团（如本文定义的），其任选地被 1 个或多个基团，具体地 1、2、3、4 或 5 个独立地选自下述的基团取代：烷基羰基、烯基羰基、环烷基羰基、烷基羰基氧基、烯基羰基氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氰基、氰基烷基氨基羰基、烷氧基、烯基氧基、羟基、羟基烷氧基、羧基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基-S(O)<sub>0.2-</sub>、烯基-S(O)<sub>0.2-</sub>、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷基磺酰基-NR<sup>c</sup>-(其中 R<sup>c</sup> 是氢、烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、羟基、烷氧基、烯基氧基或氰基烷基)、烷基氨基羰基氧基、二烷基氨基羰基氧基、烷基氨基烷氧基、二烷基氨基烷氧基、烷氧基羰基、烯基氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷氧基烷基氧基和-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(其中 R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 独立地是氢、烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、羟基、烷氧基、烯基氧基或氰基烷基)。

“任选取代的烯基”表示烯基原子团（如本文定义的），其任选地被 1 个或多个基团，具体地 1、2 或 3 个独立地选自下述的基团取代：烷基羰基、烯基羰基、环烷基羰基、烷基羰基氧基、烯基羰基氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氰基、氰基烷基氨基羰基、烷氧基、烯基氧基、羟基、羟基烷氧基、羧基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基-S(O)<sub>0.2-</sub>、烯基-S(O)<sub>0.2-</sub>、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺

酰基、烷基磺酰基-NR<sup>c</sup>-(其中 R<sup>c</sup> 是氢、任选取代的烷基、任选取代的炔基、羟基、烷氧基或烯基氧基)、烷基氨基羰基氧基、二烷基氨基羰基氧基、烷基氨基烷基氧基、二烷基氨基烷基氧基、烷氧基羰基、烯基氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷氧基烷基氧基和-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(其中 R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 独立地是氢、任选取代的烷基、烯基、任选取代的炔基、羟基、烷氧基或烯基氧基)。

“任选取代的芳基”表示芳基基团(如本文定义的),其任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自下述的基团取代: 卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、烷氧基、羧基、羧基酯, 氨基、烷基氨基、二烷基氨基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、-C(O)NR'R''(其中 R' 是氢或烷基和 R'' 是氢、烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基)、-NR'C(O)R''(其中 R' 是氢或烷基和 R'' 是烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基)和-NHS(O)<sub>2</sub>R'(其中 R' 是烷基、芳基或杂芳基)。

“任选取代的杂芳基”表示杂芳基基团(如本文定义的),其任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自下述的基团取代: 卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、烷氧基、羟基、氧代(在化合价法则允许下)、羧基、羧基酯、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、杂芳基、任选取代的芳基、-C(O)NR'R''(其中 R' 是氢或烷基和 R'' 是氢、烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基)、-NR'C(O)R''(其中 R' 是氢或烷基和 R'' 是烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基)和-NHS(O)<sub>2</sub>R'(其中 R' 是烷基、芳基或杂芳基)。

“任选取代的杂环烷基”表示杂环烷基(如本文定义的),其任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自下述的基团取代: 卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氧代、肟、低级烷基、低级烯基、低级炔基、烷氧基、任选取代的环烷基、杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、羧基、羧基酯、-C(O)NR'R''(其中 R' 是氢或烷基和 R'' 是氢、烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基)、-NR'C(O)R''(其中 R' 是氢或烷基和 R'' 是烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基)、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和-NHS(O)<sub>2</sub>R'(其中 R' 是烷基、芳基或杂芳基)。

“预防”疾病、障碍或综合症或疾病、障碍或综合症的“预防”包括抑制人类中出现的疾病,即导致所述疾病、障碍或综合症的临床症状不在动物体内发展,

所述动物暴露于或易感疾病、障碍或综合症，但是还未经历或显示所述疾病、障碍或综合症的症状。

如在本文使用的，“治疗”疾病、障碍或综合症或疾病、障碍或综合症的“治疗”包括(i)抑制所述疾病、障碍或综合症，即，阻止它的发展；和(ii)缓解所述疾病、障碍或综合症，即，导致所述疾病、障碍或综合症的消退。如本领域所公知的，对系统相对于局部递送、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、给药时间、药物相互作用和病症的严重程度的判断是必需的，且通过本领域的普通技术人员的常规实验将能确定。还包括作为预防性措施的治疗。治疗包括组合治疗和疗法，其中 2 种或多种治疗或疗法被，例如，相继地或同时地组合。治疗和疗法的实例包括但不限于化学疗法（活性剂的给药，包括，例如，药物、抗体（例如，如在免疫疗法中）、前药以及诸如此类）；手术；辐射疗法；和基因疗法。

在本文中使用的“共同-给药”或“组合给药”或诸如此类旨在包括对单个患者的选择的活性、治疗剂的给药方式和旨在包括治疗方案，其中药剂并非必需通过相同的给药方式或同时给予。共同-给药还可包括在“固定组合”中，例如，式 I 化合物和抗-炎药活性成分的递送，其中二者均以单个实体或剂量的形式同时给予患者。术语“非固定组合”表示活性成分，例如，式 I 化合物和第二活性剂（例如，如下示例性的抗-炎药）均作为单独的实体同时地、并行地或相继地（无具体时间限制）给予患者，从而所述给药在患者的体内提供治疗有效量水平的活性剂的组合。

为了本发明的目的，在本文中互换使用的术语“受试者”或“患者”包括人类和其它动物，特别地哺乳动物和其它生物体。因此，所述方法适用于人类治疗和兽医学应用。在一个具体的实施方案中，所述患者是哺乳动物和在一个更具体的实施方案中，所述患者是人类。

“食物超敏反应和/或与免疫超敏反应相关的障碍一般指变应性形式的示例性疾病，但不限于：哮喘、鼻炎、结膜炎、鼻结膜炎（rhinoconjunctivitis）、皮炎、荨麻疹、食物超敏反应、药物超敏反应、昆虫蛰伤或咬伤超敏反应和过敏反应。特别地，超敏反应还包括任何类型的变态反应。

如本文所使用的，“变态反应”涵盖“变应性超敏反应”，且正如 Johansson 等人 2001, Allergy 56: 813-824 和 Johansson 等人 2004, J. Allergy Clin.

Immunol. 113(5)832-835 所暗示地来理解。除非另有说明，本申请遵循如在此记载的变态反应的命名。变态反应或变应性超敏反应是通过应答物质(变应原)的免疫机制引发的超敏反应，其经常出现在在遗传上易感个体内(特应性)。变态反应可以是抗体-或细胞-介导的。在大多数患者中，抗体典型地负责属于 IgE 同种型的变应性反应(请参考“抗体”)和这些患者可以认为是罹患 IgE-介导的变态反应(I 型变态反应)。应当注意地是，并非所有 IgE-介导的变应性反应在特应性受试者中出现。在非 IgE-介导的变态反应中，所述抗体可属于 IgG 同种型。因此，在本申请的含义中，“变态反应”指 IgE-介导的变态反应(I 型变态反应)和非 IgE-介导的变态反应二者。IgE-介导的变态反应是优选地本发明论述的。因此，在本发明的上下文中，变态反应优选地指 IgE-介导的变态反应。变态反应根据引起超敏反应(hypersensitive reaction)的抗原的来源分类。在一个实施方案中，变态反应选自(a)食物变态反应、(b)药物变态反应、(c)室尘变态反应、(d)昆虫毒液或咬伤(bite)变态反应和(e)花粉变态反应。或者，变态反应根据超敏反应的主要症状分类。因此，在另一个实施方案中，变态反应指任意变应性形式的疾病，包括但不限于：哮喘、鼻炎、结膜炎、鼻结膜炎、皮炎、荨麻疹和过敏反应。

如本文所使用的，“I 型变态反应”：术语“I 型变态反应”和“IgE-介导的变态反应”互换使用，且与 IgE-介导的对变应原的超敏反应有关。本发明优选的实施方案涉及下述示例性的 IgE-介导的变态反应：花粉变态反应(枯草热)；室尘变态反应；食物变态反应；药物变态反应；昆虫毒液或咬伤变态反应，优选蜂毒变态反应；和动物变态反应，优选地猫变态反应。

如本文所使用的，“枯草热”被针对花粉的典型形式的 IgE-介导的变态反应(I 型变态反应)所涵盖，其包括鼻炎、结膜炎和/或哮喘，其中哮喘优选地在慢性形式的枯草热中出现。

如本文所使用的，“特应性”，“特应性疾病”：特应性是个体或家族素因以产生应答低剂量变应原(通常是蛋白)的 IgE 抗体和形成典型的症状，诸如哮喘、鼻结膜炎或湿疹/皮炎。在儿童中特应性的第一现象是经常变应性的症状，诸如腹泻、哮喘和皮疹和仅仅后来可检测到应负责的 IgE 抗体。在典型的特应性个体中，特应性症状可被称作特应性的。在一个本发明实施方案中，超敏反应是特应性疾病，优选选自下述的特应性疾病：(a)异位性哮喘(atopic

asthma)、(b)特应性湿疹、(c)特应性 IgE-介导的变态反应, 优选地花粉变态反应(枯草热)、室尘变态反应或室尘螨变态反应。在一个实施方案中, 本申请一般涉及 IgE-介导的变态反应, 不管是否所述 IgE-介导的变态反应被视作特应性或非特应性变态反应。但是, 本发明的具体优选的实施方案涉及特应性变态反应, 优选地涉及 IgE-介导的特应性变态反应。

如本文所使用的, “鼻炎”涉及来自鼻的超敏反应症状, 例如, 瘙痒、喷嚏、增加的分泌和堵塞。鼻炎涉及非-变应性的以及变应性的, 即免疫介导的鼻炎。本发明优选的实施方案涉及变应性鼻炎, 优选地涉及 IgE-介导的和非 IgE-介导的形式的变应性鼻炎。具体地优选的实施方案涉及 IgE-介导的变应性鼻炎。

如本文所使用的, 术语“结膜炎”主要涉及眼的刺激(其可以是变应性以及非-变应性来源), 其中变应性结膜炎涵盖 IgE-介导的和非 IgE-介导的变应性结膜炎。变应性结膜炎, 特别地 IgE 介导的变应性结膜炎常常伴有变应性鼻炎, 因此所述障碍适宜地称作变应性鼻结膜炎。除了 IgE-介导的结膜炎, 出现牵涉 TH1 机制的接触性变应性结膜炎(contact allergic conjunctivitis)。非-变应性结膜炎还经常伴有非-变应性鼻炎。在本发明的某些实施方案中, 结膜炎可涉及变应性结膜炎, 包括 IgE-介导的和非 IgE-介导的形式的变应性结膜炎。在一个实施方案中, 本发明涉及 IgE-介导的变应性结膜炎。其它实施方案涉及 IgE-介导的变应性鼻结膜炎。

如本文所使用的, “哮喘”或哮喘支气管(bronchiale)是由于肺内气道的炎症的慢性呼吸疾病, 且影响气道内神经末梢的敏感性, 因此它们变得易于被刺激。哮喘旨在涵盖支气管哮喘、变应性哮喘、内源性哮喘和职业性哮喘。在哮喘发作中, 气道的衬里肿胀, 导致气道狭窄并减少气体流入或流出肺。哮喘可以间歇的形式(2次发作/周或在白天过程中更少, 2次发作/月或在夜晚更少)、以持续的形式(在白天过程中持久发作, 在夜晚频繁发作)和以任何中间形式出现。在本发明的含义中, 术语哮喘可涉及非-变应性以及变应性哮喘。在本发明的某些实施方案中, 哮喘可涉及变应性哮喘, 包括 IgE-介导的和非 IgE-介导的形式的哮喘。其它实施方案涉及 IgE-介导的变应性哮喘, 例如, 异位性哮喘。

如本文所使用的, “异位性哮喘”包括在具有遗传素质的患者中的 IgE-介导的形式的哮喘, 其经常与下述疾病一起出现: 特应性湿疹和 IgE-介导的变态反

应，例如花粉变态反应(枯草热)、室尘或尘螨。

如本文所使用的，“皮炎”涉及皮肤的局部炎症和除了其它形式还涵盖“湿疹”和“接触性皮炎”。在本发明的某些实施方案中，皮炎可涵盖湿疹和接触性皮炎。

如本文所使用的，术语“湿疹”涉及特应性湿疹/皮炎症状(AEDS)，其描述多种皮肤疾病的集合，所述皮肤疾病共同具有牵涉在遗传上确定的皮肤障碍缺陷的某些临床特征。所述在遗传上确定的靶器官敏感性构成了湿疹的基础。在儿童和年轻成年人的特应性体质中，潜在的炎症受与反应(特应性湿疹)相关的IgE-抗体支配。在慢性病例中，炎症似乎很少受到IgE抗体的影响，且活组织检查中的主要细胞是淋巴细胞。湿疹涉及非-变应性湿疹和变应性湿疹。在本发明的某些实施方案中，湿疹包括变应性湿疹，后者包括特应性(IgE-介导的)湿疹和非-特应性形式的湿疹。在某些实施方案中，本发明涉及特应性(IgE-介导的)湿疹。

如本文所使用的，术语“接触性皮炎”涉及皮肤中的局部炎症反应，其由与低分子量化学制品或刺激剂紧密接触所引起。接触性皮炎可以是变应性以及非-变应性的本质。变应性接触性皮炎通过免疫机制(主要地TH1淋巴细胞)介导。起半抗原的作用和导致变应性接触性皮炎的典型的变应原可包括：镍、铬离子、芳香剂、防腐剂、漆酚(来自有毒长春藤)等等。通过口服摄取可出现暴露，称作系统变应性接触性皮炎。接触性皮炎的亚组，蛋白质接触性皮炎是IgE-相关的反应，其由通过受损皮肤的蛋白质吸收引起。在本发明的某些实施方案中，接触性皮炎包括变应性接触性皮炎。进一步的实施方案涉及蛋白质接触性皮炎。

如本文所使用的，术语“荨麻疹”涉及皮肤中的非炎症反应，其通过刺激物或变应原引起，且包括非-变应性荨麻疹以及变应性荨麻疹。变应性荨麻疹由免疫机制介导，其通常是IgE-介导的，但是还可以是免疫复合物相关的。在与变应原局部接触后，荨麻疹还可局部形成，如在具有佩戴乳胶手套的乳胶变态反应的人手上出现或具有被狗舔过后的狗变态反应的人体出现。在本发明的某些实施方案中，术语荨麻疹涉及变应性荨麻疹，更优选地IgE-介导的变应性荨麻疹。

如本文所使用的，“食物超敏反应”包括与食物有关的副作用的病症，其

可以是非-变应性以及变应性的本质。变应性食物超敏反应可以是 IgE-介导的，且被称作食物变态反应。对食物的严重的、全身的变应性反应可牵涉过敏反应。在本发明的某些实施方案中，食物超敏反应可包括食物变态反应，优选地 IgE-介导的食物变态反应。

如本文所使用的，术语“药物超敏反应”涉及对药物的身体超敏反应，其可以是非-变应性以及变应性的本质。当已经显示出免疫机制（抗体或细胞介导的）时，反应被称作药物变态反应。药物变态反应可以通过 IgE 介导的。在本发明的某些实施方案中，药物超敏反应涵盖药物变态反应，例如，IgE-介导的药物变态反应。

如本文所使用的，术语“昆虫蛰伤超敏反应”或“昆虫咬伤超敏反应”涉及对昆虫毒液和唾液的超敏反应，其可以是非-变应性以及变应性的本质。通过免疫机制介导的昆虫蛰伤超敏反应或昆虫咬伤超敏反应被称作毒液或唾液变态反应，如蜂毒变态反应。在蛰伤中的大量毒液变应原比得上多年吸入的花粉变应原。这种高剂量致敏可能解释了为什么遗传素质不必形成这种变态反应。在本发明的某些实施方案中，“昆虫蛰伤超敏反应”或“昆虫咬伤超敏反应”涉及毒液变态反应，例如，IgE-介导的毒液变态反应，包括但不限于 IgE 介导的昆虫(例如蜜蜂、黄蜂、蚊子和蚂蚁)毒液变态反应。

如本文所使用的，术语“过敏反应”指严重的、威胁生命的、全身的或系统超敏反应。所述反应通常逐渐形成，大多数开始牙龈/咽喉、掌或足底 瘙痒和局部荨麻疹；发展成多器官反应一般以严重的哮喘为主；和在低血压和休克中达到极点。对于被分为过敏反应的反应而言，无需必需出现低血压和严重支气管痉挛。过敏反应可以是非-变应性以及变应性的本质。变应性过敏反应牵涉免疫机制，像 IgG 免疫复合物、补体相关的或免疫细胞-介导的机制。过敏反应优选地涉及 IgE 抗体介导的过敏反应(IgE-介导的过敏反应)，更优选地花生-诱导的食物过敏反应或蜂毒-诱导的过敏反应。

如本文所使用的，术语“变应原”指导致变态反应的物质。优选的变应原是在 Shough, H. 等人, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 19th edition,(Chap. 82), Mack Publishing Company, Mack Publishing group, Easton, Pa.(1995)（其全部内容通过引用并入本文）中公开的变应原。变应原在脊椎动物中充当抗原。术语“变应原”，如本文所使用的，还指“变应原提取物”和“变应

原表位”。在某些实施方案中，变应原包括：花粉(例如草、豚草、桦树和高山香柏)；室尘和尘螨；哺乳动物表皮变应原和动物毛皮垢屑；霉菌和真菌；昆虫躯体和昆虫毒液；羽毛；食物；和药物(例如青霉素)。

如本文所使用的，术语“诱导变态反应的溶液”可包括含有能在受试者内诱导变应性反应的生物制剂和/或化学试剂的溶液。生物制剂可包括变应原，例如，花粉(例如草、豚草、桦树和高山香柏)；室尘和尘螨；哺乳动物表皮变应原和动物毛皮垢屑；霉菌和真菌；昆虫躯体和昆虫毒液；羽毛以及诸如此类，一般而言，它们来自活生物体。化学试剂可包括食物变应原；和药物(例如碘、硝酸银、MSG、防腐剂或抗生素)。在某些实施方案中，诱导变态反应的溶液可含有不同草，优选鸭茅属、绒毛草、黑麦草属、梯牧草属、早熟禾属和/或牛尾草的混合物，例如，草、谷物、不同树和/或动物毛发的混合物。诱导变态反应的溶液可在生理盐水中制备，且可通过加入 0.1% - 1.0% 苯酚或硫柳汞的溶液来保存。

如本文所使用的，术语“变应原提取物”包括用于结膜、鼻和支气管攻击的组分。这种变应原提取物可商购，且用于生产这种提取物的方法是公知的。在某些实施方案中，当单个变应原提取物被植入、注射、接触或以其它方式暴露于测试受试者时，它可用于诱导变应性反应。在某些实施方案中，所述变应原提取物在含有单个变应原提取物的诱导变态反应的溶液中提供，所述提取物可从下述物种制备：例如，树种或草种，更优选地选自桉木、灰分、桦树、榛、鸭茅属、绒毛草、黑麦草属、梯牧草属、早熟禾属、牛尾草、狗牙根属、豚草、裸麦和小麦；不同动物种类的上皮，优选地选自猫、狗和马的动物种类的上皮；霉菌，示例性的霉菌可包括：曲霉菌属 (*Aspergillus* sp.)、念珠菌属 (可 *didia* sp.)、链格孢属 (*Alternaria* Sp.) 和酵母菌属 (*Saccharomyces* Sp.)；和螨物种，包括但不限于：粉尘螨 (*Dermatophagoides farinae*)、欧洲屋尘螨 (*Dermatophagoides pteronyssinus*) 和粗脚粉螨 (*Acarus siro*)。包括变应原混合物的变应原提取物可用于诱导变态反应的溶液。

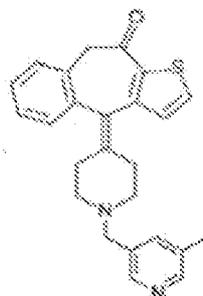
如本文所使用的，“抗体”：如本文所使用的，术语“抗体”指属于免疫球蛋白类的分子，其能结合表位或抗原决定簇。

如本文所使用的，术语“抗原”指被抗体或 T-细胞受体(TCR) (如果存在，被 MHC 分子) 结合的分子。术语“抗原”，如本文所使用的，还涵盖 T-细胞表

位。抗原额外地能被免疫系统识别和/或能诱导体液应答和/或细胞免疫应答，从而导致 B-和/或 T-淋巴细胞活化。如本文使用的抗原还可以是几种单个抗原的混合物。

如本文所使用的，术语“表位”指在动物（优选哺乳动物和最优选地人类）中具有抗原或免疫活性的多肽的连续或不连续部分。

如本文所使用的，“化合物 A”是式 I 和表 I 化合物，即 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮，其表示下述结构：



化合物 A

“治疗有效量的量”是本发明化合物下述的量：当其被给予患者时，缓解疾病症状的量。构成“治疗有效量的量”的本发明化合物的量将变化，这取决于化合物、疾病状态和它的严重性、要治疗患者的年龄以及诸如此类。治疗有效量的量可通过具有关于它们的知识和本公开内容的本领域的普通技术人员常规确定。

化合物的“药学上可接受的盐”指药学上可接受的和具有所需的母体化合物药理学活性的盐。应当理解，药学上可接受的盐是非-毒性的。关于合适的药学上可接受的盐的另外的信息可以在 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985（其通过以引用并入本文）或 S. M. Berge, 等人, “Pharmarceutical Salts,” *J. Pharm. Sci.*, 1977; 66: 1-19 中找到，它们通过均引用并入本文。

药学上可接受的酸加成盐的实例包括与无机酸和有机酸形成的那些，所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸；且所述有机酸诸如醋酸、三氟醋酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸（ethanedisulfonic acid）、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、葡庚

糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基醋酸、叔丁基醋酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘酸、水杨酸、硬脂酸、己二烯二酸、对甲苯磺酸和水杨酸以及诸如此类。

药学上可接受的碱加成盐的实例包括当在母体分子中存在酸性质子被金属离子置换时形成的那些，所述金属离子诸如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐以及诸如此类。具体的盐是铵、钾、钠、钙和镁盐。由药学上可接受的有机非-毒性的碱衍生的盐包括但不限于伯胺的盐、仲胺的盐和叔胺的盐、取代胺的盐包括天然存在的取代胺的盐、环胺的盐和碱性离子交换树脂的盐。有机碱的实例包括异丙胺、三甲基胺、二乙基胺、三乙基胺、三丙基胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、hydrabamine、胆碱、甜菜碱、氨茶碱、葡糖胺、泛影葡胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、氨基丁三醇、N-泛影葡胺、多胺树脂以及诸如此类。示例性的有机碱是异丙基胺、二乙基胺、乙醇胺、三甲基胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因。

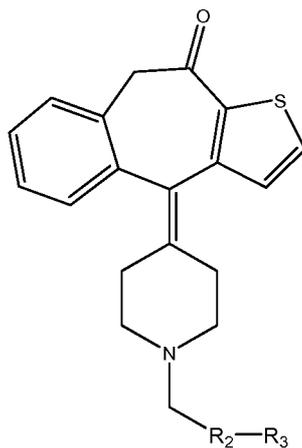
“前药”指在体内被（典型地快速）转化以产生上式活性成分的化合物，例如，通过在血中水解。前药的一般实例包括但不限于酯和酰胺形式的化合物，所述化合物具有携带羧酸部分的活性形式。本发明化合物的药学上可接受的酯的实例包括但不限于烷基酯（例如含有约 1-约 6 个碳），所述烷基基团是直链或支链。可接受的酯还包括环烷基酯和芳基烷基酯诸如、但不限于苄基。本发明化合物的药学上可接受的酰胺的实例包括但不限于伯酰胺、和叔和仲烷基酰胺（例如含有约 1-约 6 个碳）。

“代谢产物”指在动物体或人体中通过代谢或生物转化所产生的化合物的裂解产物或终产物或其盐；例如，生物转化为极性更高的分子，诸如通过氧化、还原或水解或结合（请参考 Goodman 和 Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8.sup.th Ed., Pergamon Press, Gilman 等人(eds), 1990 对生物转化的讨论）。如本文所使用的，本发明化合物的代谢产物或其盐可以是体内具有生物学活性形式的化合物。在一个实例中，可使用前药，从而生物学活性形式（代谢产物）在体内释放。在另一个实例中，生物学活性的代谢产物是偶然发现的，也就是说，本身未进行前药设计。根据本发明的公开内容，本领域的技术人员知晓本发明化合物的代谢产物的活性的测定。

如本文所使用的，“治疗”疾病、障碍或综合症或疾病、障碍或综合症的“治疗”包括(i)预防所述疾病、障碍或综合症在人类中出现，即导致所述疾病、障碍或综合症的临床症状不在动物体内发展，所述动物暴露于或易感疾病、障碍或综合症，但是还未经历或显示所述疾病、障碍或综合症的症状；(ii)抑制所述疾病、障碍或综合症，即，阻止它的发展；和(iii)缓解所述疾病、障碍或综合症，即，导致所述疾病、障碍或综合症的消退。如本领域所公知的，对系统相对于局部递送、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、给药时间、药物相互作用和病症的严重程度的判断是必需的，且通过本领域的普通技术人员的常规实验将能确定。

### 化合物

本发明涉及用作变应性反应抑制剂的化合物。本发明化合物如下述化学式 I 描述：



式 I

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

$R_2$  各自独立地是  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{2-8}$  炔基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳烷基、芳烷基氧基、 $C_{4-10}$  杂芳基或  $C_{4-10}$  杂芳烷基，其中各  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{2-8}$  炔基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳烷基、芳烷基氧基、 $C_{4-10}$  杂芳基或  $C_{4-10}$  杂芳烷基任选地含有 1-3 个独立地选自  $Q_1$  或  $Q_2$  的取代基；

$R_3$  各自独立地是氢、卤素、OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N=O、-NHOQ<sub>1</sub>、-OQ<sub>1</sub>、-SOQ<sub>1</sub>、-SO<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>、-SON(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)OQ<sub>1</sub>、-C(O)Q<sub>1</sub>、-C(O)N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-C(=NQ<sub>1</sub>)NQ<sub>1</sub>、-NQ<sub>1</sub>C(=NQ<sub>1</sub>)NQ<sub>1</sub>、-C(O)N(Q<sub>1</sub>)(OQ<sub>1</sub>)、-

$N(Q_1)C(O)-Q_1$ 、 $-N(Q_1)C(O)N(Q_1)_2$ 、 $-N(Q_1)C(O)O-Q_1$ 、 $-N(Q_1)SO_2Q_1$ 、 $-N(Q_1)SOQ_1$ 、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{2-8}$  炔基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳烷基、芳烷基氧基、 $C_{4-10}$  杂芳基或  $C_{4-10}$  杂芳烷基，其中各  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{2-8}$  炔基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳烷基、芳烷基氧基、 $C_{4-10}$  杂芳基或  $C_{4-10}$  杂芳烷基，其可任选地被 1-3 个独立地选自  $Q_1$  或  $Q_2$  的取代基取代；

各  $Q_1$  独立地是氢、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳基烷基、芳烷基氧基、 $C_{4-10}$  杂环或  $C_{4-10}$  杂芳基环，各自任选地含有 1-3 个独立地选自  $Q_2$  的取代基；

各  $Q_2$  是卤素、卤代烷基、氧代、肟、叠氮基、氨基、酰氨基、氰基、CN、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、OH、 $-COOH$  或  $C_1-C_4$  烷基，所述  $C_1-C_4$  烷基任选被 1-3 个卤素、氧代、肟、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-NH_2$  或  $-COOH$  取代。

#### $R_2$ 变量

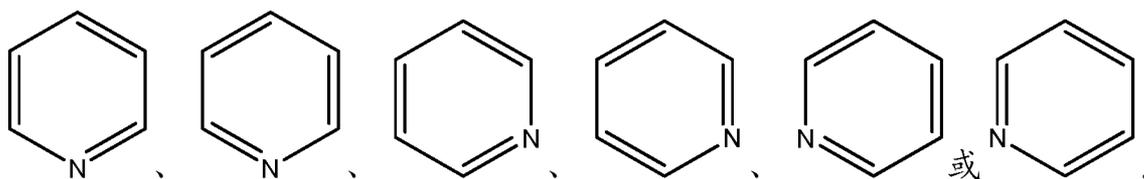
在某些实施方案中， $R_2$  各自独立地是  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{2-8}$  炔基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳烷基、芳烷基氧基、 $C_{4-10}$  杂芳基或  $C_{4-10}$  杂芳烷基，其中各  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{2-8}$  炔基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳烷基、芳烷基氧基、 $C_{4-10}$  杂芳基或  $C_{4-10}$  杂芳烷基可任选地被 1-3 个独立地选自氢、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳基烷基、芳烷基氧基或  $C_{4-10}$  杂芳基的取代基取代，其中各  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳基烷基、芳烷基氧基或  $C_{4-10}$  杂芳基可任选地含有 1-3 个独立地选自卤素、氧代、肟、叠氮基、氨基、酰氨基、氰基、CN、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、OH、 $-COOH$  或  $C_1-C_4$  烷基的取代基，所述  $C_1-C_4$  烷基任选地被 1-3 个卤素、氧代、肟、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-NH_2$  或  $-COOH$  取代。在另一个实施方案中， $R_2$  是  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基或  $C_{4-10}$  杂芳基。在另一个实施方案中， $R_2$  是  $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基或  $C_{4-10}$  杂芳基。在某些实施方案中， $R_2$  是  $C_{4-10}$  杂环烷基或  $C_{4-10}$  杂芳基。在某些实施方案中， $R_2$  是  $C_{4-10}$  杂芳基。

在某些实施方案中， $R_2$ 各自独立地是  $C_{4-10}$  烷基、 $C_{4-10}$  烯基、 $C_{4-10}$  炔基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳烷基、芳烷基氧基、 $C_{4-10}$  杂芳基或  $C_{4-10}$  杂芳烷基，其中各  $C_{4-10}$  烷基、 $C_{4-10}$  烯基、 $C_{4-10}$  炔基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳烷基、芳烷基氧基、 $C_{4-10}$  杂芳基或  $C_{4-10}$  杂芳烷基可任选地被 1-3 个独立地选自氢、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳基烷基、芳烷基氧基或  $C_{4-10}$  杂芳基的取代基取代，其中各  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳基烷基、芳烷基氧基或  $C_{4-10}$  杂芳基可任选地包括 1-3 个独立地选自卤素、氧代、肟、叠氮基、氨基、酰氨基、氰基、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OH、-COOH 或  $C_1$ - $C_4$  烷基的取代基，所述  $C_1$ - $C_4$  烷基任选地被 1-3 个卤素、氧代、肟、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、-SH、-S(O)<sub>3</sub>H、-NH<sub>2</sub> 或 -COOH 取代。

在另一个实施方案中， $R_2$  是  $C_{4-8}$  烷基、 $C_{4-8}$  烯基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基或  $C_{4-10}$  杂芳基。在另一个实施方案中， $R_2$  是  $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基或  $C_{4-10}$  杂芳基。在某些方面， $R_2$  是  $C_{4-10}$  杂环烷基或 a  $C_{4-10}$  杂芳基。在某些实施方案中， $R_2$  是  $C_{4-10}$  杂芳基。在某些方面， $R_2$  是吡啶、氮杂苯并咪唑、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并苯硫基、苯丙噁唑基、吡唑基、咪唑基、色满基、噌啉基、呋喃基、咪唑基、二氢吲哚基、吲哚基、吲哚基、吲哚基、异苯并呋喃基、异色满基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、萘吡啶基、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、异噁唑啉、氧杂环丁烷基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氢吡喃基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、氮杂环丁烷基、吡丙啶基、1,4-二噁烷基、六氢吡啶基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并苯硫基、二氢苯并噁唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吲哚基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲基二氧基苄

基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢喹啉基、2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并-1,4-二氧杂环己二烯基、咪唑并(2,1-b)(1,3)噻唑和苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基。吡啶-N-氧化物、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、N-甲基-哌啶基、N-乙基-哌啶基、N-丙基-哌啶基、六氢噻喃基、氮杂环庚烷基、甲基氮杂环庚烷基、四氢吡喃基、哌啶基甲基、吡啶基、吡啶基甲基、四氢噻喃基、二氧戊环基甲基、二噁烷基甲基。N-异丙基-哌啶基、N-丁基-哌啶基、N-戊基-哌啶基、N-己基哌啶基、N-环己基-哌啶基、N-乙酰基-哌啶基、N-苄基-哌啶基。在某些实施方案中，R<sub>2</sub>是吡啶。

在某些实施方案中，R<sub>2</sub>选自：



R<sub>3</sub> 变量

在某些实施方案中，R<sub>3</sub>各自独立地是氢、卤素、OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N=O、-NHOQ<sub>1</sub>、-OQ<sub>1</sub>、-SOQ<sub>1</sub>、-SO<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>、-SON(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)OQ<sub>1</sub>、-C(O)Q<sub>1</sub>、-C(O)N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-C(=NQ<sub>1</sub>)NQ<sub>1</sub>-、-NQ<sub>1</sub>C(=NQ<sub>1</sub>)NQ<sub>1</sub>-、-C(O)N(Q<sub>1</sub>)(OQ<sub>1</sub>)、-N(Q<sub>1</sub>)C(O)-Q<sub>1</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)C(O)N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)C(O)O-Q<sub>1</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)SO<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)SOQ<sub>1</sub>、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>烯基、C<sub>2-8</sub>炔基、烷氧基、烯氧基、C<sub>4-10</sub>环烷基、C<sub>4-10</sub>杂环烷基、C<sub>4-10</sub>芳基、C<sub>4-10</sub>芳烷基、芳烷基氧基、C<sub>4-10</sub>杂芳基、C<sub>4-10</sub>杂芳烷基，其中各C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>烯基、C<sub>2-8</sub>炔基、烷氧基、烯氧基、C<sub>4-10</sub>环烷基、C<sub>4-10</sub>杂环烷基、C<sub>4-10</sub>芳基、C<sub>4-10</sub>芳烷基、芳烷基氧基、C<sub>4-10</sub>杂芳基、C<sub>4-10</sub>杂芳烷基可任选地被1-3个独立地选自卤素、卤代烷基、氧代、肟、叠氮基、氨基、酰氨基、氰基、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OH、-COOH或C<sub>1-4</sub>烷基的取代基取代，所述C<sub>1-4</sub>烷基任选地被1-3个卤素、氧代、肟、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、-SH、-S(O)<sub>3</sub>H、-NH<sub>2</sub>或-COOH取代。

各Q<sub>1</sub>独立地是氢、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>烯基、烷氧基、烯氧基、C<sub>4-10</sub>环烷基、C<sub>4-10</sub>芳基、C<sub>4-10</sub>芳基烷基、芳烷基氧基、C<sub>4-10</sub>杂环或C<sub>4-10</sub>杂芳基环，各自任选地含有1-3个独立地选自Q<sub>2</sub>的取代基；

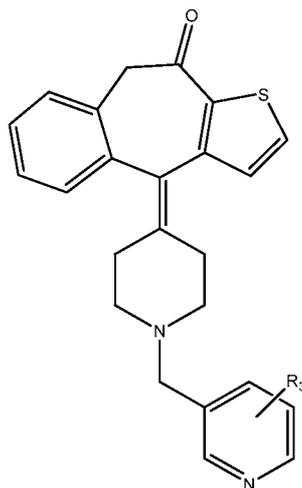
各Q<sub>2</sub>是卤素、卤代烷基、氧代、肟、叠氮基、氨基、酰氨基、氰基、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OH、-COOH或C<sub>1-4</sub>烷基任选取代地被1-3个卤素、

氧代、肟、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、-SH、-S(O)<sub>3</sub>H、-NH<sub>2</sub>或-COOH取代。在某些实施方案中，R<sub>3</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>烯基、C<sub>2-8</sub>炔基、烷氧基、烯氧基、C<sub>4-10</sub>环烷基、C<sub>4-10</sub>杂环烷基、C<sub>4-10</sub>芳基、C<sub>4-10</sub>芳烷基、芳烷基氧基、C<sub>4-10</sub>杂芳基或C<sub>4-10</sub>杂芳烷基。在另一个实施方案中，R<sub>3</sub>是H或C<sub>1-8</sub>烷基。在某些实施方案中，R<sub>3</sub>是氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、己基、2-乙基丙基或环己基。在某些实施方案中，R<sub>3</sub>是氢或甲基。

在某些实施方案中，R<sub>3</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-8</sub>烯基、烷氧基、烯氧基、C<sub>4-10</sub>环烷基、C<sub>4-10</sub>杂环烷基、C<sub>4-10</sub>芳基、C<sub>4-10</sub>芳烷基、芳烷基氧基、C<sub>4-10</sub>杂芳基、C<sub>4-10</sub>杂芳烷基。

### 式 Ia

本发明涉及用作变应性反应的抑制剂的化合物。本发明化合物如下述式 Ia 描述：



式 Ia

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

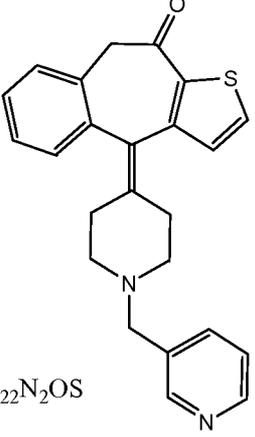
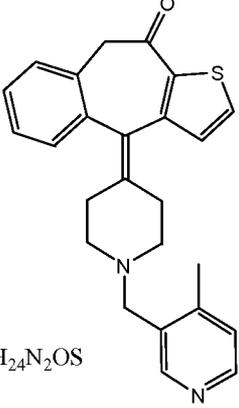
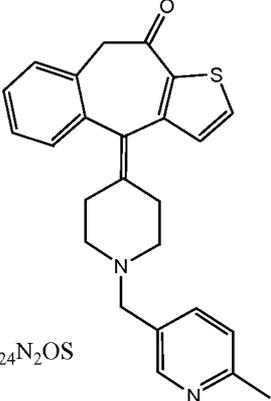
在某些实施方案中，R<sub>3</sub>各自独立地是氢、卤素、OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N=O、-NHOQ<sub>1</sub>、-OQ<sub>1</sub>、-SOQ<sub>1</sub>、-SO<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>、-SON(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)OQ<sub>1</sub>、-C(O)Q<sub>1</sub>、-C(O)N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-C(=NQ<sub>1</sub>)NQ<sub>1</sub>-、-NQ<sub>1</sub>C(=NQ<sub>1</sub>)NQ<sub>1</sub>-、-C(O)N(Q<sub>1</sub>)(OQ<sub>1</sub>)、-N(Q<sub>1</sub>)C(O)-Q<sub>1</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)C(O)N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)C(O)O-Q<sub>1</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)SO<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)SOQ<sub>1</sub>、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>烯基、C<sub>2-8</sub>炔基、烷氧基、烯氧基、C<sub>4-10</sub>环烷基、C<sub>4-10</sub>杂环烷基、C<sub>4-10</sub>芳基、C<sub>4-10</sub>芳烷基、芳烷基氧基、C<sub>4-10</sub>杂芳基、C<sub>4-10</sub>杂芳烷基，其中各C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>烯基、C<sub>2-8</sub>炔基、烷氧基、烯氧基、

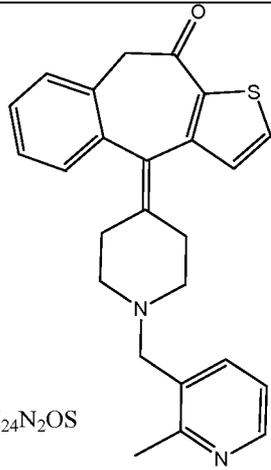
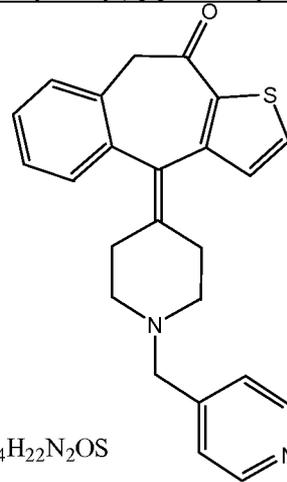
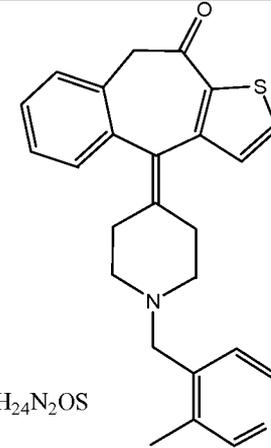
C<sub>4-10</sub> 环烷基、C<sub>4-10</sub> 杂环烷基、C<sub>4-10</sub> 芳基、C<sub>4-10</sub> 芳烷基、芳烷基氧基、C<sub>4-10</sub> 杂芳基、C<sub>4-10</sub> 杂芳烷基可任选地被 1-3 个独立地选自卤素、卤代烷基、氧代、肟、叠氮基、氨基、酰氨基、氰基、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OH、-COOH 或 C<sub>1-4</sub> 烷基的取代基取代，所述 C<sub>1-4</sub> 烷基任选被 1-3 个卤素、氧代、肟、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、-SH、-S(O)<sub>3</sub>H、-NH<sub>2</sub> 或 -COOH。

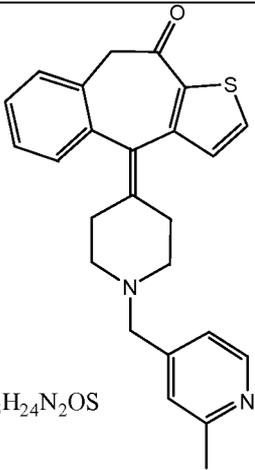
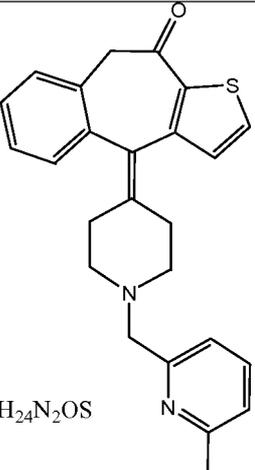
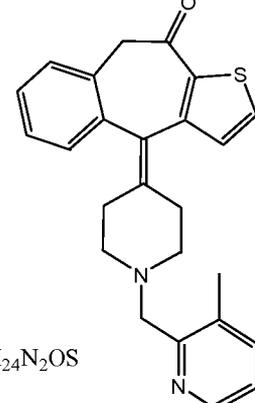
各 Q<sub>1</sub> 独立地是氢、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 烯基、烷氧基、烯氧基、C<sub>4-10</sub> 环烷基、C<sub>4-10</sub> 芳基、C<sub>4-10</sub> 芳基烷基、芳烷基氧基、C<sub>4-10</sub> 杂环或 C<sub>4-10</sub> 杂芳基环，各自任选地含有 1-3 个独立地选自 Q<sub>2</sub> 的取代基；

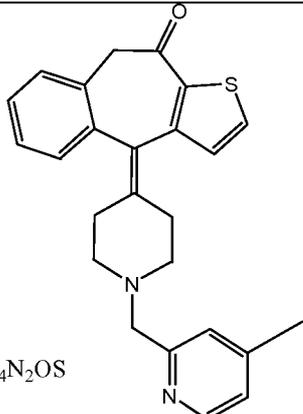
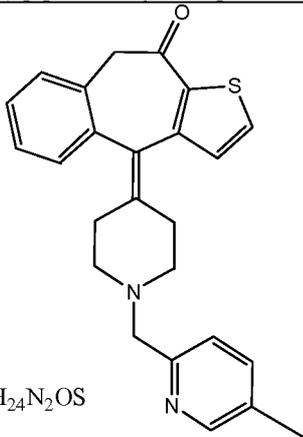
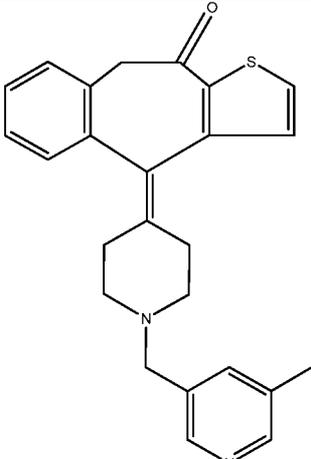
各 Q<sub>2</sub> 是卤素、卤代烷基、氧代、肟、叠氮基、氨基、酰氨基、氰基、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OH、-COOH 或 C<sub>1-4</sub> 烷基，所述 C<sub>1-4</sub> 烷基任选被 1-3 个卤素、氧代、肟、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、-SH、-S(O)<sub>3</sub>H、-NH<sub>2</sub> 或 -COOH 取代。在某些实施方案中，R<sub>3</sub> 各自独立地选自 H、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、烷氧基、烯氧基、C<sub>4-10</sub> 环烷基、C<sub>4-10</sub> 杂环烷基、C<sub>4-10</sub> 芳基、C<sub>4-10</sub> 芳烷基、芳烷基氧基、C<sub>4-10</sub> 杂芳基或 C<sub>4-10</sub> 杂芳烷基。在另一个实施方案中，R<sub>3</sub> 是 H 或 C<sub>1-8</sub> 烷基。在某些实施方案中，R<sub>3</sub> 是氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、己基、2-乙基丙基或环己基。在某些实施方案中，R<sub>3</sub> 是氢或甲基。

表 1. 示例性的式 I 化合物

化合物数目	结构和式
1	 <p style="text-align: center;"><math>C_{24}H_{22}N_2OS</math></p> <p style="text-align: center;">4-[1-(吡啶-3-基甲基)-吡咯-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]萹-10-酮</p>
2	 <p style="text-align: center;"><math>C_{25}H_{24}N_2OS</math></p> <p style="text-align: center;">4-[1-(4-甲基-吡啶-3-基甲基)-吡咯-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]萹-10-酮</p>
3	 <p style="text-align: center;"><math>C_{25}H_{24}N_2OS</math></p> <p style="text-align: center;">4-[1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-吡咯-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]萹-10-酮</p>

<p>4</p>	 <p><math>C_{25}H_{24}N_2OS</math></p> <p>4-[1-(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-吡咯-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]蒽-10-酮</p>
<p>5</p>	 <p><math>C_{24}H_{22}N_2OS</math></p> <p>4-[1-吡啶-4-基甲基)-吡咯-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]蒽-10-酮</p>
<p>6</p>	 <p><math>C_{25}H_{24}N_2OS</math></p> <p>4-[1-(3-甲基-吡啶-4-基甲基)-吡咯-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]蒽-10-酮</p>

<p>7</p>	 <p><math>C_{25}H_{24}N_2OS</math></p> <p>4-[1-(2-甲基-吡啶-4-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]噻-10-酮</p>
<p>8</p>	 <p><math>C_{25}H_{24}N_2OS</math></p> <p>4-[1-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]噻-10-酮</p>
<p>9</p>	 <p><math>C_{25}H_{24}N_2OS</math></p> <p>4-[1-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]噻-10-酮</p>

10	 <p style="text-align: center;"><math>C_{25}H_{24}N_2OS</math></p> <p style="text-align: center;">4-[1-(4-甲基-吡啶-2-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]蒽-10-酮</p>
11	 <p style="text-align: center;"><math>C_{25}H_{24}N_2OS</math></p> <p style="text-align: center;">4-[1-(5-甲基-吡啶-2-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]蒽-10-酮</p>
12	 <p style="text-align: center;">分子式 = <math>C_{25}H_{24}N_2OS</math></p> <p style="text-align: center;">4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]蒽-10-酮</p>

在某些实施方案中，本发明还包括式 I 化合物的药学上可接受的加成盐。。  
 本发明化合物可被加入到有机酸和无机酸中，形成这些药学上可接受的加成

盐。式 I 化合物的药学上可接受的加成盐也是本发明的一部分。对这些盐的性质不存在限制，条件是当其用于治疗目的时，它们是药学上可接受的，这是本领域所公知的。例如，药学上可接受的盐可包括药学上可接受的酸加成盐的盐。这些盐的实例包括：与无机酸和有机酸以及其它本领域技术人员已知的矿物酸和羧酸的盐，所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、高氯酸、硫酸或磷酸；所述有机酸诸如甲磺酸、三氟甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、富马酸、草酸、马来酸、柠檬酸。所述盐如下制备：通过使游离碱与足够量的所需酸接触，以常规的方式产生盐。游离碱的形式与其盐的形式不同之处在于某些物理性质，诸如在极性溶剂中的溶解性，但是它们对于本发明的目的而言是相当的。

在某些实施方案中，式 I 化合物可以以非溶剂化以及溶剂化的形式存在，包括水合的形式。一般而言，对于本发明的目的而言，与药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇以及诸如此类的溶剂化的形式与非溶剂化的形式是相当的。

#### 组合物

在另一个实施方案中，本发明提供含有作为活性成分的上述发明的式 I 化合物的药物组合物。所述药物组合物一般额外地含有药学上可接受的媒介物、稀释剂、赋形剂或载体(在本文共同称作赋形剂物质或非-活性成分)。本发明的药物组合物具有治疗变应性疾病和病症、炎症、眼部刺激、“干眼”病症(xerophthalmia)、鼻充血、呼吸气道炎症疾病，诸如哮喘以及诸如此类疾病的效用。

在某些实施方案中，本发明公开制备含有作为活性成分的发明的式 I 化合物的药物组合物的方法。在本发明的药物组合物和方法中，所述活性成分将典型地与关于预期给药的形式进行适宜选择的合适载体物质混合给予，所述给药的形式即口服片剂、胶囊(固体-填充的、半固体-填充的或液体填充的)、用于重配的粉末、口服胶囊、酏剂、可分散的颗粒、糖浆剂、混悬剂、喷雾剂、液体滴剂、洗涤剂(washes)、软膏剂、局部脂质体制剂以及诸如此类，且与常规药物实践相符合。例如，对于片剂或胶囊形式的口服给药，活性药物组分可与下述任意口服给予的无毒药学上可接受的惰性载体组合：诸如乳糖、淀粉、蔗糖、纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、滑石、甘露醇、乙醇(液体形式)以及诸如此类。此外，当期望或需要时，合适的粘合剂，润滑剂，崩解剂和着色

剂也可掺入组合物。

合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然蔗糖、玉米增甜剂、天然和合成的树脂诸如阿拉伯胶、藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇和蜡。在润滑剂中，可能提及下述用于这些剂型：硼酸、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠以及诸如此类。崩解剂包括淀粉、甲基纤维素、瓜尔胶以及诸如此类。若适宜地，还可包含增甜剂和调味剂和防腐剂包括。上述的一些术语，即崩解剂、稀释剂、润滑剂、粘合剂以及诸如此类如下更详细地讨论。

额外地，本发明的组合物可被配制成持续释放形式以提供任意一种或多种组分或活性成分的速率的受控释放，从而优化治疗效果，即抗组胺活性以及诸如此类。用于持续释放合适的剂型包括分层片剂（所述分层片剂含有不同崩解速率的层或在片剂形式中被活性组分浸透和定形的聚合物基质）或含有这种浸透或包囊的多孔聚合物基质的胶囊。

液体形式的配制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂。如一个实例可提及水或水-丙二醇溶液用于肠胃外注射或加入增甜剂和镇静剂（pacifiers）用于口服溶液剂、混悬剂和乳剂。液体形式配制剂还可包括用于鼻内给药的溶液。

适用于吸入的气雾剂配制剂可包括溶液剂和粉末形式的固体，其可与药理学上可接受的载体诸如惰性压缩气体，例如，氮气组合。

用于直肠给药的组合物是例如，栓剂（可将本发明化合物与例如合适的非刺激性赋形剂或载体，诸如可可脂、聚乙二醇混合来制备）或栓剂蜡（在常温为固体，而在体温为液体，并因此在合适的体腔中融化，且从中释放活性组分）。

还包括固体形式的配制剂，其旨在使用前即刻转化成用于口服或胃肠外给药的液体形式的配制剂。这种液体形式包括溶液、悬浮剂和乳剂。

式 I 化合物还可以是经皮可递送的。经皮组合物可采取霜剂、洗剂、气雾剂和/或乳剂的形式和可包括基质或贮库类型的经皮贴剂（如本领域用于此目的常规使用的）。

制剂的选择取决于多种因素，诸如药物给药（例如，口服给药，片剂、丸剂或胶囊形式的制剂）的方式和原料药的生物利用度。最近，基于生物利用度可通过增加表面积，即减少粒度来增加的原理，已经开发出专门用于显示出低生物利用度的药物制剂。例如，美国专利 No. 4,107,288 描述具有粒度为 10-1,000 nm

的颗粒的药物制剂，其中活性物质在大分子交联基质上支撑。美国专利 No. 5,145,684 描述制备药物制剂，其中在表面改性剂的存在下原料药被粉碎成纳米颗粒（平均粒度为 400 nm）和然后分散在液体介质中以使药物制剂表现出显著高的生物利用度。

适合于肠胃外注射的组合物可包含生理学可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液（dispersions）、悬浮剂或乳液和用于重配成无菌注射溶液或分散液的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实施例包括水、乙醇、多元醇（丙二醇、聚乙二醇、甘油以及诸如此类），其合适的混合物、植物油（诸如橄榄油）和可注射有机酯类，诸如油酸乙酯。可以通过下述方式维持合适的流动性：例如，通过使用包衣诸如卵磷脂、在分散液的情况下通过维持所需粒度和通过使用表面活性剂。

给药的一个具体的途径是口服，使用方便的每日剂量方案，其可根据待治疗的疾病状态的严重程度加以调整。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末剂和颗粒剂。在这种固体剂型中，式 I 化合物与下述物质混合：至少 1 个惰性的常用赋形剂（或载体）诸如柠檬酸钠或磷酸二钙或 (a) 填充剂或增量剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸，(b) 粘合剂，例如，纤维素衍生物、淀粉、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶，(c) 湿润剂（humectants），例如，甘油，(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、交联羧甲基纤维素钠、复合硅酸盐和碳酸钠，(e) 溶解阻滞剂（solution retarders），例如石蜡，(f) 吸收促进剂，例如，季铵化合物，(g) 润湿剂（wetting agent），例如，鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯、硬脂酸镁以及诸如此类 (h) 吸附剂，例如，高岭土和膨润土和 (i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠或其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，所述剂型还可包含缓冲剂。

如上描述的固体剂型可用包衣和壳，诸如肠溶衣和本领域公知的其它物质来制备。它们可包含镇静剂（pacifying agent）和还可以是这样的组合物：它们以延迟的方式在肠道的某部分释放化合物或式 I 化合物。可使用得包埋组合物的实例是聚合物和蜡。活性化合物还可以是微包囊的形式，如果适宜的，含有一种或多种上述赋形剂。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酞剂。这种剂型通过下述方法制备：例如，通过溶解、分散式 I 化合物或其药学上可接受的盐和在载体中的任选的药物佐剂，所述载体诸如，例如，水、盐水、水性右旋糖、甘油、乙醇以及诸如此类；增溶剂和乳化剂，例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺；油，特别地，棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨聚糖的脂肪酸酯；或这些物质的混合物以及诸如此类，由此形成溶液剂或混悬剂。

除了活性化合物，悬浮剂可含有助悬剂，例如，乙氧基化异硬脂醇、具氧乙烯山梨糖醇和山梨坦酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝（aluminum metahydroxide）、膨润土、琼脂和黄蓍胶或这些物质的混合物以及诸如此类。在某些实施方案中，组合物还可以脂质体的形式给予。脂质体一般衍生自磷脂或其它脂质物质和通过单层或多层含水液晶，其分散在水性介质。可使用任何能够形成脂质体的无毒、生理学可接受的和可代谢的脂质。脂质体形式的组合物可含有稳定剂、防腐剂、赋形剂以及诸如此类。优选的脂质是天然的和合成的磷脂和磷脂酰胆碱(卵磷脂)。形成脂质体方法是本领域公知的和与该具体参考有关的是：Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y.(1976), p. 33 et seq., 其内容通过以引用并入本文。

用于直肠给药的组合物是，例如，栓剂（可将本发明化合物与例如合适的非-刺激性赋形剂或载体，诸如可可脂、聚乙二醇混合来制备）或栓剂蜡（在常温为固体，而在体温为液体，并因此在合适的体腔中融化，且从中释放活性组分）。

用于式 I 化合物局部给药的剂型包括软膏剂、粉末剂、喷雾剂和吸入剂。在无菌条件下，活性组分与生理学可接受的载体和任意防腐剂、缓冲剂、推进剂（如需要地）混合。可使用压缩气体以气雾剂形式分散本发明化合物。适合于该目的惰性气体是氮气、二氧化碳等。

一般而言，取决于给药的期望方式，药学上可接受的组合物将含有约 1%-约 99%（按重量计）的本发明化合物或其药学上可接受的盐和 99% -1%（按重量计）的合适的药物赋形剂。在一个实例中，组合物将是约 5%-约 75%（按重量计）的本发明化合物或其药学上可接受的盐，其余的是一种或多种合适的药物

赋形剂。如果配制成固定剂量，这种产品采用在上述剂量范围内的本发明化合物和在其余需的剂量范围内的其它药物活性剂。当组合制剂是不适宜地，本发明化合物可替代地与已知药学上可接受的药剂连续使用。

优选地，药物配制剂是单元剂型（unit dosage form）。在这种形式中，将配制剂再分成合适大小的单元剂量，其含有适宜量的活性组分（例如，治疗有效量的式 I 化合物）以实现所需目的。在某些实施方案中，药物组合物包含在单元剂型中配制的一定量的本发明式 I 化合物，根据特定的应用其一般可以在约 0.01 毫克-约 100 毫克、优选地约 0.1-约 50 毫克、更优选地约 0.5-约 25 毫克和典型地约 1-约 10 毫克的范围内变化或调整。在某些实施方案中，药物组合物包含治疗有效量的选择性抗-变态反应的式 I 苯并环庚并噻吩衍生化合物、或式 I 化合物、或在表 1 中叙述的化合物和药学上可接受的载体、媒介物或赋形剂。在某些实施方案中，本发明提供药物组合物，其包含治疗有效量的选择性抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生化合物，其中选择性抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生化合物在表 1 中叙述且所述化合物与药学上可接受的载体、媒介物或赋形剂混合。另一个说明性的药物组合物可包含治疗有效量的选择性抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生化合物，其与药学上可接受的载体、媒介物或赋形剂混合的包含 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮。在一个药物组合物的实例中，药物组合物包含药物单元剂量组合物，其包含选择性抗-变态反应的式 I 苯并环庚并噻吩衍生化合物，所述化合物在药物单元剂量组合物中以下述量存在：约 0.01 毫克-约 100 毫克、优选地约 0.1-约 50 毫克、更优选地约 0.5-约 25 毫克和典型地约 1-约 10 毫克，所述化合物与至少 1 种药学上可接受的载体、媒介物或赋形剂混合。药物组合物的更进一步的实例包括药物单元剂量组合物，其包含在表 1 中提供的选择性抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生化合物，所述化合物在药物单元剂量组合物中以下述量存在：约 0.01 毫克-约 100 毫克、优选地约 0.1-约 50 毫克、更优选地约 0.5-约 25 毫克和典型地约 1-约 10 毫克，所述化合物与至少 1 种药学上可接受的载体、媒介物或赋形剂混合。在某些实施方案中，药物单元剂量组合物包含治疗有效量的 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮，所述化合物在药物单元剂量组合物中以下述量存在：约 0.01 毫克-约 100 毫克、优选地约 0.1-约 50 毫克、更优选地约 0.5-约 25 毫克和典型地约 1-约 10 毫克，所述化合

物与至少 1 种药学上可接受的载体、媒介物或赋形剂混合。

实际采用的剂量可以变化，这取决于患者的年龄、性别、重量、要治疗病症的严重性。这种技术是本领域众所周知的。在一个说明性的实施方案中，单元剂量包含固体片剂药物组合物，所述组合物含有 1mg 游离碱形式的化合物 A，其相当于约 1.29mg 富马酸氢盐 (hydrogen fumarate) 形式的化合物 A。在另一个说明性的实施方案中，5mL 糖浆剂是含有 1mg/5mL 游离碱形式的化合物 A 的单元剂量，其相当于 1.29mg/5mL 富马酸氢盐形式的化合物 A。

制备这种剂型的实际方法是本领域技术人员公知的或将是显而易见的；例如请参考 Remington's Drug Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)。按照本发明的教导在任何情况下，将要给予的组合物含有用于治疗疾病状态的治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

#### 眼用 (ophthalmic) 组合物

本发明的范围还预期涵盖包括眼用软膏剂、粉末剂、喷雾剂、液体滴剂、洗涤剂、软膏剂、局部脂质体制剂的眼用制剂。如本文所使用的，眼用组合物的组分的“浓度”指基于组分的质量/组合物总体积的浓度(即，g/mL 或 wt/vol)和典型地以百分比表示。

在某些实施方案中，眼用组合物可包含与合适的眼用载体混合的浓度约 0.01%-约 0.1%或约 0.02%-约 0.05%的游离碱形式或相当的盐形式(例如，富马酸盐形式)的式 I 化合物。在某些实施方案中，眼用组合物可包含浓度约 0.01%-约 0.1%(wt/vol) 的 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]𫫇-10-酮。在某些实施方案中，为了局部眼用给药，眼用载体可包括：水、水和水-混溶的溶剂的混合物，诸如 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-链烷醇、植物油或矿物油，其包括(0.5-5%，按重量计)油酸乙酯，羟基乙基纤维素、羧基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和其它眼用无毒的水-溶性聚合物，可包括纤维素衍生物，诸如甲基纤维素、羧甲基纤维素的碱金属盐、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基羟丙基纤维素和羟丙基纤维素，丙烯酸酯/盐或甲基丙烯酸酯/盐，诸如具丙烯酸的盐或乙基丙烯酸酯，聚丙烯酰胺，天然产物，诸如明胶、藻酸盐、果胶、黄耆胶、刺梧桐树胶、黄原胶、角叉菜胶、琼脂和阿拉伯胶，淀粉衍生物，诸如乙酸淀粉和羟丙基淀粉和其它合成的产品，诸如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯基甲醚、聚氧化乙烯，优选地交联聚丙烯酸，诸如中性卡波普或那

些聚合物的混合物。优选的载体是水、纤维素衍生物，诸如甲基纤维素、羧甲基纤维素的盐、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基羟基丙基纤维素和羟丙基纤维素，中性卡波普或其混合物。高度优选的载体是水。载体的浓度是，例如，活性成分的浓度的 1-100,000 倍。

在某些实施方案中，用于局部给药的眼用组合物还可任选地包括非-离子张度剂。在某些实施方案中，非-离子张度剂包括甘油，尽管可使用其它非-离子张度剂，诸如，例如，脲、山梨醇、甘露醇、丙二醇和右旋糖。在某些实施方案中，所述非-离子张度剂以下述浓度提供：使得组合物具有的同渗浓度为 400-750 毫奥斯莫/千克(mOsm/Kg)、优选地 425-700mOsm/Kg、更优选地 550-700mOsm/Kg、甚至更优选地 600-700mOsm/Kg 和还甚至更优选地 650-700mOsm/Kg。在某些实施方案中，甘油以下述浓度被用作非-离子张度剂：3%-10%、优选地 4%-8%、更优选地 5% to 7%、甚至更优选地 5.5. %-6.5%和甚至还更优选地 5.75%- 6.25%。在其它实施方案，甘油以下述浓度被用作非-离子张度剂：高于 3.5%、优选地高于 4.5%、更优选地高于 5.5%、甚至更优选地 5%-7% 和甚至还更优选地 5.5%-6.5%，从而使组合物具有的同渗浓度为 400-750mOsm/Kg、优选地 425-700mOsm/Kg、更优选地 550-700mOsm/Kg、甚至更优选地 600-700mOsm/Kg 和甚至还更优选地 650-700mOsm/Kg。

眼用本发明的组合物还可任选地包含 1 种或多种防腐剂，特别地当组合物被包装成多剂量应用时。说明性的防腐剂可包括：苯扎氯铵、polyquad 防腐剂 (Alcon)；过硼酸盐(例如，来自 Ciba 的过硼酸钠)；purite 防腐剂(稳定的二氧化氯)(Allergan)；其它季铵化合物诸如苯佐氯铵；硫柳酸的烷基-汞盐诸如，例如，硫柳汞、硝酸苯汞、醋酸苯汞和硼酸苯汞；尼泊金酯类诸如，例如，尼泊金甲酯或尼泊金丙酯；醇类诸如，例如，三氯叔丁醇、苜醇和苯基乙醇；胍衍生物诸如，例如，氯己定或聚亚己基双胍 (polyhexamethylene biguanide)；以及诸如此类。当防腐剂用于眼用组合物，防腐剂是典型地以 0.005%-0.02%、优选地 0.01%的浓度提供，尽管可以使用其它浓度。

在一个实施方案中，使用溶液作为滴眼液体混悬剂，其包含约 0.025%游离碱形式的化合物 A，其相当于 0.032%富马酸氢盐形式的化合物 A。

在一个说明性的实施例，局部溶液剂形式的眼用组合物可包含：(1)化合物 A、0.25mg(0.025%)；(2) 苯扎氯铵、0.10mg(0.010%)；(3) 甘油 100%、

21.25mg(2.125%); (4)氢氧化钠 1 N、约 0.75mg(约 0.075%); 和(5)注射用水 (无菌)补足 1.0 mL。

#### 给予的方法

本发明的组合物可以是适合于通过注射给药的形式, 适合于口服法(诸如胶囊、片剂、胶囊形片剂、酞剂, 例如)制剂的形式, 适合于局部给药的软膏剂、霜剂或烯基的形式, 适合于作为滴眼液滴送的形式, 适合于通过吸入给药(诸如通过鼻内吸入或口服吸入)的气雾剂形式, 适合于肠胃外给药的形式, 也就是说, 皮下、肌肉内、腹膜内或静脉内注射。典型地, 可给予动物(优选人类)的本发明化合物的剂量将变化, 这取决于任意数目的因素, 包括但不限于, 动物的类型、要治疗疾病状态的类型、动物的年龄和给药的途径。

配制用于肺递送的本发明的药物组合物还可提供溶液剂或混悬剂的微滴形式的一种或多种活性成分。这种制剂可作为水性或稀释的醇溶液剂或悬浮剂被制备、包装或销售, 所述制剂任选地无菌, 含有一种或多种活性成分和可适宜地使用喷雾或雾化装置给予。这种制剂可进一步的包含一种或多种另外的非-活性成分例如, 调味剂诸如糖精钠、挥发油、缓冲剂、表面活性剂或防腐剂诸如羟基苯甲酸甲酯。通过给药的这种途径所提供的微滴具有约 0.1-约 200 纳米范围的品均直径。如用于肺递送的本文所述制剂还可用于本发明的药物组合物的鼻内递送。

在某些实施方案中, 适合于鼻内给药的示例性的制剂是粗粉末剂, 其包含活性成分和具有约 0.2-500 微米的平均粒度或直径。这种制剂可通过从保持接近鼻孔的粉末剂的容器中经鼻道快速吸入来给予。适合于经鼻给药的制剂可, 例如, 包含从约低至 0.1%(w/w)和高至 100%(w/w)的活性成分, 和可进一步的包含一种或多种如本文所述的另外的成分。

本发明的药物组合物可以以适合于含服给药的制剂制备、包装或销售。这种制剂可以是, 例如, 使用常规方法制成的片剂或锭剂的形式和可以是, 例如, 0.1-50%(w/w)活性成分, (且范围固有的在其中)剩余部分(balance)包含经口可溶的或可降解的组合物, 且任选地一种或多种本文描述的另一非-活性成分。或者, 适合于含服给药的制剂可包括粉末剂或气雾化或雾化溶液剂或混悬剂, 其包含一种或多种活性成分。这种粉末化、气雾化或雾化制剂, 当分散时, 优选地具有约 0.1-约 200 纳米范围的平均粒度或微滴大小, 和可进一步的包

含一种或多种本文描述的非-活性成分。

如本文所使用的，“另外的非-活性成分”包括但不限于一种或多种下述物质：赋形剂；表面活性剂；分散剂；惰性稀释剂；粒化剂（granulating agent）和崩解剂；粘合剂；润滑剂；增甜剂；调味剂；着色剂；防腐剂；生理学可降解的组合物诸如明胶；水性媒介物和溶剂；油性媒介物和溶剂；助悬剂；分散剂或润湿剂；乳化剂、缓和药（demulcents）；缓冲剂；盐；增稠剂；填充剂；乳化剂；抗氧化剂；抗生素；抗真菌剂；稳定剂；和药学上可接受的聚合物物质或疏水物质。可包括在本发明的药物组合物中的其它“另外的非-活性成分”是本领域公知的和在例如 Genaro, ed.(1985, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa.)（其通过以引用并入本文）中描述的。

本发明化合物或它们的药学上可接受的盐以治疗有效量的量给予，这将取决于多种因素，包括采用的具体化合物的活性、化合物的代谢稳定性和作用长短、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、给药方式和时间、排泄速率、药物组合、特定疾病状态的严重性和经历治疗的宿主。一般而言，包含活性成分的人类口服剂型可每天给予 1 或 2 次。给药的量和频率将根据主治医师的判断加以调节。本发明化合物可以以单个剂量或分份剂量在约 0.01-约 100mg/天的范围的剂量水平给予患者。对于具有约 70 千克体重的正常成年人而言，实例是剂量范围是约 0.0001-约 10mg/千克体重/天或更优选地约 0.0005-约 1mg/千克体重/天或约 0.001-约 0.5mg/千克体重。但是，使用的具体剂量是可以变化的。例如，剂量可取决于多种因素，包括患者的需求、要治疗的病症的严重性和使用的化合物的药理学活性。对于本领域的普通技术人员而言，特定患者的最适宜剂量的确定是众所周知的。

对于眼用组合物，典型地，所述组合物作为滴剂给予，其中 1 滴组合物应用于罹患或易感变应性结膜炎的受试者的 1 只眼（2 次/天），尽管取决于多种因素（包括特定组合物的组成）或多或少组合物以或多或少的频率给药。

典型地，在治疗应用中，治疗将适合于疾病状态或病症的持续时间。进一步地，这将对本领域的普通技术人员而言是显而易见的，即个体剂量的适宜量和间距将通过要治疗疾病状态或病症的性质和程度，给药的形式、途径和部位，要治疗特定个体的性质来确定。同样地，最适合的条件通过常规技术来确定。

对于本领域的普通技术人员这将是显而易见的，即最适疗程，诸如，在限定数目的天数每天给予组合物剂量的数量可通过本领域的技术人员使用常规疗程测定实验来确定。上述药物组合物的给药可重复多次，优选地在每天、每周或每月的时间段至少 1-5 次。在某些实施方案中，单元剂量可以以持续释放的形式按 1-3 次/天或 1 次/天给予，从而缓解本文描述的变态反应或变应性疾病的一种或多种症状。给药的频率可在临床试验中在试验上验证，且被推荐提供与开处方的临床医师的经验相称的合理的收益/风险比。用于测定本文描述的组合物用于治疗多种变应性疾病或病症的治疗方法适宜地在普通技术人员的范围之内。例如，特应性皮炎的症状可以，例如如在 N. Engl. J. Med 1997, 337: 816-21 中所描述地评分。哮喘的症状可通过多种方法评分，所述方法包括在 Juniper 等人, Health Qual. Life Outcomes, 2005 Sep. 16, 3: 58 描述的量表以及量表和肺量测定的组合的组合，例如，哮喘症状的严重性可在醋甲胆碱给药之前和之后通过肺功能的肺量测定来评估（如在 N. Engl. J. Med 2000, 343: 1054-63 中描述的）。这些参考资料通过引用并入本文。花粉变态反应可，尤其是使用鼻激发试验评估，其它变态反应，例如，食物变应原、化学变应原、植物变应原、室尘或尘螨变应原可在免疫学或变态反应门诊中常规使用的结膜诱发试验或皮肤单刺试验来评估。

#### 治疗变应性疾病和障碍的方法

在某些实施方案中，本发明在有此需要的受试者中提供治疗变应性疾病或与之相关的症状的方法，所述方法包括给予治疗有效量的抗-变态反应的式 I 苯并环庚并噻吩衍生化合物或其药学上可接受的盐、其溶剂化物或前药以及药学上可接受的载体、媒介物或赋形剂。在某些实施方案中，式 I 化合物是富马酸盐的形式。在某些实施方案中，式 I 化合物的富马酸盐是表 1 化合物的富马酸盐。在某些实施方案中，式 I 化合物的富马酸盐是 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮的富马酸盐。在某些实施方案中，式 I 化合物可以与一种或多种如上所述的药学上可接受的赋形剂(非-活性成分)混合。任选地，药物组合物可含有一种或多种如下所述的另外的治疗剂，所述治疗剂用于治疗变态反应、变应性疾病、超敏相关的疾病或气道炎症相关的呼吸疾病，诸如哮喘。在某些实施方案中，本发明的组合物有效预防、治疗或缓解与下述疾病有关的一种或多种症状：过敏反应、药物超敏反应、皮肤变应性、

湿疹、变应性鼻炎、荨麻疹、特应性皮炎、干眼病、变应性接触性变态反应、食物超敏反应、变应性结膜炎、昆虫毒液变态反应、支气管哮喘、变应性哮喘、内源性哮喘、职业性哮喘、异位性哮喘、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和慢性阻塞性肺疾病(COPD)。

可通过本发明的方法治疗的超敏反应相关的疾病或障碍包括但不限于过敏反应、药物反应、皮肤变应性、湿疹、变应性鼻炎、荨麻疹、特应性皮炎、干眼病(或另外称作干燥性角结膜炎(KCS), 也称作干燥性角膜炎、干眼症)、变应性接触性变态反应、食物变态反应、变应性结膜炎、昆虫毒液变态反应和呼吸道炎症有关的呼吸疾病, 例如, IgE 介导的哮喘和非-IgE 介导的哮喘。

气道炎症有关的呼吸疾病可包括但不限于鼻炎、变应性鼻炎、支气管哮喘、变应性(外源性)哮喘、非-变应性(内源性)哮喘、职业性哮喘、异位性哮喘、运动诱导的哮喘、咳嗽-诱导的哮喘、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和慢性阻塞性肺疾病(COPD)。在某些实施方案中, 本发明提供治疗或缓解变应性疾病的症状的方法, 所述方法包括给予受试者治疗有效量的抗-变态反应的式 I 苯并环庚并噻吩衍生化合物或其药学上可接受的盐、其溶剂化物或前药以及药学上可接受的载体、媒介物或赋形剂。在某些实施方案中, 本发明在有此需要的受试者中提供治疗哮喘的方法, 所述方法包括给予治疗有效量的抗-变态反应的式 I 苯并环庚并噻吩衍生化合物或其药学上可接受的盐、其溶剂化物或前药。在某些实施方案中, 式 I 化合物可以以游离碱的形式或相当的盐形式, 例如, 富马酸盐形式在组合物中存在, 其中它以约 0.0001-约 10mg/千克体重或约 0.0005-约 1mg/千克体重的单元剂量或每日剂量存在。在某些实施方案中, 式 I 化合物可以以与合适的药物载体、媒介物或赋形剂混合的游离碱的形式或相当的盐形式在组合物中存在。在某些实施方案中, 在有此需要的受试者中治疗哮喘的方法包括给予含有 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物或其前药的组合物, 所述 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮以约 0.0001-约 10mg/千克体重或约 0.0005-约 1mg/千克体重范围的单元剂量或每日剂量给予。在某些实施方案中, 治疗哮喘的方法包括给予治疗有效量的抗-变态反应的式 I 或表 1 苯并环庚并噻吩衍生化合物或其药学上可接受的盐、其溶剂化物或前药, 其中所述化合物或其药学上可接受的盐、其溶剂化物或前药以 0.0001-约 10mg/千克体

重/天的量给予至所述受试者。

在一个实施方案中，本发明提供包含式 I 化合物的组合物和经由本发明的组合物的口服或吸入给药治疗肺疾病的方法。优选地，所述组合物预防气道内的高应答性 (hyper-responsiveness) 和减少气道的超敏反应，所述反应由于肥大细胞牵涉(例如，IgE 介导的肥大细胞脱粒)和通过免疫效应器细胞诸如肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突细胞和 T-细胞的细胞因子超量生产引起。在一个方面中，本发明的组合物预防应答组胺和胆碱能药的攻击 (cholinergic challenges) 的支气管收缩。在另一个方面，组合物减少 IL-13-诱导的对胆碱能药的高应答性。在还另一个方面，组合物阻断支气管收缩，其继发于 IgE-介导的肥大细胞脱粒和不适当的细胞因子免疫应答。

在某些实施方案中，式 I 化合物和/或下面详述的另外的治疗剂可以以治疗有效量的剂量或替代地以亚临床的有效剂量给予。当抗-变态反应的式 I 苯并环庚并噻吩衍生化合物与另外的治疗剂组合使用以在人类患者中治疗或预防变态反应、变应性疾病或与之相关的症状时，当前公开的抗-变态反应的式 I 苯并环庚并噻吩衍生化合物和另外的治疗剂可以以药物有效量或抗-变态反应或抗-炎有效量存在。由于它们的加合或协同效应，当在如上所述的组合中使用时，还可以以亚临床药物有效量或抗-变态反应或抗-炎有效量存在，即与这种抗-变态反应的式 I 苯并环庚并噻吩衍生化合物和另外的治疗剂以药物有效量使用时相比，所述量如果单独使用在完全抑制或减少患者中细胞因子或肥大细胞的产生和/或减少或缓解与变应性反应、炎症和细胞因子过表达相关的病症或症状中提供降低的药物效力。

本发明的方法可用于治疗或缓解与变态反应、变应性疾病或气道炎症相关的症状，而本发明化合物还可用于抑制或缓解一种或多种不恰当的免疫应答或它们在变态反应、哮喘、自身免疫、炎症或相关病症中的症状。化合物的作用包括可检测地缓解一种或多种(1)肥大细胞的活化和脱粒，(2)减少不需要的细胞毒免疫细胞超敏反应，(3)减少不需要的自身抗体或其它抗体合成，例如，在变态反应、哮喘或另一个自身免疫或炎症病症中的不需要的 IgA、IgE、IgG 或 IgM，(4)抑制自体反应性 T 或 B 细胞的发育、增殖或不需要的活性，(5)改变一种或多种细胞因子、白介素或细胞表面抗原，例如，本文描述的细胞因子、白

介素或细胞表面抗原的表达, (6)降低在变态反应病症中的嗜酸性粒细胞增多, (7)可检测地降低一种或多种 ICAM-1、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、TNF  $\alpha$ 、IL-13、IL-4、IL-6 或 IL-8 (例如, 在炎症病症或自身免疫病症中) 的水平或活性, (8)降低一种或多种 TNF、IFN- $\gamma$  和 IL-1 的水平或生物学活性, (9)减少花生四烯酸代谢的诱导或减少类花生酸代谢产物诸如, 血栓素或前列腺素 (例如, 在哮喘中) 的诱导, (10)降低 IL-4、IL-6、IL-8 或 IL-10 的合成水平或活性 (例如, 变态反应或炎症, 诸如特发性肺纤维化或变应性哮喘中) 或(11) 通过例如, 减少硫氧还蛋白从病症诸如感染、炎症或自身免疫的受累细胞中释放来减少或干预中性粒细胞趋化性。

在一个实施方案中, 本发明是预防或治疗哮喘的方法, 包括给予需要这种治疗的受试者本发明的组合物, 其中所述组合物的量足以在受试者中预防或治疗哮喘。在哮喘中, 气道中的慢性炎症过程在增加对肺内气流的耐受性中起着主要作用。许多细胞和细胞成分牵涉炎症过程, 特别地肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、T-淋巴细胞、中性粒细胞、上皮细胞。这些细胞的反应导致气道平滑肌细胞的现有的敏感性和高应答性相关增加, 所述气道平滑肌细胞沿着气道排列接受所牵涉的特定刺激。因此, 本发明还包括用本发明化合物快速治疗哮喘, 其中所述化合物能够调节促炎介质从不同免疫细胞中产生。快速治疗哮喘可意味着, 在给药的 4 小时内、或在给药的 3 小时内、或在给药的 2 小时内、或在给药的 1 小时内、或在给药的 30 分钟内, 治疗有效剂量的本发明组合物的给药将导致受试者哮喘病症的至少 1 个症状的可观察到的减少。在某些实施方案中, 当给予患有哮喘和经历哮喘症状的受试者时, 在药物有效量的包含式 I 化合物的组合物的最初给药后, 本发明化合物还可提供受试者哮喘的症状减轻达下述范围的时间段: 约 1 小时-约 72 小时、或约 1 小时-约 48 小时、或约 1 小时-约 24 小时、或约 1 小时-约 12 小时、或约 1 小时-约 4 小时、或约 2 小时-约 72 小时、或约 6 小时-约 72 小时、或约 12 小时-约 72 小时、或约 18 小时-约 72 小时、或约 24 小时-约 72 小时、或约 48 小时-约 72 小时、或约 60 小时-约 72 小时。

减少气道周围组织炎症和水肿还可增加气道的直径。气道的炎症和水肿(流体的积累)是哮喘的慢性特征。可通过应用本发明化合物刺激伤口愈合和再生正常组织来减少所述炎症和水肿。经历持续剥蚀和更新的上皮或上皮断层的愈合

使得具有较少相关气道炎症的健康上皮再生。较少的发炎气道具有在休眠状态和收缩中增加的气道直径。通过气道壁中的组织释放的炎症介质可充当气道平滑肌收缩的刺激物。减少炎症介质的产生和释放的疗法可减少平滑肌收缩、气道的炎症和水肿。炎症介质的实例是细胞因子、炎症趋化因子和组胺。产生和释放炎症介质的组织包括但不限于：气道平滑肌、上皮、肥大细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞。用本发明化合物治疗这些结构可减少气道结构产生或释放促炎介质的能力。释放的炎症介质的减少可减少慢性炎症，由此增加气道内径和还可减少气道平滑肌的高应答性。

不希望受到任何特定理论的束缚，据信本发明化合物可用于治疗哮喘。这是因为本发明化合物能够至少调整免疫应答。优选地，治疗哮喘的方法涵盖给予存在于药学上可接受的组合物中的表 1 化合物或其药学上可接受的盐、其溶剂化物或前药，所述化合物或其药学上可接受的盐、其溶剂化物或前药是以 0.0001-约 10mg/千克体重/天的量给予至所述受试者。

本文显示的结果证实，本发明化合物在低剂量表现出所需的口服生物利用度。例如，观察到本发明化合物经口地口服给药引起对 DNP-诱导的肿胀的显著阻滞和增加动物模型中耳和足的重量（与变态反应治疗化合物-酮替芬相当），且在某些测定中甚至优于酮替芬（请参考图 3B 中的化合物处理的小鼠的足的重量）。这些结果表明，如在下述实施例 7 中所说明地，本发明化合物具有对变应原体内攻击后的变应性炎症的治疗作用。因此，本发明提供达到活性成分的所需生物利用度的方法。

在一个实施方案中，本发明是预防或治疗 COPD 的方法，包括将本发明的组合物给予至需要这种治疗的受试者，其中所述组合物的量足以在所述受试者中预防或治疗 COPD。

在一个实施方案中，本发明是预防或治疗支气管收缩、肺炎症或肺变态反应的方法，包括将本发明的组合物给予至需要这种治疗的受试者，其中所述组合物的量足以在所述受试者中预防或治疗支气管收缩、肺炎症或肺变态反应。

人类和动物中的变应性反应已经被广泛研究，且所牵涉的基础免疫机制是众所周知的。人类变应性病症或疾病包括但不限于湿疹、变应性鼻炎或鼻卡他、枯草热、结膜炎、支气管或变应性哮喘、荨麻疹(假膜性喉头炎)和食物变态反应；特应性皮炎；过敏反应；药物变态反应；血管性水肿；和变应性结膜

炎。狗的变应性疾病包括但不限于季节性皮炎；长期皮炎（perennial dermatitis）；鼻炎；结膜炎；变应性哮喘；和药物反应。猫的变应性疾病包括但不限于皮炎和呼吸障碍；和食物变应原。马的变应性疾病包括但不限于呼吸障碍，诸如“肺气肿”和皮炎。非-人类灵长类动物的变应性疾病包括但不限于变应性哮喘和变应性皮炎。

引起变应性反应的分子的通用名称是变应原。存在多种变应原。当 IgE 型组织致敏免疫球蛋白与外来变应原反应时，出现变应性反应。所述 IgE 抗体结合肥大细胞和/或嗜碱性粒细胞，且这些特殊的细胞释放变应性反应的化学介质（血管活性胺），当通过变应原桥连抗体分子的末端刺激这样反应时。组胺、血小板活化因子、花生四烯酸代谢产物和 5-羟色胺是最著名的人类的变应性反应介质。组胺和其它血管活性胺通常储存在肥大细胞和嗜碱性白细胞中。肥大细胞的分散遍及动物组织和嗜碱性粒细胞在血管系统中循环。这些细胞在细胞内产生和储存组胺，除非牵涉 IgE 结合的特殊顺序的事件触发其释放。

相应地，本发明化合物通过下述过程可用于至少部分地减少 IgE-介导的肥大细胞脱粒和相关的应答：减少一种或多种下述生物学介质的产生，例如，P 物质神经肽、胸腺-和活化-调节的趋化因子、脂质介质和细胞因子，例如，TNF- $\alpha$ 、MCP-1、RANTES、CXCL10、CXCL8(IL-8)、IL-1、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13 和 IL-23，通过一种或多种其它细胞类型，诸如嗜酸性粒细胞和本文描述的其它免疫细胞。

在一个说明性的实例，本发明化合物可用于减少症状、抑制哮喘反应或预防变应性应答。在某些实施方案中，本发明化合物用于治疗 and/或 缓解哮喘和变态反应二者的症状。在某些实施方案中，本文预期的预防或治疗方法包括使用本发明化合物与任选地其它合适的疗法或另外的治疗剂（例如，哮喘/变态反应药物）的组合。如本文使用的另外的治疗剂是减少症状、抑制哮喘或变应性反应、或预防变应性或哮喘反应的发展的组成（composition of matter）。在用于治疗或缓解变应性疾病或呼吸疾病（例如哮喘）的症状的方法的还进一步的实施方案中，所述方法还包括给予任选地与另外的下述治疗剂组合的抗-变态反应的式 I 苯并环庚并噻吩衍生物或其药学上可接受的盐、其溶剂化物或前药：例如，抗-炎药、抗生素、支气管扩张药/ $\beta$ -2 激动剂、肾上腺素能激动剂、甲基黄嘌呤化合物、抗组胺药、前列腺素诱导剂、吸入的糖皮质激素、全身性糖皮质

激素、免疫调节剂、白三烯改性剂 (leukotriene modifier)、IgE 阻滞剂、肥大细胞稳定剂、抗胆碱能药、甲氨蝶呤、PDE-4 抑制剂、K<sup>+</sup> 通道开放剂、VLA-4 拮抗剂、烯丙异戊酰胺 (neurokin) 拮抗剂、TXA<sub>2</sub> 合成抑制剂、黄嘌呤 (xanthanine) 化合物、花生四烯酸拮抗剂、5-脂加氧酶抑制剂、或血栓素 (thromboxin) A<sub>2</sub> 受体拮抗剂、血栓烷 A<sub>2</sub> 拮抗剂、5-脂加氧酶活化蛋白的抑制剂、蛋白酶抑制剂, 及其组合。

使用这种组合提供改善的持续药理学作用, 从而转换成改善的疾病处理。例如, 本发明化合物与另外的治疗剂的组合的效力相对于单独使用各药物而言有改善。在某些情况下, 本发明化合物与另外的治疗剂的组合以协同的方式起作用。在某些情况下, 本发明化合物与另外的治疗剂的组合以加合的方式起作用。在某些情况下, 本发明化合物与另外的治疗剂的组合起作用以减少当所述药剂单独使用时内在副作用的严重性。

在某些实施方案中, 另外的治疗剂包括支气管扩张药和/或  $\beta_2$  肾上腺素受体激动剂。支气管扩张药或  $\beta_2$  肾上腺素受体激动剂是一类引起支气管扩张或平滑肌舒张的化合物。支气管扩张药和/或  $\beta_2$  肾上腺素受体激动剂包括但不限于沙美特罗 (施立稳™, GlaxoSmithKline)、沙丁胺醇还称作 albuterol; 万托林™/Ventorlin™, GlaxoSmithKline; Asthalin™, Cipla; 舒喘宁™, Schering-Plough; Pro-Air™, Teva)、特布他林(硫酸特布他林™/硫酸叔丁喘宁™/硫酸特布他林吸入剂™)、福莫特罗(福莫特罗干粉吸入剂™/ Foradile™, Novartis; Oxis™, Astra Zeneca; 安通克™, Astellas; Perforomist™, Dey)、非诺特罗(备喘全™, Boehringer-Ingelheim)、比托特罗(甲磺酸比托特罗吸入剂™, Elan Pharmaceuticals)、吡布特罗 (Maxair™, 3M) 和奥西那林 (Alotec™/Alupent™/Metaprel™/Novasmasol™)。

除了抗炎疗法之外, 长效  $\beta_2$  肾上腺素受体激动剂和支气管扩张药用于长期预防症状。它们引起支气管扩张或平滑肌舒张, 通过活化腺苷酸环化酶、增加环 AMP 和产生支气管收缩的功能性拮抗作用。这些化合物还抑制肥大细胞介质释放、降低血管渗透性和增加粘膜纤毛清除率。长效  $\beta_2$  肾上腺素受体激动剂包括但不限于沙美特罗, 还称作 albuterol。这些化合物通常与皮质类固醇 (corticosteroid) 组合使用, 且在没有任何炎性疗法的情况下一般不使用。它们与多种副作用有关, 诸如心动过速、骨骼肌震颤、血钾过少以

及诸如此类。目前使用的吸入性类固醇 (steroids) 和长效支气管扩张药的最常用组合是氟替卡松/沙美特罗(氟替卡松和沙美特罗吸入剂™/舒利迭™, GlaxoSmithKline)和 budesonide/福莫特罗(Symbicort™, AstraZeneca)。

短效  $\beta_2$  肾上腺素受体激动剂/支气管扩张药舒张气道平滑肌, 导致气流增加。这些类的化合物是用于治疗急性哮喘系统的优选药物。短效  $\beta_2$  肾上腺素受体激动剂包括但不限于比托特罗(甲磺酸比托特罗吸入剂™, Elan Pharmaceuticals)、吡布特罗(Maxair™, 3M)和特布他林(硫酸特布他林™/硫酸叔丁喘宁™/硫酸特布他林吸入剂™)。一些与使用短效  $\beta_2$  肾上腺素受体激动剂有关的副作用包括心动过速、骨骼肌震颤、血钾过少、增加 d 乳酸、头疼和高血糖症。较早的和较低选择性肾上腺素能激动剂, 诸如吸入性肾上腺素和麻黄碱片剂也还用于治疗哮喘。这些药剂引起相似的或较少比率的心脏副作用(如 albuterol)。吸入性肾上腺素可用于终止急性哮喘加重。这些药剂可经肠胃外给予, 但是副作用可由这种给药途径引起。

在某些实施方案中, 另外的治疗剂可包含甲基黄嘌呤化合物包括例如茶碱(也称作二甲基黄嘌呤; Elixophillin™/Theolair™/Theocin™/Nuclin™/Synophylate™/Bronkodyl™/Aerolate™/Theovent™), 多索茶碱(Maxivent™/Ansimar™/Ventax™)和氨茶碱(安释定™/Truphylline™/Minomal™)已经用于长期控制和预防症状。这些化合物引起由磷酸二酯酶的抑制和可能的阿糖腺苷拮抗作用所致的支气管扩张。还据信, 这些化合物可影响嗜酸性粒细胞浸润进入支气管粘膜和降低 T-淋巴细胞在上皮中的数量。剂量相关的急性毒性是这些化合物的特定问题。结果是, 必需监测常规血清浓度以解释在代谢清除中的个体差异所引起的毒性和窄的治疗范围。副作用包括心动过速、恶心和呕吐、快速心律失常、中枢神经系统兴奋、头疼、癫痫发作、呕血、高血糖症和血钾过少。

其它哮喘/变态反应另外的治疗剂可与本发明化合物组合使用以治疗变态反应。用于治疗变态反应的另外的治疗剂包括但不限于抗-组胺、前列腺素诱导剂和类固醇。

在某些实施方案中, 另外的治疗剂是抗-组胺药。抗-组胺药抵抗通过肥大细胞或嗜碱性粒细胞释放的组胺。这些化合物是本领域众所周知的和常用于治疗变态反应。抗-组胺药包括但不限于 loratidine(Claritin™/Claritin-D™, Schering-

Plough; Alavert<sup>TM</sup>, Wyeth)、西替利嗪(Zyrtec<sup>TM</sup>/Reactine<sup>TM</sup>, Pfizer)和类似物、布克力嗪(Vibazine<sup>TM</sup>/氯苯丁嗪<sup>TM</sup>/Buclifen<sup>TM</sup>/Buclodin<sup>TM</sup>/Longifene)、非索非那定(Allegra<sup>TM</sup>/Telfast<sup>TM</sup>, Sanofi-Aventis)、特非那定(Seldane<sup>TM</sup>, Schering-Plough)、地氯雷他定(NeoClarityn<sup>TM</sup>/Claramax<sup>TM</sup>/Clarinox<sup>TM</sup>/Aerius<sup>TM</sup>, Schering-Plough)、诺阿斯米唑(Soltara<sup>TM</sup>, Sepracor)、依匹那丁(Elestat<sup>TM</sup>/Relestat<sup>TM</sup>, Allergan)、依巴斯汀(Kestine<sup>TM</sup>/Evastin<sup>TM</sup>/ Ebastel<sup>TM</sup>/Aleva<sup>TM</sup>, Pharmacare)、阿司咪唑(Hismanal<sup>TM</sup>, Janssen)、左卡巴斯汀(Livostin<sup>TM</sup>, Janssen)、氮卓斯汀(Astelin<sup>TM</sup>, Meda)、曲尼司特(Rizaben<sup>TM</sup>)、咪唑斯汀(Mizollen<sup>TM</sup>)、倍他司汀(SERC<sup>TM</sup>)以及诸如此类。

在某些实施方案中,另外的治疗剂可包括前列腺素。前列腺素诱导剂是诱导前列腺素活性的化合物,其调节平滑肌舒张。前列腺素诱导剂的实例是瑞巴派特。

用于与本发明化合物组合的另外的治疗剂还包括类固醇和免疫调节剂。糖皮质激素是一类类固醇激素,其特征在于与糖皮质激素受体(GR)结合的能力和触发相似的作用。糖皮质激素通过它们的特异性受体、靶细胞和作用与盐皮质激素和性类固醇加以区分。在技术术语中,皮质类固醇指糖皮质激素和盐皮质激素二者(它们都是肾上腺皮质产生的激素模拟物),但是经常用作糖皮质激素的同义词。在本文中,糖皮质激素和皮质类固醇互换使用。

在某些实施方案中,另外的治疗剂可包括皮质类固醇。皮质类固醇被用于长期预防症状的发展和遏制、控制和逆转引发剂引起的炎症。一些皮质类固醇可通过吸入给予,且其它通过全身给予。通过阻断晚期反应变应原和减少气道高应答性,吸入的皮质类固醇具有抗炎功能。这些药物还抑制细胞因子产生、粘附蛋白活化和炎症细胞迁移和活化。据信,它们还逆转 $\beta_2$ -受体下调和抑制微血管渗漏。

皮质类固醇一般用于中度至严重恶化疾病以预防其发展、逆转炎症和加速从疾病中恢复。皮质类固醇与下述疾病有关:葡萄糖代谢中的可逆性异常、食欲增加、液体潴留、体重增加、心境改变、高血压、消化性溃疡和稀有的股骨的无菌性坏死。这些化合物用作短期(例如,3-10天)预防难以(inadequately)控制的持续哮喘中的炎症反应。它们还在长期预防严重的持续哮喘的症状中起作用以遏制和控制并实际逆转炎症。与全身皮质类固醇相关的副作用甚至多于

与吸入性皮质类固醇相关的那些副作用。一些与长期使用相关的副作用包括肾上腺轴抑制、生长抑制、皮肤变薄、高血压、糖尿病、柯兴氏综合征、白内障、肌无力和在很少的情况下的免疫功能损伤。

本发明化合物和类固醇的组合特别适用于治疗年轻受试者(例如, 儿童)。至今, 在儿童中类固醇的使用已经受到下述观察结果的限制: 据报道, 一些类固醇治疗已经与生长迟缓相关。因此, 根据本发明, 本发明化合物可用于与类固醇组合, 从而允许使用更低的所需量的类固醇。

皮质类固醇包括但不限于二丙酸氯地米松(吸入剂: Becotide™/Qvar™; 鼻喷雾剂: Beconase™/Vancenase™)、布地奈德(Rhinocort™/Pulmicort™, AstraZeneca)、氟尼缩松(AeroBid™/ Nasaline™/Nasarel™)、丙酸氟替卡松(Flovent™/Flonase™, GlaxoSmithKline; Flixotide™/Flixonase™, Allen & Hanburys)、糠酸氟替卡松(Veramyst™, GlaxoSmithKline)和曲安西龙(Kenalog™/Aristocort™/Nasacort™/Tri-Nasal™/Triderm™/Azmaco-rt™/Trill™/ Volon A™/Tristoject™/Fougera™/Tricortl™/Triesence™)。尽管地塞米松是具有抗-炎作用的皮质类固醇, 因为它是高度吸收的, 它并未以吸入形式有规则地用于治疗哮喘/变态反应, 它在有效剂量具有长期抑制的副作用。根据本发明地塞米松可用于治疗哮喘/变态反应, 其原因是当与本发明化合物组合给予时, 它可以以低剂量给予, 由此减少副作用。额外地, 可给予本发明化合物减少甚至更高浓度地塞米松的副作用。一些与皮质类固醇相关的副作用包括咳嗽、发生困难、口腔鹅口疮(念珠菌病), 和在高浓度剂量, 全身效应, 诸如肾上腺抑制、骨质疏松症、生长抑制、皮肤变薄和易瘀青(easy bruising)。

全身皮质类固醇包括但不限于甲泼尼龙(Medrol™/Solu-Medrol™, Sandoz)、泼尼松龙(Teva, KV Pharmaceutical)和泼尼松(Deltasoneprednisone™, Pharmacia & UpJohn)。

吸入性糖皮质激素是最使用最广泛的预防药物和一般作为吸入剂装置出现: 环索奈德(Alvesco™, Nycomed)、倍氯米松(吸入剂: Becotide™/Qvar™; 鼻喷雾剂: Beconase™/Vancenase™)、布地奈德(Rhinocort™/Pulmicort™, AstraZeneca)、氟尼缩松(AeroBid™/ Nasaline™/Nasarel™)、氟替卡松(Flovent™/Flonase™/Veramyst™, GlaxoSmithKline; Flixotide™/Flixonase™, Allen & Hanburys)、莫米松(Nas1x™/Asmanex Twisthaler™, Schering-Plough)和

曲安西龙 (Kenalog<sup>TM</sup>/Aristocort<sup>TM</sup>/Nasacort<sup>TM</sup>/Tri-Nasal<sup>TM</sup>/Triderm<sup>TM</sup>/Azmacorrt<sup>TM</sup>/Trill<sup>TM</sup>/Volon A<sup>TM</sup>/Tristoject<sup>TM</sup>/Fougera<sup>TM</sup>/Tricortl<sup>TM</sup>/Triesence<sup>TM</sup>)。由于使用皮质类固醇的有害副作用，吸入性类固醇一般用于预防，这是因为不像更高剂量的口服配制剂，它们以更小剂量靶向肺。

在某些实施方案中，另外的治疗剂可包括免疫调节剂。免疫调节剂包括但不限于抗-炎药、白三烯拮抗剂、IL-4 突变蛋白、可溶的 IL-4 受体、免疫抑制剂、抗-IL-4 抗体、IL-4 拮抗剂、抗-IL-5 抗体、可溶的 IL-13 受体-Fc 融合蛋白、抗-IL-9 抗体、CCR3 拮抗剂、CCR5 拮抗剂、VLA-4 抑制剂、IgE 的下调因子以及诸如此类。

在某些实施方案中，另外的治疗剂可包括白三烯改性剂。白三烯改性剂通常用于长期控制和预防轻度持续哮喘中的症状。白三烯是生物化学介质，其从肥大细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞中释放，在患有哮喘的患者的气道中引起气道平滑肌收缩和增加血管渗透性、粘液分泌和活化炎症细胞。白三烯改性剂通过选择性地竞争 LTD-4 和 LTE-4 受体，起白三烯受体拮抗剂的作用。这些化合物包括但不限于孟鲁司特 (Singulair<sup>TM</sup>, Merck)、扎鲁司特 (Accolate<sup>TM</sup>/Accoleit<sup>TM</sup>/Vanticon<sup>TM</sup>, AstraZeneca)、普仑司特和齐留通 (Zyflo<sup>TM</sup>, Abbott)。齐留通片剂起 5-脂加氧酶抑制剂的作用。

在某些实施方案中，另外的治疗剂可包括 IgE 的下调因子。IgE 的下调因子包括肽类或具有结合 IgE 受体能力的其它分子，且由此防止抗原-特异性 IgE 的结合。另一个类型的 IgE 的下调因子是针对人类 IgE 分子的 IgE 受体-结合区域的单克隆抗体。因此，一种 IgE 的下调因子是抗-IgE 抗体或抗体片段。本领域的技术人员可制备具有相同功能的结合肽类的在功能上活性的抗体片段。其它类型的 IgE 的下调因子是多肽，其能够阻断 IgE 抗体结合细胞表面的 Fc 受体，且一旦 IgE 已经结合，就将 IgE 从结合位点置换。IgE 阻滞剂的一个实例是 omalizumab (Xolair<sup>TM</sup>) (一种重组 DNA-衍生的 IgG1k 单克隆抗体)，其选择性地结合 IgE，且由 Genentech/Novartis 制成。

在某些实施方案中，另外的治疗剂可包括肥大细胞稳定剂。肥大细胞稳定剂，如其名称所暗示地，稳定肥大细胞膜和抑制介质从嗜酸性粒细胞和上皮细胞中活化和释放。这种化合物，示例性地如色甘酸钠(色甘酸；鼻喷雾剂：Rynacrom<sup>TM</sup>(UK)、Nasal crom<sup>TM</sup>、Prevalin<sup>TM</sup>(Netherlands)；吸入剂：Intal<sup>TM</sup>；口

服形式：Gastrocrom™)和奈多罗米(吸入剂：Tilade™；滴眼剂：Alocril™)被用作预防运动引起的原发哮喘症状或变应原引起的变应性症状的长期控制药物。据信，这些化合物通过干扰氯离子通道的功能来阻断变应原的早期和晚期反应。

在某些实施方案中，另外的治疗剂可包括抗胆碱能药。抗胆碱能药是在中枢和周围神经系统阻断神经递质乙酰胆碱的物质。频繁地，它们通过竞争性抑制减少神经元中的乙酰胆碱受体上的乙酰胆碱介导的作用。因此，它们的作用是可逆的。抗胆碱能药根据受影响的受体可分为：(a)抗毒蕈碱剂，其在毒蕈碱乙酰胆碱受体上起作用；大多数抗胆碱能药是抗毒蕈碱剂；和(b)抗烟碱剂(antinicotinic agents)在烟碱乙酰胆碱受体上起作用。抗胆碱能药一般用于减轻急性支气管痉挛症。据信，这些化合物通过竞争性抑制毒蕈碱胆碱能受体起作用。抗胆碱能药包括但不限于异丙托溴铵(ipratropium bromide)(Atrovent™/Apovent™, Boehringer Ingelheim)、氧托品和噻托溴铵(Spiriva™, Boehringer-Ingelheim/Pfizer)。这些化合物仅逆转胆碱能-介导的支气管痉挛症，且不改变对抗原的任何反应。副作用包括口腔干燥和呼吸道分泌物，一些个体中的增加的哮喘，如果在眼中喷雾时视物模糊。异丙托铵还与albuterol组合(商品名Combivent™和Dulb™)用于处理慢性阻塞性肺疾病(COPD)和哮喘和与非诺特罗组合(商品名Duovent™和Berodual N™)用于处理哮喘。

在某些实施方案中，另外的治疗剂可包括甲氨蝶呤。甲氨蝶呤是抗代谢药和抗叶酸药，用于治疗癌症和自身免疫疾病。它通过抑制叶酸代谢起作用。它已经作为用于一些下述疾病治疗的疗法来使用：自身免疫疾病，包括强直性脊柱炎、克罗恩氏病、银屑病、银屑病关节炎、风湿性关节炎和硬皮病以及难治性哮喘病例。

在某些实施方案中，可与式 I 化合物组合的有用的另外的治疗剂可包括： $\beta_2$ -激动剂包括albuterol、左旋沙丁胺醇、吡布特罗、阿福特罗、福莫特罗、沙美特罗、沙丁胺醇、特布他林、比托特罗、氟替卡松、布地奈德和抗胆碱能药包括异丙托铵、异丙托溴铵、氧托品和噻托溴铵；皮质类固醇，糖皮质激素包括口服、全身和吸入性糖皮质激素和包括倍氯米松、布地奈德、氟尼缩松、氟替卡松、莫米松、曲安西龙、甲泼尼龙、泼尼松龙、泼尼松、环索奈德；白三烯改性剂包括孟鲁司特、扎鲁司特、普仑司特和齐留通；肥大细胞稳定剂包括

色甘酸和奈多罗米；肾上腺素、麻黄碱、甲基黄嘌呤包括茶碱、氨茶碱，组合药物包括异丙托铵和 albuterol、氟替卡松和沙美特罗、布地奈德和福莫特罗；抗组胺药包括羟嗪、芦帕他定、苯海拉明、酮替芬、去甲酮替芬（norketotifen）、氯雷他定、西替利嗪和氢化可的松；免疫系统调节药物包括他克莫司和吡美莫司；环孢菌素；硫唑嘌呤；吗替麦考酚酯；IgE 阻滞剂包括奥马珠单抗及其组合。

在某些实施方案中，在具有已知变应原敏感性的受试者中治疗变应性疾病的方法，可包括式 I 化合物与增加剂量的已知变应原的注射液（injection）组合的给药，所述给药诱导对所述变应原耐受和预防进一步的变应性反应。已知变应原注射疗法（变应原免疫疗法）减少变应性鼻炎的严重性。而对于变应原注射疗法而言可能与副作用诸如过敏性休克的风险相关，使用本发明组合物和任选地所讨论地已知治疗变态反应的另外的治疗剂，以及与变应原的组合可避免许多副作用。

在某些情况下，除了在不存在或存在任选的另外的治疗剂的情况下用本发明的组合物治疗之外，受试者暴露于变应原、诱导变应原的溶液或变应原提取物。在所述特定的方法中，所述受试者一般认为是暴露于变应原、诱导变应原的溶液或变应原提取物。如本文所使用的，术语“暴露于”指使受试者在体内接触变应原的主动（active）步骤或受试者被动暴露于变应原、诱导变应原的溶液或变应原提取物。使受试者主动暴露于变应原的方法是本领域众所周知的。一般而言，变应原、诱导变应原的溶液或变应原提取物是通过下述任意方式直接给予至受试者：诸如静脉内、肌肉内、口服、经皮、经粘膜、鼻内、气管内或皮下给药。变应原、诱导变应原的溶液或变应原提取物可全身或局部给予。如果变应原、诱导变应原的溶液或变应原提取物变得可用于暴露于身体的免疫细胞的话，那么受试者被动暴露于变应原、诱导变应原的溶液或变应原提取物。受试者可被动暴露于变应原、诱导变应原的溶液或变应原提取物，例如，当变应原在受试者周围环境存在时（即，花粉），所述变应原进入体内。

如本文所使用的，当关于治疗变应性或哮喘障碍时，术语“预防”指预防性治疗（其增加受试者对变应原的耐受性，换言之，降低受试者将发展成对变应原的变应性或哮喘应答的可能性）以及治疗（其在变应性或哮喘障碍已经开始之后，与变态反应/哮喘斗争，例如，减少或完全将其消灭或预防其变得更严

重)。

在另一个方面，本发明包括通过给予患有哮喘或变态反应或处于发展成哮喘或变态反应的风险之中的受试者亚治疗剂量 (sub-therapeutic dose) 的另外的治疗剂与本发明化合物的组合来降低另外的治疗剂的剂量的方法，其中所述亚治疗剂量的另外的治疗剂与本发明化合物的组合在所述受试者中产生了预防或治疗哮喘或变态反应的治疗结果。所述方法允许使用更低剂量的另外的治疗剂。这提供了多个优点，包括与使用较少药物相关的更低的成本，和通过使用更低剂量的药物带来的诱导副作用的更少的可能性。

根据其它方面，本发明提供通过在不同的给药方案中给予本发明化合物和另外的治疗剂来治疗或预防哮喘和/或变态反应的方法。在一个方面中，本发明是通过给予受试者有效调节免疫应答的量的本发明化合物和随后给予受试者另外的治疗剂来预防或治疗哮喘或变态反应的方法。在其它方面，本发明是通过给予受试者有效提供一些症状减轻的量的另外的治疗剂和随后给予受试者本发明化合物来预防或治疗哮喘或变态反应的方法

#### 试剂盒

本发明还提供包含本发明的组合物和递送装置的试剂盒。所述组合物可适宜地以单或多单元剂型以及散装的形式存在，且可通过药学领域众所周知的任意方法制备。在试剂盒中发现组合物，无论是否已经配制在一起或其中化合物连同其它成分以及用于其配制和给药方案的说明书。所述试剂盒还可含有其它药剂，诸如本文其它部分描述的那些，例如，当用于肠胃外给药，它们可在单独的容器中用载体提供，其中所述载体可以是无菌的。本发明组合物还可以以冻干的形式和在单独的容器中提供，其可以是无菌的，用于在给药前加入液体载体。

在具体的实施方案中，本发明的试剂盒包括本发明化合物、敷药用的器具及其使用的说明书材料。在另一个实施方案中，所述试剂盒可包含式 I 化合物 (诸如，本文其它部分描述的那些)、装有化合物的容器和说明书材料。技术人员可提供敷药用的器具。

优选地，本发明的试剂盒包含式 I 化合物、式 Ia 化合物或表 1 化合物或其组合。更优选地，试剂盒包含化合物 A。额外地，试剂盒可包括用于本发明化合物给药的说明书材料和敷药用的器具，所述本发明化合物用于治疗变态反应

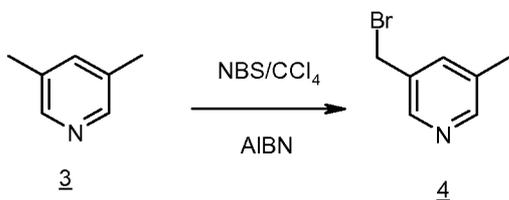
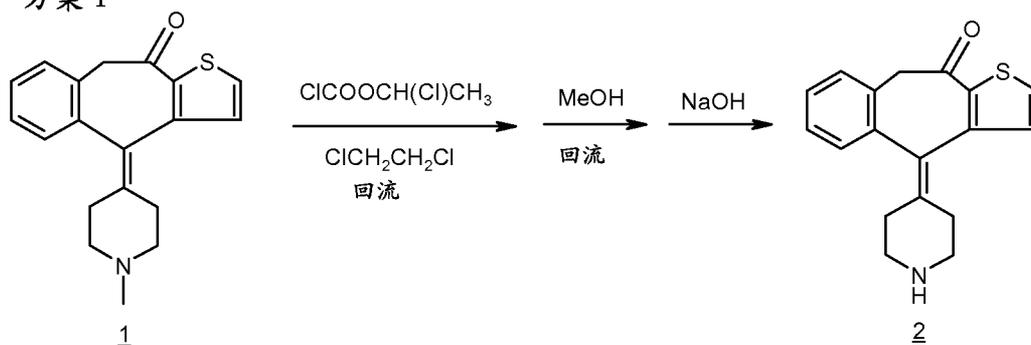
或变应性或呼吸疾病或病症。本发明的试剂盒可用于治疗本文所公开的疾病和病症。但是，本发明所描述的试剂盒不限于上述用途，且可以使用从本文公开的教导衍生的任意方法。

本发明现在参照下述实施例进行描述。提供这些实施例仅出于说明的目的，且本发明将绝不应被解释为限制在这些实施例，而是将被解释为涵盖任意和全部变体，所述变体由于本文提供的教导而变得明显。

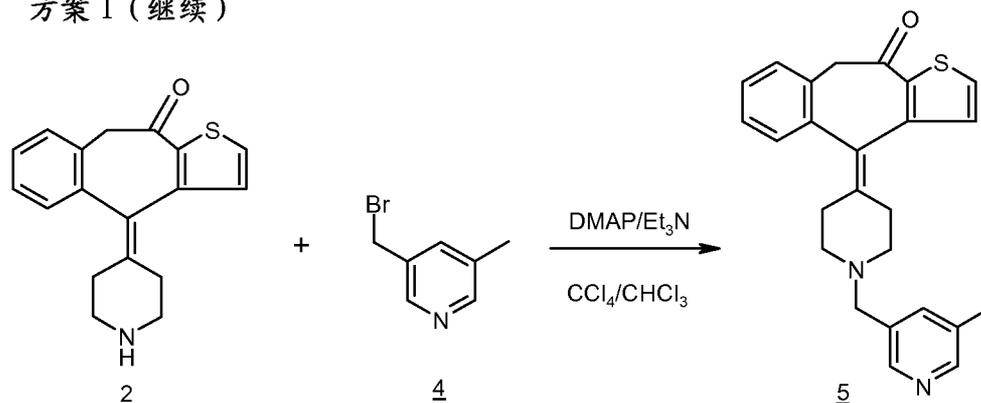
### 实施例

实施例 1. 合成 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]萘-10-酮。

#### 方案 I



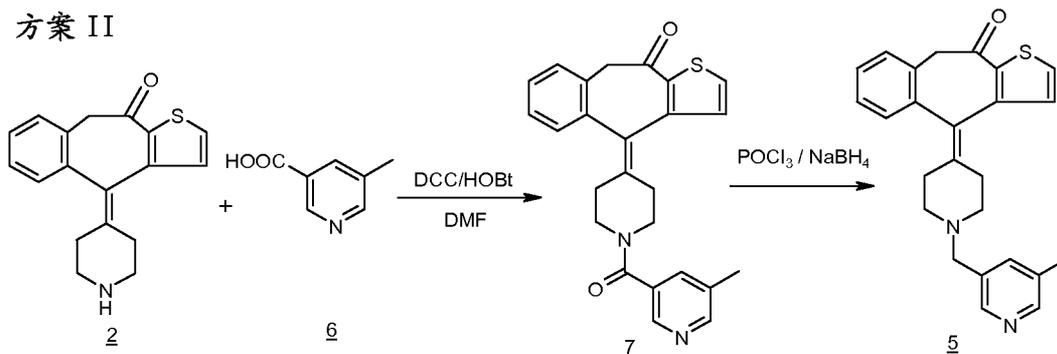
#### 方案 I (继续)



方案 I 给出了 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]萘-10-酮(5)，其通过去甲酮替芬(2)与 3-溴甲基-5-甲基-吡啶(4)的烷基化。通

过在氯仿和四氯化碳的溶剂混合物中用 NBS 和 AIBN 处理 3,5-二甲基吡啶(3) 获得化合物(4)。去甲酮替芬(2)通过分别用 1-氯乙基氯甲酸酯和甲醇处理酮替芬获得。去甲酮替芬(2)还可通过用氯甲酸乙烯酯处理酮替芬获得。同样地, 去甲酮替芬(2)可通过用 2,2,2-三氯乙基氯甲酸酯处理酮替芬获得(请参考美国专利 7,557,128)。或者, 去甲酮替芬(2)可通过用溴化氰 (von Braun 脱烷基化)或氯甲酸乙酯(请参考 Helvetica Chimica Acta 1976, 59(3), 876) 处理酮替芬, 然后在碱性或酸性水性溶液中随后水解来获得。

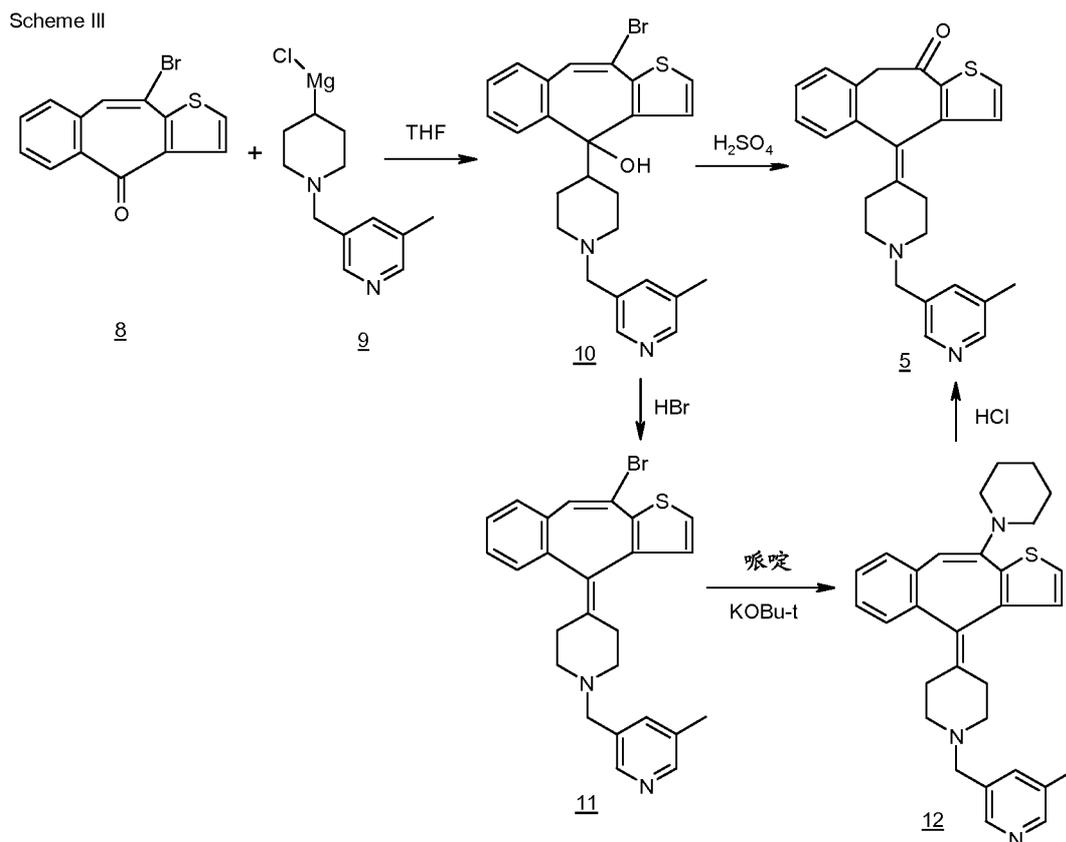
**实施例 2. 合成 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]噻-10-酮。(合成方案 II)**



在方案 II 中, 使用 DCC 和 HOBt 在 DMF 中通过去甲酮替芬(2)与 5-甲基-烟酸(6) 酰基化生成化合物(7), 然后可用三氯氧磷和硼氢化钠还原可获得 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]噻-10-酮(5) (请参考 Journal of Medicinal Chemistry 1994, 37, 2697-2703)。

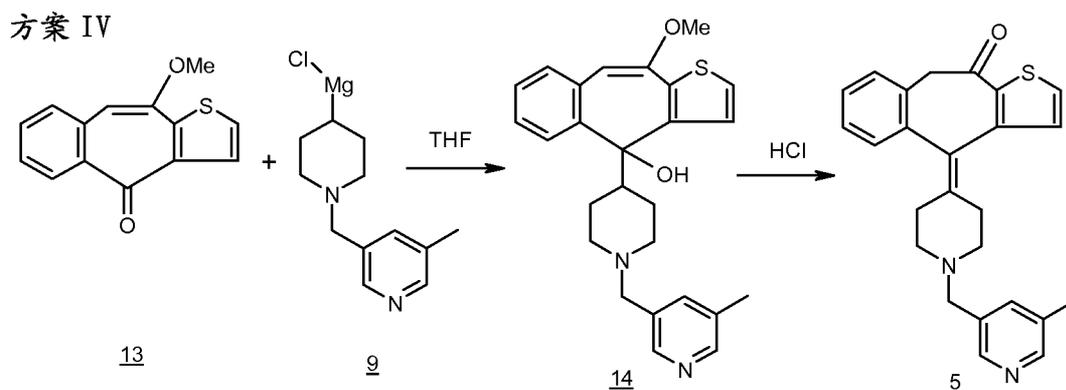
**实施例 3. 合成 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]噻-10-酮。(合成方案 III)**

方案 III



在方案 III 中，化合物(8)与由 3-(4-氯-哌啶-1-基甲基)-5-甲基-吡啶(请参考文献: *Drugs of the Future* 1996, 21(10): 1032-1036 和 Spanish Patent ES 2120899)制备的 Grignard 衍生物(9)的反应提供醇(10)，所述醇(10)通过  $\text{H}_2\text{SO}_4$  最后消除 HBr 和脱水以生成 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]萘-10-酮(5)。或者，醇(10)通过 HBr 脱水生成化合物(11)，所述化合物(11)用哌啶和叔丁醇钾处理提供化合物(12)。化合物(12)用盐酸水溶液处理生成 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]萘-10-酮(5)。化合物(8)可根据 *Helvetica Chimica Acta*(1976), 59(3): 876-877 来制备。

**实施例 4. 合成 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]萘-10-酮。(合成方案 IV)**



在方案 IV 中，4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮(5)如下来合成：通过化合物(13)与 Grignard 衍生物(9)反应生成醇(14)，所述醇(14)用盐酸水溶液处理提供 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮(5)。化合物(13)可根据 Helvetica Chimica Acta(1976), 59(3): 876-877 来制备。

**实施例 5. 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮对体内变态反应：IgE-介导的晚期皮肤反应(耳和足肿胀)的预防作用。**

根据图 1A 提供的给药方案时间表(如在圆圈中编号的给药所示)，小鼠经口给予 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮(1mg/kg)或酮替芬(1mg/kg)两次。第一次给药(如圆圈数字 1 所示)在 IgE 注射前的第 1 天给予，和第二次给药(如圆圈数字 2 所示)在二硝基氟苯(DNFB，作为变应原)攻击前的第 2 天。小鼠通过 i.v. 注射 2  $\mu\text{g}$  抗-DNP IgE mAb(Sigma)被动致敏。在 24h 后，通过将在丙酮-橄榄油(4: 1)中的 20  $\mu\text{l}$  DNFB(0.3% wt/vol, Sigma)应用至左后爪或左耳两侧和将 20  $\mu\text{l}$  丙酮-橄榄油应用至右后爪或右耳(作为对照)引起皮肤反应。在 24h 后，使用数字测微器测量足垫或耳的厚度。使用右耳或右后爪(仅用丙酮-橄榄油处理)的厚度作为基线值。DNFB-诱导的组织厚度的增值表示为基线值的百分比。

在这种动物模型中，耳和足肿胀主要被由肥大细胞释放的细胞因子和炎症趋化因子所诱导。4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮的给药强烈地降低变应原 DNFB-诱导的耳和足肿胀(如图 1B 所

示)。这个发现表明 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮抑制肥大细胞-介导的晚期变应性炎症，可能通过抑制肥大细胞细胞因子和趋化因子产生。

**实施例 6. 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮对体内变态反应：IgE-介导的被动皮肤过敏反应(伊文思蓝染料渗漏)的预防作用。**

根据如图 2A 所示的给药方案，小鼠经口给予 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮(1mg/kg)或酮替芬(1mg/kg)。随后，小鼠通过真皮内注射 20 ng 抗二硝基苯基(DNP)IgE mAb(Sigma)进入左耳致敏，而右耳接受盐水作为对照。在 24h 后，小鼠通过 i.v. 注射在 200  $\mu$ l 伊文思蓝染料(1% wt/vol, Sigma)中的 100  $\mu$ g DNP-牛血清白蛋白(BSA)(作为变应原)进行攻击。30min 之后，在 300  $\mu$ l 甲酰胺中收集耳孔 (8mm)和在 80°C 的水浴温育 2 h 以提取伊文思蓝染料。在 620 nm 测定吸光度。

在这种小鼠模型中，伊文思蓝染料渗漏主要通过肥大细胞颗粒相关的介质，诸如组胺所诱导。颗粒相关的介质，诸如组胺刺激内皮和血管平滑肌细胞，从而导致增加的血管渗透性。当与图 2B 所示的媒介物对照相比，4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮的给药强烈地降低变应原(DNP)-诱导的伊文思蓝染料渗漏。重要的是应当注意，在 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮口服给药后，对伊文思蓝染料渗漏和组织肿胀的抑制作用观察了 24 小时，表明该化学化合物的持久作用。

**实施例 7. 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮对体内变态反应：IgE-介导的晚期皮肤反应(耳和足肿胀)的治疗作用。**

为了证实 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮的体内治疗作用，小鼠通过 i.v. 注射 2  $\mu$ g 抗-DNP IgE mAb 被动致敏。在 24h 后，通过将在丙酮-橄榄油(4: 1)中的 20  $\mu$ l DNFB(0.3% wt/vol, Sigma)应用至左后爪或左耳两侧和将 20  $\mu$ l 丙酮-橄榄油应用至右后爪或右耳(作为对

照)引起皮肤反应(如图 3A 所示)。DNFB 应用后 3 小时,小鼠给予 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮(1mg/kg, p.o.)、酮替芬(1mg/kg, p.o.)或盐水(作为对照),如图 3A 通过圆圈数字“1”所示。在 DNFB 应用后 24h 后,使用数字测微器测量足垫或耳的厚度。还测定后爪或耳孔(5 mm)的重量。使用右耳或右后爪(仅用丙酮-橄榄油处理)的厚度和重量作为基线值。DNFB-诱导的组织厚度的增值表示为基线值的百分比。

如图 3B 所示,发现在抗原 DNP 攻击后,应用 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮,显著阻断 DNP-诱导的肿胀和增加该动物模型中的耳和足的重量,这与酮替芬相当和在某些测定中甚至优于酮替芬的活性(请参考图 3B 中的化合物处理的小鼠的足重量)。这些结果表明,4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮对体内变应原攻击后的变应性炎症具有治疗作用。

#### **实施例 8. 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮抑制体外肥大细胞产生的变应原-诱导的细胞因子 IL-6**

在新鲜的补充有富含针对三硝基苯基(TNP)的 IgE 的 TIB141-条件培养基的完全培养基(比率 3: 1)中重悬小鼠骨髓衍生的肥大细胞(BMNCs)。BMNCs 典型地在 50 万/ml 致敏。在增敏后, BMNCs 用补充有单独的 10% FBS 的 RPMI 1640 充分洗涤。然后, BMNCs 用在 01、1、10 或 100  $\mu$ M 的浓度的 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮或酮替芬处理 1 小时,和随后用抗原 TNP-BSA(10ng/ml)刺激 6 h。在游离细胞上清液中的细胞因子水平通过 ELISA 来测定。如图 4 所示,发现用 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮处理肥大细胞显著地减少通过肥大细胞产生的细胞因子 IL-6 和在一些使用的相当浓度甚至比酮替芬更有效。

本文提供的结果证实(1): 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮阻断体内变应原-诱导的晚期变应性炎症; (2): 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮抑制体内变应原-诱导的被动皮肤过敏反应; 和(3): 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮抑制体外通过肥大细胞产生的变应原-诱导

的细胞因子 IL-6。

**实施例 9. 通过 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮抑制体外嗜酸性粒细胞增殖**

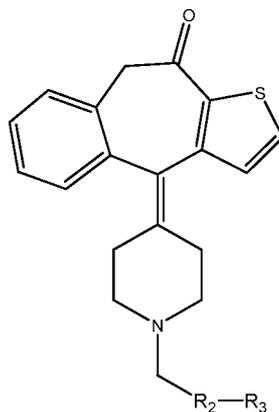
小鼠骨髓衍生的嗜酸性粒细胞( $1 \times 10^5$  细胞/well)一式三份地接种在 96 孔板并用 IL-5(50 ng/ml)培养。用 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮(化合物 A)或酮替芬处理嗜酸性粒细胞 1 小时。然后细胞用 0.5  $\mu$ Ci 的  $^3$ H-胸苷脉冲 18 小时。使用吸入歧管 (suction manifold) 将细胞收割至玻璃纤维纸和充分洗涤以消除未掺入的胸苷。干燥纤维纸和加入至具有 2.5ml 闪烁液(Ecolite)的小瓶。在 Wallac beta 计数器上测量胸苷掺入。

通过液体闪烁计数(CPM)对  $^3$ H-胸苷的掺入(嗜酸性粒细胞增殖)定量。用 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮或酮替芬处理剂量依赖性地降低胸苷的掺入。这些结果表明 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮和酮替芬 抑制嗜酸性粒细胞增殖。重要地, 如图 5 所示, 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮显著地证实比酮替芬更强的对嗜酸性粒细胞增殖的抑制作用 (\*,  $p < 0.01$ ,  $n = 3$  实验)。

本文描述的实施方案和实施例是示例性的和并非意欲限制描述本技术的组合物和方法的全部范围。一些实施方案、物质、组合物和方法的等同的变化、修饰和变体可在本技术的范围之内, 具有基本上相似的结果。

## 权利要求

1、选择性抗-变态反应的式 I 苯并环庚并噻吩衍生化合物：



式 I

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

$R_2$  各自独立地是  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{2-8}$  炔基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳烷基、芳烷基氧基、 $C_{4-10}$  杂芳基或  $C_{4-10}$  杂芳烷基，其中各  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{2-8}$  炔基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳烷基、芳烷基氧基、 $C_{4-10}$  杂芳基或  $C_{4-10}$  杂芳烷基任选地含有 1-3 个独立地选自  $Q_1$  或  $Q_2$  的取代基；

$R_3$  各自独立地是氢、卤素、OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N=O、-NHOQ<sub>1</sub>、-OQ<sub>1</sub>、-SOQ<sub>1</sub>、-SO<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>、-SON(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)OQ<sub>1</sub>、-C(O)Q<sub>1</sub>、-C(O)N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-C(=NQ<sub>1</sub>)NQ<sub>1</sub>、-NQ<sub>1</sub>C(=NQ<sub>1</sub>)NQ<sub>1</sub>、-C(O)N(Q<sub>1</sub>)(OQ<sub>1</sub>)、-N(Q<sub>1</sub>)C(O)-Q<sub>1</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)C(O)N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)C(O)O-Q<sub>1</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)SO<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)SOQ<sub>1</sub>、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{2-8}$  炔基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳烷基、芳烷基氧基、 $C_{4-10}$  杂芳基或  $C_{4-10}$  杂芳烷基，其中各  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{2-8}$  炔基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  杂环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳烷基、芳烷基氧基、 $C_{4-10}$  杂芳基或  $C_{4-10}$  杂芳烷基可任选地被 1-3 个独立地选自  $Q_1$  或  $Q_2$  的取代基取代；

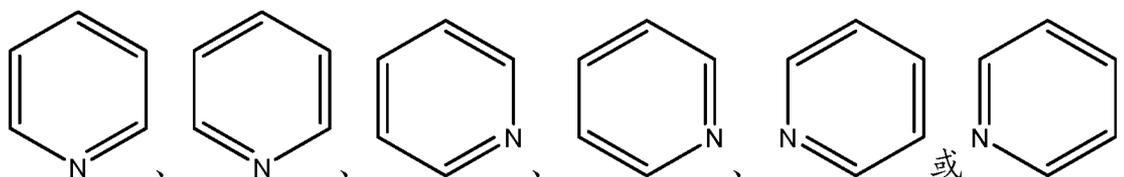
各  $Q_1$  独立地是氢、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  烯基、烷氧基、烯氧基、 $C_{4-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  芳基、 $C_{4-10}$  芳基烷基、芳烷基氧基、 $C_{4-10}$  杂环或  $C_{4-10}$  杂芳基环，各自任选地含有 1-3 个独立地选自  $Q_2$  的取代基；



丁烷基、吡丙啶基、1,4-二噁烷基、六氢吡庚因基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并苯硫基、二氢苯并噁唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吡啶基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲基二氧基苄基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢喹啉基、2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并-1,4-二氧杂环己二烯基、咪唑并(2,1-b)(1,3)噻唑和苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基、吡啶-N-氧化物、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、N-甲基-哌啶基、N-乙基-哌啶基、N-丙基-哌啶基、六氢噻喃基、氮杂环庚烷基、甲基氮杂环庚烷基、四氢吡喃基、哌啶基甲基、吡啶基、吡啶基甲基、四氢噻喃基、二氧戊环基甲基、二噁烷基甲基、N-异丙基-哌啶基、N-丁基-哌啶基、N-戊基-哌啶基、N-己基哌啶基、N-环己基-哌啶基、N-乙酰基-哌啶基或N-苄基-哌啶基。

6、根据权利要求1的选择性抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生物，其中R<sub>2</sub>是吡啶。

7、根据权利要求1的选择性抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生物，其中R<sub>2</sub>选自：



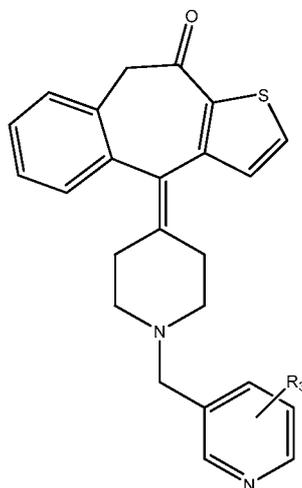
8、根据权利要求1的选择性抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生物，其中R<sub>3</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-8</sub>烯基、烷氧基、烯氧基、C<sub>4-10</sub>环烷基、C<sub>4-10</sub>杂环烷基、C<sub>4-10</sub>芳基、C<sub>4-10</sub>芳烷基、芳烷基氧基、C<sub>4-10</sub>杂芳基、C<sub>4-10</sub>杂芳烷基。

9、根据权利要求1的选择性抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生物，其中R<sub>3</sub>是H或C<sub>1-12</sub>烷基。

10、根据权利要求1的选择性抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生物，其中R<sub>3</sub>是H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、己基、2-乙基丙基和环己基。

11、根据权利要求 1 的选择性抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生化合物，其中 R<sub>3</sub> 是 H 或甲基。

12、选择性抗-变态反应的式 Ia 苯并环庚并噻吩衍生化合物：



式 Ia

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

R<sub>3</sub> 各自独立地是氢、卤素、OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N=O、-NHOQ<sub>1</sub>、-OQ<sub>1</sub>、-SOQ<sub>1</sub>、-SO<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>、-SON(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)OQ<sub>1</sub>、-C(O)Q<sub>1</sub>、-C(O)N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-C(=NQ<sub>1</sub>)NQ<sub>1</sub><sup>-</sup>、-NQ<sub>1</sub>C(=NQ<sub>1</sub>)NQ<sub>1</sub><sup>-</sup>、-C(O)N(Q<sub>1</sub>)(OQ<sub>1</sub>)、-N(Q<sub>1</sub>)C(O)-Q<sub>1</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)C(O)N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)C(O)O-Q<sub>1</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)SO<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>、-N(Q<sub>1</sub>)SOQ<sub>1</sub>、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、烷氧基、烯氧基、C<sub>4-10</sub> 环烷基、C<sub>4-10</sub> 杂环烷基、C<sub>4-10</sub> 芳基、C<sub>4-10</sub> 芳烷基、芳烷基氧基、C<sub>4-10</sub> 杂芳基或 C<sub>4-10</sub> 杂芳烷基，其中各 C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、烷氧基、烯氧基、C<sub>4-10</sub> 环烷基、C<sub>4-10</sub> 杂环烷基、C<sub>4-10</sub> 芳基、C<sub>4-10</sub> 芳烷基、芳烷基氧基、C<sub>4-10</sub> 杂芳基或 C<sub>4-10</sub> 杂芳烷基可任选地被 1-3 个独立地选自 Q<sub>1</sub> 或 Q<sub>2</sub> 的取代基取代；

各 Q<sub>1</sub> 独立地是氢、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 烯基、烷氧基、烯氧基、C<sub>4-10</sub> 环烷基、C<sub>4-10</sub> 芳基、C<sub>4-10</sub> 芳基烷基、芳烷基氧基、C<sub>4-10</sub> 杂环或 C<sub>4-10</sub> 杂芳基环，各自任选地含有 1-3 个独立地选自 Q<sub>2</sub> 的取代基；

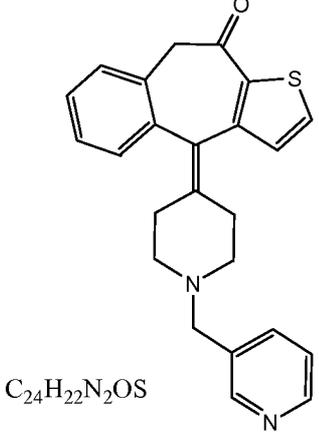
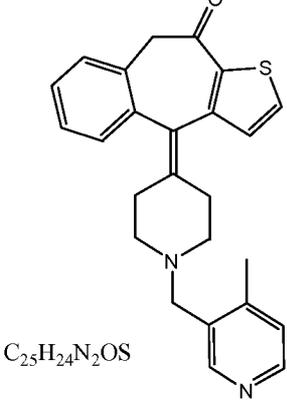
各 Q<sub>2</sub> 是卤素、卤代烷基、氧代、肟、叠氮基、氨基、酰氨基、氰基、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OH、-COOH 或 C<sub>1-4</sub> 烷基，所述 C<sub>1-4</sub> 烷基任选地被 1-3 个卤素、氧代、肟、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、-SH、-S(O)<sub>3</sub>H、-NH<sub>2</sub> 或 -COOH 取代。

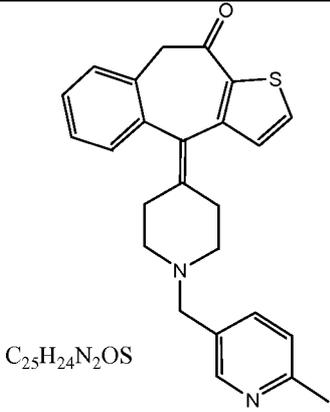
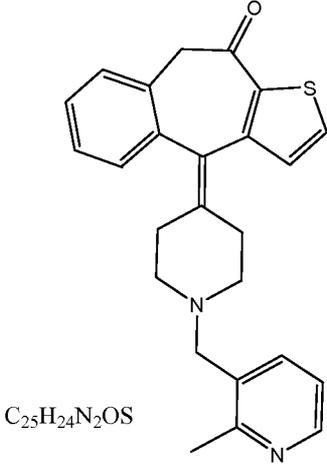
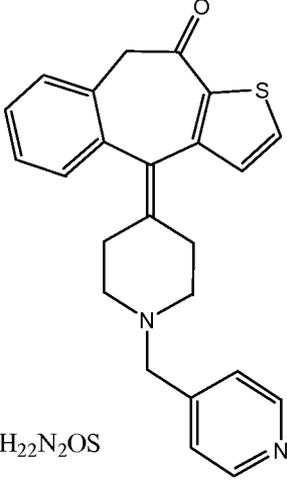
13、根据权利要求 12 的选择性抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生化合物，其中 R<sub>3</sub> 是 H 或 C<sub>1-8</sub> 烷基。

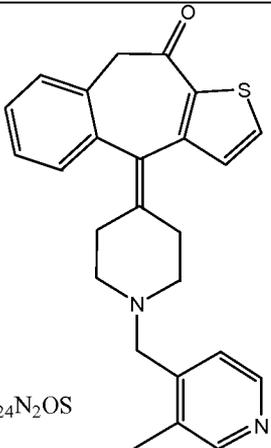
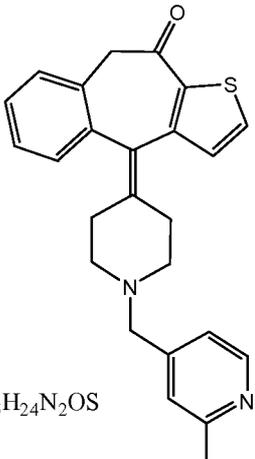
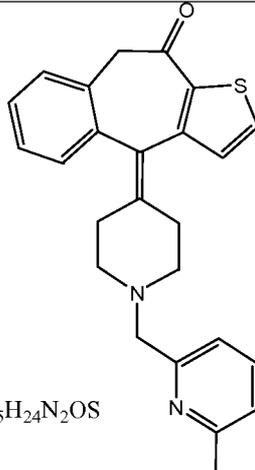
14、根据权利要求 12 的选择性抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生化合物，其中 R<sub>3</sub> 是 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、己基、2-乙基丙基和环己基。

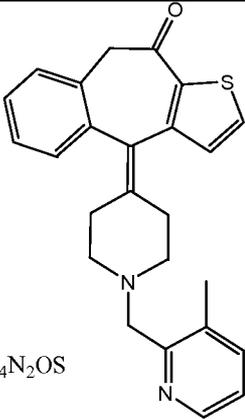
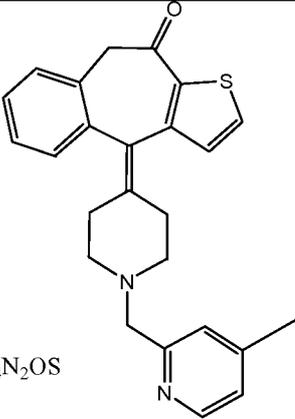
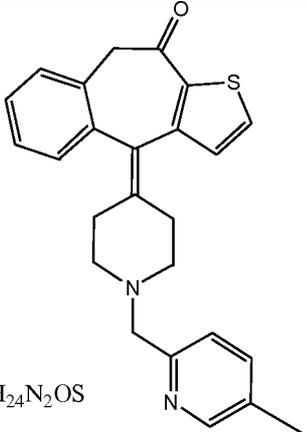
15、根据权利要求 12 的选择性抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生化合物，其中 R<sub>3</sub> 是 H 或甲基。

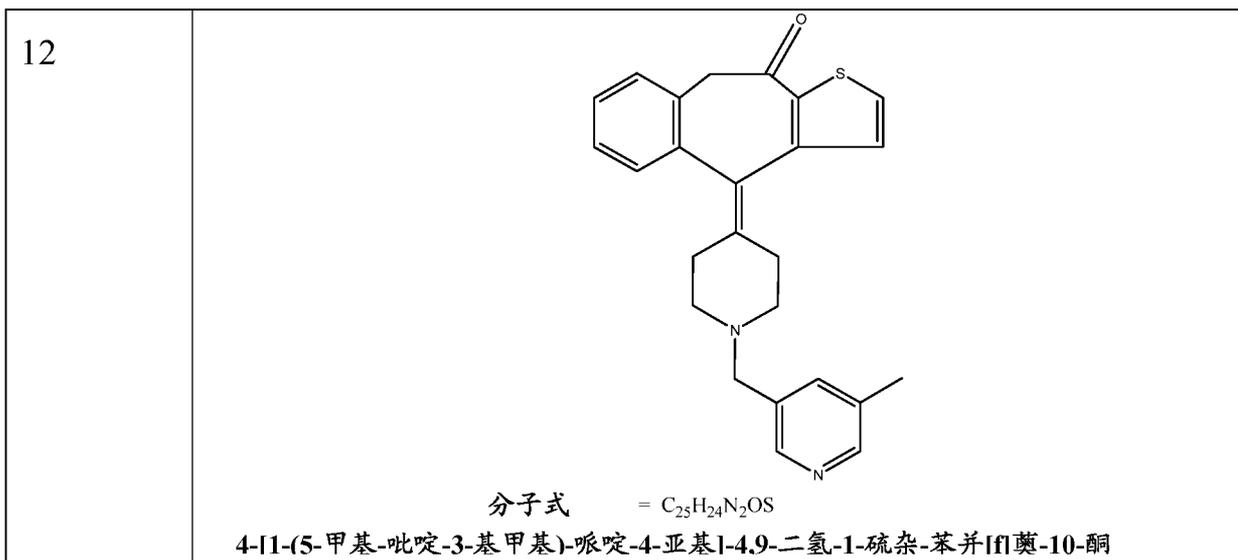
16、选择性抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生化合物，包括：

<p>1</p>	 <p>C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>OS</p> <p>4-[1-吡啶-3-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]萸-10-酮</p>
<p>2</p>	 <p>C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>OS</p> <p>4-[1-(4-甲基-吡啶-3-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]萸-10-酮</p>

<p>3</p>	 <p><math>C_{25}H_{24}N_2OS</math></p> <p>4-[1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]噻-10-酮</p>
<p>4</p>	 <p><math>C_{25}H_{24}N_2OS</math></p> <p>4-[1-(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]噻-10-酮</p>
<p>5</p>	 <p><math>C_{24}H_{22}N_2OS</math></p> <p>4-[1-吡啶-4-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]噻-10-酮</p>

<p>6</p>	 <p style="text-align: center;"><math>C_{25}H_{24}N_2OS</math></p> <p style="text-align: center;">4-[1-(3-甲基-吡啶-4-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]噻-10-酮</p>
<p>7</p>	 <p style="text-align: center;"><math>C_{25}H_{24}N_2OS</math></p> <p style="text-align: center;">4-[1-(2-甲基-吡啶-4-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]噻-10-酮</p>
<p>8</p>	 <p style="text-align: center;"><math>C_{25}H_{24}N_2OS</math></p> <p style="text-align: center;">4-[1-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]噻-10-酮</p>

<p>9</p>	 <p>C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>OS</p> <p>4-[1-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]噻-10-酮</p>
<p>10</p>	 <p>C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>OS</p> <p>4-[1-(4-甲基-吡啶-2-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]噻-10-酮</p>
<p>11</p>	 <p>C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>OS</p> <p>4-[1-(5-甲基-吡啶-2-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]噻-10-酮</p>



17、根据权利要求 1 的选择性抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生化合物，其中所述化合物作为富马酸盐存在。

18、药物组合物，包含权利要求 1-17 中任一项的选择性抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生化合物和药学上可接受的载体、媒介物或赋形剂。

19、药物组合物，包含治疗有效量的选择性抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生化合物和药学上可接受的载体、媒介物或赋形剂，其中所述选择性抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生化合物在表 1 中列出。

20、药物组合物，包含治疗有效量的选择性抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生化合物和药学上可接受的载体、媒介物或赋形剂，所述苯并环庚并噻吩衍生化合物包括 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮。

21、药物单元剂量组合物，包含约 1-约 10 毫克范围的量的选择性抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生化合物和药学上可接受的载体、媒介物或赋形剂，所述苯并环庚并噻吩衍生化合物在表 1 中列出。

22、根据权利要求 21 的药物单元剂量组合物，其中所述苯并环庚并噻吩衍生化合物是 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮。

23、用于治疗眼的变应性病症的眼用组合物，所述组合物包含权利要求 1-16 中任一项的苯并环庚并噻吩衍生化合物和眼可接受的载体、媒介物或赋形

剂。

24、用于治疗眼的变应性病症的眼用组合物，所述组合物包含在表 1 中列出的苯并环庚并噻吩衍生化合物和眼可接受的载体、媒介物或赋形剂。

25、权利要求 24 的眼用组合物，其中所述苯并环庚并噻吩衍生化合物以约 0.01%-约 0.1%(wt/vol.)的量在眼用组合物中存在。

26、根据权利要求 25 的眼用组合物，其中所述苯并环庚并噻吩衍生化合物包括 4-[1-(5-甲基-吡啶-3-基甲基)-哌啶-4-亚基]-4,9-二氢-1-硫杂-苯并[f]藜-10-酮。

27、用于在有此需要的受试者中治疗变态反应疾病或障碍或与之相关的症状的方法，所述方法包括：给予治疗有效量的式 I 抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生化合物或其药学上可接受的盐、其溶剂化物或前药，以及药学上可接受的载体、媒介物或赋形剂。

28、根据权利要求 27 的用于治疗变态反应疾病或障碍的方法，其中所述抗-变态反应的苯并环庚并噻吩衍生化合物作为富马酸盐存在。

29、根据权利要求 28 的用于治疗变态反应疾病或障碍的方法，其中所述苯并环庚并噻吩衍生化合物是表 1 化合物的富马酸盐。

30、根据权利要求 27 的用于治疗变态反应疾病或障碍的方法，其中所述变态反应疾病或障碍包括：过敏反应、药物超敏反应、皮肤变应性、湿疹、变应性鼻炎、荨麻疹、特应性皮炎、干眼病、变应性接触性变态反应、食物超敏反应、变应性结膜炎、昆虫毒液变态反应、支气管哮喘、变应性哮喘、内源性哮喘、职业性哮喘、异位性哮喘、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和慢性阻塞性肺疾病(COPD)。

31、根据权利要求 27 的用于治疗变态反应疾病或障碍的方法，其中所述抗-变态反应的式 I 苯并环庚并噻吩衍生化合物或其药学上可接受的盐、其溶剂化物或前药是以 0.0001-约 10mg/千克体重/天的量给予至所述受试者。

32、用于在有此需要的受试者中治疗哮喘的方法，所述方法包括给予治疗有效量的抗-变态反应的式 I 苯并环庚并噻吩衍生化合物或其药学上可接受的盐、其溶剂化物或前药。

33、根据权利要求 32 的用于治疗哮喘的方法，其中给予治疗有效量的抗-变态反应的式 I 苯并环庚并噻吩衍生化合物或其药学上可接受的盐、其溶剂化物或

前药，包括给予在药学上可接受的组合物中存在的表 1 化合物或其药学上可接受的盐、其溶剂化物或前药，所述化合物或其药学上可接受的盐、其溶剂化物或前药是以 0.0001-约 10mg/千克体重/天的量给予至所述受试者。

1/4

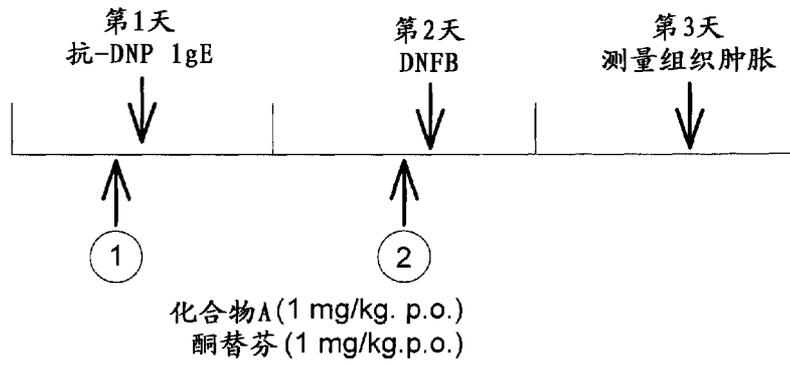


图1A

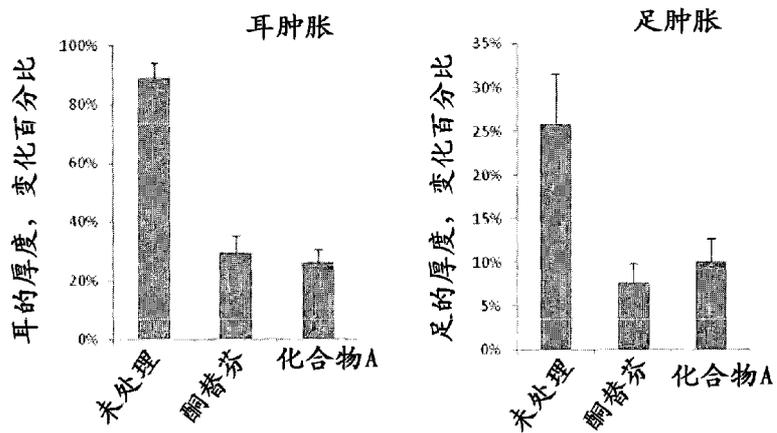


图1B

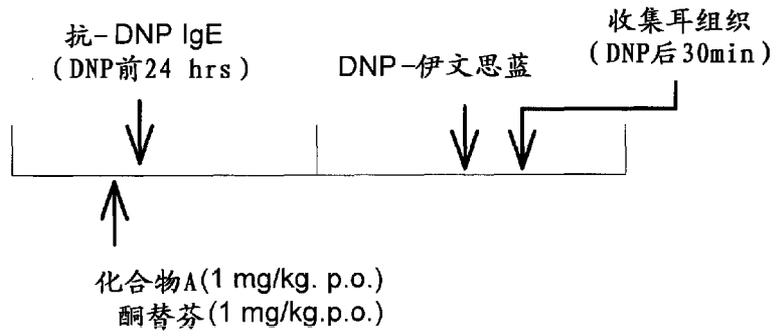


图2A

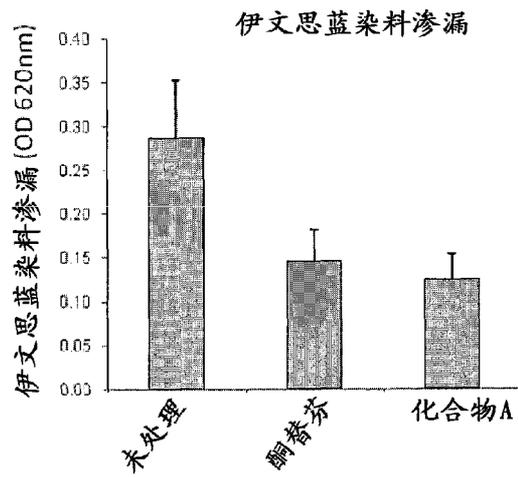


图2B

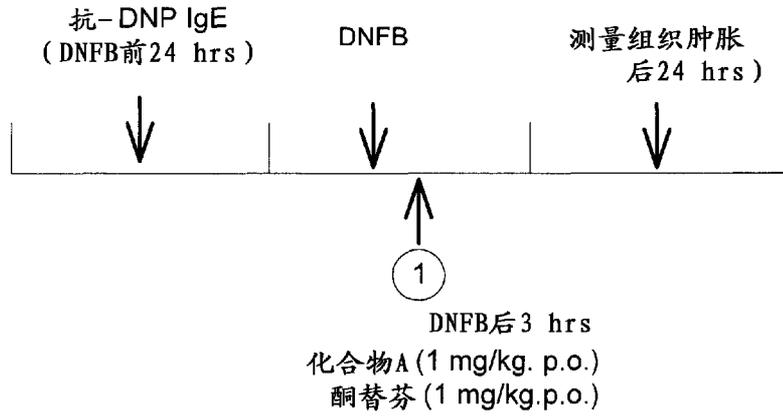


图 3A

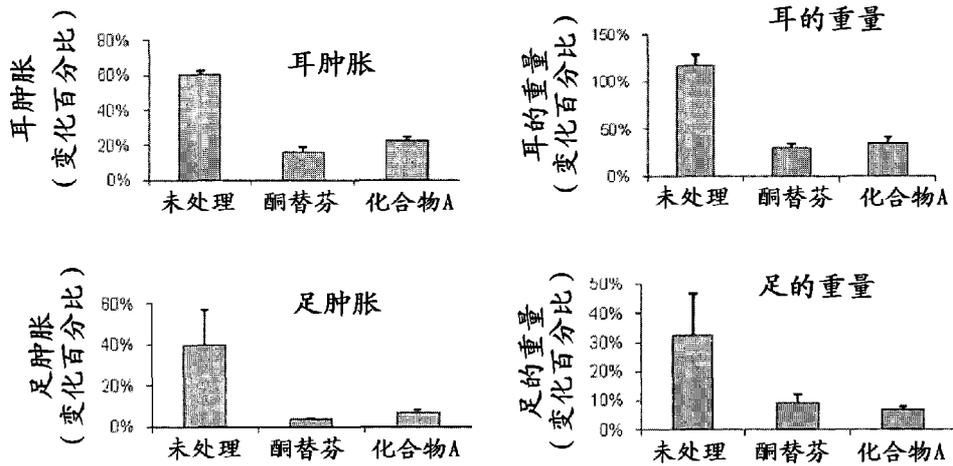


图 3B

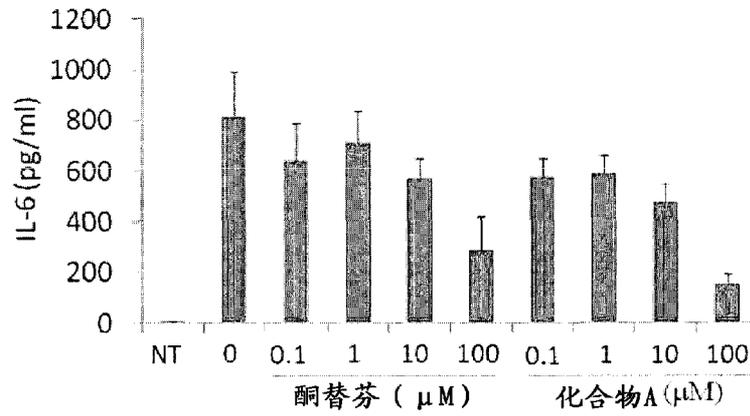


图 4

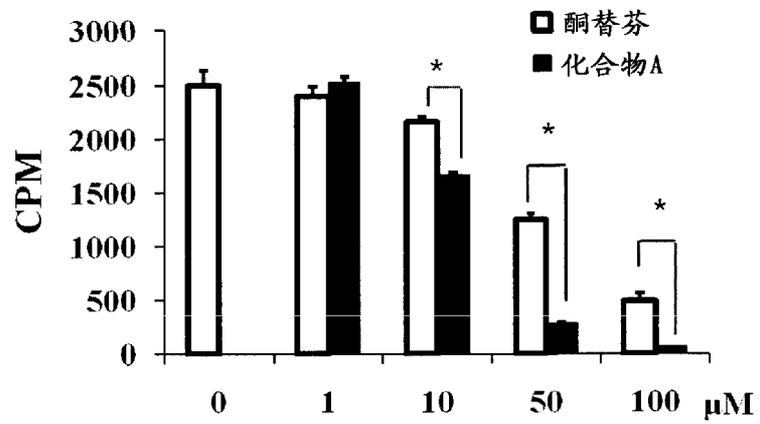


图 5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2012/077591**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 WPI, EPODOC, CNPAT (CN), CNKI (CN), CHINA PHARMACEUTICAL ABSTRACTS (CN), CHEMICAL ABSTRACTS (US),  
 EMBASE, STN: cyclohepta, metamorphosis, allergic reaction, benzene, Benzo, thiofuran, thiophene, pyridine, piperidine, allergic,  
 allergy, transformation, allergy, hypersensitivity, Asthma, eczema, hives, urticaria, Dermatitis, ophthalmoxerosis, xerophthalmia,  
 xerophthalmus, supersensitivity, conjunctivitis, respiratory, respiratory embarrassment, obstructive pneumonia, structure search

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0577325 A1 (SAWAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 05 January 1994 (05.01.1994), description, page 4, line 55, page 9, lines 30-45, and page 28, compound III-13, and claims 9-10	1-22, 27-33
Y X	CN 1258219 A (BRIDGE PHARMA, INC.), 28 June 2000 (28.06.2000), description, page 9, embodiment 2, page 12, embodiment 9, page 15, line 7 to page 18, line 19, page 19, embodiment 15, and page 20, lines 6-11, and claims 1-10, 16 and 18	24-26 1-2, 8-11, 17-18, 23, 27-28, 30-32
Y		24-26

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>
---	---

<p>Date of the actual completion of the international search</p> <p style="text-align: center;">21 September 2012 (21.09.2012)</p>	<p>Date of mailing of the international search report</p> <p style="text-align: center;"><b>04 October 2012 (04.10.2012)</b></p>
<p>Name and mailing address of the ISA/CN:</p> <p>State Intellectual Property Office of the P. R. China                  No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao                  Haidian District, Beijing 100088, China                  Facsimile No.: (86-10) 62019451</p>	<p>Authorized officer</p> <p style="text-align: center;"><b>XIU, Wen</b></p> <p>Telephone No.: (86-10) <b>62411205</b></p>

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/077591

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 27-33  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 27-31 relate to a method for treating allergic diseases or disorders or relevant symptoms among subjects who need such a treatment, comprising using a therapeutically effective amount of a compound of formula I; claims 32-33 relate to a method for treating asthma among subjects who need such a treatment, comprising using a therapeutically effective amount of a compound of formula I; both of the subject matters are subject matters which do not warrant a search (PCT Rule 39.1(iv)); however, the use of the abovementioned compound of formula I in the preparation of drugs for curing allergic diseases or disorders or relevant symptoms and the use of the compound of formula I in the preparation of drugs for curing asthma are searched.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2012/077591**

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
EP 0577325 A1	05.01.1994	JP 6073011 A	15.03.1994
		US 5457099 A	10.10.1995
CN 1258219 A	28.06.2000	WO 9843640 A1	08.10.1998
		AU 6881298 A	22.10.1998
		NO 994823 A	07.10.1999
		EP 0977568 A1	09.02.2000
		BR 9807911 A	22.02.2000
		US 6207683 B1	27.03.2001
		AU 733325 B	10.05.2001
		MX 9908997 A1	01.07.2000
		KR 20010005791 A	15.01.2001
		JP 2001519789 A	23.10.2001
		NZ 337843 A	30.11.2001
		NO 311934 B1	18.02.2002
		RU 2193557 C2	27.11.2002
		IL 131999 A	20.06.2004
		MX 218414 B	07.01.2004
		CN 1128789 C	26.11.2003
		EP 0977568 B1	08.03.2006
		DE 69833748 E	04.05.2006
		CA 2283663 C	25.07.2006
		DE 69833748 T2	23.11.2006

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2012/077591**

## CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

C07D 417/10 (2006.01) i

A61K 31/445 (2006.01) i

A61K 31/4545 (2006.01) i

A61P 11/06 (2006.01) i

A61P 11/08 (2006.01) i

A61P 17/00 (2006.01) i

A61P 27/02 (2006.01) i

A61P 27/14 (2006.01) i

A61P 37/08 (2006.01) i

<b>A. 主题的分类</b>		
参见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
<b>B. 检索领域</b>		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: C07D, A61K, A61P		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
WPI,EPODOC,CNPAT(CN), CNKI(CN), 中国药学年摘库(CN), CHEMICAL ABSTRACTS(US),EMBASE,STN: 苯, 环庚, 噻吩, 吡啶, 哌啶, 变态, 变态反应, 变应性, 过敏, 哮喘, 湿疹, 荨麻疹, 皮炎, 干眼病, 超敏, 结膜炎, 呼吸窘迫, 阻塞性肺病, benzene, Benzo, thiofuran, thiophene, pyridine, piperidine, allergic, allergy, transformation, allergy, hypersensitivity, Asthma, eczema, hives, urticaria, Dermatitis, ophthalmoxerosis, xerophthalmia, xerophthalmus, supersensitivity, conjunctivitis, respiratory, respiratory embarrassment, obstructive pneumonia, 结构式检索		
<b>C. 相关文件</b>		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	EP 0577325 A1(SAWAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 05.1 月 1994 (05.01.1994) 说明书第 4 页第 55 行, 第 9 页第 30-45 行, 第 28 页化合物 III-13, 权利要求 9-10	1-22, 27-33
Y	CN 1258219 A(布里奇药品有限公司) 28.6 月 2000(28.06.2000) 说明书第 9 页实施例 2, 第 12 页实施例 9, 第 15 页第 7 行-第 18 页第 19 行, 第 19 页实施例 15, 第 20 页第 6-11 行, 权利要求 1-10, 16, 18	24-26
X		1-2, 8-11, 17-18, 23, 27-28, 30-32
Y		24-26
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型:		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件		“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利		“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)		“&” 同族专利的文件
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件		
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		
国际检索实际完成的日期 21.9 月 2012(21.09.2012)	国际检索报告邮寄日期 <b>04.10 月 2012 (04.10.2012)</b>	
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451	受权官员  <b>修文</b>  电话号码: (86-10) <b>62411205</b>	

**第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)**

根据条约第17条(2)(a), 对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1.  权利要求: 27-33

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题, 即:

权利要求 27-31 涉及在有此需要的受试者中治疗变态反应疾病或障碍或与之相关的症状的方法, 其中包括使用治疗有效量的式 I 化合物, 权利要求 32-33 涉及在有此需要的受试者中治疗哮喘的方法, 其中包括使用治疗有效量的式 I 化合物, 这些均属于不要求检索的主题(PCT 细则 39.1(iv)), 但还是针对上述式 I 化合物在制备抗变态反应疾病或障碍或与之相关的症状的药物中的应用以及式 I 化合物在制备治疗哮喘的药物中的应用进行了检索。

2.  权利要求:

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索,

具体地说:

3.  权利要求:

因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则 6.4(a)第 2 句和第 3 句的要求撰写。

**第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)**

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

1.  由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2.  由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本单位未通知缴纳任何附加费。

3.  由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说, 是权利要求:

4.  申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明; 包含该发明的权利要求是:

关于异议的说明:  申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 适用时, 缴纳了异议费。

申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2012/077591**

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
EP 0577325 A1	05.01.1994	JP 6073011 A	15.03.1994
		US 5457099 A	10.10.1995
CN 1258219 A	28.06.2000	WO 9843640 A1	08.10.1998
		AU 6881298 A	22.10.1998
		NO 994823 A	07.10.1999
		EP 0977568 A1	09.02.2000
		BR 9807911 A	22.02.2000
		US 6207683 B1	27.03.2001
		AU 733325 B	10.05.2001
		MX 9908997 A1	01.07.2000
		KR 20010005791 A	15.01.2001
		JP 2001519789 A	23.10.2001
		NZ 337843 A	30.11.2001
		NO 311934 B1	18.02.2002
		RU 2193557 C2	27.11.2002
		IL 131999 A	20.06.2004
		MX 218414 B	07.01.2004
		CN 1128789 C	26.11.2003
EP 0977568 B1	08.03.2006		
DE 69833748 E	04.05.2006		
CA 2283663 C	25.07.2006		
DE 69833748 T2	23.11.2006		

主题的分类:

C07D417/10 (2006.01) i  
A61K31/445 (2006.01) i  
A61K31/4545 (2006.01) i  
A61P11/06 (2006.01) i  
A61P11/08 (2006.01) i  
A61P17/00 (2006.01) i  
A61P27/02 (2006.01) i  
A61P27/14 (2006.01) i  
A61P37/08 (2006.01) i