

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D515/04

A61K 31/437



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03825093.4

[43] 公开日 2005 年 11 月 9 日

[11] 公开号 CN 1694889A

[22] 申请日 2003.9.12 [21] 申请号 03825093.4

[30] 优先权

[32] 2002.9.12 [33] US [31] 60/410,761

[86] 国际申请 PCT/US2003/030962 2003.9.12

[87] 国际公布 WO2004/024897 英 2004.3.25

[85] 进入国家阶段日期 2005.5.12

[71] 申请人 阿文尼尔药品公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 伽各蒂施·C·索卡

理查德·J·托马斯

马克·L·理查德斯 安加纳·辛哈

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 程金山

权利要求书 40 页 说明书 120 页

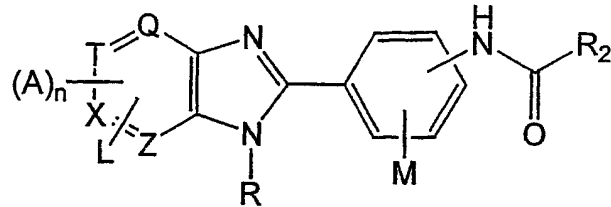
[54] 发明名称 用于调节 IgE 和抑制细胞增殖的苯基-氮杂-苯并咪唑化合物

[57] 摘要

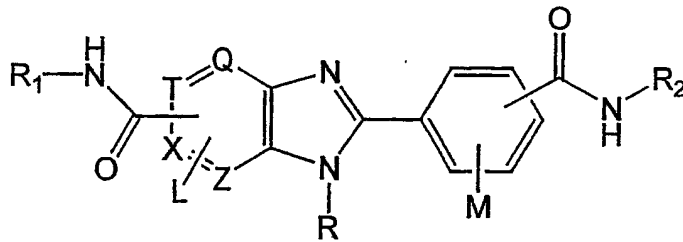
本发明涉及对过敏原的 IgE 反应的小分子抑制剂，它们用于治疗变态反应和/或哮喘或其中 IgE 为病原的任意疾病。本发明还涉及为细胞增殖抑制剂且由此用作抗癌药的苯基-氮杂-苯并咪唑分子。本发明进一步涉及抑制细胞因子和白细胞的小分子。

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

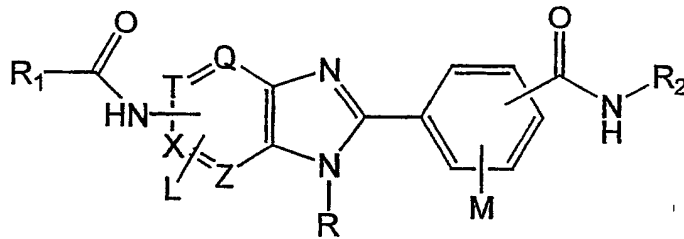
1. 用于治疗或预防哺乳动物与升高的 IgE 水平相关的变态反应或抑制其细胞增殖的药物组合物，包括任意一种或多种如下化合物中：



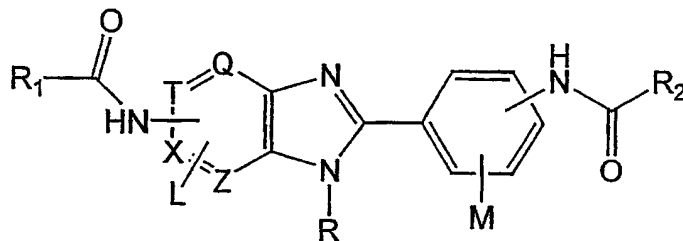
超类 A;



超类 B;



超类 C; 和



超类 D;

其中 Q、T、X 和 Z 独立地选自 N 或 C 且其中 Q、T、X 和 Z 之一为 N;

其中 A 选自 H、卤素和 CONHR₁ 组成的组;

其中 n 为 1-4 的数字;

30 其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟

基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、 CF_3 、 OCF_3 、 CONH_2 、 CONHR 和 NHCOR_1 组成的组；

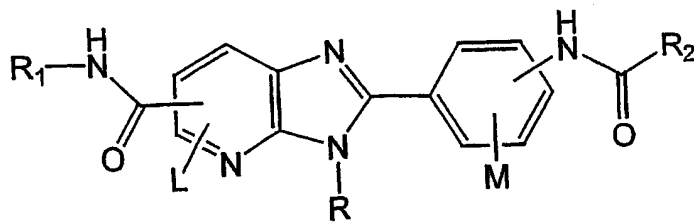
其中 R 选自 H、 C_1 - C_5 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C_1 - C_5 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

5 其中 R_1 和 R_2 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、 C_3 - C_9 环烷基、取代的 C_3 - C_9 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

10 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、 OH 、 OCH_3 、 COOH 、 COOR' 、 COR' 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $\text{NR}'\text{R}'$ 、 NHCOR' 和 $\text{CONR}'\text{R}'$ 组成的组；且

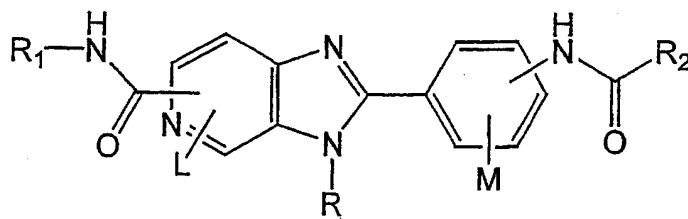
15 其中 R' 选自 H、烷基、取代的烷基、 C_3 - C_9 环烷基、取代的 C_3 - C_9 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

20 2. 权利要求 1 的药物组合物，其中超类 A-D 由下式表示：



25

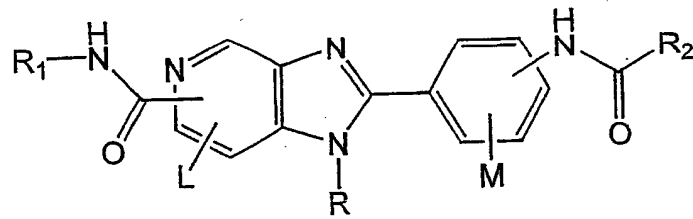
A1 类；



30

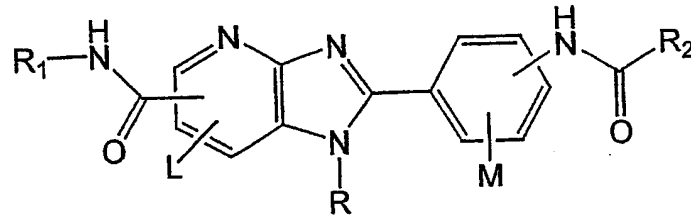
A2 类；

5



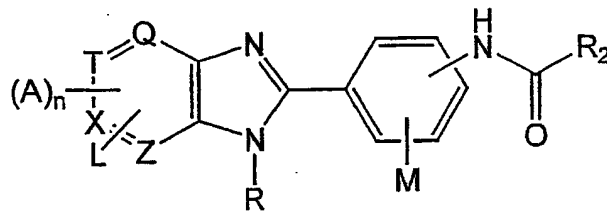
A3 类;

10



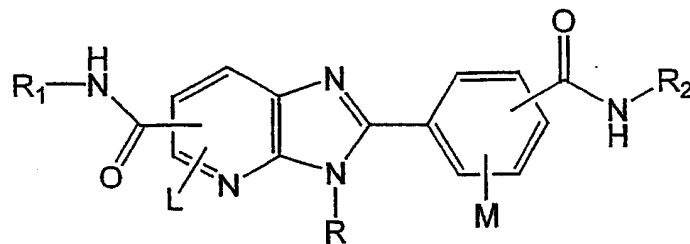
A4 类;

15



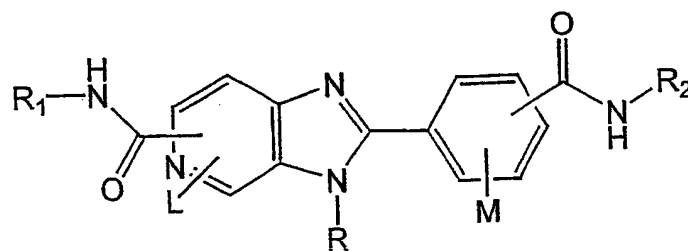
A5 类

20



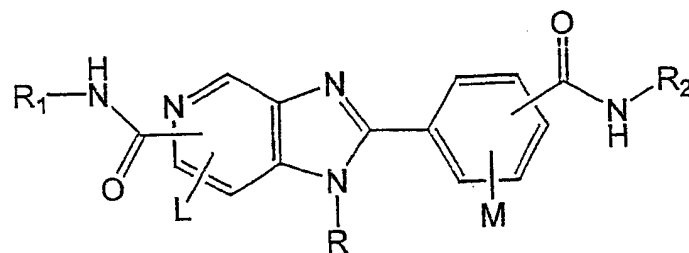
B1 类;

25



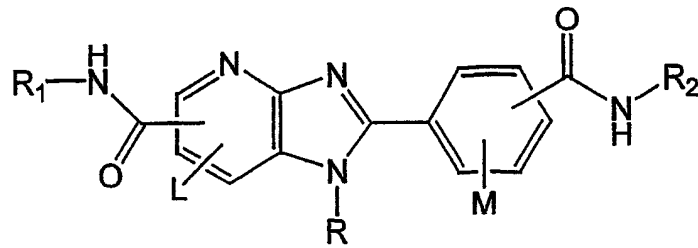
B2 类;

30



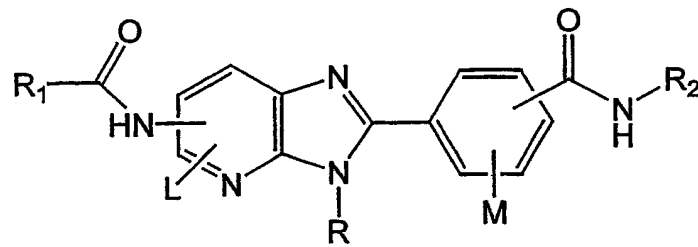
B3 类;

5



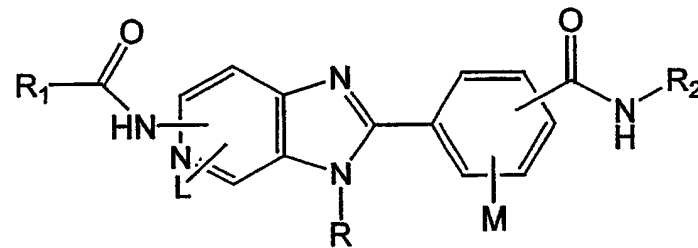
B4 类;

10



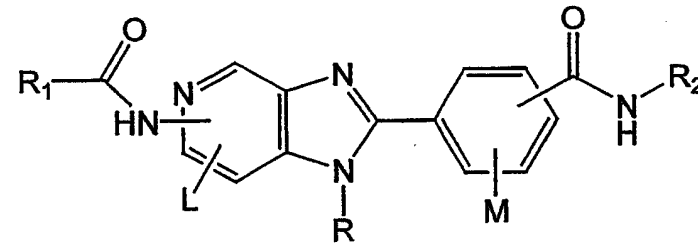
C1 类;

15



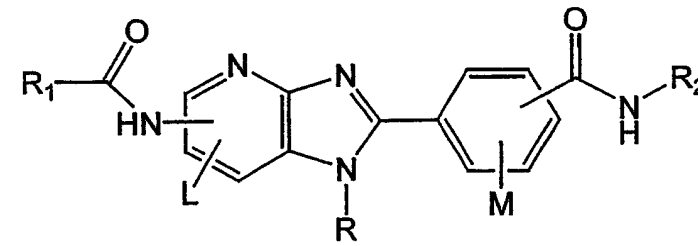
C2 类;

20



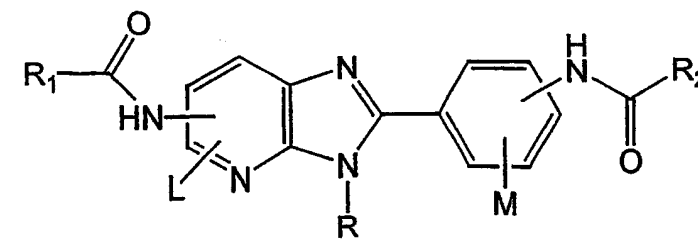
C3 类;

25

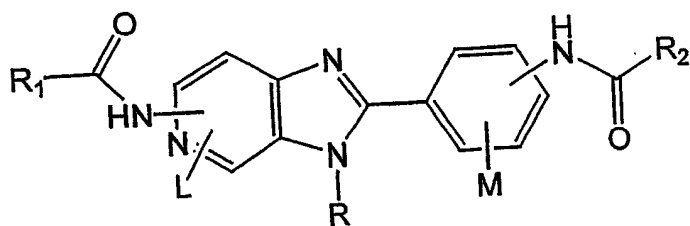


C4 类;

30

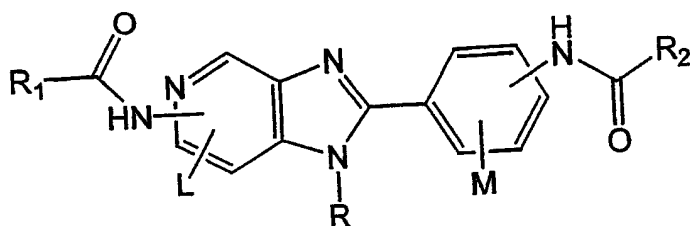


D1 类;



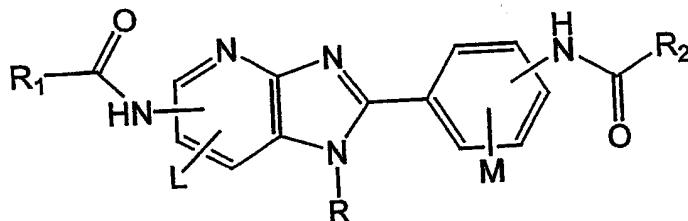
5

D2 类;



10

D3 类; 和



15

D4 类;

其中 Q、T、X 和 Z 独立地选自 N 或 C 且其中 Q、T、X 和 Z 之一为 N;

其中 A 选自 H 和卤素组成的组;

其中 n 为 1-4 的数字;

20 其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组;

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组, 其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组;

25 其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组, 其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组;

30 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂

芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR' COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

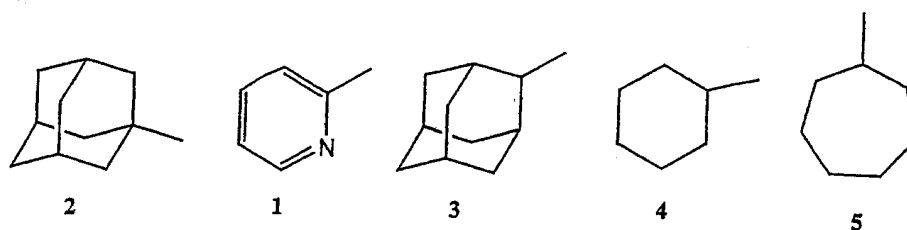
5 其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

10 3. 权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述的多环脂族基选自金刚烷基、二环庚基、樟脑基、二环[2,2,2]辛基和降冰片基组成的组。

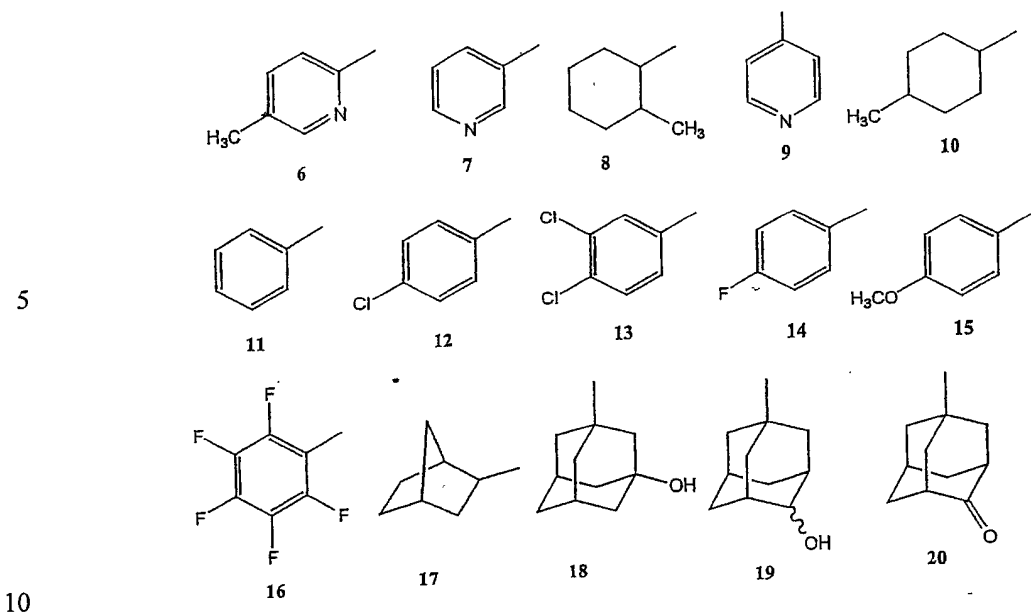
4. 权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基选自吡啶类、噁唑类、异噁唑类、噁唑类、嘧啶类、哌嗪类、咪唑类、15 噻吩类、异噁唑类、吡咯类、哒嗪类、1,2,3-三嗪类、1,2,4-三嗪类、1,3,5-三嗪类、吡唑类、咪唑类、吲哚类、喹啉类、异喹啉类、苯并噻吩类、苯并咪唑类、对噻嗪类、吡喃类、色烯类、吡咯烷类、咪唑烷类、吗啉类、硫代吗啉类和相应的杂环族化合物组成的组。

20 5. 权利要求 1 所述的药物组合物，进一步包括至少一种另外的组分，它具有减轻至少一种与所述变态反应、细胞增殖和/或抑制细胞因子或白细胞的活性相关的症状。

25 6. 权利要求 1 所述的药物组合物，其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自下列基团组成的组：

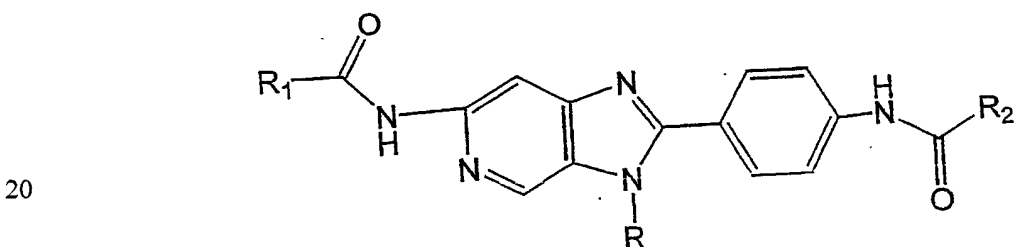


30



7. 权利要求 1 所述的药物组合物，包括选自化合物 S-1—S-25 组成的组的化合物。

15 8. 用于治疗或预防哺乳动物与升高的 IgE 水平相关的变态反应或抑制其细胞增殖的药物组合物，包括如下化合物中的任意一种或多种：



亚类 D2a;

25 其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

30 其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、
5 NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

10

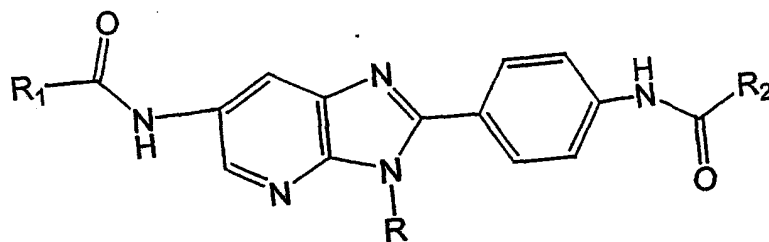
9. 权利要求 8 所述的药物组合物，包括选自化合物 S-4、S-5、S-6、S-7、S-8、S-11、S-13、S-15 和 S-16 组成的组的化合物。

10. 权利要求 9 所述的药物组合物，包括化合物 S-7。

15

11. 用于治疗或预防哺乳动物与升高的 IgE 水平相关的变态反应或抑制其细胞增殖的药物组合物，包括如下化合物中的任意一种或多种：

20



25

亚类 D1a;

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、
30 萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基

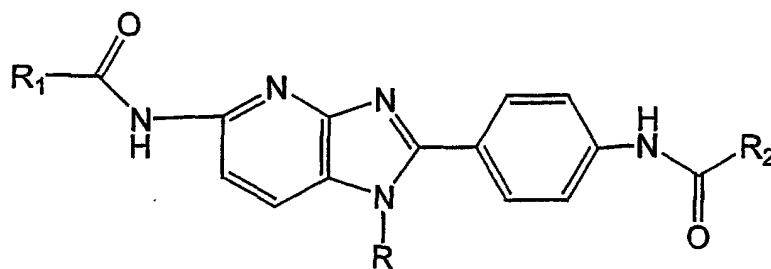
和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

12. 权利要求 11 所述的药物组合物，包括选自化合物 S-17、S-19、S-20 和 S-21 组成的组的化合物。

13. 用于治疗或预防哺乳动物与升高的 IgE 水平相关的变态反应或抑制其细胞增殖的药物组合物，包括如下化合物中的任意一种或多种：



亚类 D4a；

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基

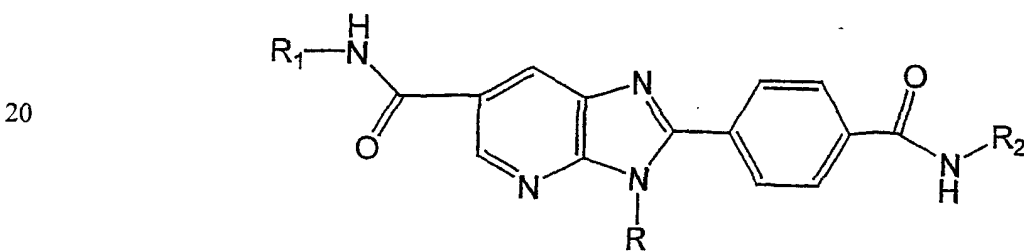
和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

14. 权利要求 13 所述的药物组合物，包括化合物 S-24。

15. 用于治疗或预防哺乳动物与升高的 IgE 水平相关的变态反应或抑制细胞增殖的药物组合物，包括如下化合物中的任意一种或多种：



亚类 B1a;

25 其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自

30

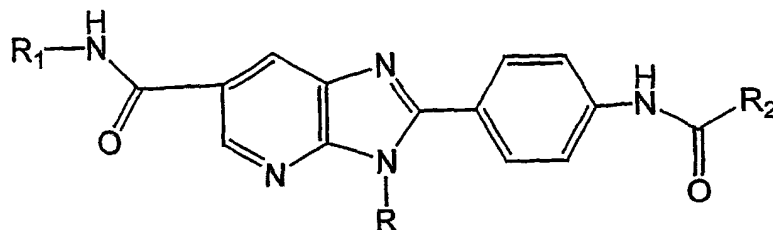
氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

16. 权利要求 15 所述的药物组合物，包括化合物 S-25。

17. 用于治疗或预防哺乳动物与升高的 IgE 水平相关的变态反应或抑制其细胞增殖的药物组合物，包括如下化合物中的任意一种或多种：



亚类 A1a；

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、
5 NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

10

18. 权利要求 1 的至少一种化合物在制备用于治疗患有或易感变态反应的哺乳动物和/或用于抑制哺乳动物的细胞因子或白细胞的药物中的应用。

15

19. 权利要求 18 所述的应用，进一步包括给予至少一种另外的组分，该组分具有减轻至少一种与所述的变态反应相关的症状的活性。

20

20. 权利要求 19 所述的应用，其中所述的至少一种另外的组分选自短效β₂-肾上腺素能激动剂、长效β₂-肾上腺素能激动剂、抗组胺药、磷酸二酯酶抑制剂、抗胆碱能药、皮质类固醇、炎性介体释放抑制剂和白三烯受体拮抗剂组成的组。

25

21. 权利要求 19 所述的应用，其中将所述的至少一种另外的组分与所述的至少一种化合物在药物上可接受的稀释剂中组合并对哺乳动物共同给药。

22. 权利要求 18-21 中任意一项所述的应用，其中所述的至少一种化合物的给药剂量约为 0.01 mg—约 100 mg/kg 体重/天。

30

23. 权利要求 22 所述的应用，其中在定期间隔以分次剂量给予所述的

剂量。

24. 权利要求 23 所述的应用，其中所述的定期间隔每天存在。

5 25. 权利要求 1 的至少一种化合物在制备用于治疗患有或易感哮喘的哺乳动物的药物中的应用。

26. 权利要求 25 所述的应用，进一步包括给予至少一种另外的组分，该组分具有减轻至少一种与所述的哮喘相关的症状的活性。

10

27. 权利要求 26 所述的应用，其中所述的另外的组分选自短效 β_2 -肾上腺素能激动剂、长效 β_2 -肾上腺素能激动剂、抗组胺药、磷酸二酯酶抑制剂、抗胆碱能药、皮质类固醇、炎性介质释放抑制剂和白三烯受体拮抗剂组成的组。

15

28. 用于抑制哺乳动物细胞增殖的应用，包括给予一定用量的至少一种权利要求 1 的化合物。

29. 权利要求 28 所述的应用，进一步包括给予至少一种另外的组分，
20 该组分具有减轻至少一种与所述的细胞增殖相关的症状的活性。

30. 权利要求 29 所述的应用，其中所述的至少一种另外的组分选自抗真菌药、抗病毒药、抗生素、抗炎药和抗癌药组成的组。

25 31. 权利要求 29 所述的应用，其中所述的至少一种另外的组分选自烷化剂、抗代谢药、DNA 切割剂、拓扑异构酶 I 毒物、拓扑异构酶 II 毒物、DNA 结合剂和纺锤体毒物组成的组。

32. 权利要求 29-31 中任意一项所述的应用，其中将所述的至少一种
30 另外的组分与权利要求 1 所述的至少一种化合物在药物上可接受的稀释剂

中组合并对哺乳动物共同给药。

33. 权利要求 28-32 中任意一项所述的应用, 其中权所述的利要求 1 至少一种化合物的给药剂量约为 0.01 mg—约 100 mg/kg 体重/天。

5

34. 权利要求 33 所述的应用, 其中在定期间隔以分次剂量给予所述的剂量。

35. 权利要求 34 所述的应用, 其中所述的定期间隔每天存在。

10

36. 权利要求 28 所述的应用, 进一步包括给予至少一种另外的疗法, 该疗法可有效改善至少一种与细胞过度增殖相关的症状。

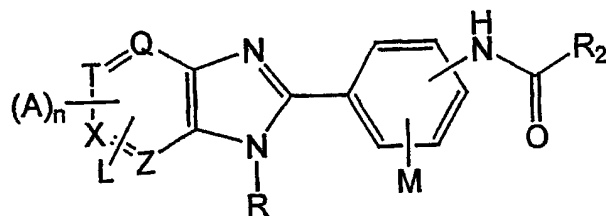
37. 权利要求 34 所述的应用, 其中所述的疗法为抗癌疗法。

15

38. 权利要求 36 所述的应用, 其中所述的疗法选自放射、免疫疗法、基因疗法和手术组成的组。

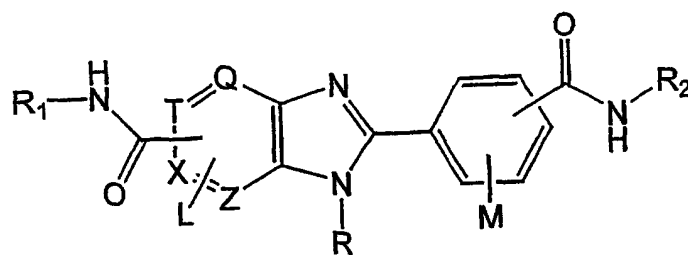
39. 用于治疗或预防哺乳动物变态反应和/或抑制其细胞因子或白细胞的方法, 包括给予有效量的如下化合物中的任意一种或多种的步骤:

20



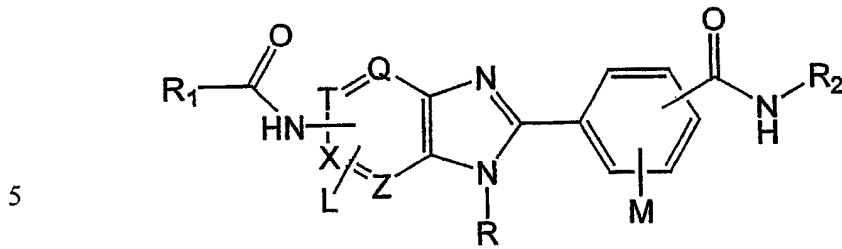
25

超类 A;

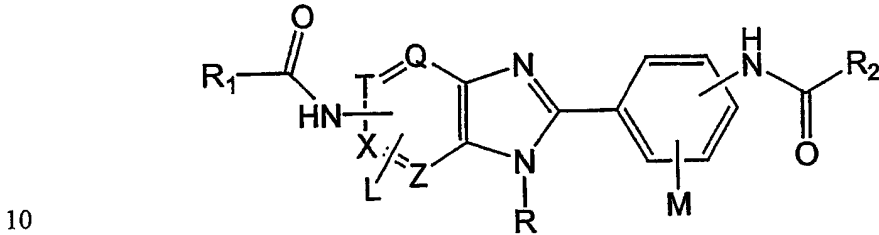


30

超类 B;



超类 C; 和



超类 D;

15

其中 Q、T、X 和 Z 独立地选自 N 或 C 且其中 Q、T、X 和 Z 之一为 N;

其中 A 选自 H、卤素和 CONHR₁ 组成的组;

其中 n 为 1-4 的数字;

20

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羧基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组;

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组, 其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组;

25

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组, 其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组;

30

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂

芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

5 其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

10 40. 权利要求 39 所述的方法，进一步包括给予至少一种另外的组分，该组分具有减轻至少一种与所述的变态反应相关的症状的活性。

15 41. 权利要求 40 所述的方法，其中所述的至少一种另外的组分选自短效β₂-肾上腺素能激动剂、长效β₂-肾上腺素能激动剂、抗组胺药、磷酸二酯酶抑制剂、抗胆碱能药、皮质类固醇、炎性介体释放抑制剂和白三烯受体拮抗剂组成的组。

42. 权利要求 41 所述的方法，其中将所述的至少一种另外的组分与所述的化合物在药物上可接受的稀释剂中组合并对哺乳动物共同给药。

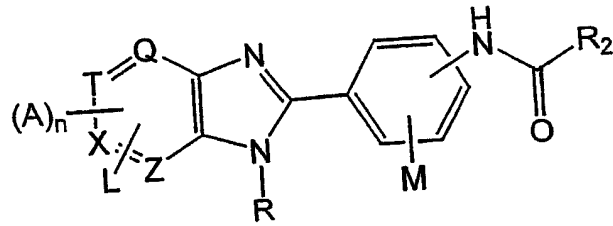
20

43. 权利要求 39 所述的方法，其中所述的化合物的给药剂量约为 0.01 mg—约 100 mg/kg 体重/天。

25 44. 权利要求 43 所述的方法，其中在定期间隔以分次剂量给予所述的剂量。

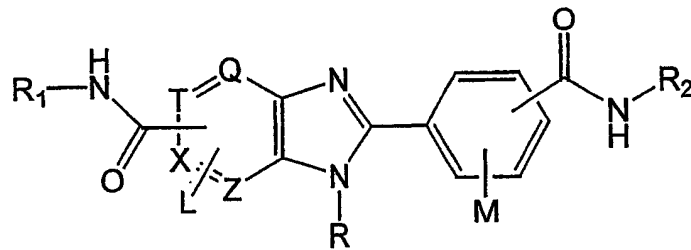
45. 权利要求 44 所述的应用，其中所述的定期间隔每天存在。

30 46. 用于治疗或预防哺乳动物哮喘的方法，包括给予 IgE-抑制用量的任意一种或多种如下化合物：



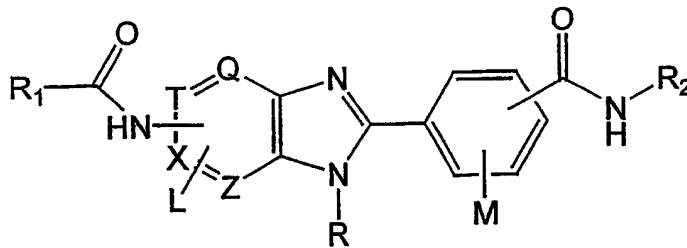
5

超类 A;



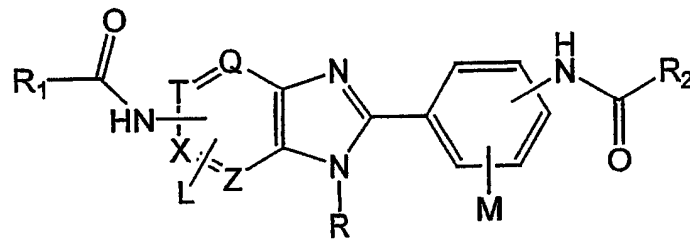
10

超类 B;



15

超类 C; 和



20

超类 D;

其中 Q、T、X 和 Z 独立地选自 N 或 C 且其中 Q、T、X 和 Z 之一为 N;

其中 A 选自 H、卤素和 CONHR₁ 组成的组;

25

其中 n 为 1-4 的数字;

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组;

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组, 其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组;

30

其中 R_1 和 R_2 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、 C_3 - C_9 环烷基、取代的 C_3 - C_9 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、 OCH_3 、COOH、 $COOR'$ 、 COR' 、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $NR'R''$ 、 $NHCOR'$ 和 $CONR'R''$ 组成的组；且

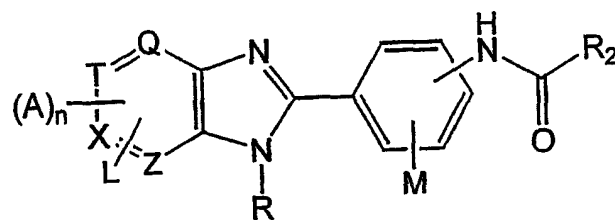
其中 R' 选自 H、烷基、取代的烷基、 C_3 - C_9 环烷基、取代的 C_3 - C_9 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

15

47. 权利要求 46 所述的方法，进一步包括给予至少一种另外的组分，该组分具有减轻至少一种与所述的哮喘相关的症状的活性。

48. 权利要求 47 所述的方法，其中所述的至少一种另外的组分选自短效 β_2 -肾上腺素能激动剂、长效 β_2 -肾上腺素能激动剂、抗组胺药、磷酸二酯酶抑制剂、抗胆碱能药、皮质类固醇、炎性介质释放抑制剂和白三烯受体拮抗剂组成的组。

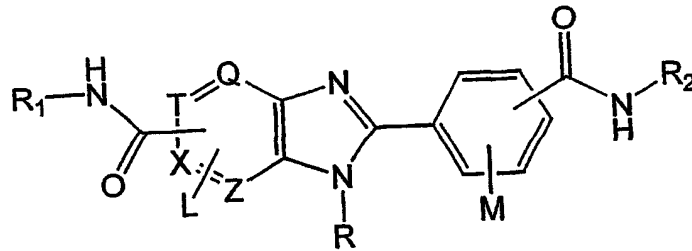
49. 用于抑制哺乳动物细胞增殖的方法，包括给予一定量的如下化合物中的任意一种或多种的步骤：



30

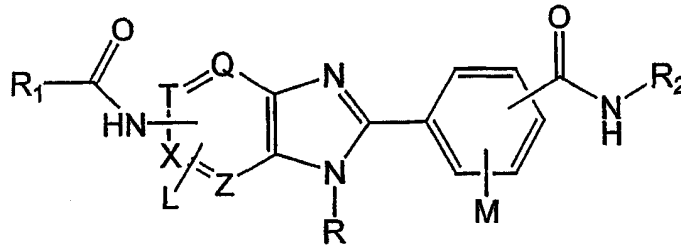
超类 A；

5



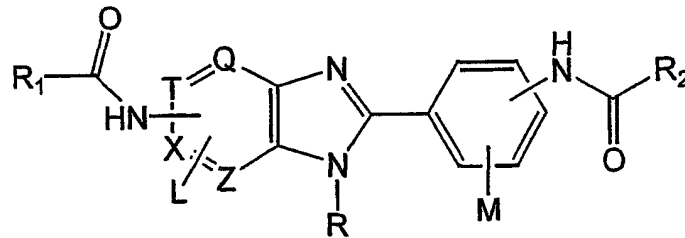
超类 B;

10



超类 C; 和

15



超类 D;

其中 Q、T、X 和 Z 独立地选自 N 或 C 且其中 Q、T、X 和 Z 之一为 N;

其中 A 选自 H、卤素和 CONHR₁ 组成的组;

其中 n 为 1-4 的数字;

20 其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组;

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组, 其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组;

25 其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组, 其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组;

30 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂

芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

5 其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

10 50. 权利要求 49 所述的方法，进一步包括给予至少一种另外的组分，该组分具有减轻至少一种与所述的细胞增殖相关的症状的活性。

51. 权利要求 50 所述的方法，其中所述的至少一种另外的组分选自抗真菌药、抗病毒药、抗生素、抗炎药和抗癌药组成的组。

15

52. 权利要求 50 所述的方法，其中将所述的至少一种另外的组分选自烷化剂、抗代谢药、DNA 切割剂、拓扑异构酶 I 毒物、拓扑异构酶 II 毒物、DNA 结合剂和纺锤体毒物组成的组。

20 53. 权利要求 50 所述的方法，其中将所述的至少一种另外的组分与所述的化合物在药物上可接受的稀释剂中组合并对哺乳动物共同给药。

54. 权利要求 49 所述的方法，其中所述的化合物的给药剂量约为 0.01 mg—约 100 mg/kg 体重/天。

25

55. 权利要求 54 所述的方法，其中在定期间隔以分次剂量给予所述的剂量。

56. 权利要求 49 所述的方法，其中所述的定期间隔每天存在。

30

57. 权利要求 49 所述的方法, 进一步包括给予至少一种另外的疗法, 该疗法可有效改善至少一种与细胞过度增殖相关的症状。

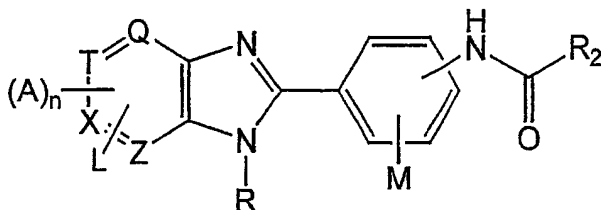
58. 权利要求 57 所述的方法, 其中所述的疗法为抗癌疗法。

5

59. 权利要求 57 所述的方法, 其中所述的疗法选自放射、免疫疗法、基因疗法和手术组成的组。

60. 制备具有如下通式的化合物或其盐的方法:

10



15

超类 A;

其中 Q、T、X 和 Z 独立地选自 N 或 C 且其中 Q、T、X 和 Z 之一为 N;

20 其中 A 选自 H、卤素和 CONHR₁ 组成的组;

其中 n 为 1-4 的数字;

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羧基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组;

25 其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组, 其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组;

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组, 其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述的杂原子独立地选自

30

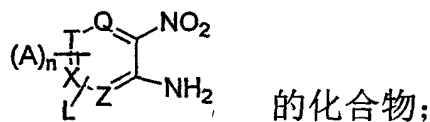
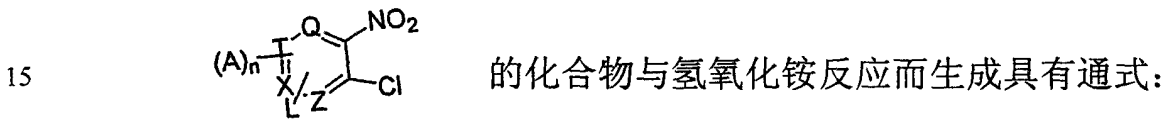
氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

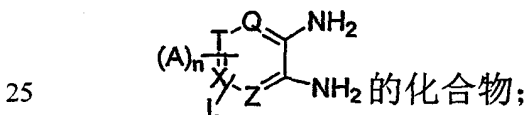
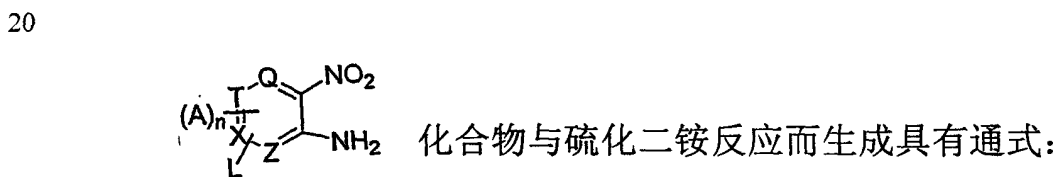
其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的方法包括下列步骤：

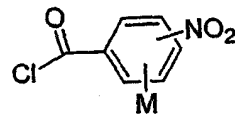
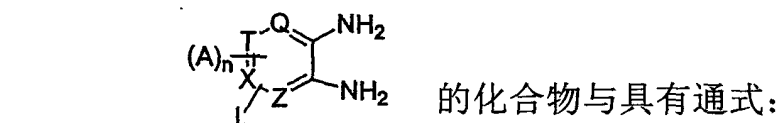
使具有通式：



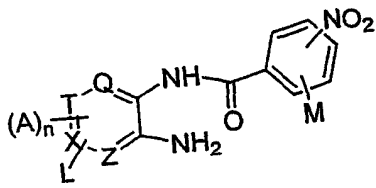
使具有通式：



使具有通式：

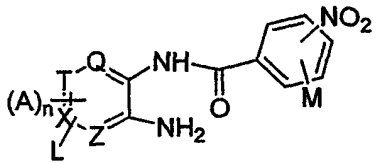


的化合物反应而生成具有通式：



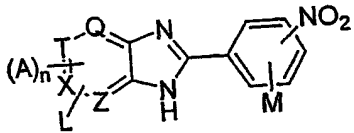
的化合物；

5 使用酸环化具有通式：



的化合物而生成具有通式：

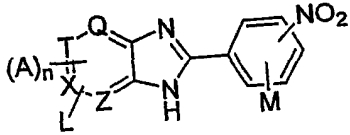
10



的化合物；

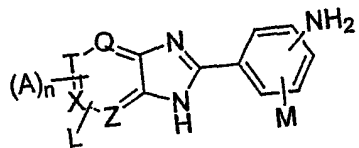
还原具有通式：

15



的化合物而生成具有通式：

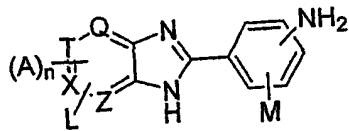
20



的化合物；和

使具有通式：

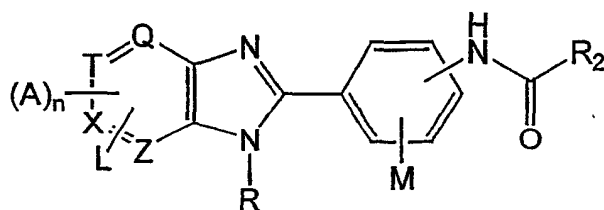
25



的化合物与酰基氯反应而生成超类 A 的化合物。

61. 制备具有如下通式的化合物或其盐的方法：

30



5

超类 A;

其中 Q、T、X 和 Z 独立地选自 N 或 C 且其中 Q、T、X 和 Z 之一为 N;

10 其中 A 选自 H、卤素和 CONHR₁ 组成的组;

其中 n 为 1-4 的数字;

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组;

15 其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组, 其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组;

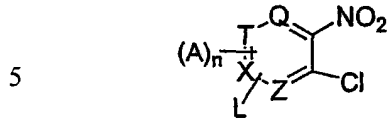
其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组, 其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组;

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组; 且

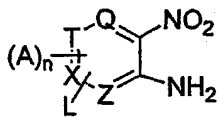
25 其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组, 其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 30 1-3 个杂原子, 其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组;

其中所述的方法包括下列步骤:

使具有通式:

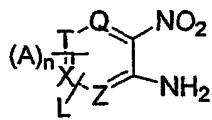


化合物与氢氧化铵反应而生成具有通式:



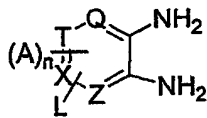
的化合物;

使具有通式:



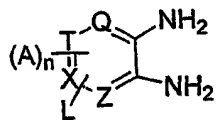
化合物与硫化二铵反应而生成具有通

式:

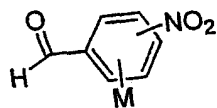


的化合物;

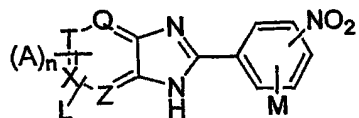
使具有通式:



化合物与具有通式:

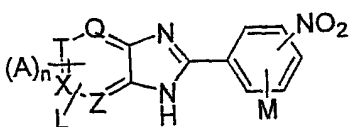


的化合物反应而生成具有通式:

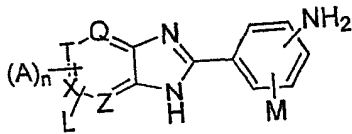


的化合物;

还原具有通式:

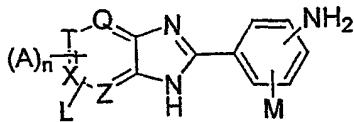


的化合物而生成具有通式：



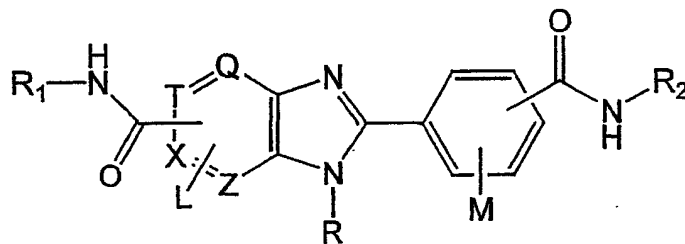
的化合物；和

5 使具有通式：



的化合物与酰基氯反应而生成超类 A 的化合物。

10 62. 制备具有如下通式的化合物或其盐的方法：



15

超类 B；

其中 Q、T、X 和 Z 独立地选自 N 或 C 且其中 Q、T、X 和 Z 之一为

20 N；

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自

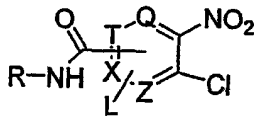
30 氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、
5 NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

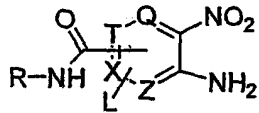
10 其中所述的方法包括下列步骤：

使具有通式：



化合物与氢氧化铵反应而生成具有通式：

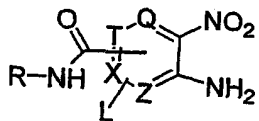
15



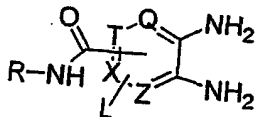
的化合物；

使具有通式：

20

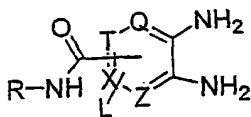


化合物与硫化二铵反应而生成具有通式：



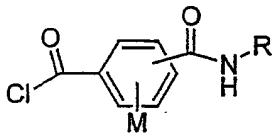
的化合物；

25 使具有通式：



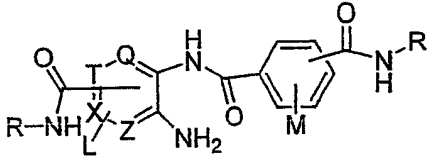
化合物与具有通式：

30



的化合物反应而生成具有通式：

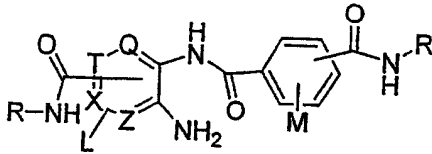
5



的化合物；

使具有通式：

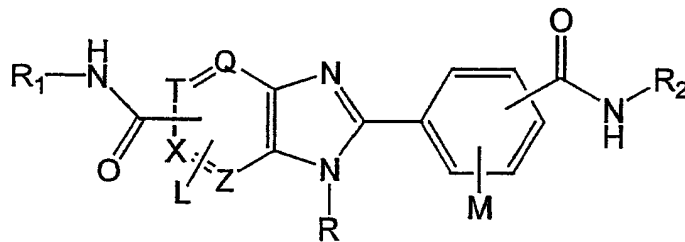
10



的化合物环化成超类 B 的化合物。

15

63. 制备具有如下通式的化合物或其盐的方法：



20

超类 B；

其中 Q、T、X 和 Z 独立地选自 N 或 C 且其中 Q、T、X 和 Z 之一为 N；

25

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

30

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代

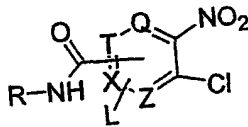
的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

5 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

10 其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

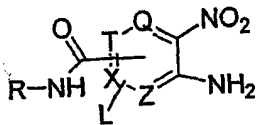
其中所述的方法包括下列步骤：

15 使具有通式：



化合物与氢氧化铵反应而生成具有通式：

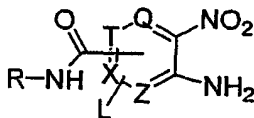
20



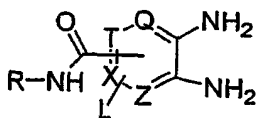
的化合物；

使具有通式：

25



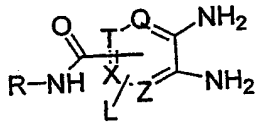
化合物与硫化二铵反应而生成具有通式：



的化合物；

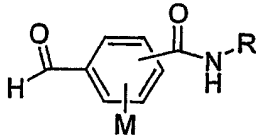
30

使具有通式：



化合物与具有通式：

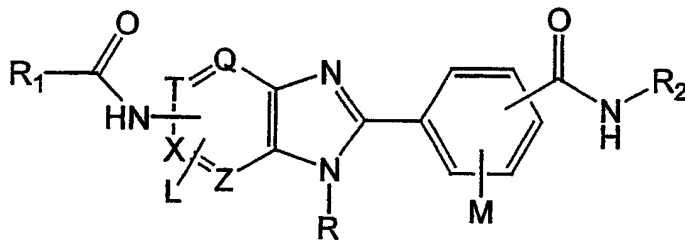
5



的化合物反应而生成超类 B 的化合物。

10

64. 制备具有如下通式的化合物或其盐的方法：



15

超类 C；

其中 Q、T、X 和 Z 独立地选自 N 或 C 且其中 Q、T、X 和 Z 之一为 N；

20

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

25

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

30

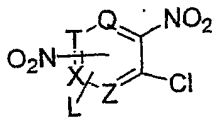
其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂

芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

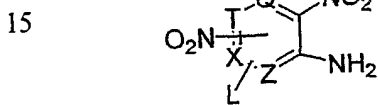
- 5 其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的方法包括下列步骤：

- 10 使具有通式：

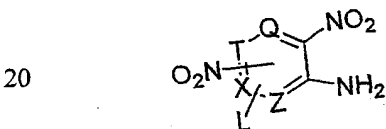


化合物与氢氧化铵反应而生成具有通式：

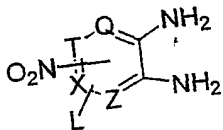


的化合物；

使具有通式：



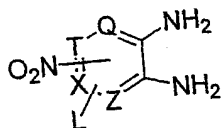
化合物与硫化二铵反应而生成具有通式：



的化合物；

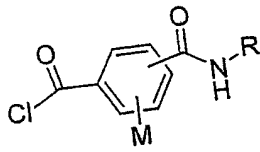
使具有通式：

25



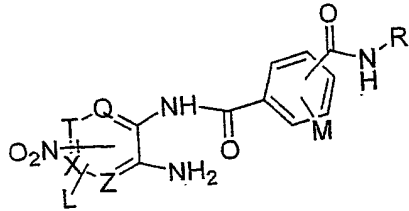
化合物与具有通式：

30



的化合物反应而生成具有通式：

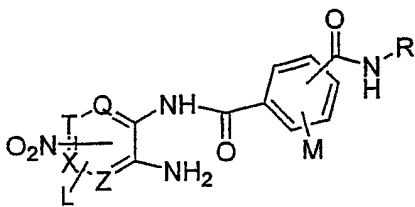
5



的化合物；

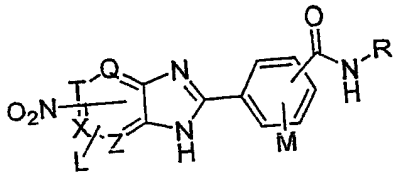
使用酸将具有通式：

10



的化合物环化成具有通式：

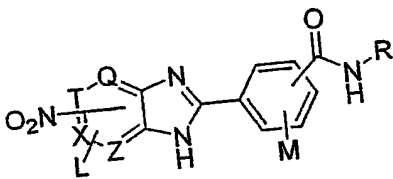
15



的化合物；

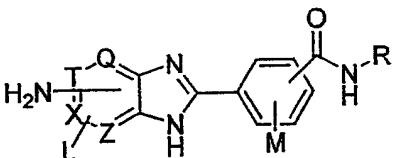
还原具有通式：

20



的化合物而生成具有通式：

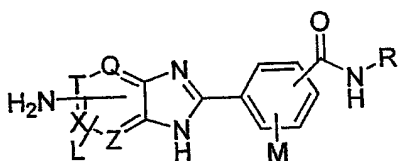
25



的化合物；和

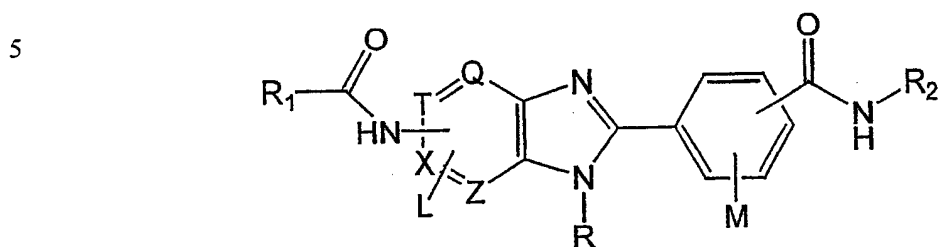
使具有通式：

30



的化合物与酰基氯反应而生成超类 C 的化合物。

65. 制备具有如下通式的化合物或其盐的方法：



10 超类 C；

其中 Q、T、X 和 Z 独立地选自 N 或 C 且其中 Q、T、X 和 Z 之一为 N；

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

15

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

20

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

25

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有

30

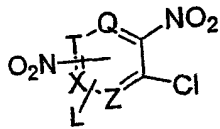
1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的方法包括下列步骤：

使具有通式：

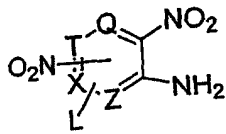
5

式：



化合物与氢氧化铵反应而生成具有通

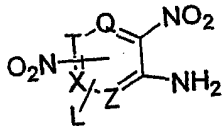
10



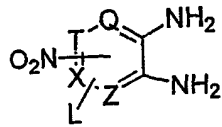
的化合物；

使具有通式：

15 式：



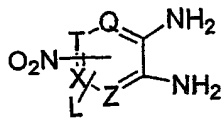
化合物与硫化二铵反应而生成具有通



的化合物；

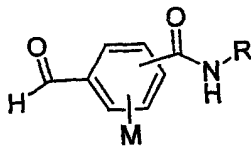
使具有通式：

20



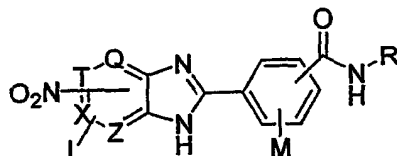
化合物与具有通式：

25



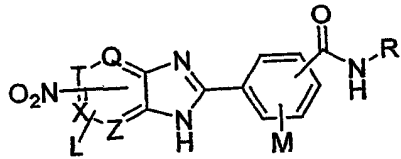
的化合物反应而生成具有通式：

30



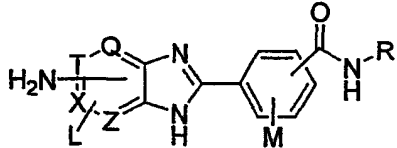
的化合物；

还原具有通式：



5

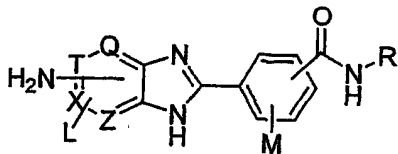
的化合物而生成具有通式：



的化合物；和

使具有通式：

10

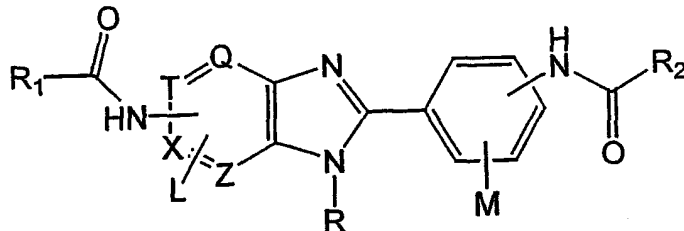


的化合物与酰基氯反应而生成超类 C

的化合物。

15

66. 制备具有如下通式的化合物或其盐的方法：



20

超类 D；

其中 Q、T、X 和 Z 独立地选自 N 或 C 且其中 Q、T、X 和 Z 之一为

25 N；

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的
30 的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

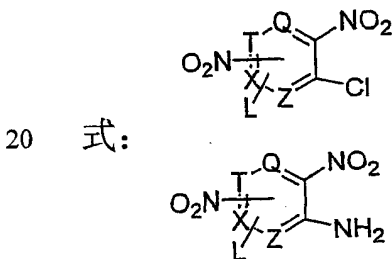
其中 R_1 和 R_2 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、 C_3 - C_9 环烷基、取代的 C_3 - C_9 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、 OCH_3 、COOH、 $COOR'$ 、 COR' 、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $NR'R'$ 、 $NHCOR'$ 和 $CONR'R'$ 组成的组；且

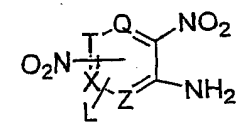
其中 R' 选自 H、烷基、取代的烷基、 C_3 - C_9 环烷基、取代的 C_3 - C_9 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的方法包括下列步骤：

使具有通式：



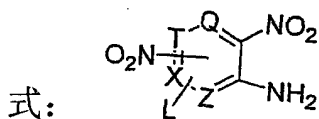
化合物与氢氧化铵反应而生成具有通



的化合物；

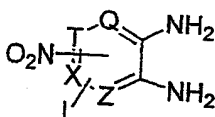
使具有通式：

25



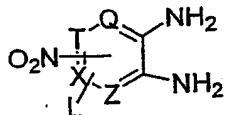
化合物与硫化二铵反应而生成具有通

30

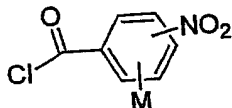


的化合物；
使具有通式：

5

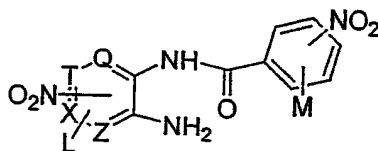


化合物与具有通式：



的化合物反应而生成具有通式：

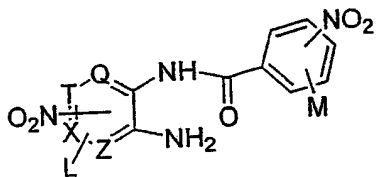
10



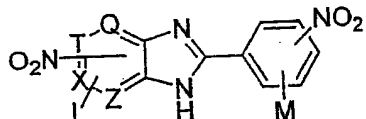
的化合物；

使用酸将具有通式：

15



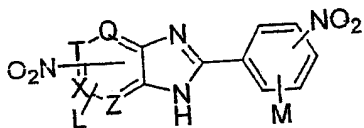
的化合物环化成具有通式：



的化合物；

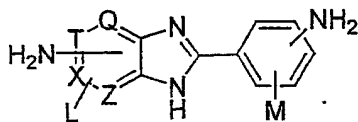
20

还原具有通式：



的化合物而生成具有通式：

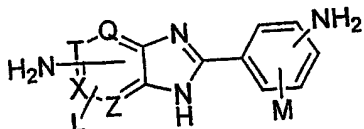
25



的化合物；和

使具有通式：

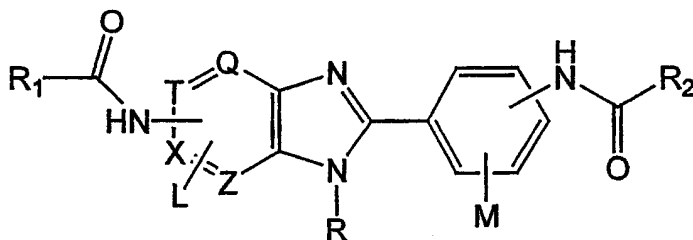
30



的化合物与酰基氯反应而生成超类 D 的化合物。

67. 制备具有如下通式的化合物或其盐的方法：

5



10

超类 D；

其中 Q、T、X 和 Z 独立地选自 N 或 C 且其中 Q、T、X 和 Z 之一为 N；

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

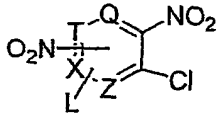
其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有

1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的方法包括下列步骤：

使具有通式：

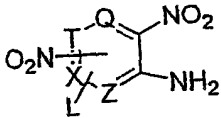
5



化合物与氢氧化铵反应而生成具有

通式：

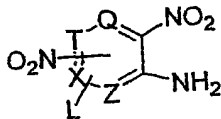
10



的化合物；

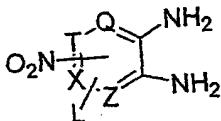
使具有通式：

15



化合物与硫化二铵反应而生

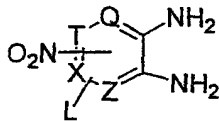
成具有通式：



的化合物；

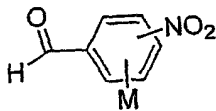
使具有通式：

20



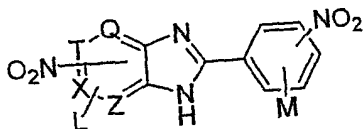
化合物与具有通式：

25



的化合物反应而生成具有通式：

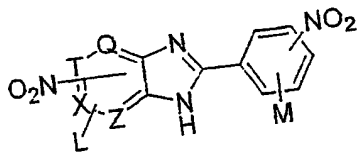
30



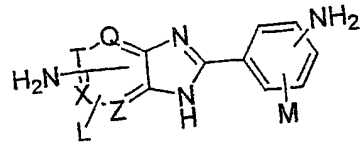
的化合物；

还原具有通式：

5



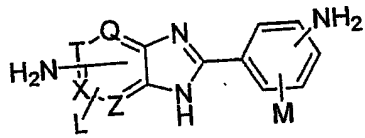
的化合物而生成具有通式：



的化合物；和

使具有通式：

10



的化合物与酰基氯反应而生成超类 D 的

化合物。

15

用于调节 IgE 和抑制细胞增殖的苯基-氮杂-苯并咪唑化合物

5

发明背景

发明领域

本发明涉及对过敏原的 IgE 反应的小分子抑制剂，它们用于治疗变态反应和/或哮喘或其中 IgE 为病原的任意疾病。本发明还涉及为增殖抑制剂且由此用作抗癌药的小分子。本发明进一步涉及抑制细胞因子和白细胞

10 的小分子。

相关领域的描述

变态反应和哮喘

据估计在美国有 1 千万人患有哮喘，大约占人口的 5%。据估计在美国有关哮喘的支出超过了 60 亿美元。约 25%患有哮喘的请求急救护理的患者需要住院治疗且对哮喘的最大的单纯直接医疗支出成为针对住院患者的医院服务(急救护理)，成本超过 16 亿美元。处方药物的成本在 1985 年至 1990 年间增加了 54%，接近 11 亿美元(Kelly, 《药物疗法》

15 (Pharmacotherapy) 12:13S-21S (1997))。

根据国家非卧床医疗护理调查机构(National Ambulatory Medical Care Survey)的调查，哮喘占全部非卧床护理访问的 1%且该疾病持续成为儿童失学的重要原因。尽管对该病的过程和较好药物的了解有了增加，但是哮喘的发病率和死亡率在该国和全世界中持续升高(《美国健康和人体护理部》(U.S. Department of Health and Human Services); 1991, 公开号

20 91-3042)。因此，哮喘构成了显著的公众健康问题。

可以将伴随哮喘发作发生的病理生理过程分成两个主要阶段，它们均以支气管狭窄为标志，导致喘鸣、胸闷和呼吸困难。首先，早期哮喘反应由过敏原、刺激物或运动引起。过敏原交联结合在肥大细胞上的受体的免疫球蛋白 E(IgE)分子，使它们释放大量预先形成的炎性介体，包括组胺。

25 其它触发剂包括运动后气道组织中的渗透性改变或吸入干冷空气。其次，

30

随后的晚期反应的特征在于活化的嗜酸性粒细胞和其它炎性细胞浸润入气道组织、上皮脱落（desquamonon）和气道内存在高粘性粘液。这种炎性反应导致的损害使气道"已接触过抗原"或致敏，使得需要少量触发剂就可引起随后的哮喘症状。

5 一些药物用于哮喘的治标疗法；然而，其功效明显是变化的。长期作为哮喘疗法的主要手段的短效 β_2 -肾上腺素能激动剂，特布他林和沙丁胺醇在早期过程中主要起支气管扩张药的作用。较新的长效 β_2 -肾上腺素能激动剂，沙美特罗和福莫特罗可以减少晚期支气管狭窄成分。然而，因为 β_2 -激动剂不具有显著的抗炎活性，所以它们对支气管高反应性没有作用。

10 大量其它药物靶向早期或晚期哮喘反应的特定方面。例如，抗组胺药、如氯雷他定抑制早期组胺介导的炎性反应。某些较新的抗组胺药、诸如氮草斯汀和酮替芬均具有抗炎和弱的支气管扩张作用，但它们目前尚未在哮喘治疗中具有任何确立的功效。磷酸二酯酶抑制剂、如茶碱/黄嘌呤可以减轻晚期的炎性反应，但尚没有这些化合物减轻支气管高反应性的证据。用于急性哮喘情况以抑制严重支气管狭窄的抗胆碱能药、如异丙托溴铵对早期或晚期炎症没有作用、对支气管高反应性没有作用且由此基本上在长期
15 疗法中没有作用。

皮质类固醇药物，如布地奈德是最有效的抗炎药。炎性介体释放抑制剂、如色甘酸和奈多罗米通过稳定肥大细胞起作用且由此抑制对过敏原的
20 晚期炎性反应。因此，色甘酸和奈多罗米以及皮质类固醇均通过将炎性损害对气道的致敏作用减至最低来减轻支气管高反应性。令人遗憾的是，这些抗炎药无法产生支气管扩张作用。

已经研发了几种抑制哮喘炎症的特定方面的新活性剂。例如，白三烯受体拮抗剂(ICI-204,219, 安可来)特别抑制白三烯介导的作用。白三烯涉及
25 气道炎症和支气管狭窄的产生。

因此，尽管目前可得到用于治疗哮喘的大量药物，但是这些化合物主要是治标的和/或存在明显的副作用。因此，非常需要靶向主要原因而非症状串联的新治疗手段。哮喘和变态反应对 IgE-介导的结果共有通常的依赖性。实际上，已知过量 IgE 产生一般是变态反应且特别是变应性哮喘的主要原因(Duplantier 和 Cheng, Ann. Rep. Med. Chem. 29: 73-81 (1994))。因此，
30

降低 IgE 水平的化合物可以有效治疗哮喘和变态反应的根本原因。

目前疗法中没有一种可消除过量循环的 IgE。通过近来使用嵌合抗-IgE 抗体 CGP-51901 和重组人源化单克隆抗体 rhuMAB-E25 的临床结果证实了降低血浆 IgE 可以减轻过敏反应这一推定。实际上，三个公司 Tanox Biosystems, Inc., Genentech Inc. 和 Novartis AG 合作研发了通过中和过量 IgE 治疗变态反应和哮喘的人源化抗-IgE 抗体 (Bio World® Today, 2 月 26 日, 1997 年, p. 2)。Tanox 已经成功地测试了抗-IgE 抗体 CGP-51901, 它在 155 位患者中进行的 II 期试验中减轻了过敏性鼻炎鼻部症状的严重程度和期限 (Scrip#2080, 11 月, 24, 1995, p. 26)。Genentech 近来公开了其人源化单克隆抗体 rhuMAB-E25 在 536 位患者 II/III 期试验中产生的阳性结果 (BioWorld® Today, 11 月, 10, 1998, p. 1)。通过注射给予的抗体 rhuMAB-E25 (根据需要, 每 2-4 周最高剂量 300 mg) 与安慰剂相比使患者需要其它“缓解”药物 (抗组胺药和减充血药) 的天数减少了 50%。近来, 在 Denver, Colorado 的“国家犹太人医疗和研究中心” (National Jewish Medical and Research Center) 的 Dr. Henry Milgrom 等公布了 rhuMAB-25 在中度至重度哮喘患者中的临床结果 (317 位患者, 12 周, 每 2 周进行一次静脉内注射) 推定该药物“即将成为突破” (《新英格兰药物杂志》 (New England Journal of Medicine), 12 月, 23, 1999)。Novartis Pharmaceuticals Corporation、Tanox Inc. 和 Genentech, Inc. 已经共同于 2000 年 6 月将该产品的生物学许可申请 (A Biologies License Application) (BLA) 提交给了 FDA。从抗-IgE 抗体试验的得出的阳性结果提示目的在于 IgE 下调的治疗策略可能是有效的。

癌症和过度增殖疾病

细胞增殖是对大部分生物过程的正常起作用至关重要的正常过程。细胞增殖在所有的活生物体中发生且包括两个主要过程：核分裂 (有丝分裂) 和胞质分裂 (胞质分裂)。因为生物体持续生长和替换细胞, 所以细胞增殖对健康细胞的生命力而言是必需的。正常细胞增殖的破坏可以导致各种疾病。例如, 细胞过度增殖可以导致银屑病、血栓形成、动脉粥样硬化、冠心病、心肌梗死、中风、平滑肌瘤、子宫纤维瘤或纤维瘤以及血管移植物

和植入器官的闭塞性疾病。异常细胞增殖最通常地与肿瘤形成和癌症相关。

癌症是主要的疾病且在美国和国际上均是死亡率的主要原因。实际上,在美国癌症是第二位致死原因。根据国家健康研究院(National Institute of Health)的分析,癌症的总年度消耗成本接近 1070 亿美元,包括 370 亿美元用于直接的医疗成本,110 亿美元用于因疾病导致的生产能力丧失的间接成本和 590 亿美元用于因早产死亡导致的生产能力丧失的间接成本。并不令人意外的是,正在进行相当程度的努力来研发新的治疗和预防措施以抗击这种毁灭性的疾病。

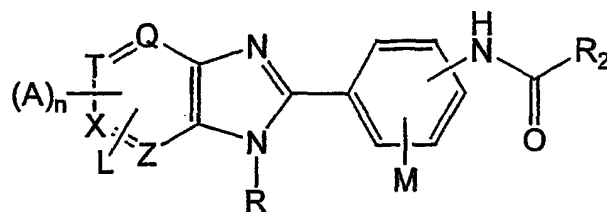
目前,主要使用手术、放疗和化疗的联合疗法治疗癌症。化疗包括使用化学活性剂破坏癌细胞的复制和代谢。目前用于治疗癌症的化疗剂可以分成 5 种主要的类型:天然产物及其衍生物;蒽环霉素类(anthacyclines);烷化剂;抗增殖药;和激素药。

发明概述

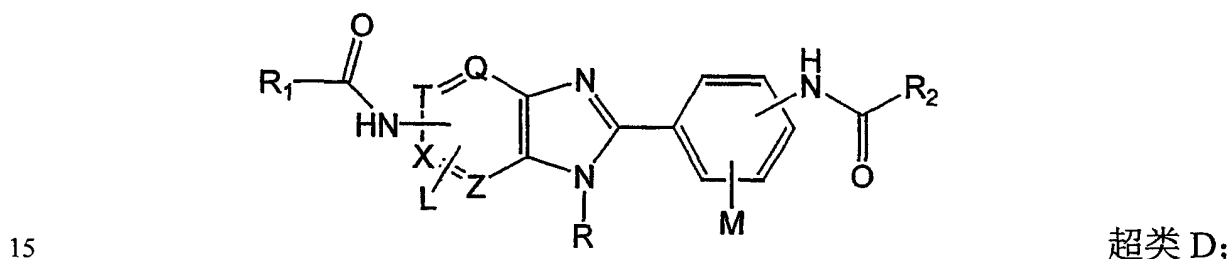
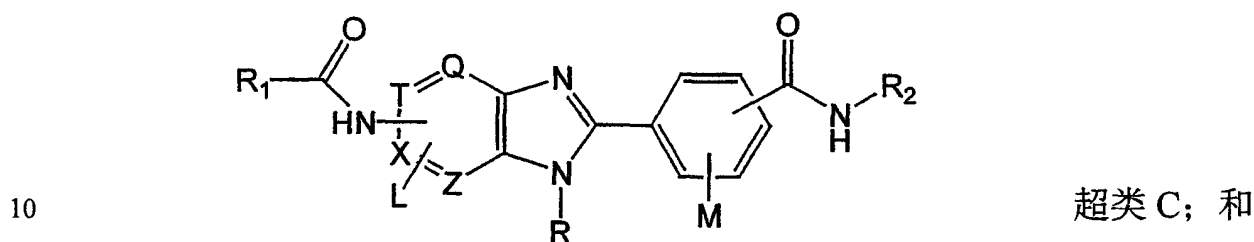
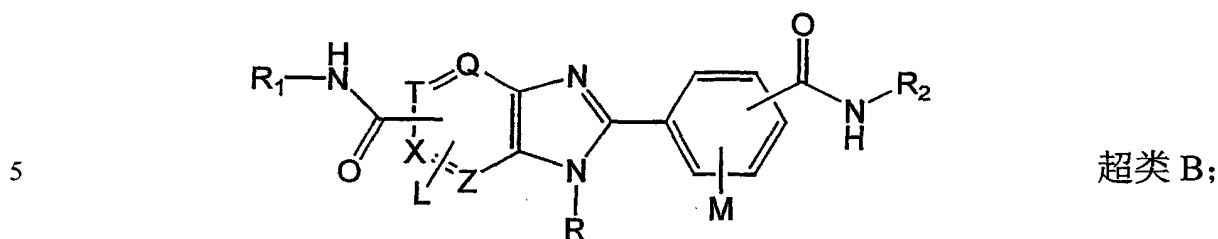
本发明几个实施方案的一个目的在于提供氮杂-苯并咪唑化合物及其调节 IgE 的方法。另一个目的在于提供氮杂-苯并咪唑组合物和抑制细胞增殖的方法。本发明几个实施方案的另一个目的在于抑制细胞因子和白细胞,包括、但不限于 IL-4、IL-5、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞。

发现副标题超类 A-D 和 A1-A5、B1-B4、C1-C4 和 D1-D4 类下鉴定的以下各系列的化合物在离体和体内模型中都是 IgE 的有效抑制剂。这些化合物还表现出抗增殖作用,且照此可以用作治疗过度增殖性疾病、包括癌症的活性剂。

下列超类定义了小分子 IgE 抑制剂家族,包括超类 A(A1-A5 类)、超类 B(B1-B4 类)、超类 C(C1-C4 类)和超类 D(D1-D4 类):



超类 A;



其中 Q、T、X 和 Z 独立地选自 N 或 C 且其中 Q、T、X 和 Z 之一为 N;

其中 A 选自 H、卤素和 CONHR₁ 组成的组;

其中 n 为 1-4 的数字;

20 其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组;

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组, 其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组;

25 其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组, 其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组;

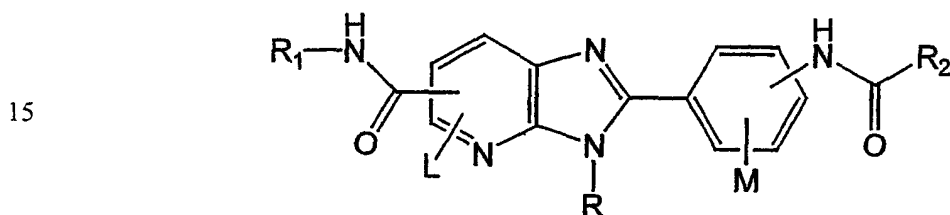
30 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂

芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

- 5 其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

10 优选的实施方案包括其中的 R₁ 和 R₂ 为脂族基的种类。优选的实施方案包括超类 A 和 D 的种类，如式 S-1-S-25 所示。

下类定义了几个实施方案的一家族小分子 (A1 类)：



A1 类

20 其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

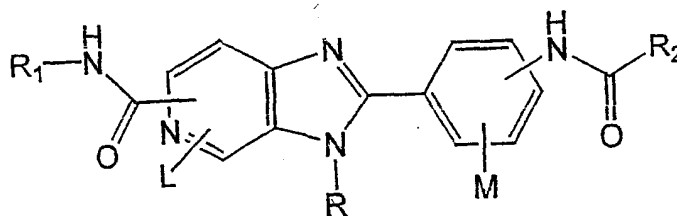
25 其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

30 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧

基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

下类定义了优选实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (A2 类)：



10

15

A2 类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

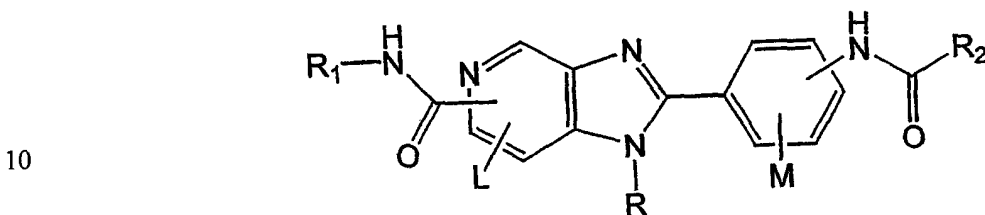
其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

30

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

5 下类定义了优选实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (A3 类):



A3 类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组;

15

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组;

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组;

20

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'、COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组; 且

25

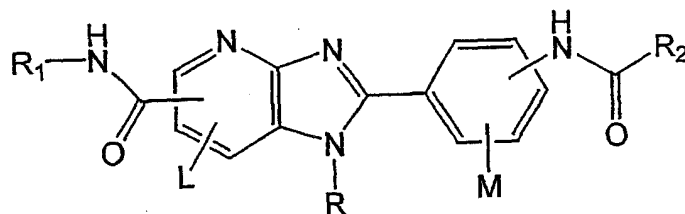
其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有

30

1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

下类定义了优选实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (A4 类):

5



A4 类

10 其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组;

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组;

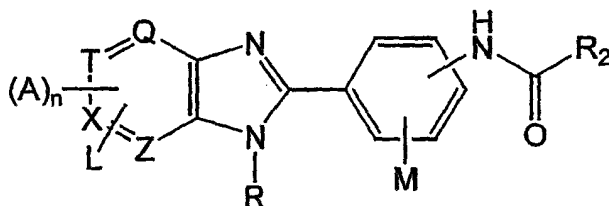
15 其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组;

20 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'、COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR' 和 CONR'R' 组成的组; 且

25 其中 R' 选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

下类定义了优选实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (A5 类):

30



5

A5 类

其中 Q、T、X 和 Z 独立地选自 N 或 C 且其中 Q、T、X 和 Z 之一为 N;

其中 A 选自 H 和卤素组成的组;

10 其中 n 为 1-4 的数字;

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组;

15 其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组, 其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组;

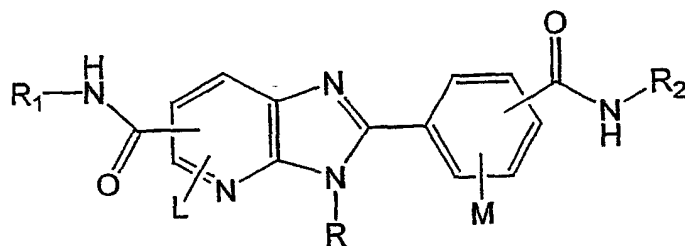
其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组, 其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组;

20 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组; 且

其中 R' 选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组, 其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

30 下类定义了优选实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (B1 类):

5



B1 类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

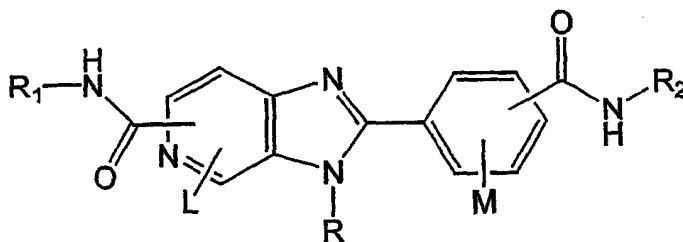
其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'、COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR' 和 CONR'R' 组成的组；且

其中 R' 选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

下类定义了优选实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (B2 类)：

30

5



B2 类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

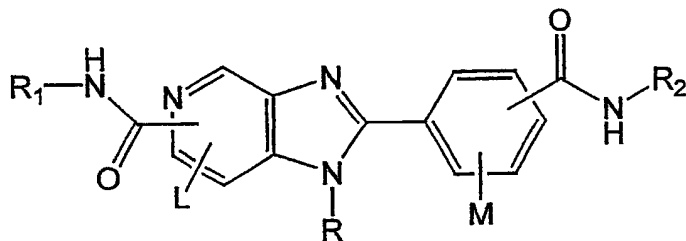
其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

下类定义了优选实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (B3 类)：

30



5

B3 类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

10 其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

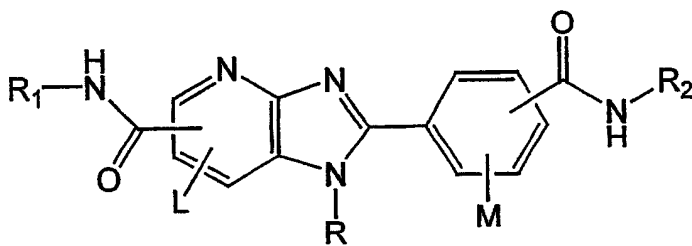
其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基
15 和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、
20 NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有
25 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

下类定义了优选实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (B4 类)：

30



5

B4类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

10 其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

15 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR' COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

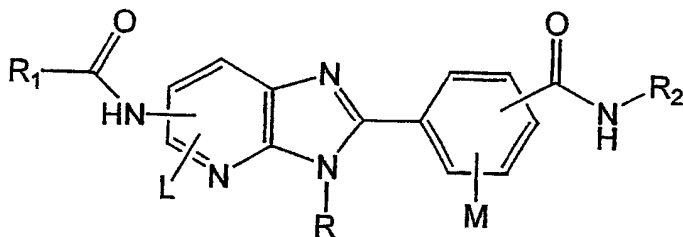
20 其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有

25 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

下类定义了优选实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (C1 类)：

30

5



C1 类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

10 其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

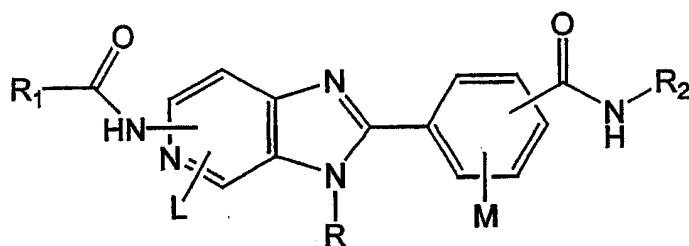
其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'、COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR' 和 CONR'R' 组成的组；且

其中 R' 选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

25 下类定义了优选实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (C2 类)：

30



5

C2类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

10 其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

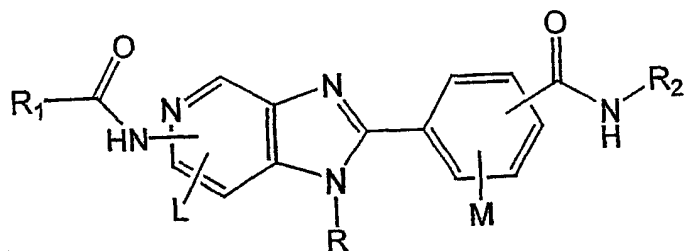
其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

15 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'、COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR' 和 CONR'R' 组成的组；且

20 其中 R' 选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

25 下类定义了优选实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (C3 类)：

30



5

C3 类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

10 其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组；其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

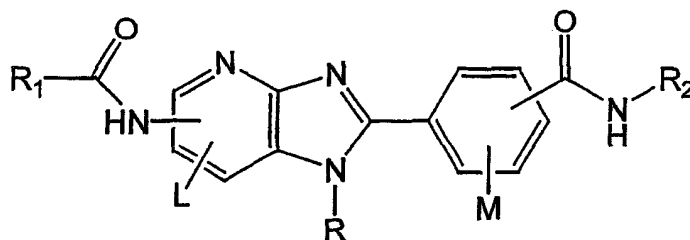
其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

20 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'、COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR' 和 CONR'R' 组成的组；且

25 其中 R' 选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

下类定义了优选实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (C4 类)：

30



5

C4类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

10 其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

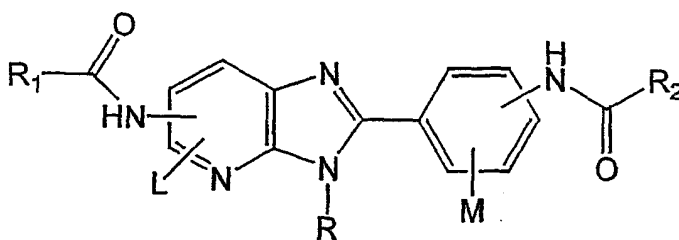
其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

25 其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

下类定义了优选实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (D1 类)：

30



5

D1 类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羧基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

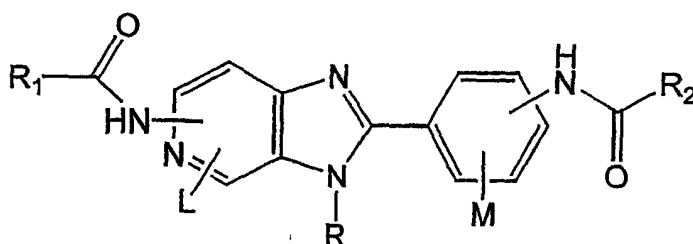
其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

25 下类定义了优选实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (D2 类)：



30

D2 类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

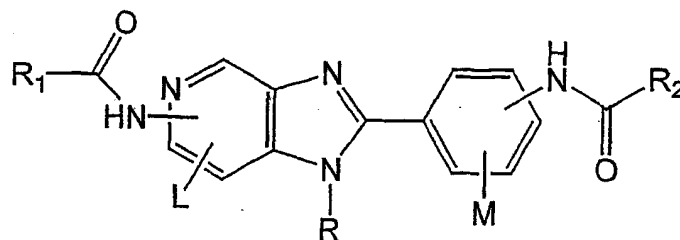
其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

下类定义了优选实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (D3 类)：



D3 类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

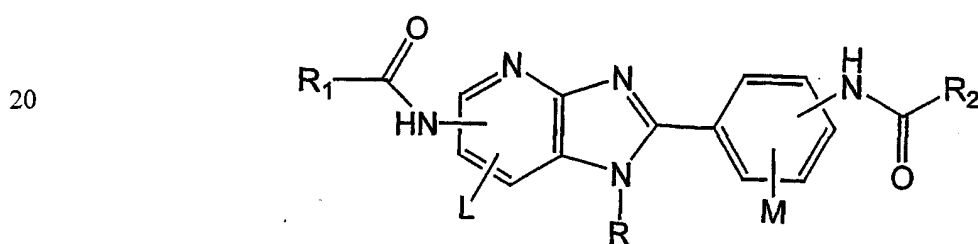
其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、
5 萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR' COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、
10 NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和
15 取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

下类定义了优选实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (D4 类)：



D4 类

25 其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

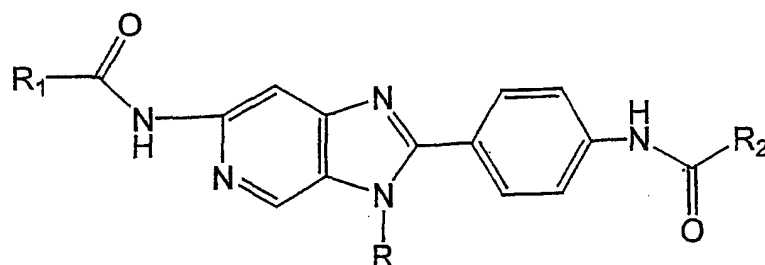
30 其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代

的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

- 5 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR' COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

- 10 其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

- 15 优选实施方案的一亚类包括如亚类 D2a 中所示的下列化合物的任意一种或多种：



20

亚类 D2a;

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

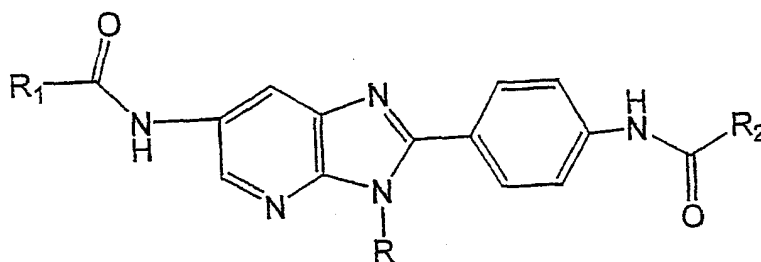
- 25 其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

- 30 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂

芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组; 且

- 5 其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组, 其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

10 优选实施方案的另一亚类包括如亚类 D1a 中所示的下列化合物中任意一种或多种:



15

亚类 D1a;

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组, 其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组;

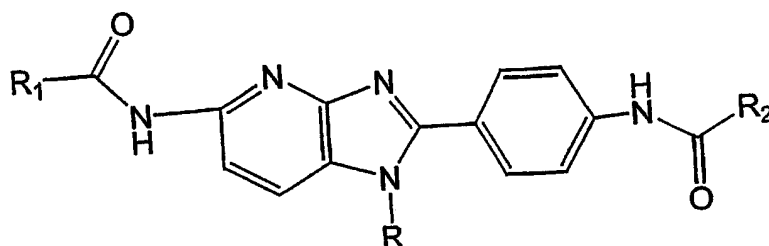
- 20 其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组, 其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组;

- 25 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组; 且

- 30 其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷

基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有1-3个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

5 优选实施方案的另一亚类包括如下列亚类 D4a 中所示化合物中任意一种或多种：



10

亚类 D4a;

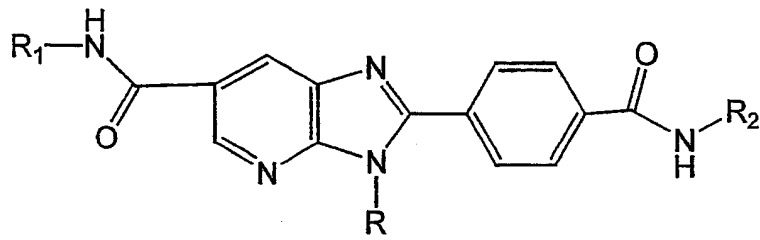
其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

15 其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

20 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR' COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

25 其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

30 优选实施方案的另一亚类包括如下列亚类 B1a 中所示化合物中任意一种或多种：



5

亚类 B1a;

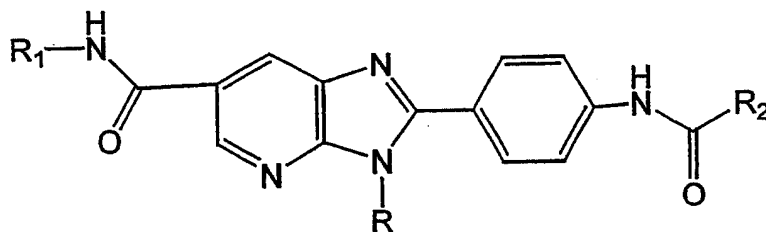
其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

10 其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

15 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'、COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

20 其中 R' 选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

25 优选实施方案的另一亚类包括如下列亚类 A1a 中所示化合物中任意一种或多种：



30

亚类 A1a;

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、
5 萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和
15 取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

就本文公开的各化学结构而言，为清楚起见，杂原子上的氢原子已经被省略。如果显示杂原子上的开放式化合价，那么可以推定这些化合价被
20 氢原子填充。

还公开了治疗哺乳动物与过量 IgE 和/或异常细胞增殖（即癌症）相关的疾病情况的方法。在一个方面中，该方法包括对哺乳动物给予抑制 IgE 用量或抗细胞增殖用量的药物制剂的步骤，该药物制剂包括来自上述公开的小分子家族的至少一种氮杂-苯并咪唑化合物。

按照所述治疗方法的变化形式，可以将抑制 IgE 的小分子化合物与至少另一种活性剂一起联合给药，所述的另一种活性剂可以减轻与变态反应相关的症状。在一个实施方案中，可以将小分子抑制剂与至少另一种活性组分混合成药物组合物。另一方面，可以将小分子抑制剂与至少另一种活性组分同时或按照不同的治疗方案共同给药。

所述的至少另一种活性组分可以为：选自特布他林(terbutaline)和沙丁

胺醇(albuterol)组成的组的短效 β_2 -肾上腺素能激动剂；选自沙美特罗(salmeterol)和福莫特罗(formoterol)组成的组的长效 β_2 -肾上腺素能激动剂；选自氯雷他定(loratadine)、氮^草斯汀(azelastine)和酮替芬(ketotifen)组成的组的抗组胺药；磷酸二酯酶抑制剂；抗胆碱能药；皮质类固醇；炎性介体
5 释放抑制剂；或白三烯受体拮抗剂。

在另一个实施方案中，可以将氮杂-苯并咪唑化合物与至少另一种活性剂一起联合给药。这些活性剂包括抗真菌药、抗病毒药、抗生素、抗炎药和抗癌药。抗癌药包括、但不限于：烷化剂(洛莫司汀(lomustine)、卡莫司汀(carmustine)、链佐星(streptozocin)、氮芥(mechlorethamine)、美法仑
10 (melphalan)、尿嘧啶氮芥(uracil nitrogen mustard)、苯丁酸氮芥 环磷酰胺、异环磷酰胺(iphosphamide)、顺铂、卡铂 丝裂霉素 塞替派 达卡巴嗪 丙卡巴肼、六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、白消安、派泊溴烷，和米托坦)；抗代谢药(甲氨蝶呤、三甲曲沙 喷司他丁(trimetrexate pentostatin)、阿糖胞苷、ara-CMP、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、羟基脲、氟尿嘧啶、氟尿
15 苷、氯脱氧腺苷、吉西他滨(gemcitabine)、硫鸟嘌呤和 6-巯嘌呤)、DNA 切割剂(博来霉素)；拓扑异构酶 I 毒物(托泊替康 伊立替康(topotecan irinotecan)和喜树碱(camptothecin))；拓扑异构酶 II 毒物(柔红霉素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、伊达比星(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、替尼泊苷(teniposide)和依托泊苷(etoposide))、DNA 结合剂
20 (放线菌素 D 和普卡霉素(mithramycin))；和纺锤体毒物(长春碱、长春新碱、诺维本(navelbine)、紫杉醇和多西他赛(docetaxel))。

在另一个实施方案中，可以将优选实施方案的氮杂-苯并咪唑化合物与一种或多种其它疗法联合给予。这些疗法包括、但不限于放射、免疫疗法、基因疗法和手术。可以将这些联合疗法同时或依次给予。例如，可以
25 将放射与氮杂-苯并咪唑化合物的给药一起给予或可以在给予氮杂-苯并咪唑化合物之前或之后的任意时间时给予放射。

优选将约 0.01 mg—约 100 mg/kg 体重/天剂量的小分子 IgE 抑制化合物每天以分次剂量给药。

还公开了治疗哺乳动物与过量 IgE 或异常细胞增殖相关的疾病情况的方法，该方法包括对哺乳动物给予治疗量的药物制剂的步骤，该药物制剂
30

包括至少一种选自超类 A-D 的化合物。

本文提供的用于治疗由不需要的、不受控制的或异常的细胞增殖介导的疾病和过程、诸如癌症的方法，包括对哺乳动物给予本文公开的氮杂-苯并咪唑化合物的组合物以抑制细胞增殖。该方法特别用于预防或治疗肿瘤形成和发展。在优选的实施方案中，公开的化合物和方法尤其用于治疗雌激素受体阳性和雌激素受体阴性型乳腺癌。

参照下面的详细描述可以更完整地理解本发明范围内的其它变化形式。

10 优选实施方案的详细描述

优选实施方案涉及用于治疗变态反应和/或哮喘或 IgE 为病原的任意疾病的小分子 IgE 抑制剂。这些抑制剂可以影响 IgE 的合成、活性、释放、代谢、降解、清除和/或药动学特性。本文公开的特定化合物通过其在离外 (*ex vivo*) 和体内试验中抑制 IgE 水平的能力而得到确定。优选实施方案中公开的化合物还用于治疗与异常细胞增殖相关的疾病，包括、但不限于：肿瘤发生和其它增殖性疾病，诸如癌症；炎性疾病；和循环疾病。本领域技术人员可以参照下述离体和体内试验监测临床治疗方案的发展并使其最优化。此外，本发明的几个实施方案涉及氮杂-苯并咪唑化合物，它们抑制细胞因子和白细胞，包括、但不限于 IL-4、IL-5、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞。

离体试验

该系统开始于体内抗原引发 (*priming*) 并测定体外二次抗体应答。记录基础方案并对于一定范围的参数最优化，包括：引发的抗原剂量和引发后时间范围，体外培养的细胞的数量，体外引起二次 IgE(和其它 Ig's) 应答的抗原浓度，使体外产生最佳 IgE 反应的胎牛血清(FBS)批量 (*batch*)；引发的 CD4+T 细胞和半抗原特异性 B 细胞的重要性；和 ELISA 试验对 IgE 的特异性(Marcelletti 和 Katz, 《细胞免疫学》(*Cellular Immunology*) 135: 471-489 (1991); 引入本文作为参考)。

30 使用于该计划的实际方案适应于更高的流通量分析。通过腹膜内给予

10 μ g 吸附在 4 mg 明矾上的 DNP-KLH 给 BALB/cByj 小鼠进行免疫接种并在 15 天后处死动物。切除脾并在组织研磨机中匀化、洗涤两次并维持在补充了 10% FBS、100U/ml 青霉素、100ug/ml 链霉素和 0.0005% 2-巯基乙醇的 DMEM 中。在有或没有 DNP-KLH (10 ng/ml) 存在的情况下建立脾细
5 胞培养物(2-3 百万个细胞/ml, 0.2 ml/孔, 一式四份, 96-孔平板)。向含有抗原的脾细胞培养物中加入测试化合物(2ug/ml 和 50ng/ml)并在 37 $^{\circ}$ C 下和 10%CO₂ 空气环境中保温 8 天。

8 天后收集培养物上清液并通过 Marcelletti 和 Katz(上文)所述的特异性同型-选择性 ELISA 试验的改进方法测定 Ig's。改进该试验以有利于高通
10 量。通过用 DNP-KLH 或 DNP-OVA 包被过夜制备 ELISA 平板。在用牛血清清蛋白(BSA)封闭后, 稀释各培养物上清液的等分试样(按 1: 4 在含 BSA、叠氮化钠和 Tween 20 的磷酸盐缓冲盐水(PBS)稀释)、加入到 ELISA 平板中并在 4 $^{\circ}$ C 下的加湿箱内保温过夜。在依次与生物素化-山羊抗小鼠 IgE(b-GAME)、AP-链霉抗生物素和底物一起保温后对 IgE 水平进行定量。

15 类似地测定抗原特异性 IgG1, 但将培养物上清液稀释 200-倍并用生物素化-山羊抗小鼠 IgG1(b-GAMG1)取代 b-GAME。在按照 1: 20 稀释培养物上清液并与生物素化-山羊抗小鼠 IgG2a(b-GAMG2a)一起保温后测定包被了 DNP-KLH 的 ELISA 平板中的 IgG2a。通过与标准曲线比较定量测定各同型。所有抗体的可检测性的水平约为 200-400 pg/ml 且在对 IgE 的
20 ELISA 中存在低于 0.001% 的与任意其它 Ig 同型的交叉反应性。

体内试验

进一步测试那些在离体试验(上述)中被发现具有活性的化合物在体内抑制 IgE 反应中的活性。在免疫接种载体前接受低剂量放射的小鼠对 7 天
25 后用抗原攻击表现出增强的 IgE 应答。在抗原致敏之前和之后即刻给予测试化合物, 测定了该药物抑制 IgE 应答的能力。比较抗原特异性 IgE、IgG1 和 IgG2a 在血清中的水平。

在开始每天的光照周期后 7 小时, 用 250 拉德将雌性 BALB/cByj 小鼠照射。2 小时后, 经腹膜内给小鼠免疫接种在 4 mg 明矾中的 2 ug KLH。6
30 天后开始连续 2-7 天的药物注射, 每天一次或两次。一般来说, 作为在

含有 10%乙醇和 0.25%甲基纤维素的盐水中的混悬液给予腹膜内注射和口腔管饲(150ul/注射)。每个治疗组由 5-6 只小鼠组成。在给药的第 2 天,在早晨注射药物后立即经腹膜内给予在 4 mg 明矾中的 2 ug DNP-KLH。在 DNP-KLH 攻击后 7-21 天给小鼠放血。

- 5 通过 ELISA 测定抗原特异性 IgE、IgG1 和 IgG2a 抗体。以 14,000 rpm 将眶周放出的血离心 10 分钟,用盐水将上清液稀释 5-倍并再次离心。通过对 4 种稀释液(一式三份)进行 ELISA 测定各流出血液的抗体浓度并与标准曲线比较:抗-DNP IgE(1: 100—1: 800);抗-DNP IgG2a(1: 100—1: 800);和抗-DNP IgG1(1: 1600—1: 12800)。

10

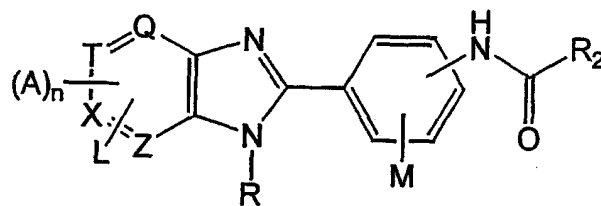
优选实施方案的活性化合物

发现副标题超类 A-D 和 A1-A5、B1-B4、C1-C4 和 D1-D4 类下鉴定的以下各系列的化合物在离体和体内模型中都是有效 IgE 抑制剂。这些化合物还表现出抗增殖作用且照此可以用作治疗过度增殖性疾病、包括癌症的

15

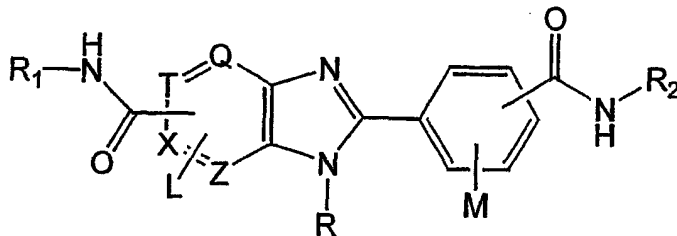
下列超类定义了小分子 IgE 抑制剂家族,包括超类 A(A1-A5 类)、超类 B(B1-B4 类)、超类 C(C1-C4 类)和超类 D(D1-D4 类):

20



超类 A;

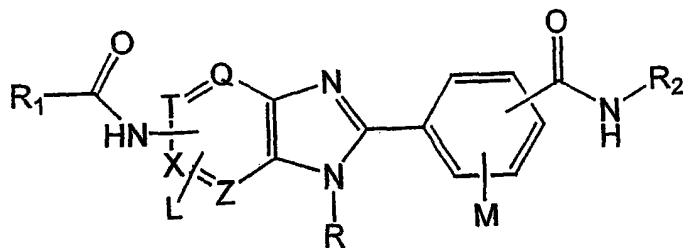
25



超类 B;

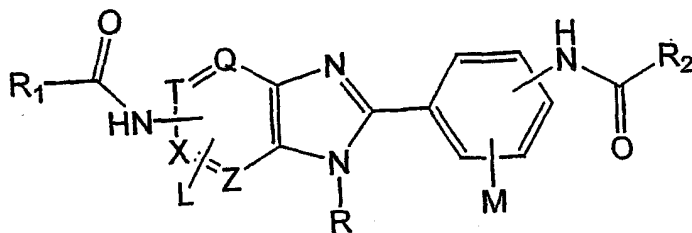
30

5



超类 C; 和

10



超类 D;

其中 Q、T、X 和 Z 独立地选自 N 或 C 且其中 Q、T、X 和 Z 之一为 N;

其中 A 选自 H、卤素和 CONHR₁ 组成的组;

其中 n 为 1-4 的数字;

15 其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组;

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组, 其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组;

20 其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组, 其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组;

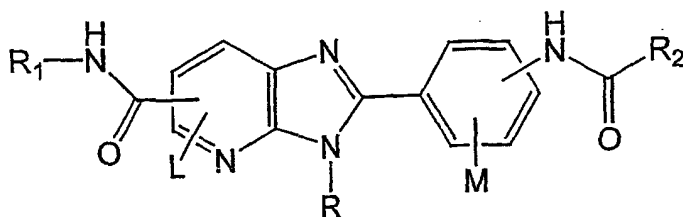
25 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组; 且

30 其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷

基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有1-3个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

A1类化合物

5 下类定义了几个实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (A1 类):



A1类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR
15 和 NHCOR₁ 组成的组;

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组;

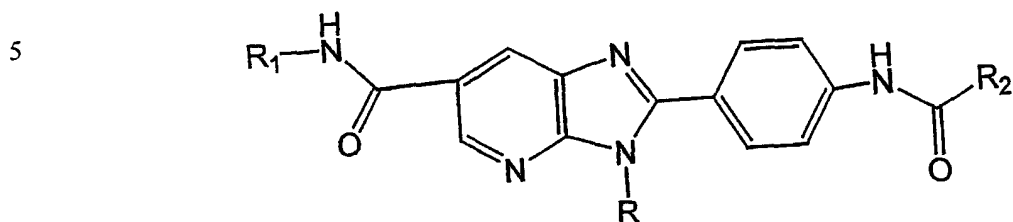
其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、
20 萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组;

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、
25 NHCOR'和 CONR'R'组成的组; 且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和
30 取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有

1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

优选实施方案的另一亚类包括如下列亚类 A1a 中所示化合物中任意一种或多种：



10

亚类 A1a;

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、
15 萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

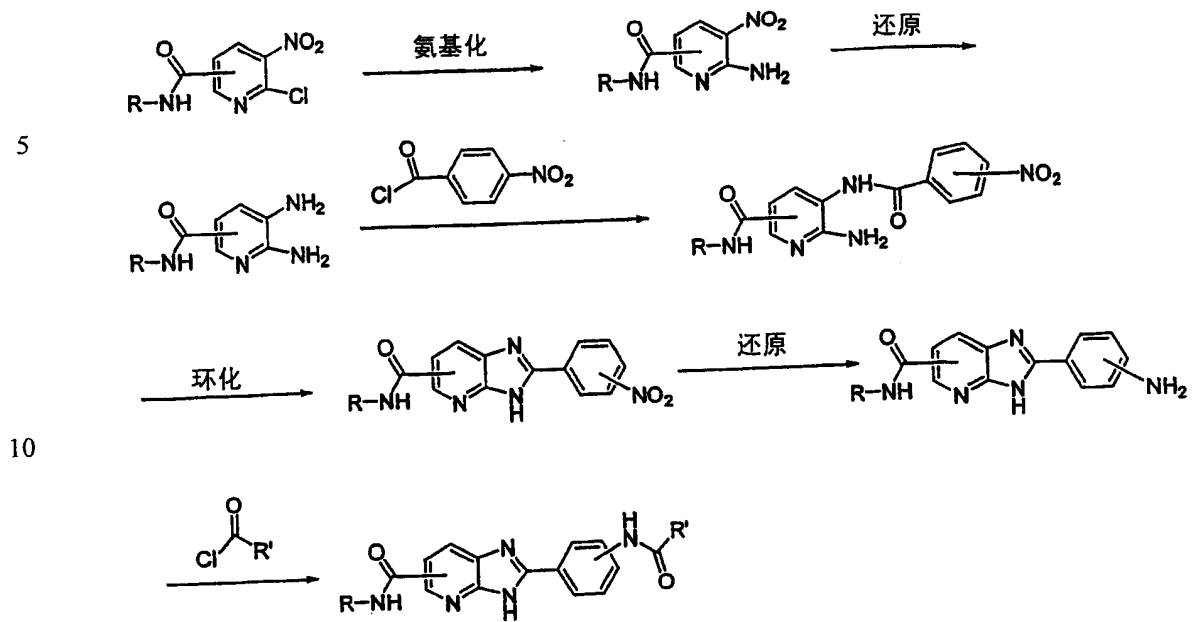
其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、
20 NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和
25 取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

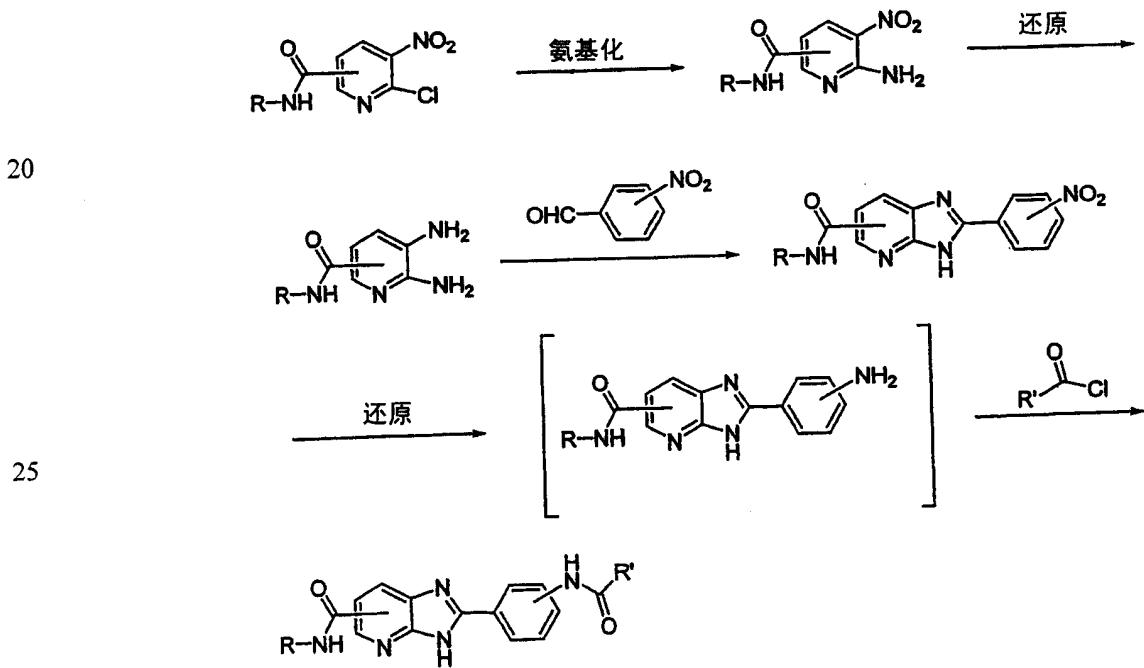
可以通过本领域中公知的任意常规反应合成 A1 类化合物。合成的实例包括下列反应，命名为合成方案 1 和 2：

30

合成方案 1



合成方案 2



A1 类化合物的合成

合成方案 1 和 2 表示了可以用于制备 A1 类化合物的方法。本领域技术人员可以理解可以将许多不同的合成反应用于合成 A1 类化合物。此外，本领域技术人员理解可以将许多不同的溶剂、偶联试剂和反应条件用于合成反应而得到相差无几的结果。

本领域技术人员会理解顺序的改变且进一步认可来自所示或其它已知可以适用于上述制备合成方案 1 和 2 化合物方法的类似反应的适宜反应条件的变化形式。

在本文所述用于制备优选实施方案的合成方案 1 和 2 的化合物的方法中，有机化学领域的普通技术人员一般充分认可需要保护基且由此本文方案过程必然意味着使用适宜的保护基，不过，并未对这类基团进行特别的举例说明。引入和除去这类保护基是有机化学领域众所周知的；例如，参见 T. W. Greene 《有机合成中的保护基》 ("Protective Groups in Organic Synthesis"), Wiley (New York), 1981。

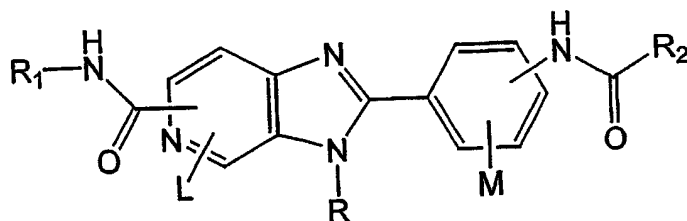
通过常规方式、诸如提取、蒸馏、色谱等分离本文所述的反应产物。

本文未描述的原料是商购的、已知的或可以通过本领域中公知的方法制备。

通过使适宜的碱或酸与化学计算当量的合成方案 1 和 2 的化合物反应制备上述合成方案 1 和 2 的化合物的盐。

A2 类化合物

下类定义了几个实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (A2 类):



A2 类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟

基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、 CF_3 、 OCF_3 、 CONH_2 、 CONHR 和 NHCOR_1 组成的组；

其中 R 选自 H、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

5 其中 R_1 和 R_2 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 环烷基、取代的 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

10 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、 OH 、 OCH_3 、 COOH 、 COOR' 、 COR' 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $\text{NR}'\text{R}'$ 、 NHCOR' 和 $\text{CONR}'\text{R}'$ 组成的组；且

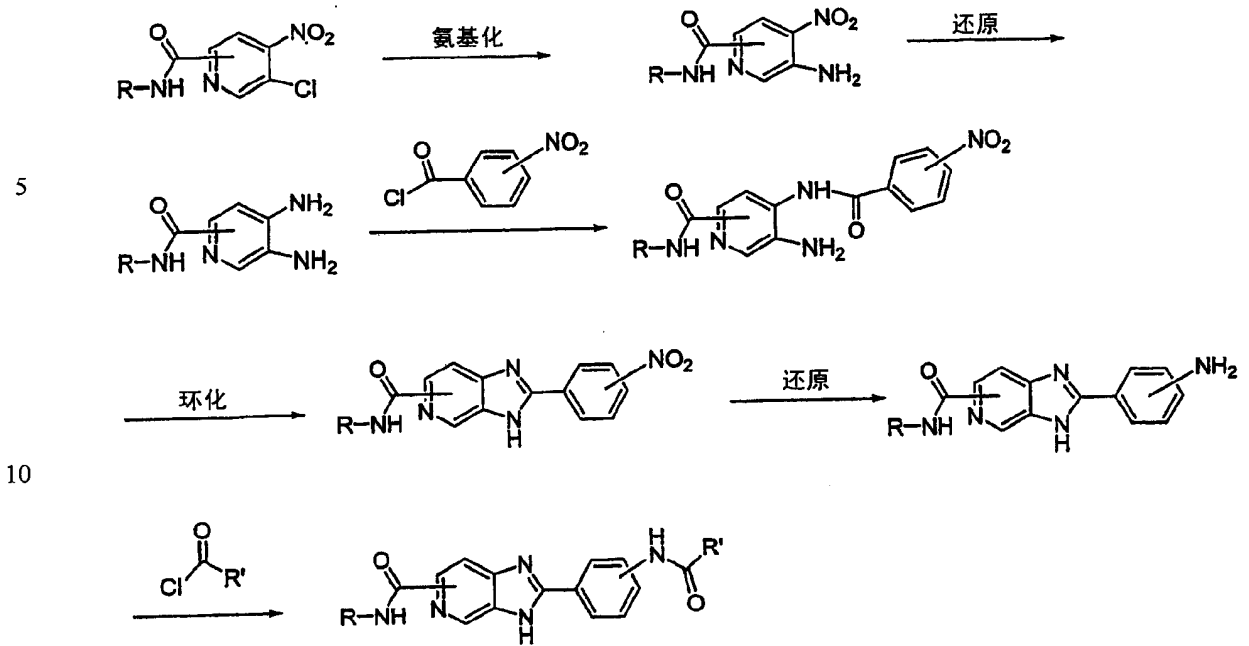
15 其中 R' 选自 H、烷基、取代的烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 环烷基、取代的 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

20 可以通过本领域中公知的任意常规反应合成 A2 类化合物。合成的实例包括下列反应，命名为合成方案 3 和 4：

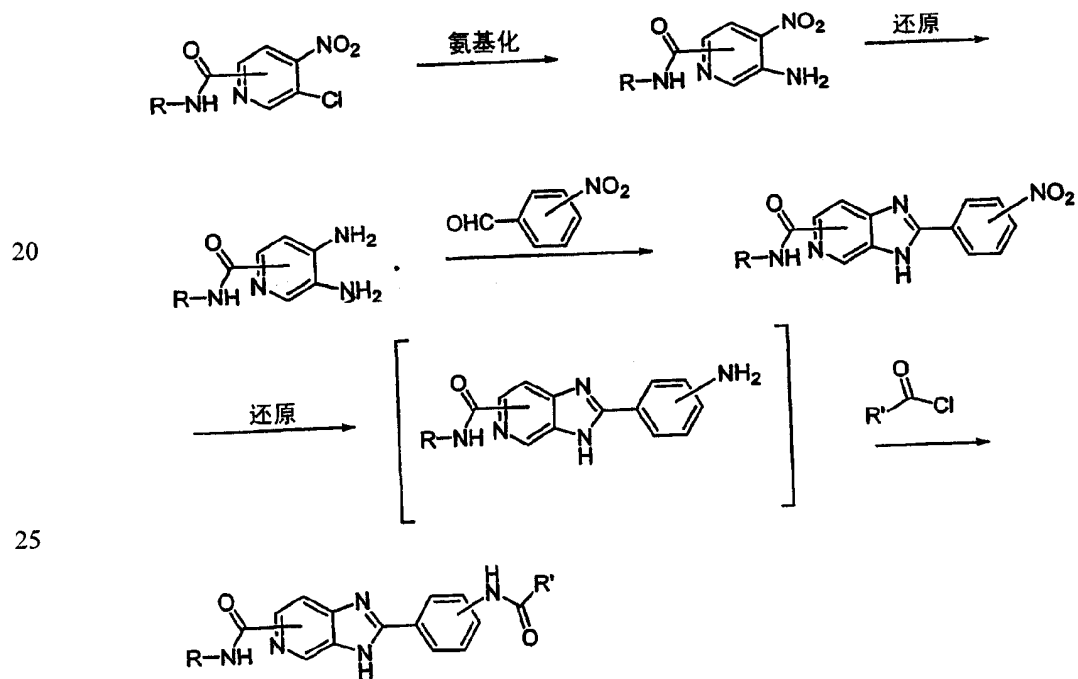
25

30

合成方案 3



合成方案 4



A2 类化合物的合成

合成方案 3 和 4 表示了可以用于制备 A2 类化合物的方法。本领域技术人员可以理解可以将许多不同的合成反应用于合成 A2 类化合物。此外，本领域技术人员理解可以将许多不同的溶剂、偶联试剂和反应条件用于合成反应而得到相差无几的结果。

本领域技术人员会理解顺序的改变且进一步认可来自所示或其它已知可以适用于上述制备合成方案 3 和 4 化合物方法的类似反应的适宜反应条件的变化形式。

在本文所述用于制备优选实施方案的合成方案 3 和 4 的化合物的方法中，有机化学领域的普通技术人员一般充分认可需要保护基且由此本文方案过程必然意味着使用适宜的保护基，不过，并未对这类基团进行特别的举例说明。引入和除去这类保护基是有机化学领域众所周知的；例如，参见 T. W. Greene 《有机合成中的保护基》 ("Protective Groups in Organic Synthesis") , Wiley (New York), 1981。

通过常规方式、诸如提取、蒸馏、色谱等分离本文所述的反应产物。

本文未描述的原料是商购的、已知的或可以通过本领域中公知的方法制备。

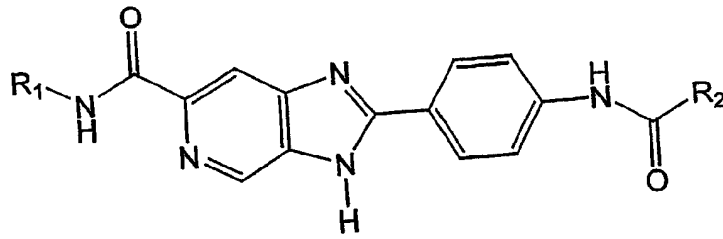
通过使适宜的碱或酸与化学计算当量的合成方案 3 和 4 的化合物反应制备上述合成方案 3 和 4 的化合物的盐。

A2 类化合物的实例如下阵列中所示。可以按照上述方法合成优选化合物。

25

30

5



方案 II

10

15

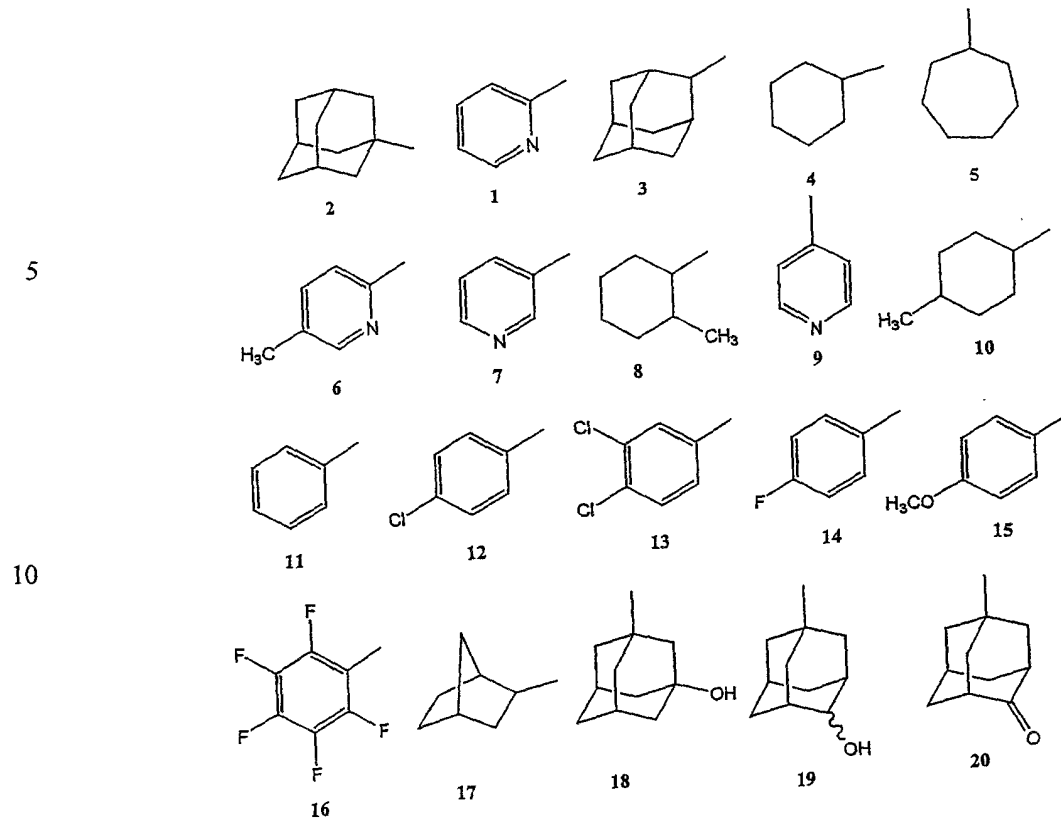
20

25

30

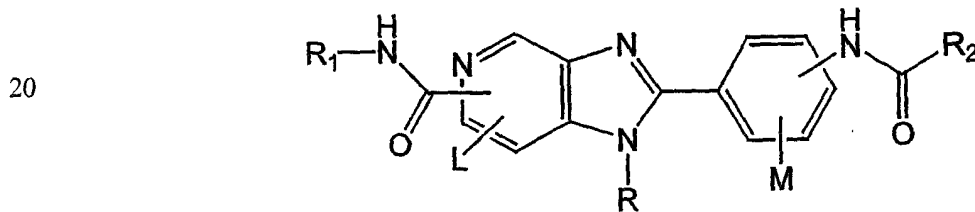
R1	
	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
	1
	2
	3
	4
	5
	6
	7
	8
R2	9
	10
	11
	12
	13
	14
	15
	16
	17
	18
	19
	20

可以制备具有方案 II 中所示通式的一族化合物。取代基 R₁ 和 R₂ 可以选自如下所示的取代基 1-20。



15 A3 类化合物

下类定义了几个实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (A3 类):



A3 类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羧基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、 CF_3 、 OCF_3 、 $CONH_2$ 、 $CONHR$ 和 $NHCOR_1$ 组成的组;

其中 R 选自 H、 C_1 - C_5 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组, 其中所述的 C_1 - C_5 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组;

其中 R_1 和 R_2 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、 C_3 - C_9 环烷基、取代的 C_3 - C_9 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、

萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

可以通过本领域中公知的任意常规反应合成 A3 类化合物。合成的实例包括下列反应，命名为合成方案 5 和 6：

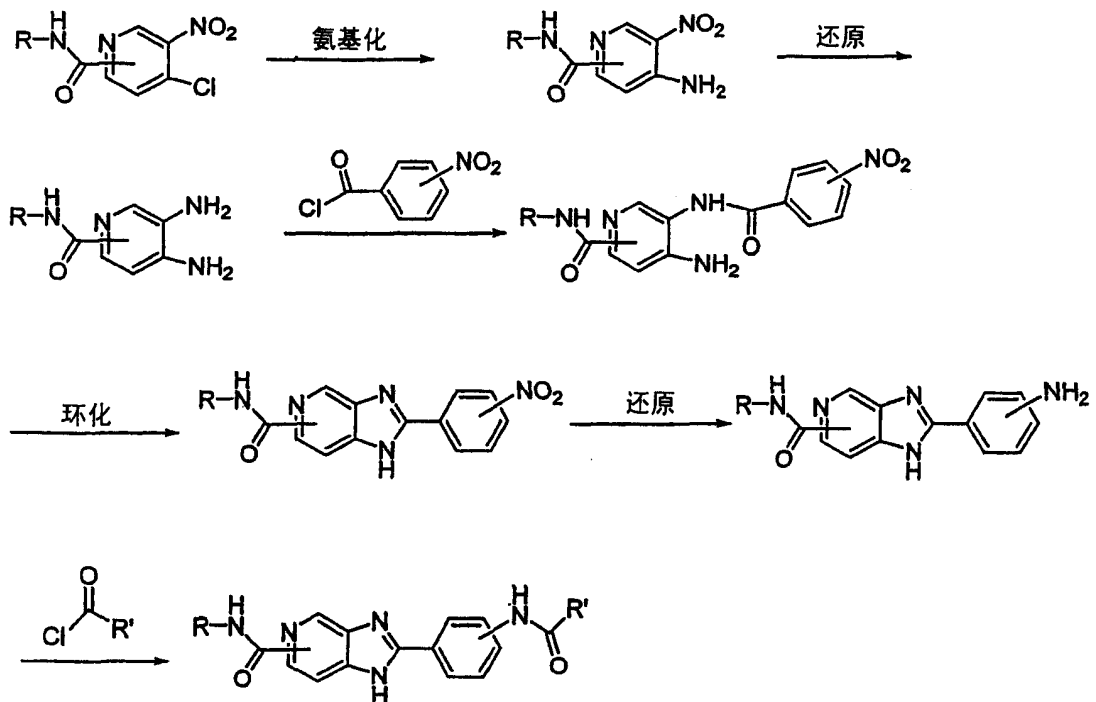
15

合成方案 5

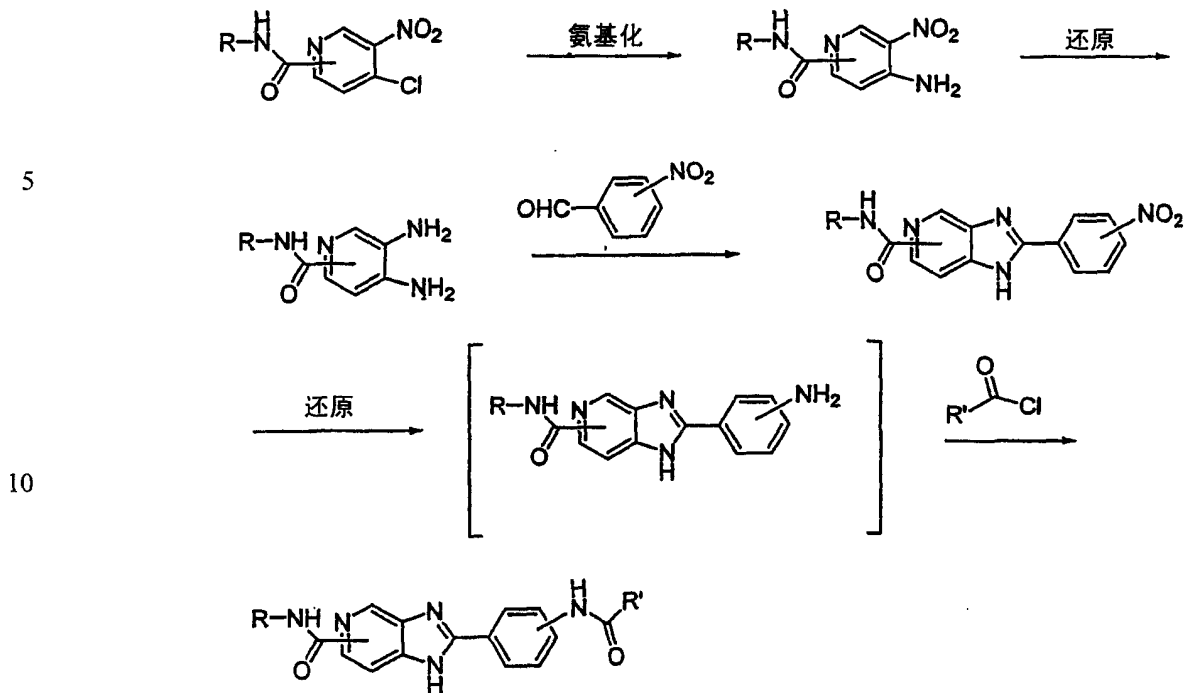
20

25

30



合成方案 6



A3 类化合物的合成

合成方案 5 和 6 表示了可以用于制备 A3 类化合物的方法。本领域技术人员可以理解可以将许多不同的合成反应用于合成 A3 类化合物。此外，本领域技术人员理解可以将许多不同的溶剂、偶联试剂和反应条件用于合成反应而得到相差无几的结果。

本领域技术人员会理解顺序的改变且进一步认可来自所示或其它已知可以适用于上述制备合成方案 5 和 6 化合物方法的类似反应的适宜反应条件的变化形式。

在本文所述用于制备优选实施方案的合成方案 5 和 6 的化合物的方法中，有机化学领域的普通技术人员一般充分认可需要保护基且由此本文方案过程必然意味着使用适宜的保护基，不过，并未对这类基团进行特别的举例说明。引入和除去这类保护基是有机化学领域众所周知的；例如，参见 T. W. Greene 《有机合成中的保护基》 ("Protective Groups in Organic Synthesis")，Wiley (New York), 1981。

通过常规方式、诸如提取、蒸馏、色谱等分离本文所述的反应产物。

本文未描述的原料是商购的、已知的或可以通过本领域中公知的方法制备。

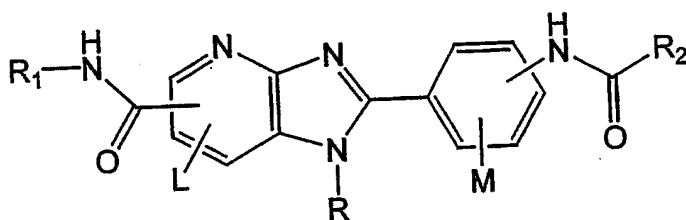
通过使适宜的碱或酸与化学计算当量的合成方案 5 和 6 的化合物反应制备上述合成方案 5 和 6 的化合物的盐。

5

A4 类化合物

下类定义了几个实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (A4 类):

10



A4 类

15 其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组;

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组, 其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组;

20 其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组, 其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组;

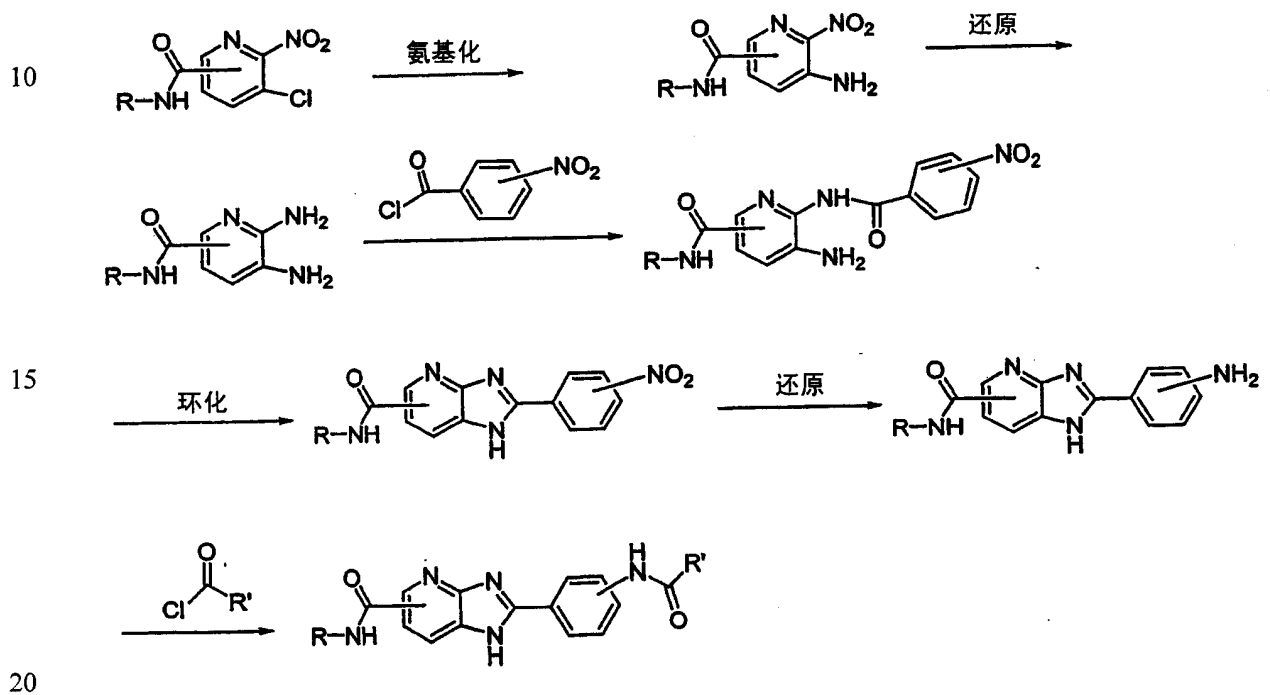
25 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组; 且

30 其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷

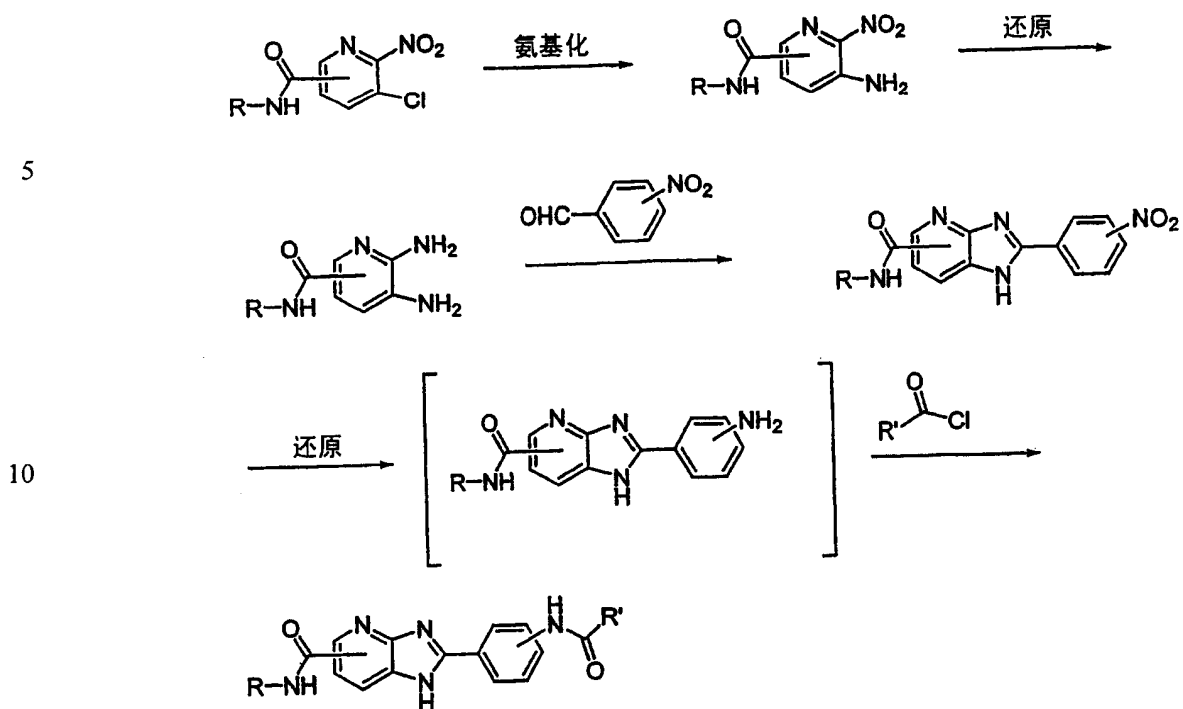
基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有1-3个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

可以通过本领域中公知的任意常规反应合成 A4 类化合物。合成的实例包括下列反应，命名为合成方案 7 和 8：

合成方案 7



合成方案 8



A4 类化合物的合成

合成方案 7 和 8 表示了可以用于制备 A4 类化合物的方法。本领域技术人员可以理解可以将许多不同的合成反应用于合成 A4 类化合物。此外，本领域技术人员理解可以将许多不同的溶剂、偶联试剂和反应条件用于合成反应而得到相差无几的结果。

本领域技术人员会理解顺序的改变且进一步认可来自所示或其它已知可以适用于上述制备合成方案 7 和 8 化合物方法的类似反应的适宜反应条件的变化形式。

在本文所述用于制备优选实施方案的合成方案 7 和 8 的化合物的方法中，有机化学领域的普通技术人员一般充分认可需要保护基且由此本文方案过程必然意味着使用适宜的保护基，不过，并未对这类基团进行特别的举例说明。引入和除去这类保护基是有机化学领域众所周知的；例如，参见 T. W. Greene 《有机合成中的保护基》 ("Protective Groups in Organic Synthesis")，Wiley (New York), 1981。

通过常规方式、诸如提取、蒸馏、色谱等分离本文所述的反应产物。

本文未描述的原料是商购的、已知的或可以通过本领域中公知的方法制备。

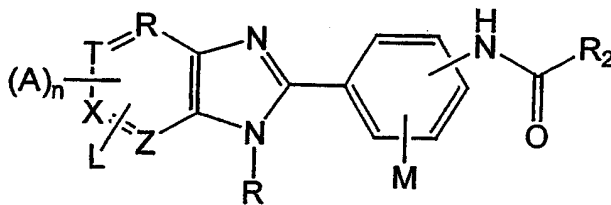
通过使适宜的碱或酸与化学计算当量的合成方案 7 和 8 的化合物反应制备上述合成方案 7 和 8 的化合物的盐。

5

A5 类化合物

下类定义了几个实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (A5 类):

10



A5 类

15 其中 Q、T、X 和 Z 独立地选自 N 或 C 且其中 Q、T、X 和 Z 之一为 N;

其中 A 选自 H 和卤素组成的组;

其中 n 为 1-4 的数字;

20 其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羧基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组;

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组, 其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组;

25 其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组, 其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组;

30 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧

基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

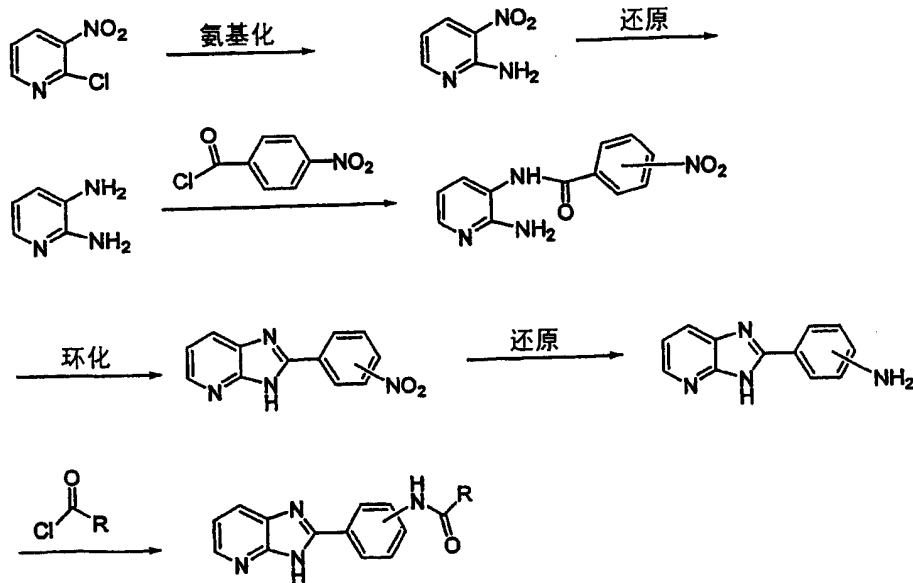
其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

可以通过本领域中公知的任意常规反应合成 A5 类化合物。合成的实例包括下列反应，命名为合成方案 9 和 10：

10

合成方案 9

15

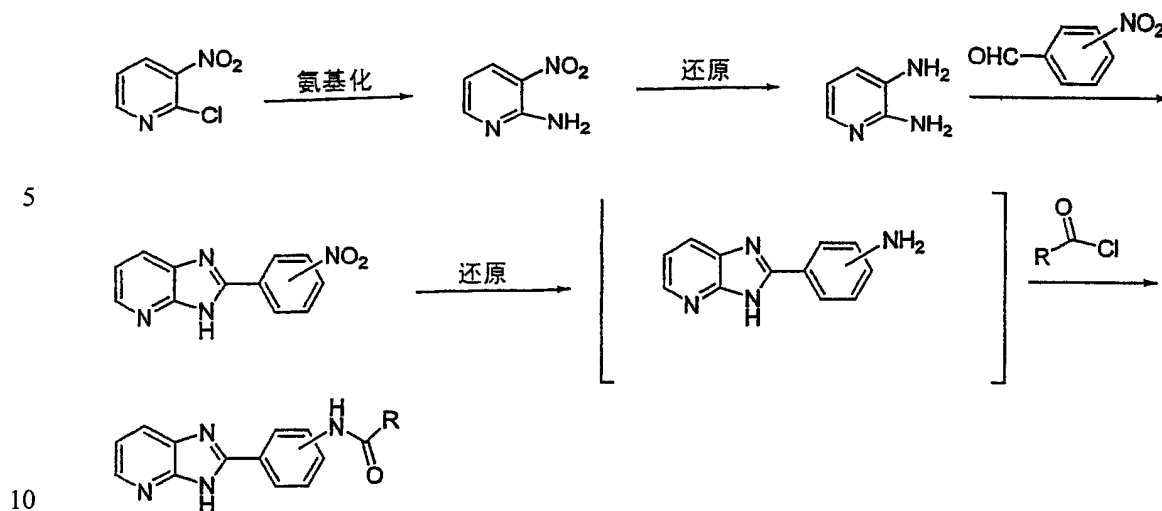


20

25

30

合成方案 10



15

A5 类化合物的合成

合成方案 9 和 10 表示了可以用于制备 A5 类化合物的方法。本领域技术人员可以理解可以将许多不同的合成反应用于合成 A5 类化合物。此外，本领域技术人员理解可以将许多不同的溶剂、偶联试剂和反应条件用于合成反应而得到相差无几的结果。

20

本领域技术人员会理解顺序的改变且进一步认可来自所示或其它已知可以适用于上述制备合成方案 9 和 10 化合物方法的类似反应的适宜反应条件的变化形式。

25

在本文所述用于制备优选实施方案的合成方案 9 和 10 的化合物的方法中，有机化学领域的普通技术人员一般充分认可需要保护基且由此本文方案过程必然意味着使用适宜的保护基，不过，并未对这类基团进行特别的举例说明。引入和除去这类保护基是有机化学领域众所周知的；例如，参见 T. W. Greene 《有机合成中的保护基》 ("Protective Groups in Organic Synthesis")，Wiley (New York), 1981。

30

通过常规方式、诸如提取、蒸馏、色谱等分离本文所述的反应产物。

本文未描述的原料是商购的、已知的或可以通过本领域中公知的方法制备。

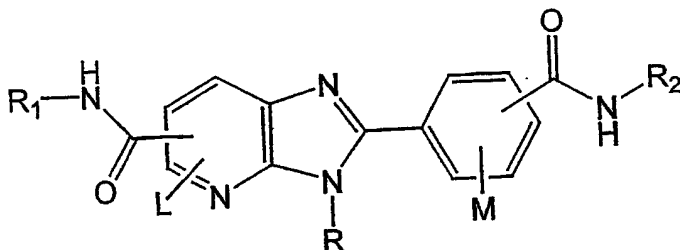
通过使适宜的碱或酸与化学计算当量的合成方案 9 和 10 的化合物反应制备上述合成方案 9 和 10 的化合物的盐。

5

B1 类化合物

下类定义了几个实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (B1 类):

10



B1 类

15 其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组;

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组, 其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组;

20 其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组, 其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组;

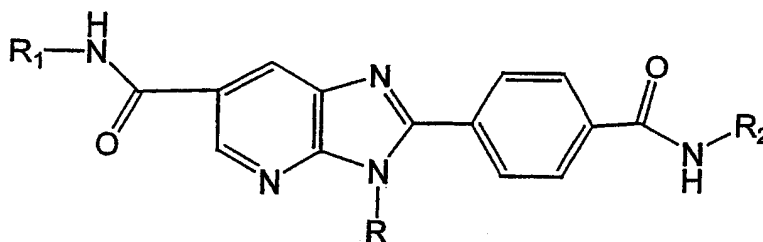
25 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组; 且

30 其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷

基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

优选实施方案的另一亚类包括如下亚类 B1a 所示的化合物：

5



10

B1a 类；

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

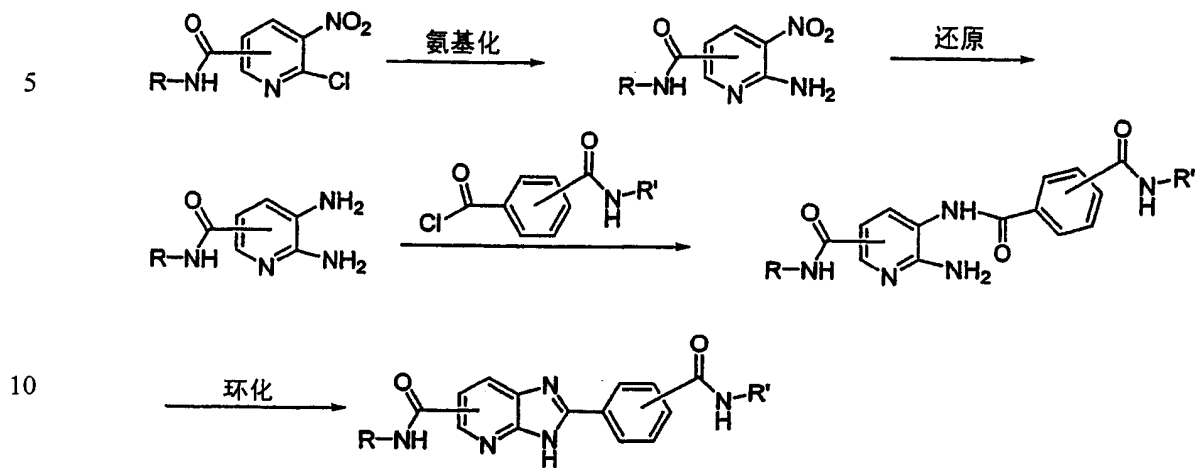
其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'、COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

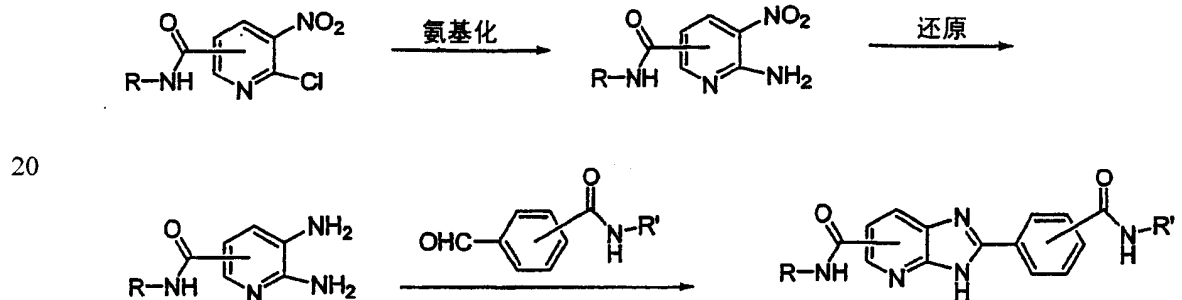
可以通过本领域中公知的任意常规反应合成 B1 类化合物。合成的实例包括下列反应，命名为合成方案 11 和 12：

30

合成方案 11



合成方案 12



B1 类化合物的合成

合成方案 11 和 12 表示了可以用于制备 B1 类化合物的方法。本领域技术人员可以理解可以将许多不同的合成反应用于合成 B1 类化合物。此外，本领域技术人员理解可以将许多不同的溶剂、偶联试剂和反应条件用于合成反应而得到相差无几的结果。

本领域技术人员会理解顺序的改变且进一步认可来自所示或其它已知可以适用于上述制备合成方案 11 和 12 化合物方法的类似反应的适宜反应条件的变化形式。

在本文所述用于制备优选实施方案的合成方案 11 和 12 的化合物的方法中，有机化学领域的普通技术人员一般充分认可需要保护基且由此本文方案过程必然意味着使用适宜的保护基，不过，并未对这类基团进行特别的举例说明。引入和除去这类保护基是有机化学领域众所周知的；例如，参见 T. W. Greene 《有机合成中的保护基》 ("Protective Groups in Organic Synthesis") , Wiley (New York), 1981。

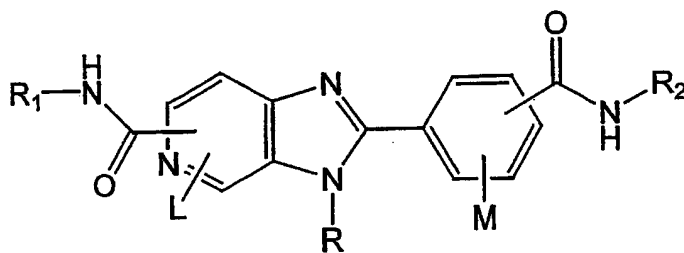
通过常规方式、诸如提取、蒸馏、色谱等分离本文所述的反应产物。

本文未描述的原料是商购的、已知的或可以通过本领域中公知的方法制备。

通过使适宜的碱或酸与化学计算当量的合成方案 11 和 12 的化合物反应制备上述合成方案 11 和 12 的化合物的盐。

B2 类化合物

下类定义了几个实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (B2 类):



B2 类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟

基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、 CF_3 、 OCF_3 、 CONH_2 、 CONHR 和 NHCOR_1 组成的组；

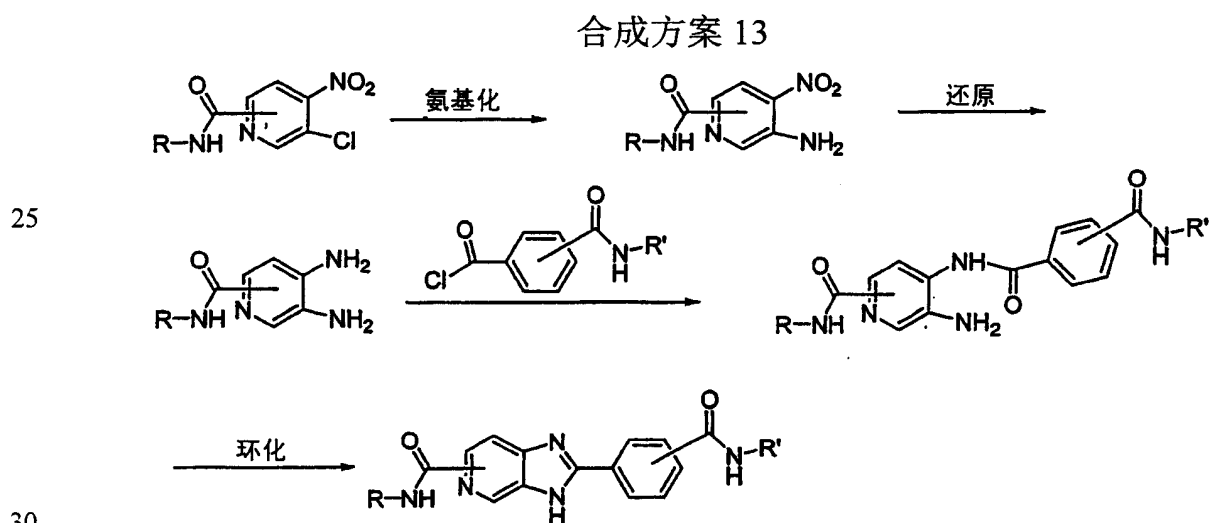
其中 R 选自 H、 C_1 - C_5 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C_1 - C_5 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

5 其中 R_1 和 R_2 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、 C_3 - C_9 环烷基、取代的 C_3 - C_9 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

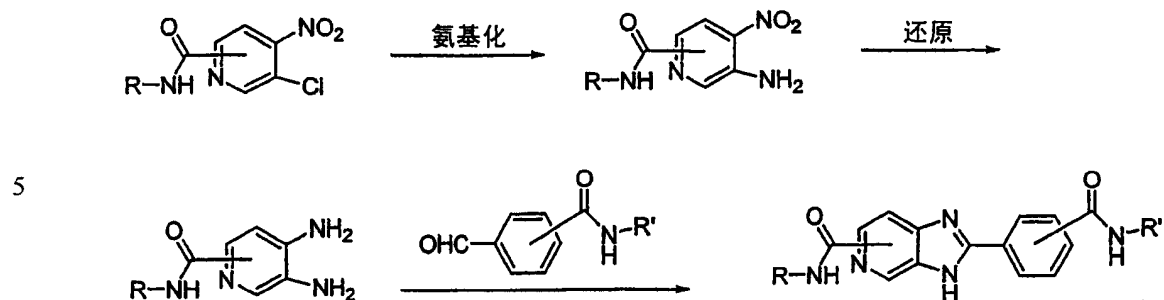
10 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、 OH 、 OCH_3 、 COOH 、 COOR' 、 COR' 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $\text{NR}'\text{R}'$ 、 NHCOR' 和 $\text{CONR}'\text{R}'$ 组成的组；且

15 其中 R' 选自 H、烷基、取代的烷基、 C_3 - C_9 环烷基、取代的 C_3 - C_9 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

20 可以通过本领域中公知的任意常规反应合成 B2 类化合物。合成的实例包括下列反应，命名为合成方案 13 和 14：



合成方案 14



B2 类化合物的合成

合成方案 13 和 14 表示了可以用于制备 B2 类化合物的方法。本领域技术人员可以理解可以将许多不同的合成反应用于合成 B1 类化合物。此外，本领域技术人员理解可以将许多不同的溶剂、偶联试剂和反应条件用于合成反应而得到相差无几的结果。

15 本领域技术人员会理解顺序的改变且进一步认可来自所示或其它已知可以适用于上述制备合成方案 13 和 14 化合物方法的类似反应的适宜反应条件的变化形式。

20 在本文所述用于制备优选实施方案的合成方案 13 和 14 的化合物的方法中，有机化学领域的普通技术人员一般充分认可需要保护基且由此本文方案过程必然意味着使用适宜的保护基，不过，并未对这类基团进行特别的举例说明。引入和除去这类保护基是有机化学领域众所周知的；例如，参见 T. W. Greene 《有机合成中的保护基》("Protective Groups in Organic Synthesis")，Wiley (New York), 1981。

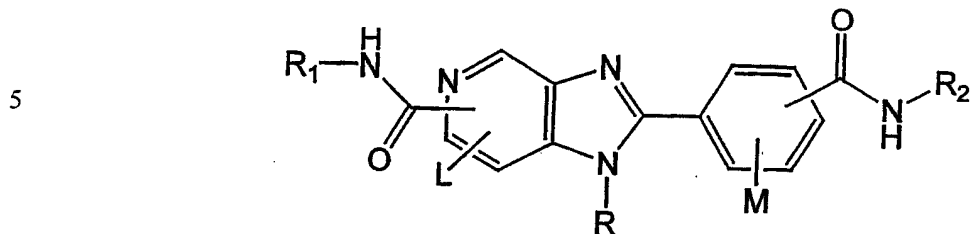
通过常规方式、诸如提取、蒸馏、色谱等分离本文所述的反应产物。

25 本文未描述的原料是商购的、已知的或可以通过本领域中公知的方法制备。

通过使适宜的碱或酸与化学计算当量的合成方案 13 和 14 的化合物反应制备上述合成方案 13 和 14 的化合物的盐。

30 B3 类化合物

下类定义了几个实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (B3 类):



B3 类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟
10 基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR
和 NHCOR₁ 组成的组;

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成
的组, 其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组;

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代
15 的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、
萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组, 其中所述的杂芳基
和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述的杂原子独立地选自
氮、氧和硫组成的组;

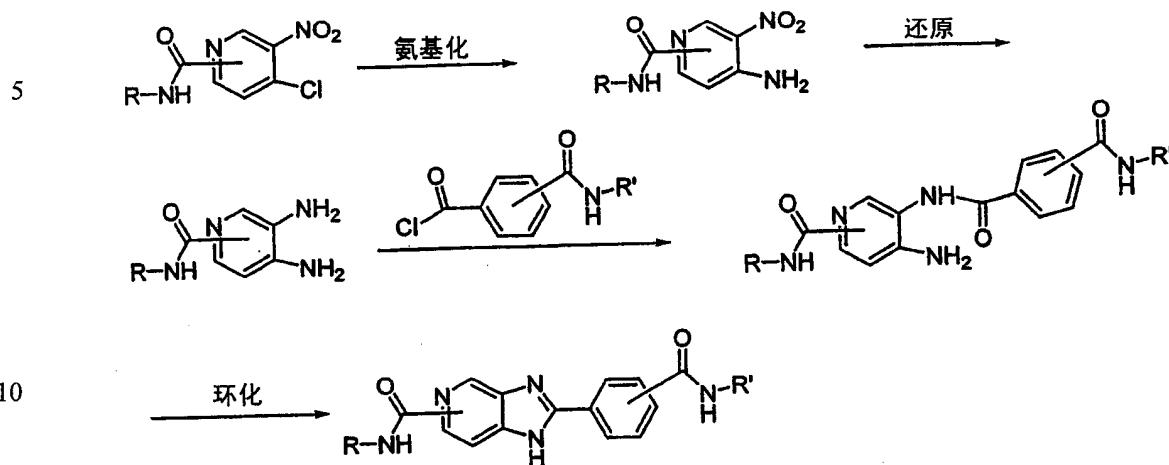
其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂
20 芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧
基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰
基、OH、OCH₃、COOH、COOR' COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、
NHCOR'和 CONR'R'组成的组; 且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷
25 基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和
取代的杂芳基组成的组, 其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有
1-3 个杂原子, 其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

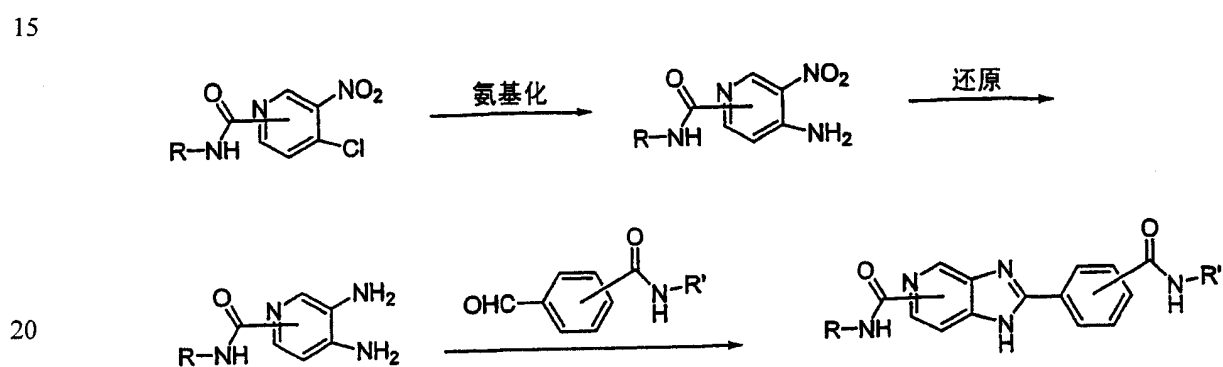
可以通过本领域中公知的任意常规反应合成 B3 类化合物。合成的实
例包括下列反应, 命名为合成方案 15 和 16:

30

合成方案 15



合成方案 16



25

B3 类化合物的合成

30 合成方案 15 和 16 表示了可以用于制备 B3 类化合物的方法。本领域

技术人员可以理解可以将许多不同的合成反应用于合成 B1 类化合物。此外，本领域技术人员理解可以将许多不同的溶剂、偶联试剂和反应条件用于合成反应而得到相差无几的结果。

本领域技术人员会理解顺序的改变且进一步认可来自所示或其它已知可以适用于上述制备合成方案 15 和 16 化合物方法的类似反应的适宜反应条件的变化形式。

在本文所述用于制备优选实施方案的合成方案 15 和 16 的化合物的方法中，有机化学领域的普通技术人员一般充分认可需要保护基且由此本文方案过程必然意味着使用适宜的保护基，不过，并未对这类基团进行特别的举例说明。引入和除去这类保护基是有机化学领域众所周知的；例如，参见 T. W. Greene 《有机合成中的保护基》("Protective Groups in Organic Synthesis")，Wiley (New York), 1981。

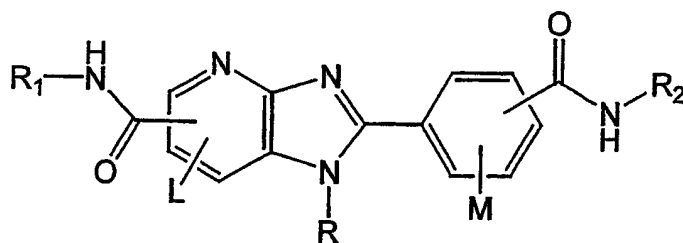
通过常规方式、诸如提取、蒸馏、色谱等分离本文所述的反应产物。

本文未描述的原料是商购的、已知的或可以通过本领域中公知的方法制备。

通过使适宜的碱或酸与化学计算当量的合成方案 15 和 16 的化合物反应制备上述合成方案 15 和 16 的化合物的盐。

B4 类化合物

下类定义了几个实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (B4 类)：



B4 类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组；

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、
5 萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

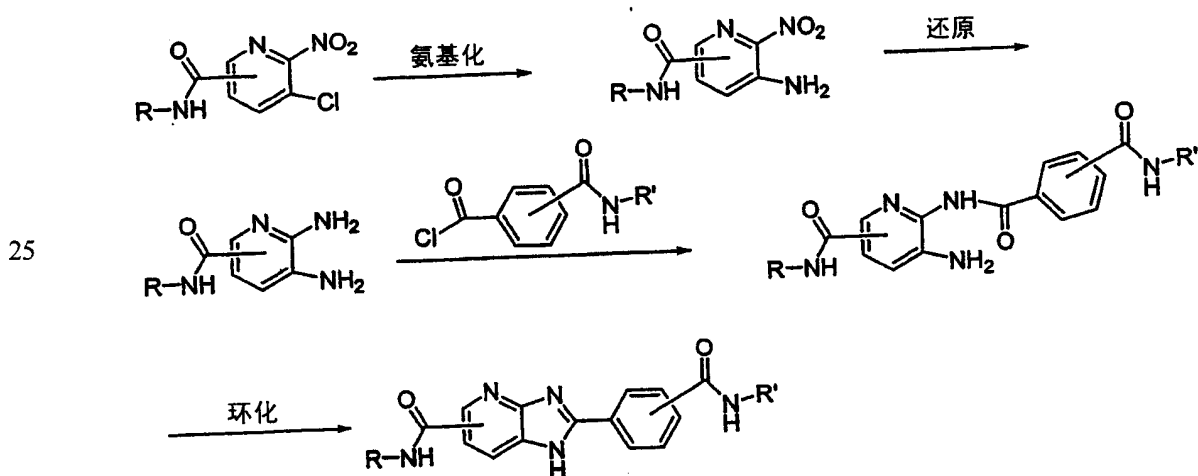
其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR' COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、
10 NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

其中 R 选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和
15 取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

可以通过本领域中公知的任意常规反应合成 B4 类化合物。合成的实例包括下列反应，命名为合成方案 17 和 18：

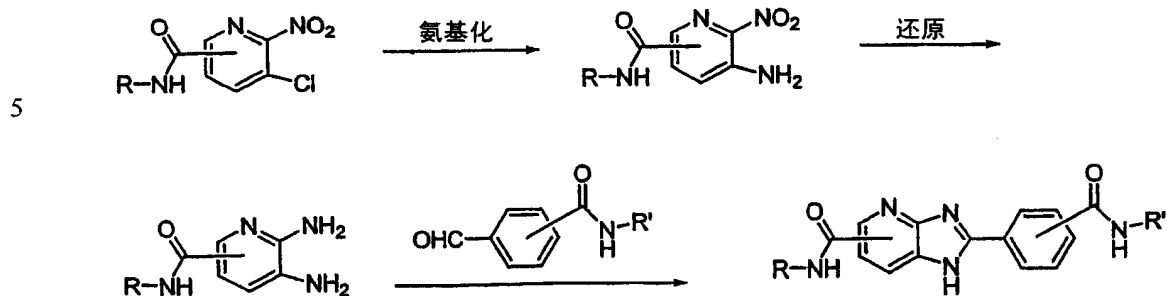
20

合成方案 17



30

合成方案 18



B4 类化合物的合成

合成方案 17 和 18 表示了可以用于制备 B4 类化合物的方法。本领域技术人员可以理解可以将许多不同的合成反应用于合成 B4 类化合物。此外，本领域技术人员理解可以将许多不同的溶剂、偶联试剂和反应条件用于合成反应而得到相差无几的结果。

本领域技术人员会理解顺序的改变且进一步认可来自所示或其它已知可以适用于上述制备合成方案 17 和 18 化合物方法的类似反应的适宜反应条件的变化形式。

在本文所述用于制备优选实施方案的合成方案 17 和 18 的化合物的方法中，有机化学领域的普通技术人员一般充分认可需要保护基且由此本文方案过程必然意味着使用适宜的保护基，不过，并未对这类基团进行特别的举例说明。引入和除去这类保护基是有机化学领域众所周知的；例如，参见 T. W. Greene 《有机合成中的保护基》("Protective Groups in Organic Synthesis")，Wiley (New York), 1981。

通过常规方式、诸如提取、蒸馏、色谱等分离本文所述的反应产物。

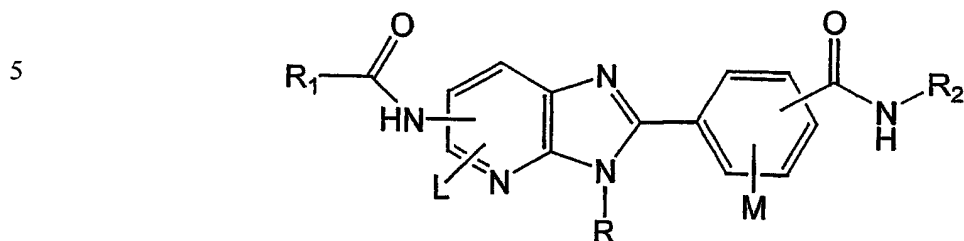
本文未描述的原料是商购的、已知的或可以通过本领域中公知的方法制备。

通过使适宜的碱或酸与化学计算当量的合成方案 17 和 18 的化合物反应制备上述合成方案 17 和 18 的化合物的盐。

30

C1 类化合物

下类定义了几个实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (C1 类):



C1 类

10 其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组;

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组, 其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组;

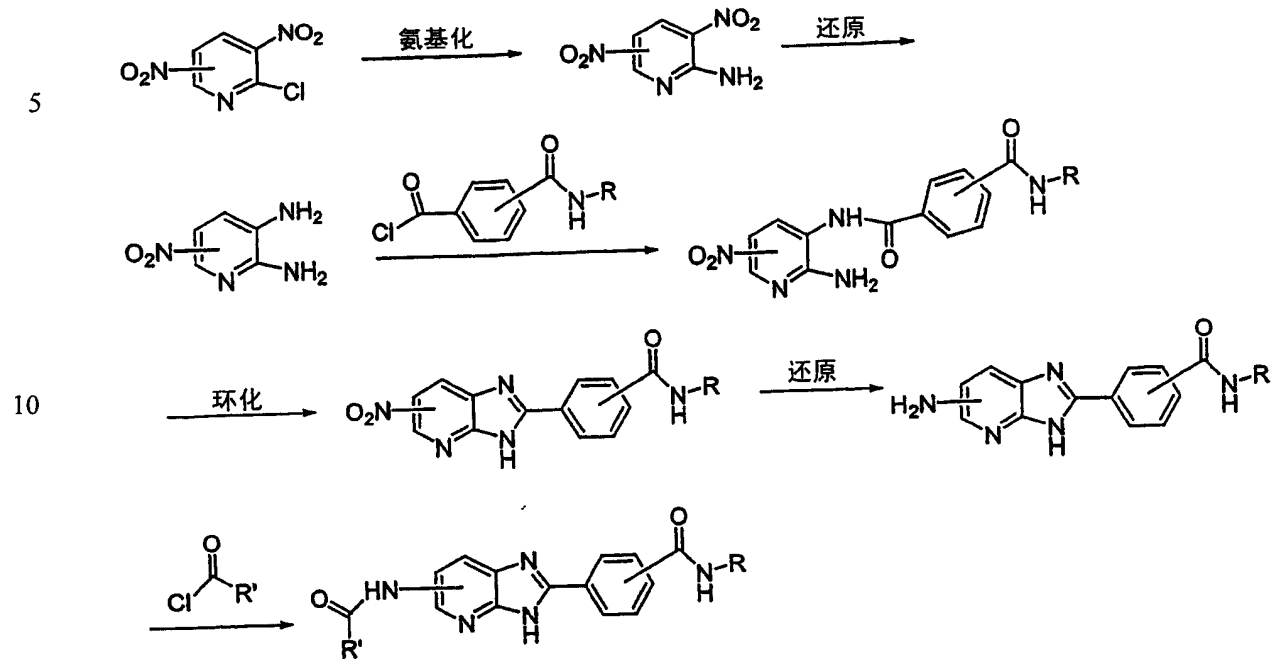
15 其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组, 其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组;

20 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR' COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组; 且

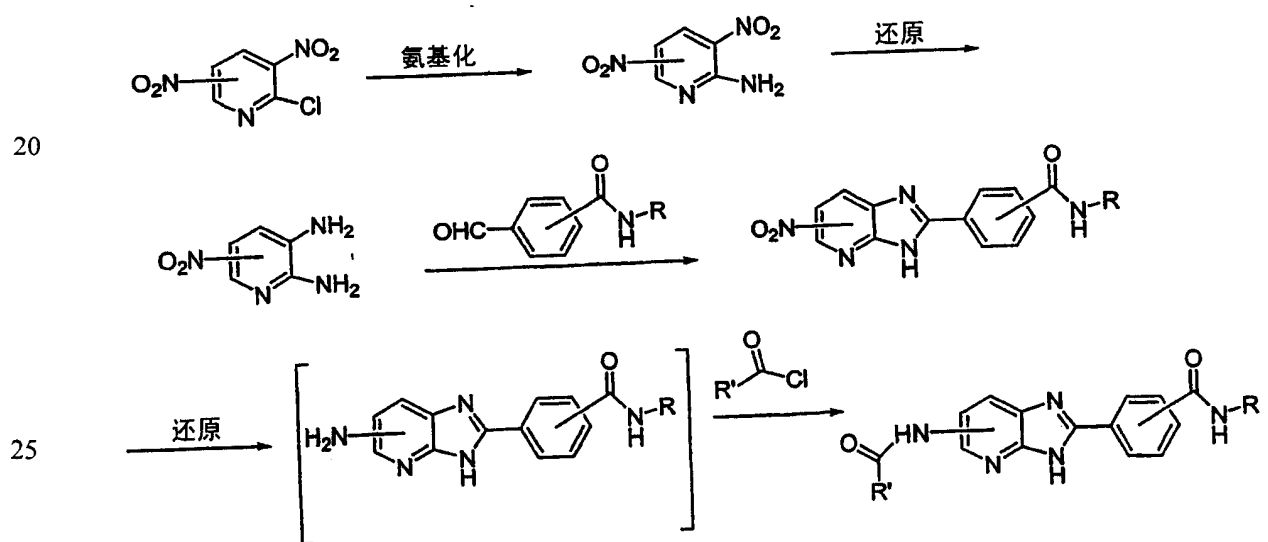
25 其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组, 其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

30 可以通过本领域中公知的任意常规反应合成 C1 类化合物。合成的实例包括下列反应, 命名为合成方案 19 和 20:

合成方案 19



合成方案 20



C1 类化合物的合成

合成方案 19 和 20 表示了可以用于制备 C1 类化合物的方法。本领域技术人员可以理解可以将许多不同的合成反应用于合成 C1 类化合物。此外，本领域技术人员理解可以将许多不同的溶剂、偶联试剂和反应条件用于合成反应而得到相差无几的结果。

本领域技术人员会理解顺序的改变且进一步认可来自所示或其它已知可以适用于上述制备合成方案 19 和 20 化合物方法的类似反应的适宜反应条件的变化形式。

在本文所述用于制备优选实施方案的合成方案 19 和 20 的化合物的方法中，有机化学领域的普通技术人员一般充分认可需要保护基且由此本文方案过程必然意味着使用适宜的保护基，不过，并未对这类基团进行特别的举例说明。引入和除去这类保护基是有机化学领域众所周知的；例如，参见 T. W. Greene 《有机合成中的保护基》 ("Protective Groups in Organic Synthesis")，Wiley (New York), 1981。

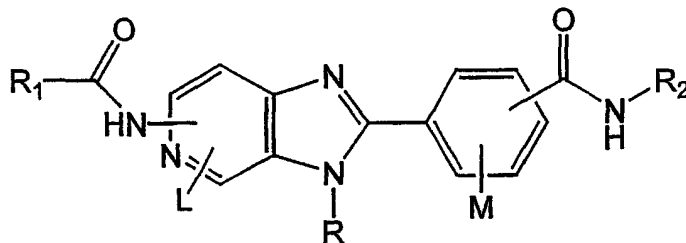
通过常规方式、诸如提取、蒸馏、色谱等分离本文所述的反应产物。

本文未描述的原料是商购的、已知的或可以通过本领域中公知的方法制备。

通过使适宜的碱或酸与化学计算当量的合成方案 19 和 20 的化合物反应制备上述合成方案 19 和 20 的化合物的盐。

C2 类化合物

下类定义了几个实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (C2 类)：



C2 类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟

基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、 CF_3 、 OCF_3 、 CONH_2 、 CONHR 和 NHCOR_1 组成的组；

其中 R 选自 H、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

5 其中 R_1 和 R_2 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 环烷基、取代的 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

10 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、 OH 、 OCH_3 、 COOH 、 COOR' 、 COR' 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $\text{NR}'\text{R}'$ 、 NHCOR' 和 $\text{CONR}'\text{R}'$ 组成的组；且

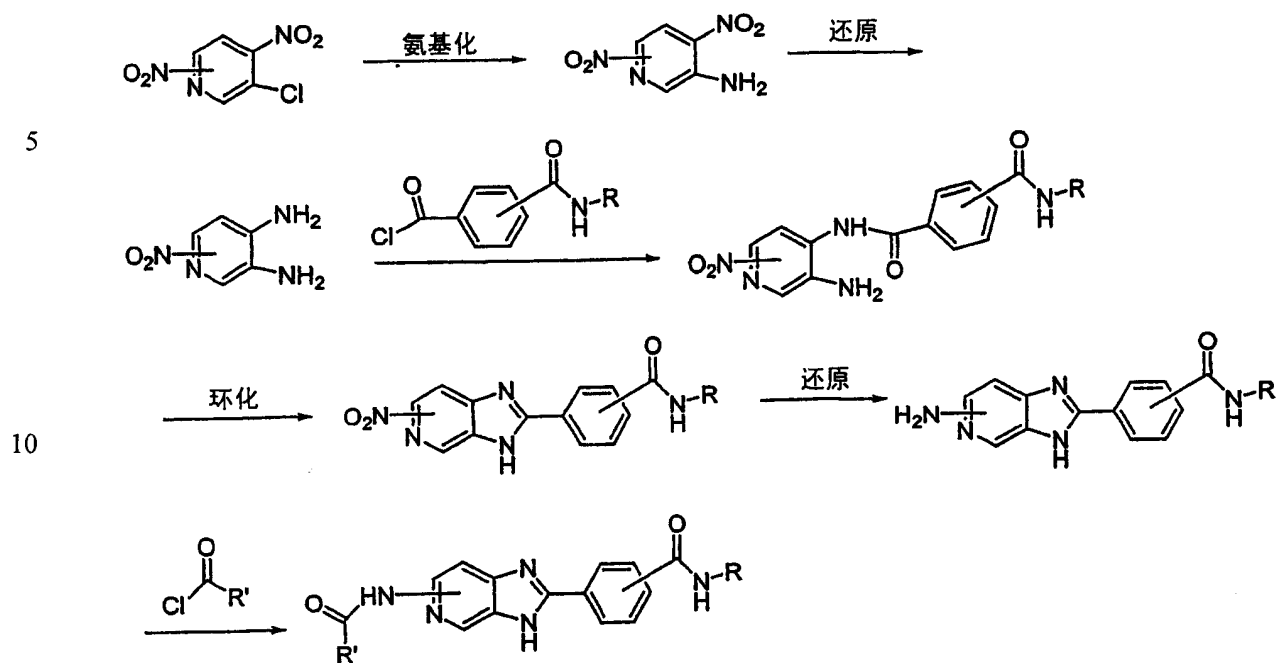
15 其中 R' 选自 H、烷基、取代的烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 环烷基、取代的 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

20 可以通过本领域中公知的任意常规反应合成 C2 类化合物。合成的实例包括下列反应，命名为合成方案 21 和 22：

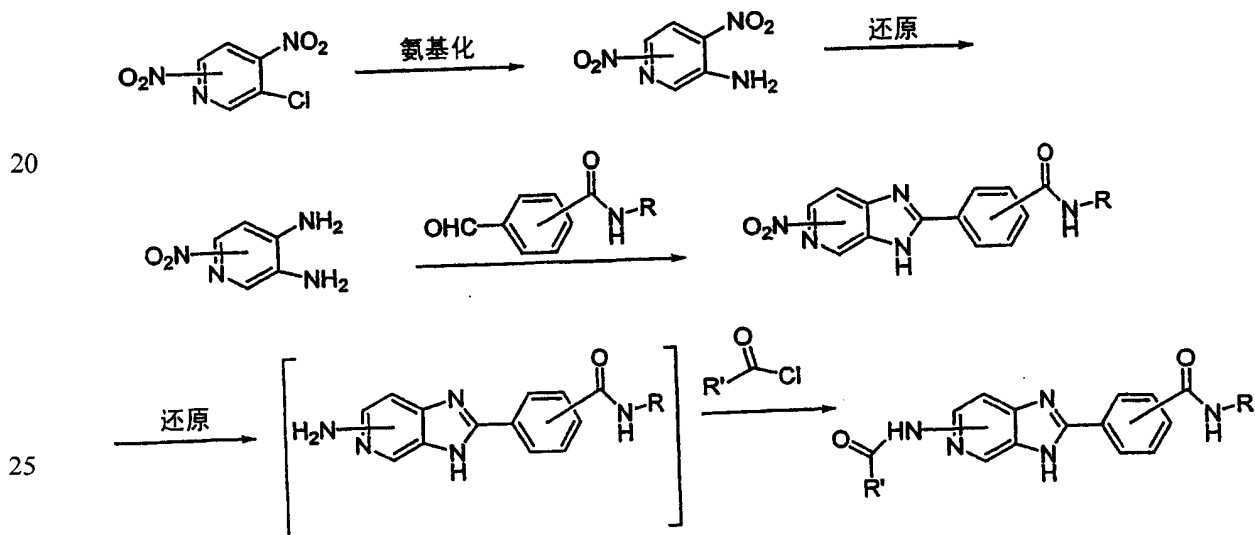
25

30

合成方案 21



合成方案 22



C2 类化合物的合成

合成方案 21 和 22 表示了可以用于制备 C2 类化合物的方法。本领域技术人员可以理解可以将许多不同的合成反应用于合成 C2 类化合物。此外，本领域技术人员理解可以将许多不同的溶剂、偶联试剂和反应条件用于合成反应而得到相差无几的结果。

本领域技术人员会理解顺序的改变且进一步认可来自所示或其它已知可以适用于上述制备合成方案 21 和 22 化合物方法的类似反应的适宜反应条件的变化形式。

在本文所述用于制备优选实施方案的合成方案 21 和 22 的化合物的方法中，有机化学领域的普通技术人员一般充分认可需要保护基且由此本文方案过程必然意味着使用适宜的保护基，不过，并未对这类基团进行特别的举例说明。引入和除去这类保护基是有机化学领域众所周知的；例如，参见 T. W. Greene 《有机合成中的保护基》("Protective Groups in Organic Synthesis")，Wiley (New York), 1981。

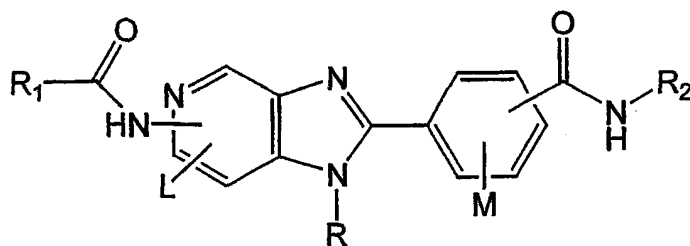
通过常规方式、诸如提取、蒸馏、色谱等分离本文所述的反应产物。

本文未描述的原料是商购的、已知的或可以通过本领域中公知的方法制备。

通过使适宜的碱或酸与化学计算当量的合成方案 21 和 22 的化合物反应制备上述合成方案 21 和 22 的化合物的盐。

C3 类化合物

下类定义了几个实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (C3 类):



C3 类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟

基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、 CF_3 、 OCF_3 、 CONH_2 、 CONHR 和 NHCOR_1 组成的组；

其中 R 选自 H、 C_1 - C_5 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C_1 - C_5 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

5 其中 R_1 和 R_2 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、 C_3 - C_9 环烷基、取代的 C_3 - C_9 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

10 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、 OH 、 OCH_3 、 COOH 、 $\text{COOR}'\text{COR}'$ 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $\text{NR}'\text{R}'$ 、 NHCOR' 和 $\text{CONR}'\text{R}'$ 组成的组；且

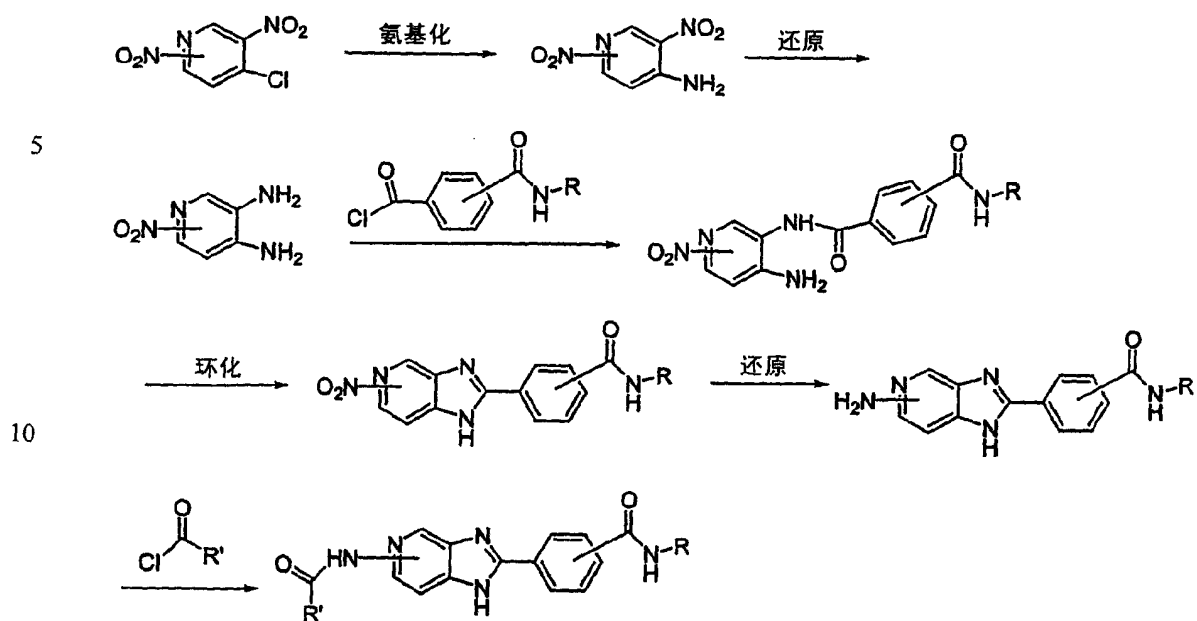
15 其中 R' 选自 H、烷基、取代的烷基、 C_3 - C_9 环烷基、取代的 C_3 - C_9 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

20 可以通过本领域中公知的任意常规反应合成 C3 类化合物。合成的实例包括下列反应，命名为合成方案 23 和 24：

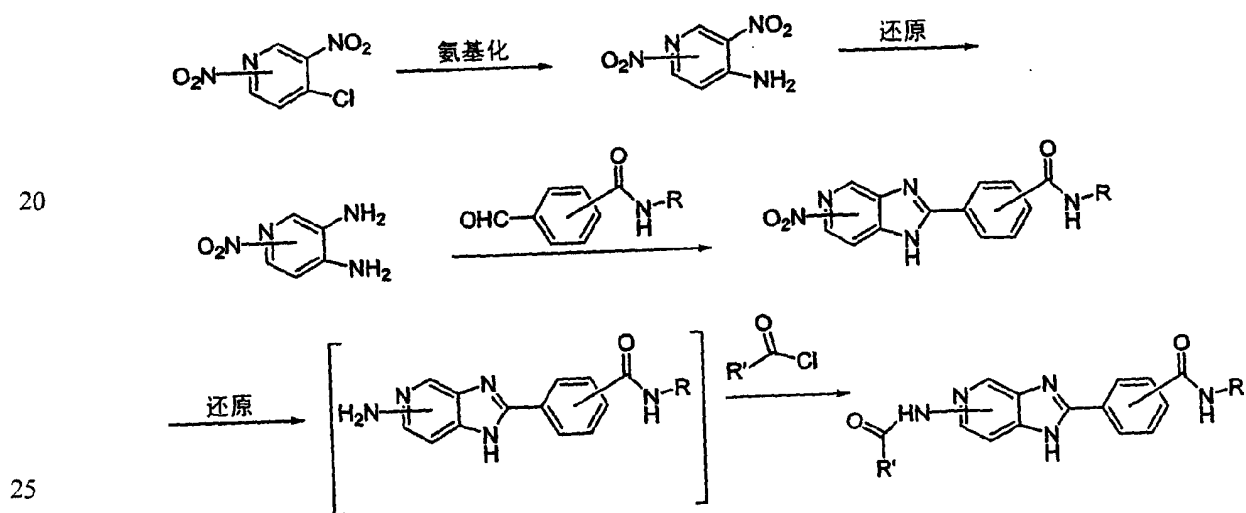
25

30

合成方案 23



合成方案 24



C3 类化合物的合成

合成方案 23 和 24 表示了可以用于制备 C3 类化合物的方法。本领域技术人员可以理解可以将许多不同的合成反应用于合成 C3 类化合物。此外，本领域技术人员理解可以将许多不同的溶剂、偶联试剂和反应条件用于合成反应而得到相差无几的结果。

本领域技术人员会理解顺序的改变且进一步认可来自所示或其它已知可以适用于上述制备合成方案 23 和 24 化合物方法的类似反应的适宜反应条件的变化形式。

在本文所述用于制备优选实施方案的合成方案 23 和 24 的化合物的方法中，有机化学领域的普通技术人员一般充分认可需要保护基且由此本文方案过程必然意味着使用适宜的保护基，不过，并未对这类基团进行特别的举例说明。引入和除去这类保护基是有机化学领域众所周知的；例如，参见 T. W. Greene 《有机合成中的保护基》 ("Protective Groups in Organic Synthesis")，Wiley (New York), 1981。

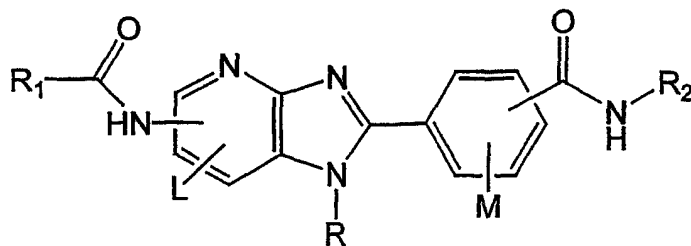
通过常规方式、诸如提取、蒸馏、色谱等分离本文所述的反应产物。

本文未描述的原料是商购的、已知的或可以通过本领域中公知的方法制备。

通过使适宜的碱或酸与化学计算当量的合成方案 23 和 24 的化合物反应制备上述合成方案 23 和 24 的化合物的盐。

C4 类化合物

下类定义了几个实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (C4 类):



C4 类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟

基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、 CF_3 、 OCF_3 、 CONH_2 、 CONHR 和 NHCOR_1 组成的组；

其中 R 选自 H、 C_1 - C_5 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C_1 - C_5 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

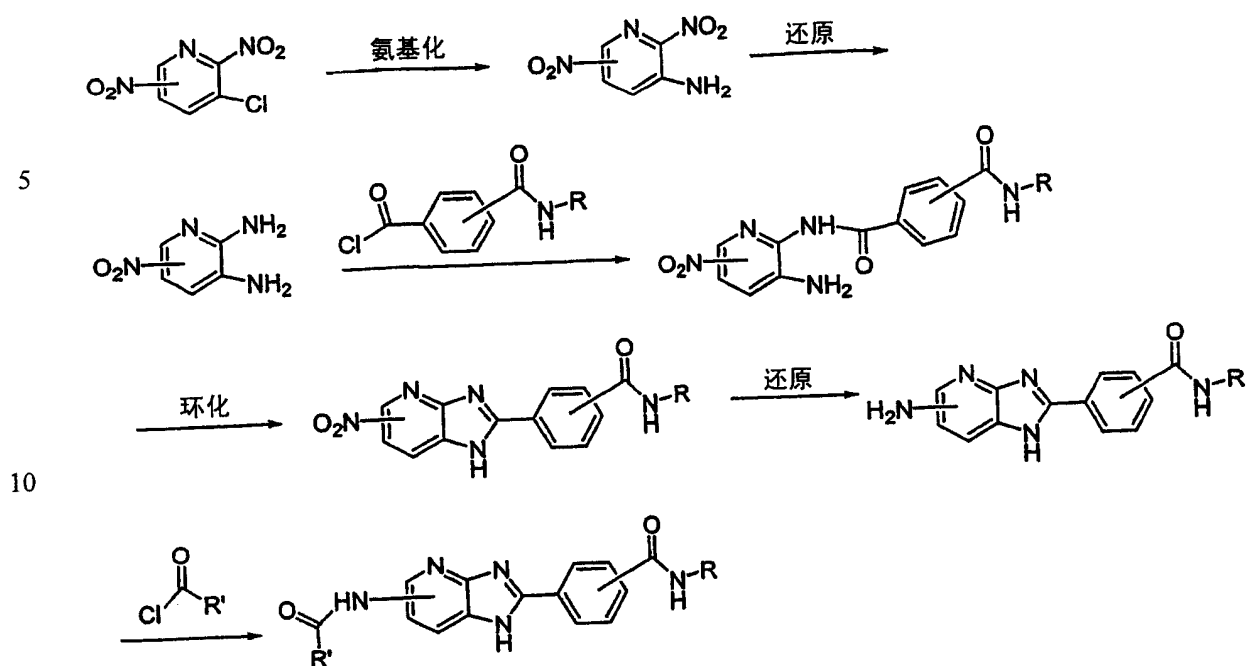
5 其中 R_1 和 R_2 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、 C_3 - C_9 环烷基、取代的 C_3 - C_9 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

10 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、 OH 、 OCH_3 、 COOH 、 $\text{COOR}'\text{COR}'$ 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $\text{NR}'\text{R}'$ 、 NHCOR' 和 $\text{CONR}'\text{R}'$ 组成的组；且

15 其中 R' 选自 H、烷基、取代的烷基、 C_3 - C_9 环烷基、取代的 C_3 - C_9 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

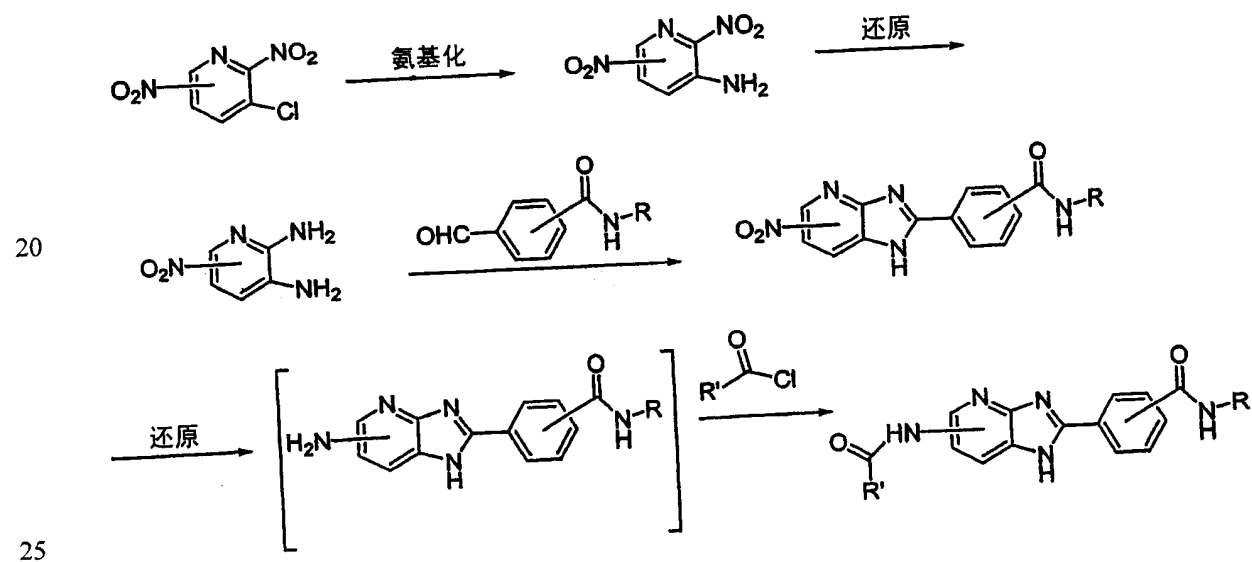
20 可以通过本领域中公知的任意常规反应合成 C4 类化合物。合成的实例包括下列反应，命名为合成方案 25 和 26：

合成方案 25



15

合成方案 26



C4 类化合物的合成

合成方案 25 和 26 表示了可以用于制备 C4 类化合物的方法。本领域技术人员可以理解可以将许多不同的合成反应用于合成 C4 类化合物。此外，本领域技术人员理解可以将许多不同的溶剂、偶联试剂和反应条件用于合成反应而得到相差无几的结果。

本领域技术人员会理解顺序的改变且进一步认可来自所示或其它已知可以适用于上述制备合成方案 25 和 26 化合物方法的类似反应的适宜反应条件的变化形式。

在本文所述用于制备优选实施方案的合成方案 25 和 26 的化合物的方法中，有机化学领域的普通技术人员一般充分认可需要保护基且由此本文方案过程必然意味着使用适宜的保护基，不过，并未对这类基团进行特别的举例说明。引入和除去这类保护基是有机化学领域众所周知的；例如，参见 T. W. Greene 《有机合成中的保护基》 ("Protective Groups in Organic Synthesis")，Wiley (New York), 1981。

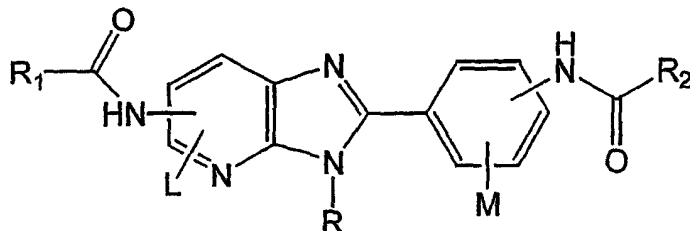
通过常规方式、诸如提取、蒸馏、色谱等分离本文所述的反应产物。

本文未描述的原料是商购的、已知的或可以通过本领域中公知的方法制备。

通过使适宜的碱或酸与化学计算当量的合成方案 25 和 26 的化合物反应制备上述合成方案 25 和 26 的化合物的盐。

D1 类化合物

下类定义了几个实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (D1 类):



D1 类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟

基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、 CF_3 、 OCF_3 、 CONH_2 、 CONHR 和 NHCOR_1 组成的组；

其中 R 选自 H、 C_1 - C_5 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C_1 - C_5 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

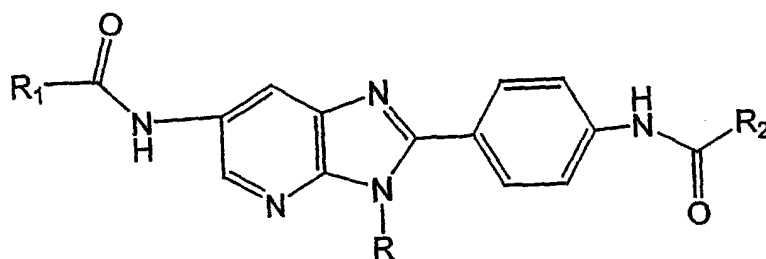
5 其中 R_1 和 R_2 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、 C_3 - C_9 环烷基、取代的 C_3 - C_9 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

10 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、 OH 、 OCH_3 、 COOH 、 COOR' 、 COR' 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $\text{NR}'\text{R}'$ 、 NHCOR' 和 $\text{CONR}'\text{R}'$ 组成的组；且

15 其中 R' 选自 H、烷基、取代的烷基、 C_3 - C_9 环烷基、取代的 C_3 - C_9 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

优选实施方案的另一亚类包括如下亚类 D1a 所示的化合物：

20



25

D1a 类；

其中 R 选自 H、 C_1 - C_5 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C_1 - C_5 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

30 其中 R_1 和 R_2 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、 C_3 - C_9 环烷基、取代的 C_3 - C_9 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、

萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

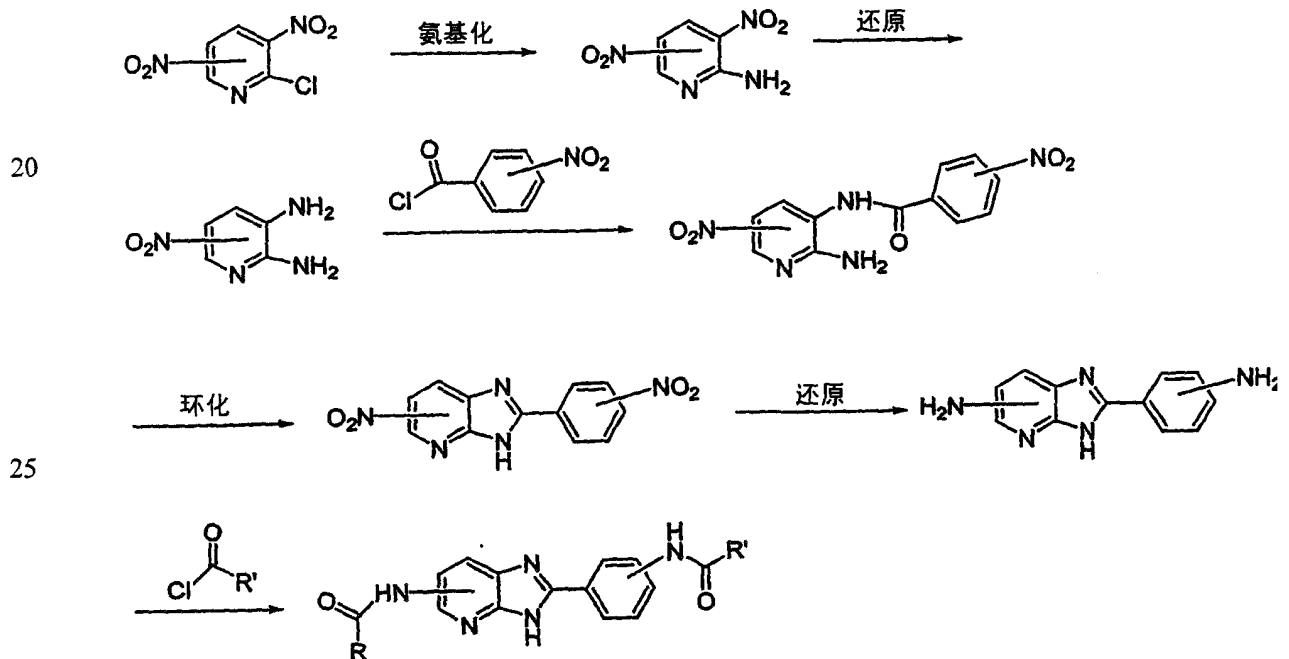
其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'、COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

可以通过本领域中公知的任意常规反应合成 D1 类化合物。合成的实例包括下列反应，命名为合成方案 27 和 28：

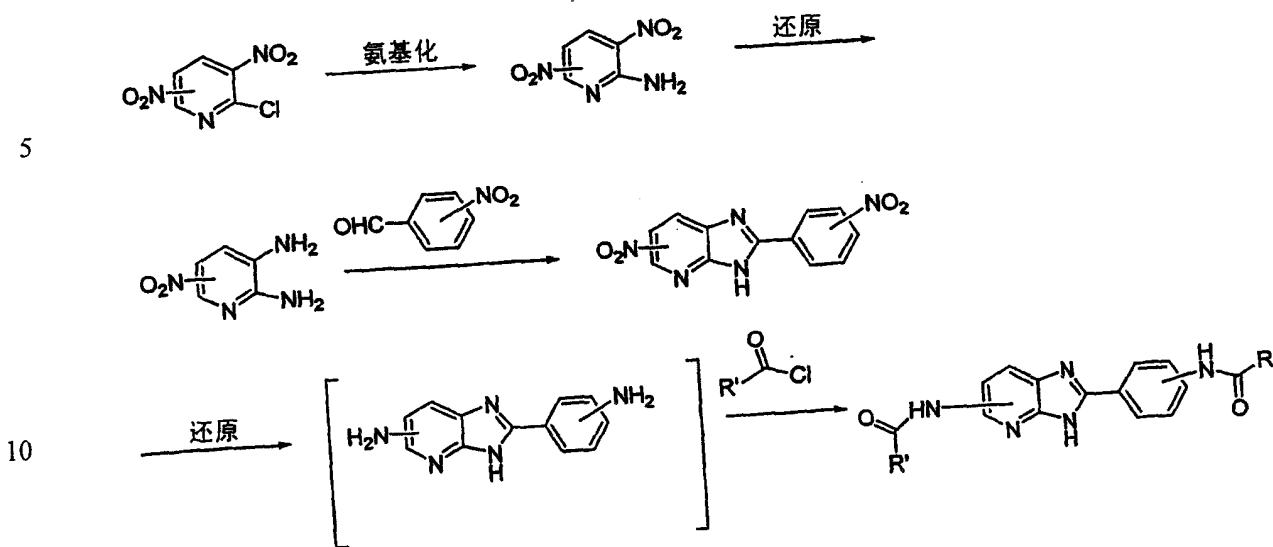
15

合成方案 27



30

合成方案 28



15

D1 类化合物的合成

合成方案 27 和 28 表示了可以用于制备 D1 类化合物的方法。本领域技术人员可以理解可以将许多不同的合成反应用于合成 D1 类化合物。此外，本领域技术人员理解可以将许多不同的溶剂、偶联试剂和反应条件用于合成反应而得到相差无几的结果。

20

本领域技术人员会理解顺序的改变且进一步认可来自所示或其它已知可以适用于上述制备合成方案 27 和 28 化合物方法的类似反应的适宜反应条件的变化形式。

在本文所述用于制备优选实施方案的合成方案 27 和 28 的化合物的方法中，有机化学领域的普通技术人员一般充分认可需要保护基且由此本文方案过程必然意味着使用适宜的保护基，不过，并未对这类基团进行特别的举例说明。引入和除去这类保护基是有机化学领域众所周知的；例如，参见 T. W. Greene 《有机合成中的保护基》 ("Protective Groups in Organic Synthesis")，Wiley (New York), 1981。

25

30 通过常规方式、诸如提取、蒸馏、色谱等分离本文所述的反应产物。

本文未描述的原料是商购的、已知的或可以通过本领域中公知的方法制备。

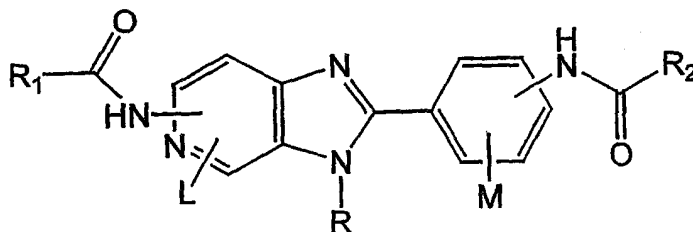
通过使适宜的碱或酸与化学计算当量的合成方案 27 和 28 的化合物反应制备上述合成方案 27 和 28 的化合物的盐。

5

D2 类化合物

下类定义了几个实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (D2 类):

10



D2 类

15 其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羧基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组;

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组, 其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组;

20 其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组, 其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组;

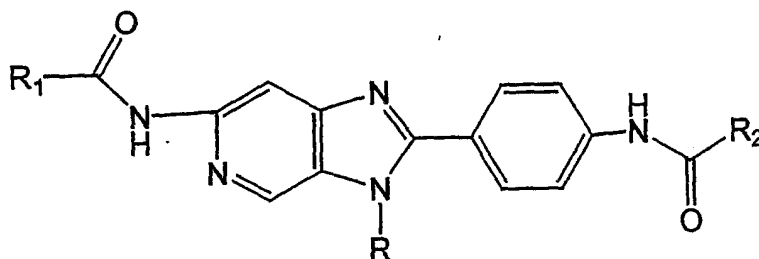
25 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组; 且

30 其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷

基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

优选实施方案的另一亚类包括如下亚类 D2a 所示的化合物：

5



10

D2a 类；

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

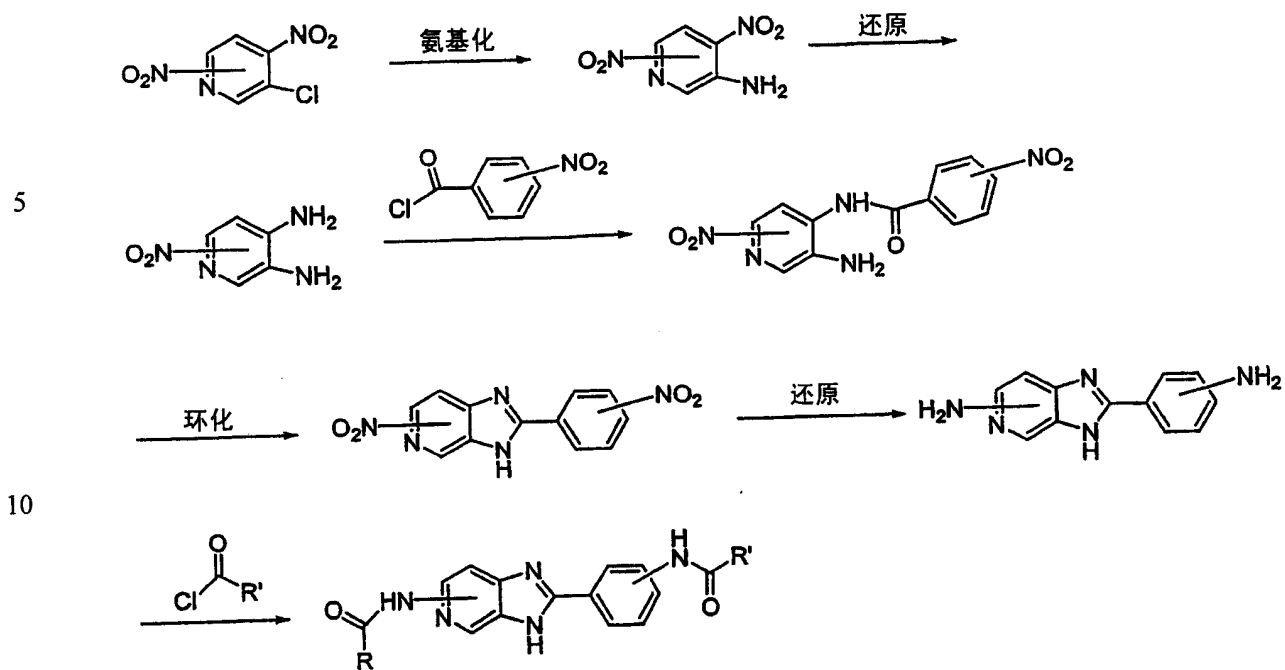
其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'、COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

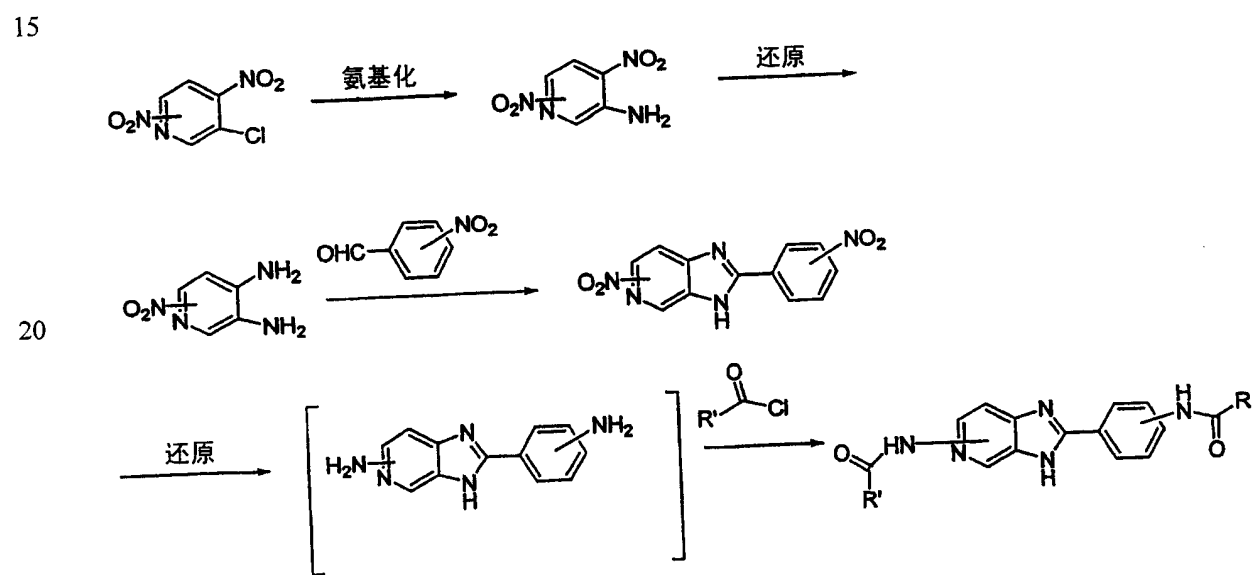
可以通过本领域中公知的任意常规反应合成 D2 类化合物。合成的实例包括下列反应，命名为合成方案 29 和 30：

30

合成方案 29



合成方案 30



25

D2 类化合物的合成

合成方案 29 和 30 表示了可以用于制备 D3 类化合物的方法。本领域技术人员可以理解可以将许多不同的合成反应用于合成 D3 类化合物。此外，本领域技术人员理解可以将许多不同的溶剂、偶联试剂和反应条件用于合成反应而得到相差无几的结果。

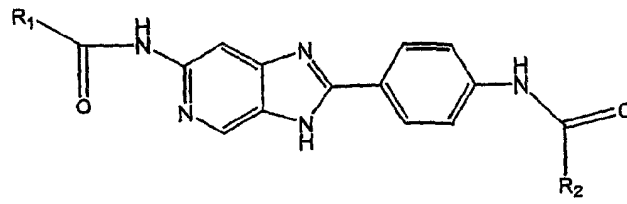
本领域技术人员会理解顺序的改变且进一步认可来自所示或其它已知可以适用于上述制备合成方案 29 和 30 化合物方法的类似反应的适宜反应条件的变化形式。

在本文所述用于制备优选实施方案的合成方案 29 和 30 的化合物的方法中，有机化学领域的普通技术人员一般充分认可需要保护基且由此本文方案过程必然意味着使用适宜的保护基，不过，并未对这类基团进行特别的举例说明。引入和除去这类保护基是有机化学领域众所周知的；例如，参见 T. W. Greene 《有机合成中的保护基》 ("Protective Groups in Organic Synthesis") , Wiley (New York), 1981。

通过常规方式、诸如提取、蒸馏、色谱等分离本文所述的反应产物。本文未描述的原料是商购的、已知的或可以通过本领域中公知的方法制备。

通过使适宜的碱或酸与化学计算当量的合成方案 29 和 30 的化合物反应制备上述合成方案 29 和 30 的化合物的盐。

D2 类化合物的实例如下阵列中所示。可以按照上述方法合成优选化合物。



5

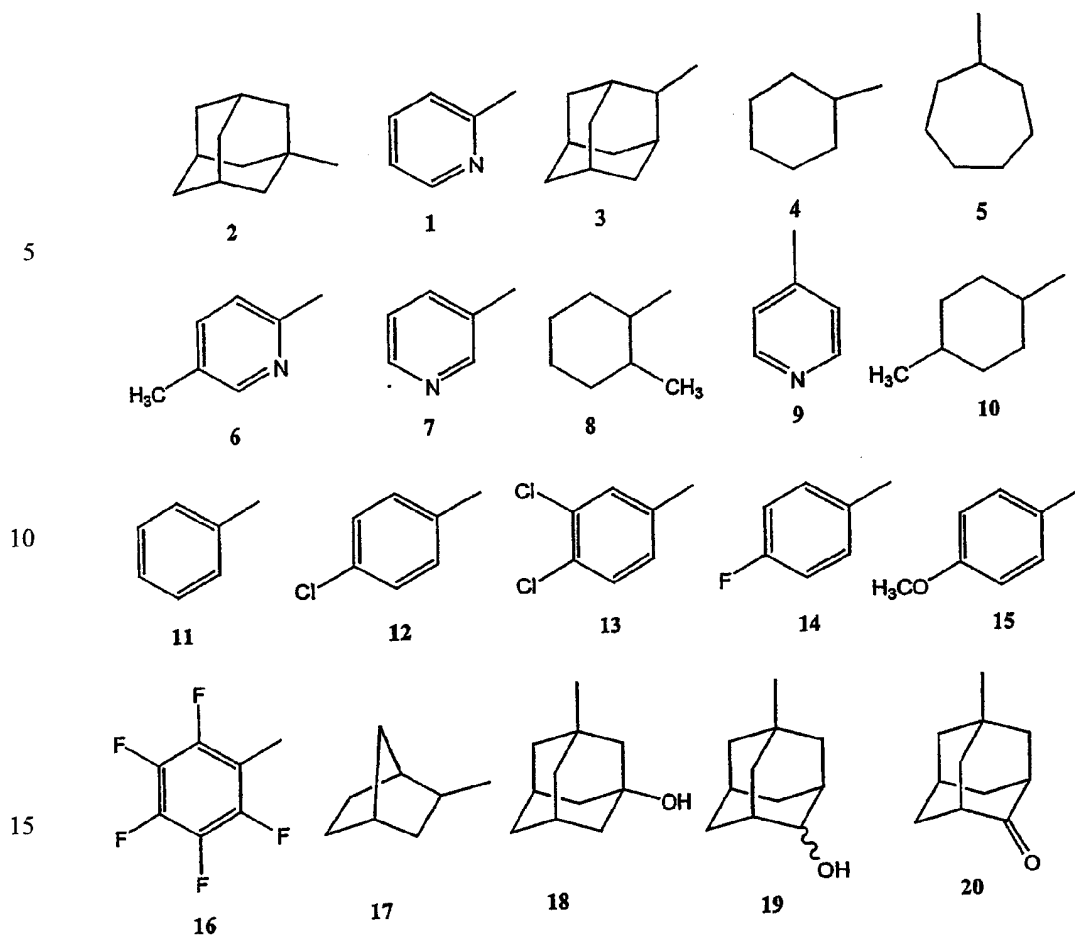
方案 III

R1	
10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
	1
	2
	3
	4
	5
	6
	7
15	8
	R2 9
	10
	11
	12
	13
	14
	15
20	16
	17
	18
	19
	20

25

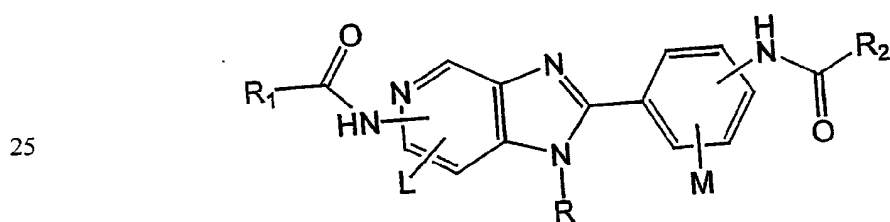
可以制备具有方案 II 中所示通式的一族化合物。取代基 R₁ 和 R₂ 可以选自如下所示的取代基 1-20。

30



D3 类化合物

20 下类定义了一家族小分子 IgE 抑制剂 (D3 类):



D3 类

30 其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHR 和 NHCOR₁ 组成的组;

其中 R 选自 H、C₁-C₅ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 C₁-C₅ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

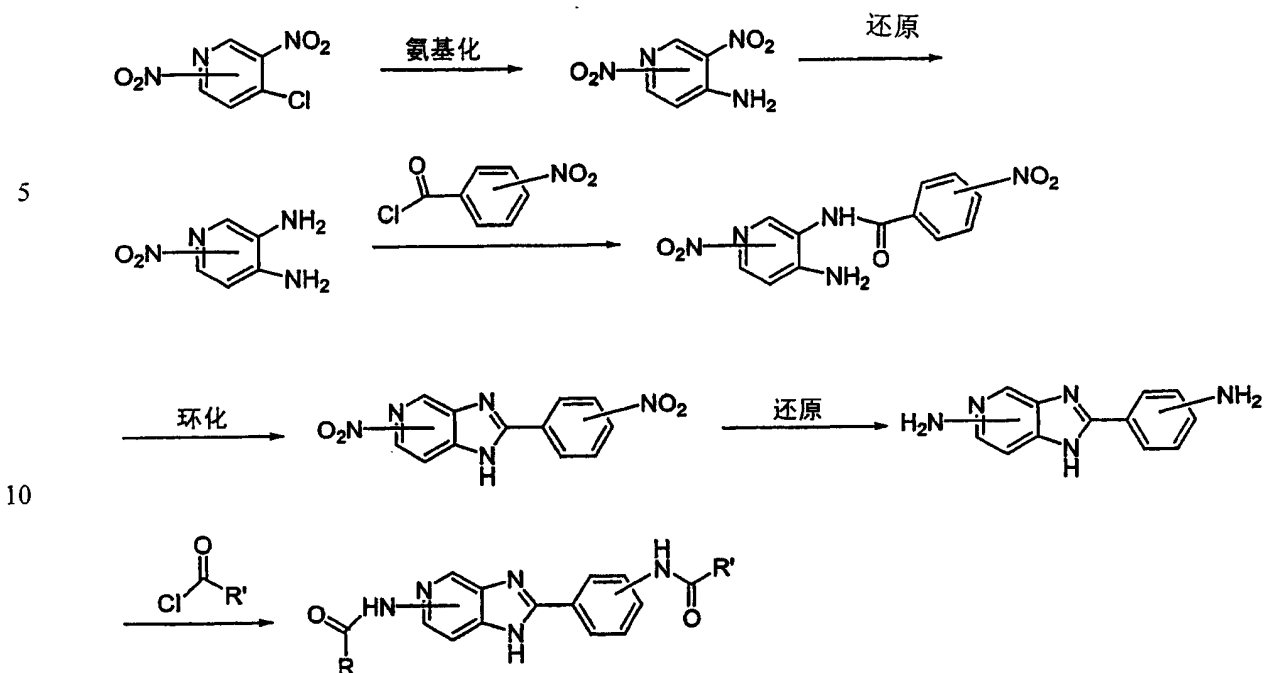
其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、
5 萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR' COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、
10 NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

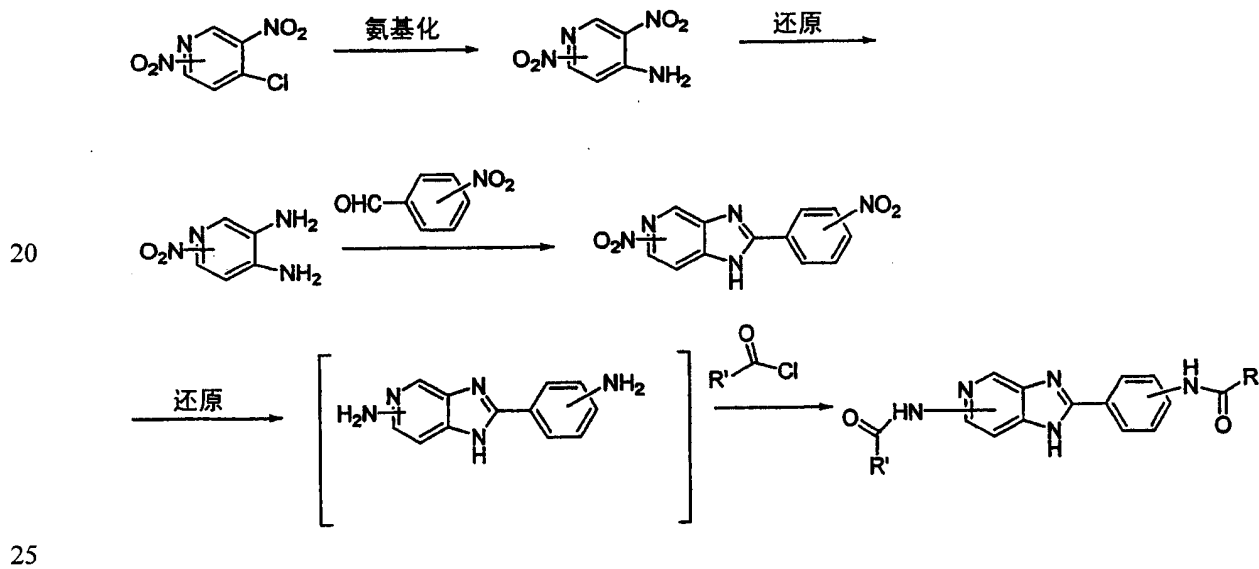
其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和
15 取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

可以通过本领域中公知的任意常规反应合成 D3 类化合物。合成的实例包括下列反应，命名为合成方案 31 和 32：

合成方案 31



合成方案 32



D3 类化合物的合成

合成方案 31 和 32 表示了可以用于制备 D3 类化合物的方法。本领域技术人员可以理解可以将许多不同的合成反应用于合成 D3 类化合物。此外，本领域技术人员理解可以将许多不同的溶剂、偶联试剂和反应条件用于合成反应而得到相差无几的结果。

本领域技术人员会理解顺序的改变且进一步认可来自所示或其它已知可以适用于上述制备合成方案 31 和 32 化合物方法的类似反应的适宜反应条件的变化形式。

在本文所述用于制备优选实施方案的合成方案 31 和 32 的化合物的方法中，有机化学领域的普通技术人员一般充分认可需要保护基且由此本文方案过程必然意味着使用适宜的保护基，不过，并未对这类基团进行特别的举例说明。引入和除去这类保护基是有机化学领域众所周知的；例如，参见 T. W. Greene 《有机合成中的保护基》 ("Protective Groups in Organic Synthesis")，Wiley (New York), 1981。

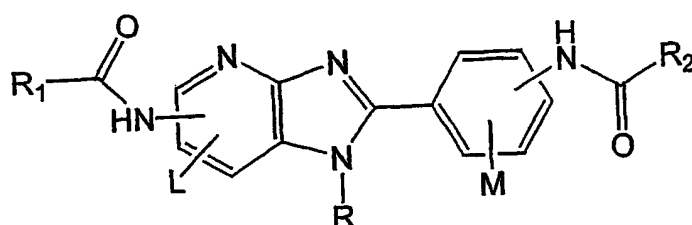
通过常规方式、诸如提取、蒸馏、色谱等分离本文所述的反应产物。

本文未描述的原料是商购的、已知的或可以通过本领域中公知的方法制备。

通过使适宜的碱或酸与化学计算当量的合成方案 31 和 32 的化合物反应制备上述合成方案 31 和 32 的化合物的盐。

D4 类化合物

下类定义了几个实施方案的一家族小分子 IgE 抑制剂 (D4 类):



A4 类

其中 L 和 M 独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、羟

基、卤素、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、 CF_3 、 OCF_3 、 CONH_2 、 CONHR 和 NHCOR_1 组成的组；

其中 R 选自 H、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

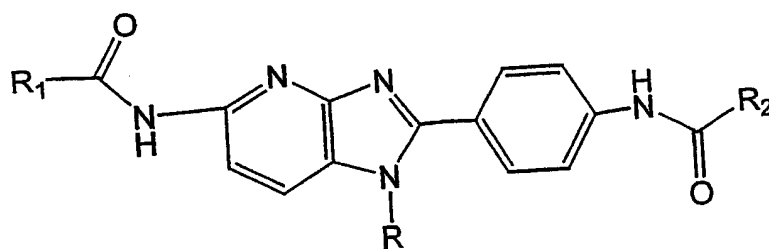
5 其中 R_1 和 R_2 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 环烷基、取代的 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

10 其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、 OH 、 OCH_3 、 COOH 、 COOR' 、 COR' 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $\text{NR}'\text{R}'$ 、 NHCOR' 和 $\text{CONR}'\text{R}'$ 组成的组；且

15 其中 R' 选自 H、烷基、取代的烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 环烷基、取代的 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

优选实施方案的另一亚类包括下列如亚类 D4a 所示的化合物：

20



25

亚类 D4a

其中 R 选自 H、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、苄基、对-氟苄基和二-烷基氨基烷基组成的组，其中所述的 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基选自直链、支链或环状烷基组成的组；

30 其中 R_1 和 R_2 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 环烷基、取代的 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 环烷基、多环脂族基、取代的多环脂族基、苯基、取代的苯基、

萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组；

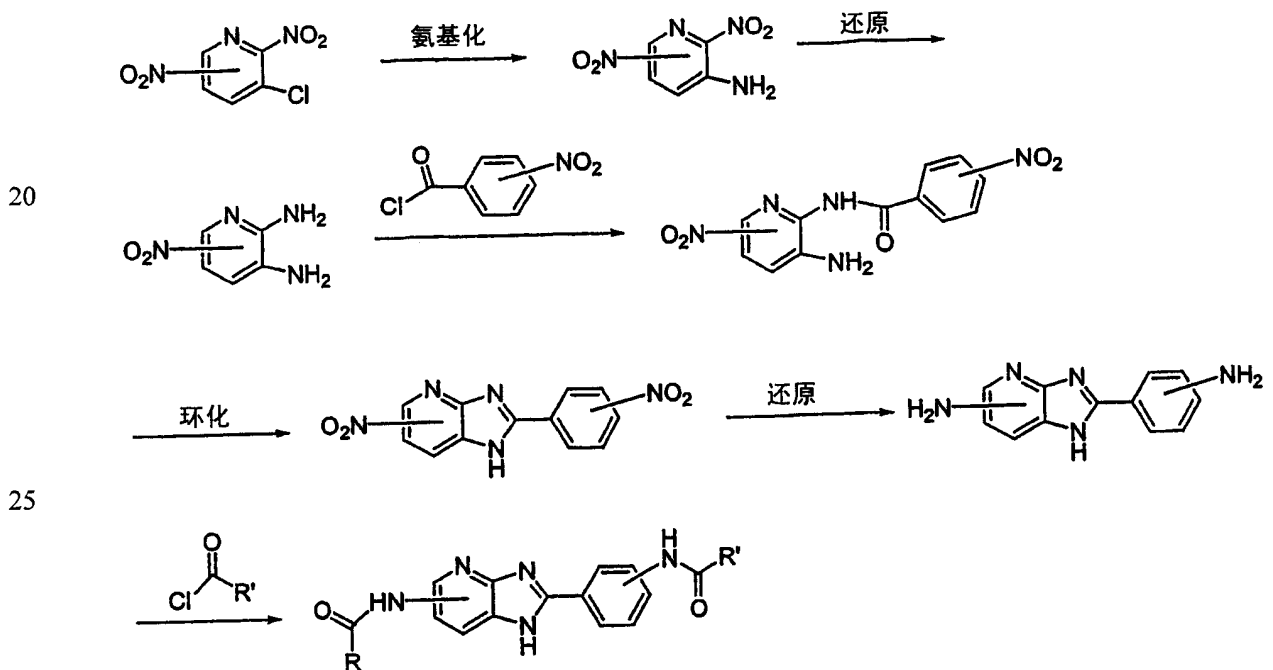
其中所述的取代的多环脂族基、取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基，其中所述的取代基选自 H、卤素、多卤素、烷氧基、取代的烷氧基、烷基、取代的烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、羰基、OH、OCH₃、COOH、COOR'COR'、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NR'R'、NHCOR'和 CONR'R'组成的组；且

其中 R'选自 H、烷基、取代的烷基、C₃-C₉ 环烷基、取代的 C₃-C₉ 环烷基、多环脂族化合物、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、杂芳基和取代的杂芳基组成的组，其中所述的杂芳基和所述的取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述的杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。

可以通过本领域中公知的任意常规反应合成 D4 类化合物。合成的实例包括下列反应，命名为合成方案 33 和 34：

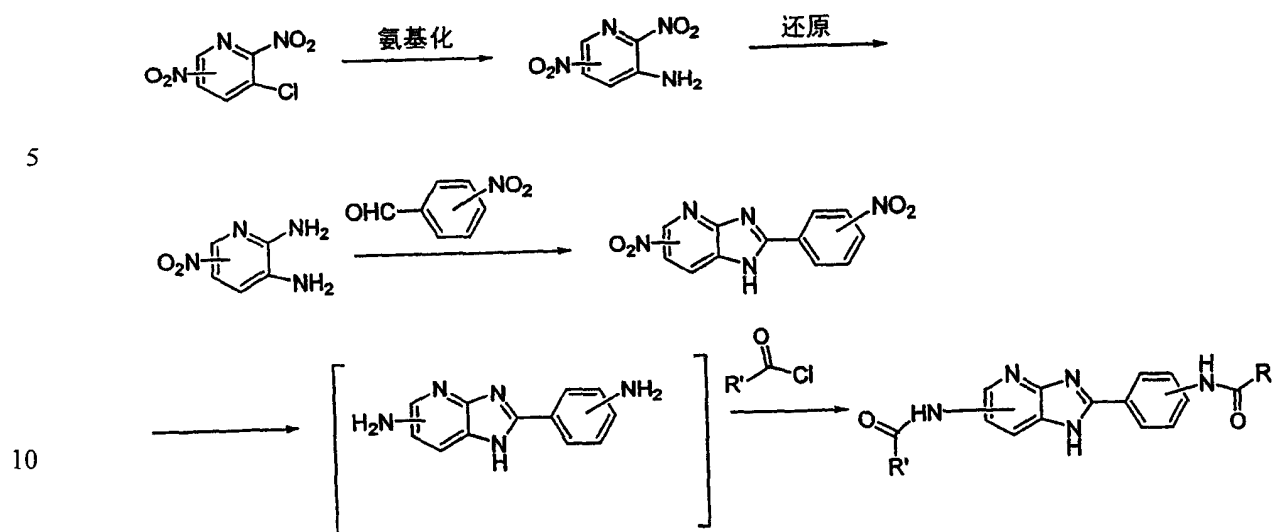
15

合成方案 33



30

合成方案 34



15

D4 类化合物的合成

合成方案 33 和 34 表示了可以用于制备 D4 类化合物的方法。本领域技术人员可以理解可以将许多不同的合成反应用于合成 D4 类化合物。此外，本领域技术人员理解可以将许多不同的溶剂、偶联试剂和反应条件用于合成反应而得到相差无几的结果。

本领域技术人员会理解顺序的改变且进一步认可与所示或其它已知可以适用于上述制备合成方案 33 和 34 化合物方法的反应类似的适宜反应条件的变化形式。

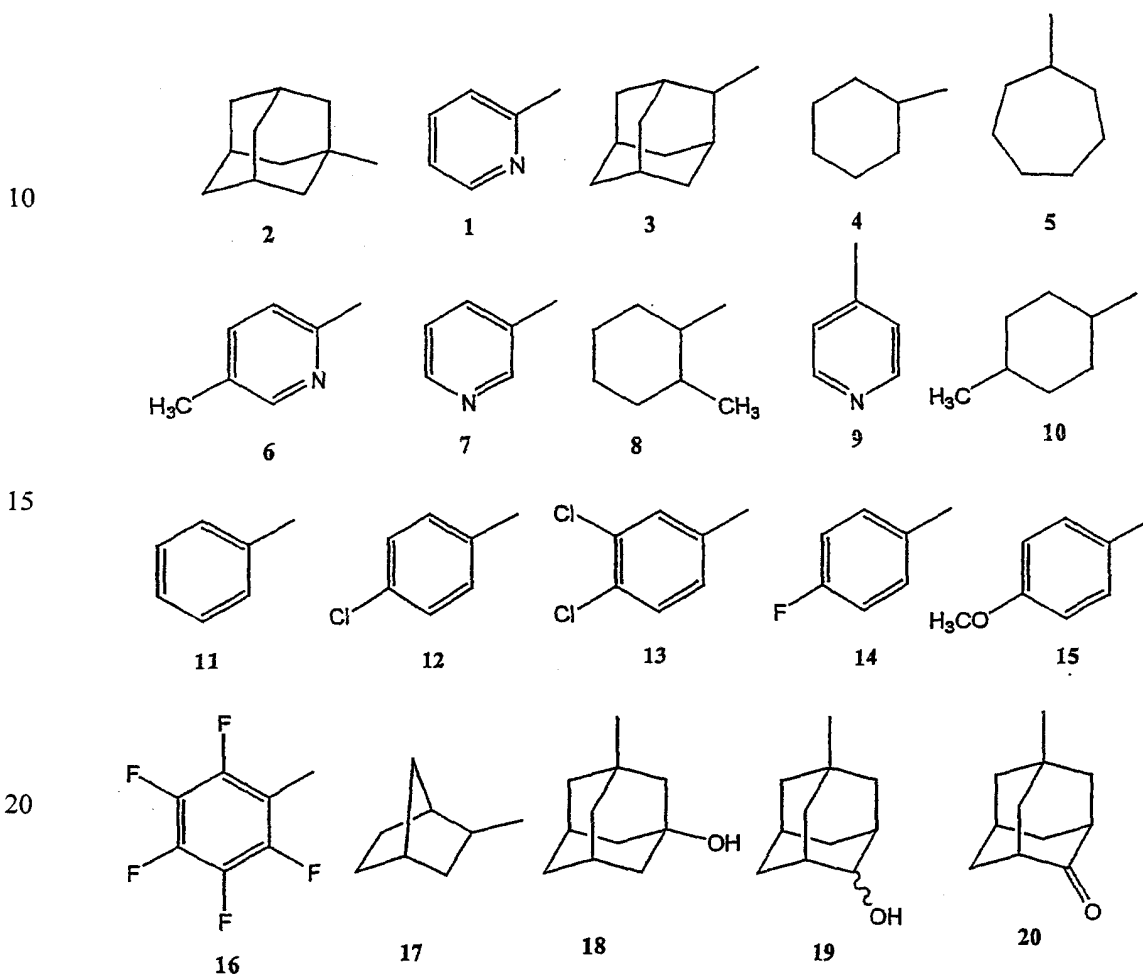
在本文所述用于制备优选实施方案的合成方案 33 和 34 的化合物的方法中，有机化学领域的普通技术人员一般充分认可需要保护基且由此本文方案过程必然意味着使用适宜的保护基，不过，并未对这类基团进行特别的举例说明。引入和除去这类保护基是有机化学领域众所周知的；例如，参见 T. W. Greene 《有机合成中的保护基》 ("Protective Groups in Organic Synthesis")，Wiley (New York), 1981。

通过常规方式、诸如提取、蒸馏、色谱等分离本文所述的反应产物。

本文未描述的原料是商购的、已知的或可以通过本领域中公知的方法制备。

通过使适宜的碱或酸与化学计算当量的合成方案 33 和 34 的化合物反应制备上述合成方案 33 和 34 的化合物的盐。

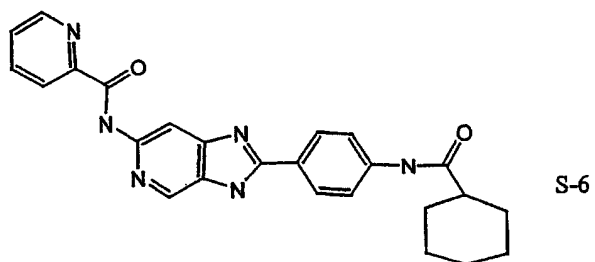
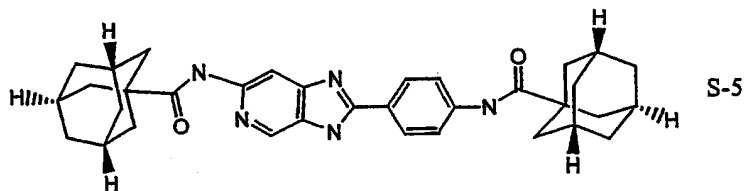
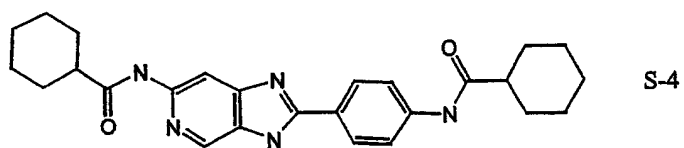
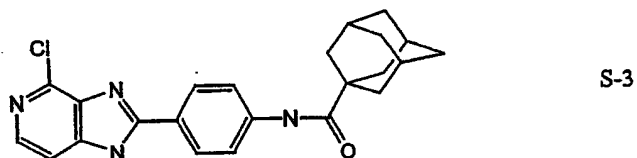
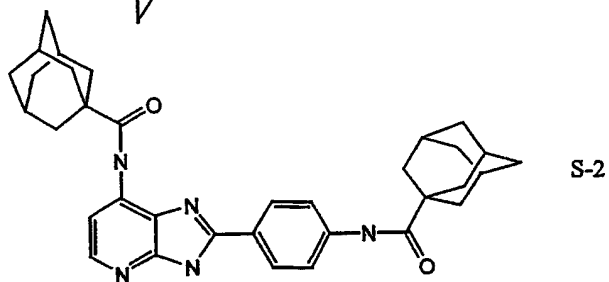
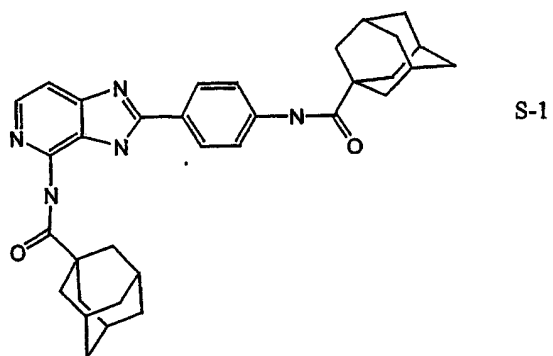
- 5 优选实施方案包括其中 R_1 和 R_2 为脂族基团的种类。在超类 A-D 中， R_1 和 R_2 的优选取代基独立地选自下列基团：

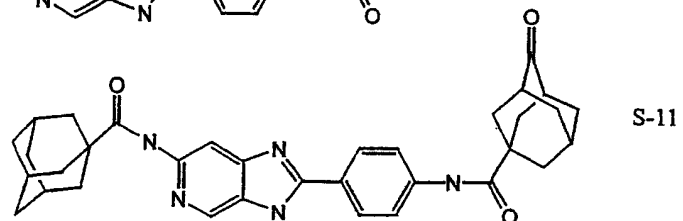
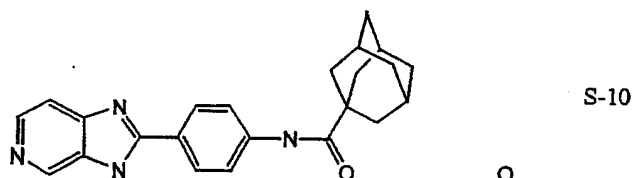
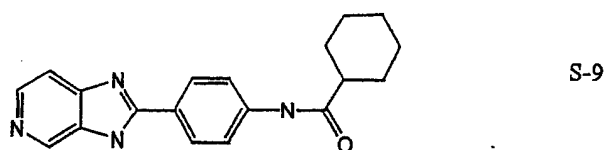
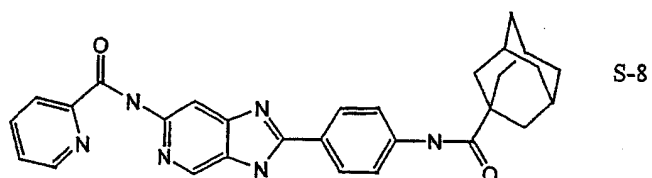
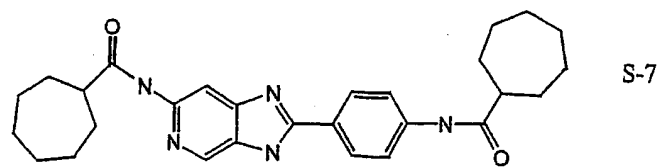


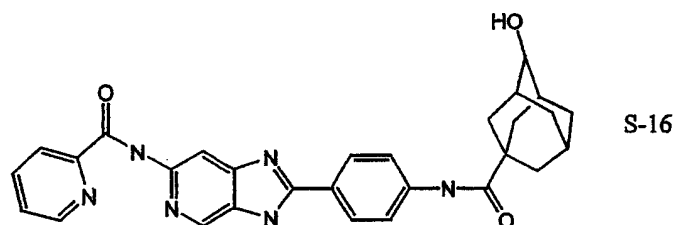
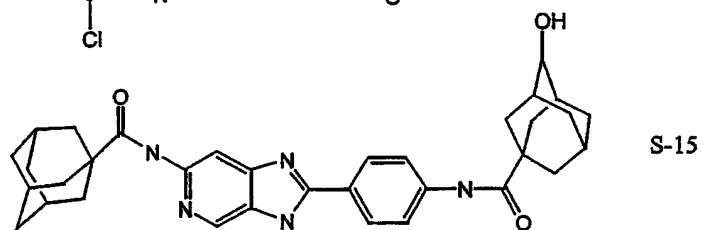
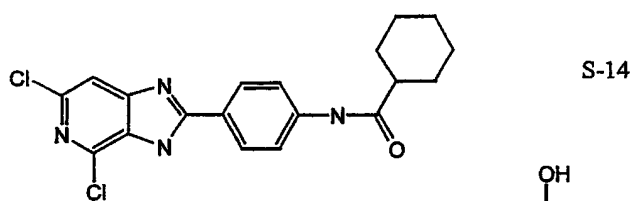
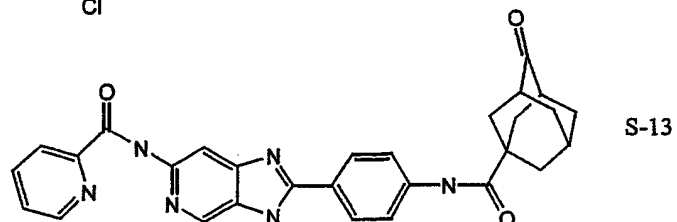
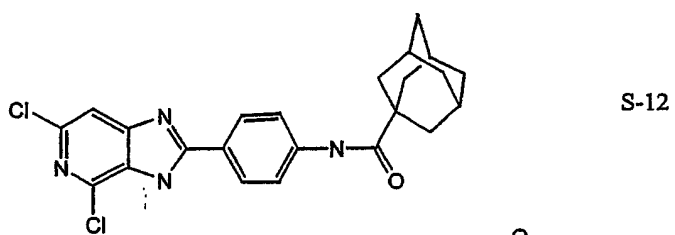
更优选， R_1 和 R_2 的取代基选自取代基 1-5 和 13。

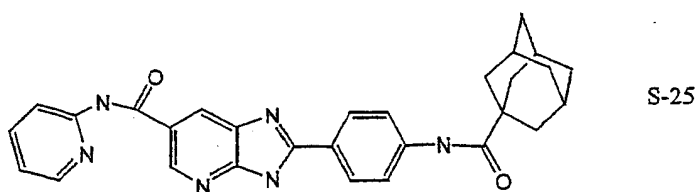
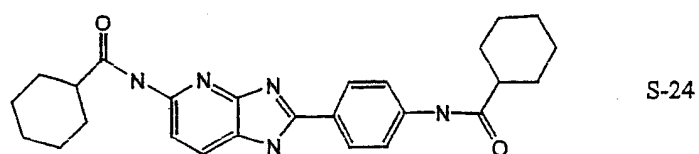
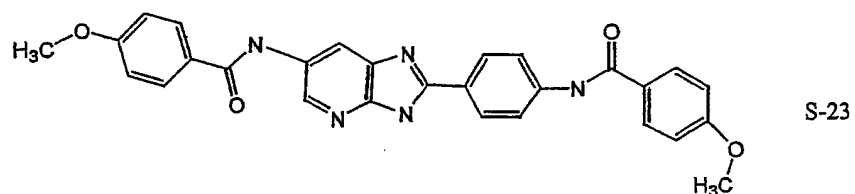
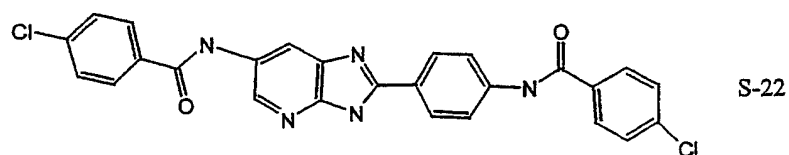
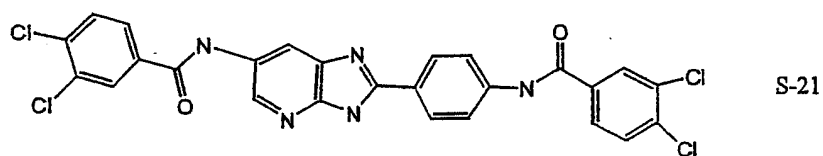
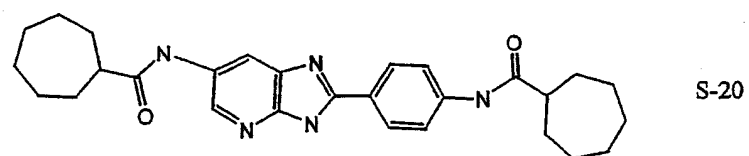
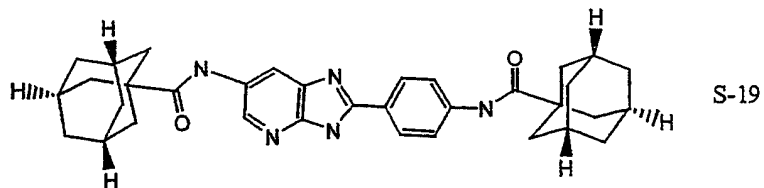
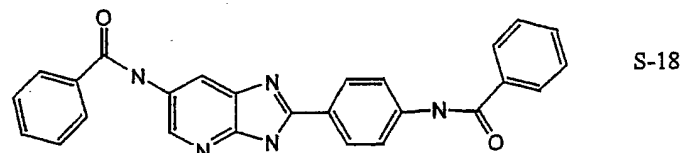
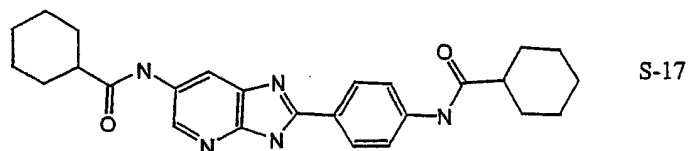
- 25 合成下列具体化合物并发现它们在体内和离体试验中具有活性。这些化合物包括在超类 A 和 D 中。

5







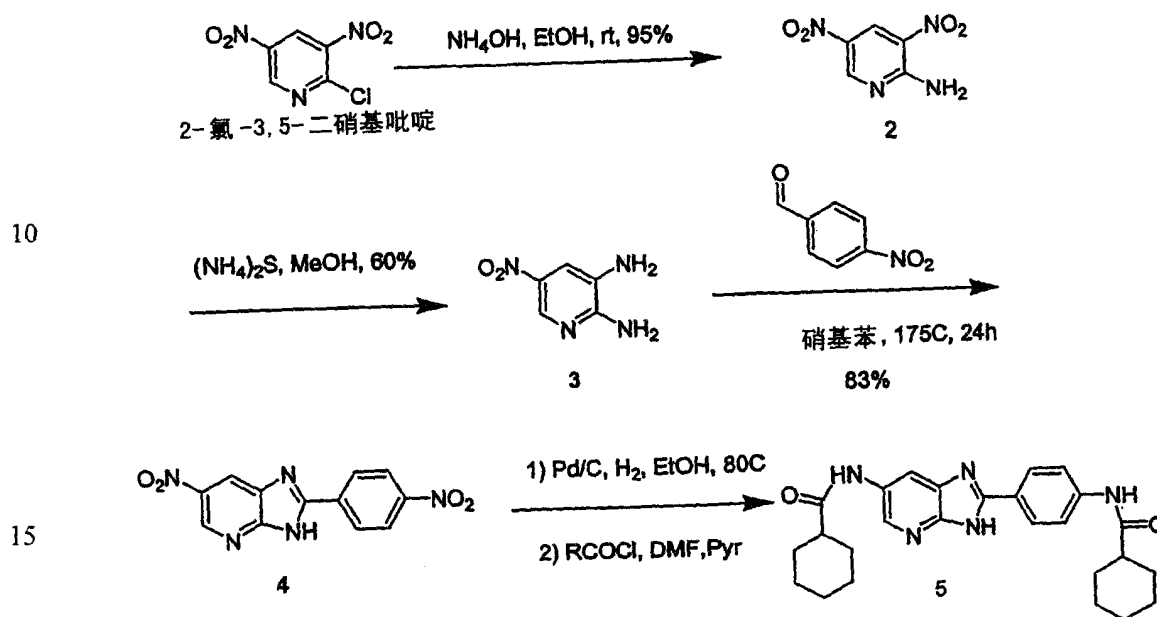


优选化合物包括 S-4—S-8、S-11、S-13、S-15—S-17、S-19—S-21 和 S-24—S-25。优选实施方案的特定化合物为 S-7。

实施例 1

优选实施方案的合成

5 方案 35



20 **2-氨基-3,5-二硝基吡啶(2)**. 将 2-氯-3,5-二硝基吡啶(2g, 9.83 mmol)悬浮于 EtOH (15 mL)中并在室温下和搅拌的同时在 20 分钟内加入 NH_4OH (28%水溶液, 6 mL)。将该混合物在室温下再搅拌 20 分钟且然后在冰浴中冷却至 0°C 。通过过滤收集产生的黄色固体并在 80°C 的真空中干燥至得到 1.745 g (9.5 mmol, 97%)黄色固体。

25 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (br s, 1H), 8.96 (d, $J=2.83$ Hz, 1H), 9.17 (d, $J=2.06$ Hz, 1H), 9.26(br s, 1H). EIMS M^{+1} 185.6。

30 **2,3-二氨基-5-硝基吡啶(3)**. 在室温下和 20 分钟内向搅拌的 2-氨基-3,5-二硝基吡啶(2)(1.62g, 8.8 mmol)在 MeOH(75 mL)中的混悬液中滴加 $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ (20%, 15 mL, 44 mmol)的水溶液。将该混合物在室温下再搅拌 30 分钟且然后在回流状态下加热 30 分钟。将该任意冷却至室温并通过过滤收集固体、用冷 MeOH(2x20 mL)冲洗并在室温下和真空中干燥至得到 3,

为红色固体(0.812 g, 5.27 mmol, 60%)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 5.31 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 7.35 (d, $J=2.55$ Hz, 1H), 8.28(d, $J=2.91$ Hz, 1H). EIMS M^+ 155.1。

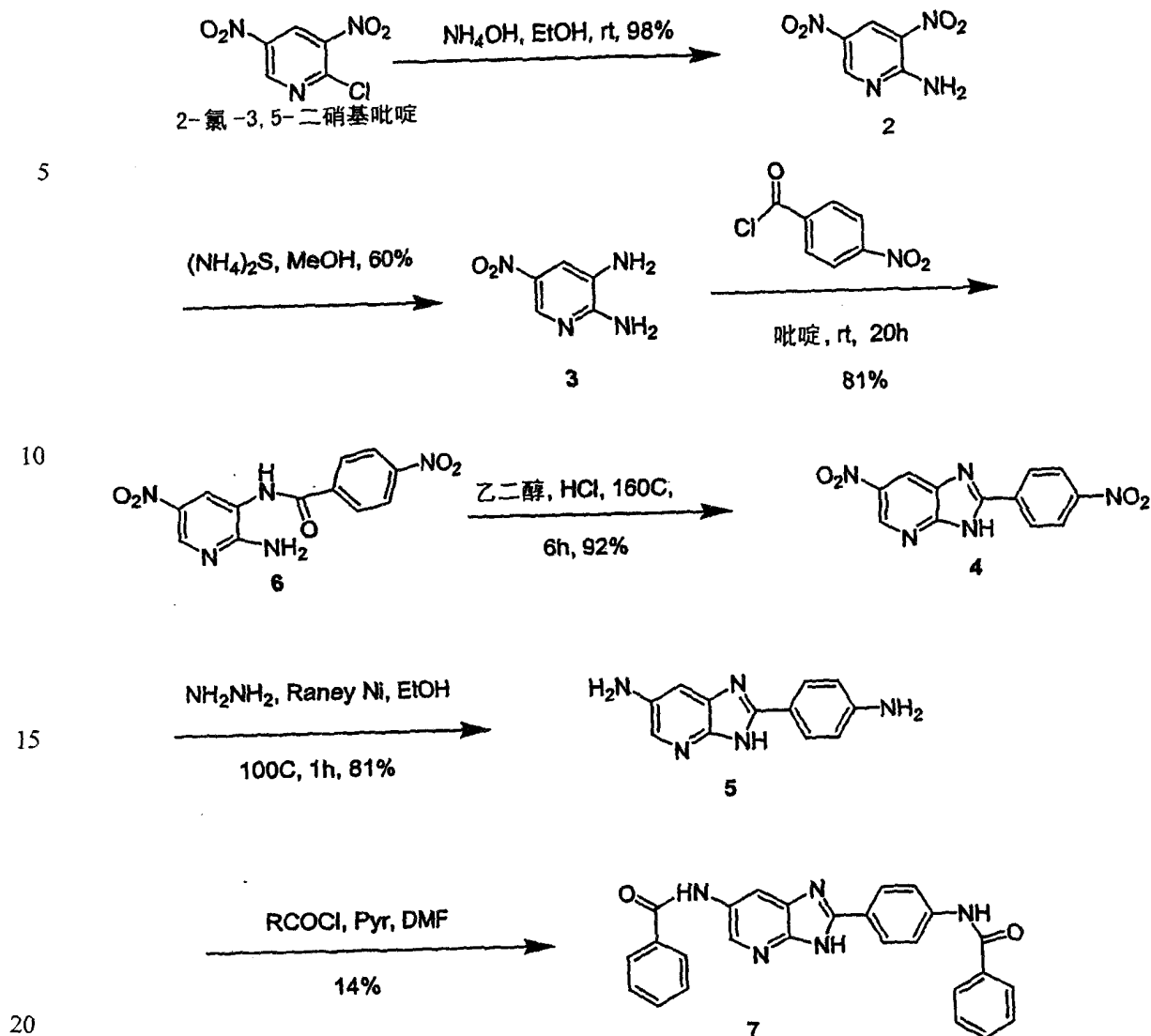
5 **6-硝基-2-(4-硝基苯基)-3H-咪唑并[4,5]吡啶(4)**. 向 2,3-二氨基-5-硝基吡啶(3)(400 mg, 2.6 mmol)在硝基苯(50 mL)中的搅拌溶液中加入 4-硝基苯甲醛(393 mg, 2.6 mmol)并将该混合物在 175°C下加热 24 小时。通过在减压条件下蒸馏除去溶剂并通过使用 CH_3CN 的过滤收集产生的橙色固体。用乙醚洗涤滤饼并风干至得到 4, 为橙色固体(0.614 g, 2.1 mmol, 83%), 将其不经进一步纯化使用。

10 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 14.58 (br s, 1H), 9.28 (表观 d, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.51(d, $J=8.39$ Hz, 2H), 8.45(d, $J=8.28$ Hz, 2H). EIMS M^+ 284.3. Rf=0.55 (二氧化硅, 19: 1 DCM/MeOH)

N-[2-(4-环己基氨基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-环己基酰胺(5). 向在安装了冷凝器的氩气净化的烧瓶内搅拌的 6-硝基-2-(4-硝基苯基)-3H-咪唑并[4,5]吡啶(4)(101 mg, 0.353 mmol)在 EtOH(10 mL)中的混悬液中加入 Pd/C(10% Pd/碳, 20 mg)并排空仪器且用 H_2 气净化。将该混合物在 80°C下和 H_2 气环境中加热 3 小时, 然后通过 C 盐垫进行热过滤。在减压条件下蒸发滤液而得到绿色油状物(88 mg, 0.35 mmol), 因其快速氧化而不经分析使用。将该绿色油状物溶于无水的 DMF (5ml)和吡啶(10eq, 0.3g, 3.8mmol, 0.31mL)并通过注射器加入环己烷羰基氯(2.2eq, 0.836 mmol, 122.6 mg, 112 μ L)且在室温下将该混合物搅拌 15 小时。向其中加入 H_2O (50mL)并将该混合物搅拌 15 分钟。通过过滤收集产生的固体并通过使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 的硅胶急骤色谱法纯化。进行结晶得到 5, 为白色固体(28mg, 0.063 mmol, 17%) $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.06 (表观 d, 1H), 10.00(m, 2H), 8.33(m, 2H), 8.12(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.78(m, 2H), 2.37(m, 2H), 1.79(m, 7H), 1.66(m, 2H), 1.44(m, 4H), 1.28(m, 6H). TLC Rf=0.35 (二氧化硅, 19: 1 DCM/MeOH). EIMS $m/z M^+$ 446.4. 分析($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2+0.19\text{CH}_3\text{OH}+0.0002\text{H}_2\text{O}$)

25

方案 36



2-氨基-3,5-二硝基吡啶(2). 将2-氯-3,5-二硝基吡啶(5.38, 26.4 mmol)悬浮于 EtOH (75 mL)中并在室温下和搅拌的同时在 25 分钟内加入 NH_4OH (28%水溶液, 30 mL)。将该混合物在室温下再搅拌 20 分钟且然后在冰浴中冷却至 0°C 。通过过滤收集产生的黄色固体并在 80°C 的真空中干燥至得到 4.42 g (26 mmol, 98%)黄色固体。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.69 (br s, 1H), 8.96 (d, $J=2.83$ Hz, 1H), 9.17 (d, $J=2.06$ Hz, 1H), 9.26 (br s, 1H)。EIMS M^{+1} 185.6。

2,3-二氨基-5-硝基吡啶(3). 在室温下和 20 分钟内向搅拌的 2-氨基-3,5-二硝基吡啶(2)(2g, 10.8 mmol)在 MeOH(75 mL)中的混悬液中滴加 $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ (20%, 19 mL)的水溶液。将该混合物在室温下再搅拌 30 分钟且然

后在回流状态下加热 30 分钟。将该任意冷却至室温并通过过滤收集固体、用冷 MeOH(2x20 mL)冲洗并在室温下和真空中干燥至得到 3, 为红色固体 (1.31 g, 8.5 mmol, 79%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5.31 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 7.35 (d, J=2.55 Hz, 1H), 8.28(d, J=2.91 Hz, 1H). EIMS M⁺ 155.1。

5 **N-(2-氨基-5-硝基吡啶-3-基)-4-硝基苯甲酰胺(6)**. 向 2,3-二氨基-5-硝基吡啶(3)在无水的吡啶(85mL)中的溶液中加入 4-硝基苯甲酰氯(0.875g, 4.7mmol)并将该混合物在室温下搅拌 20 小时。然后将该混合物倾入 H₂O(250mL)并搅拌 30 分钟。通过过滤收集产生的黄色固体并用 H₂O 冲洗至无吡啶遗留。在 80°C 下的真空中干燥固体至得到 6, 为黄色固体(1.15g, 10 3.8mmol, 81%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (br s, 1H), 8.83 (d, J=2.55Hz, 1H), 8.84 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.35 (d, J=2.45Hz, 2H), 8.24 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.62 (br s, 2H). EIMS M⁺ 302.3。

6-硝基-2-(4-硝基苯基)-3H-咪唑并[4,5]吡啶(4). 向搅拌的 N-(2-氨基-5-硝基吡啶-3-基)-4-硝基苯甲酰胺(6)(1.15g, 3.8mmol)在乙二醇(75mL)中的混悬液中加入 HCl(浓, 3 滴)并将该混合物在 160°C 下加热 6 小时。将该溶液冷却至室温并倾入 H₂O (200mL)且通过过滤收集产生的固体、用 H₂O 冲洗并在 80°C 下的真空中干燥至得到 4, 为淡黄色固体(1g, 3.5mmol, 92%)。15 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 14.58 (br s, 1H), 9.28 (表观 d, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.51 (d, J=8.39Hz, 2H), 8.45 (d, J=8.28Hz, 2H). EIMS M⁺ 284.3。
20 Rf=0.55(二氧化硅, 19:1 DCM/MeOH)

6-氨基-2-(4-氨基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(5). 向搅拌的 6-硝基-2-(4-硝基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(4)(0.5g, 1.75mmol)在 EtOH(40 mL)中的混悬液中加入阮内镍(1g, 在 H₂O 中的淤浆), 随后在 5 分钟内滴加胼水合物(2 mL)。将该反应混合物在室温下搅拌至该反应体系沉降且然后在 25 100°C 下加热 1 小时。将该热溶液通过 C 盐过滤并在减压条件下浓缩滤液。向残余物中加入水, 产生黄白色固体, 通过过滤收集该固体、用 H₂O 冲洗并风干。然后在室温下和真空中干燥固体而得到 5, 为淡棕色固体(0.318g, 1.4mmol, 81%) ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.27 (表观 d, 1H), 7.77 (br s, 2H), 7.70 (br s, 1H) 6.97 (br s, 1H), 6.63 (d, J=8.51Hz, 2H), 5.57 (br s, 2H), 30 4.97 (br s, 2H)

N-[2-(4-苯甲酰氨基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苄基酰胺(7).
向 6-氨基-2-(4-氨基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(5)(100mg, 0.444mmol)在
无水的 DMF(15mL)中的溶液中加入吡啶(10eq, 179 μ L)和分子筛。加入苯甲
酰氯(2.2eq, 1.0mmol, 141mg, 116 μ L)并将该混合物搅拌过夜。将该混合物倾
5 入 H₂O(150mL)并通过过滤收集固体。将产生的滤饼溶于热 THF(25mL)并
过滤以除去分子筛。在减压条件下浓缩滤液并使残余物从
CH₂Cl₂/MeOH/THF 中结晶而得到 7, 为白色固体(26.8mg, 0.062mmol,
14%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.22 (表观 d, J=210.95Hz, 1H),
10.48(m, 1H), 8.63 (dd, J=15.4Hz, 1.5Hz, 1H), 8.47 (表观 d, J=46.47Hz, 1H),
10 8.23 (d, J=8.58Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.36Hz, 1H), 8.00(m, 6H), 7.60(m, 6H).
EIMS M⁺ 434.4。Rf=0.50 (二氧化硅, 10: 1 DCM/MeOH) 分析值
C₂₆H₁₉O₂N₅+2.734 H₂O

按照类似方式以(5)为原料合成下列化合物:

**N-[2-(4-金刚烷基氨基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-金刚烷基酰
15 胺**. 白色固体(20mg, 0.036 mmol, 9%). Mp: 400 $^{\circ}$ C, 分解。¹H NMR (500 MHz,
DMSO-d₆) δ 13.05 (表观 d, 1H), 9.31 (m, 2H), 8.48 (表观 d, 2H), 8.33 (表观 d,
2H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (dd, J=8.15 Hz, 23.4Hz 2H), 7.87 (m, 2H),
2.04 (m, 8H), 1.95 (m, 6H), 1.73 (m, 7H). TLC Rf=0.35 (二氧化硅, 19: 1
DCM/MeOH)。EIMS m/z M⁺550.8。分析值 (C₃₄H₁₉N₅O₂+1.5H₂O+
20 0.2CH₃OH)

N-[2-(4-环己基氨基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-环庚基酰胺.
白色固体(100mg, 0.212 mmol, 48%). Mp: 374 $^{\circ}$ C, 分解。¹H NMR (500 MHz,
DMSO-d₆) δ 13.06 (表观 d, 1H), 9.98 (表观 d, 2H), 8.38(m, 2H), 8.27 (s, 1H),
8.12 (dd, J=8.3Hz, 25.8Hz, 4H), 7.77 (t, 4H), 1.95-1.4 (系列 m 22H). TLC
25 Rf=0.35 (二氧化硅, 19: 1 DCM/MeOH)。EIMS m/z M⁺ 474.6。分析值
(C₂₈H₃₅N₅O₂+0.27H₂O)

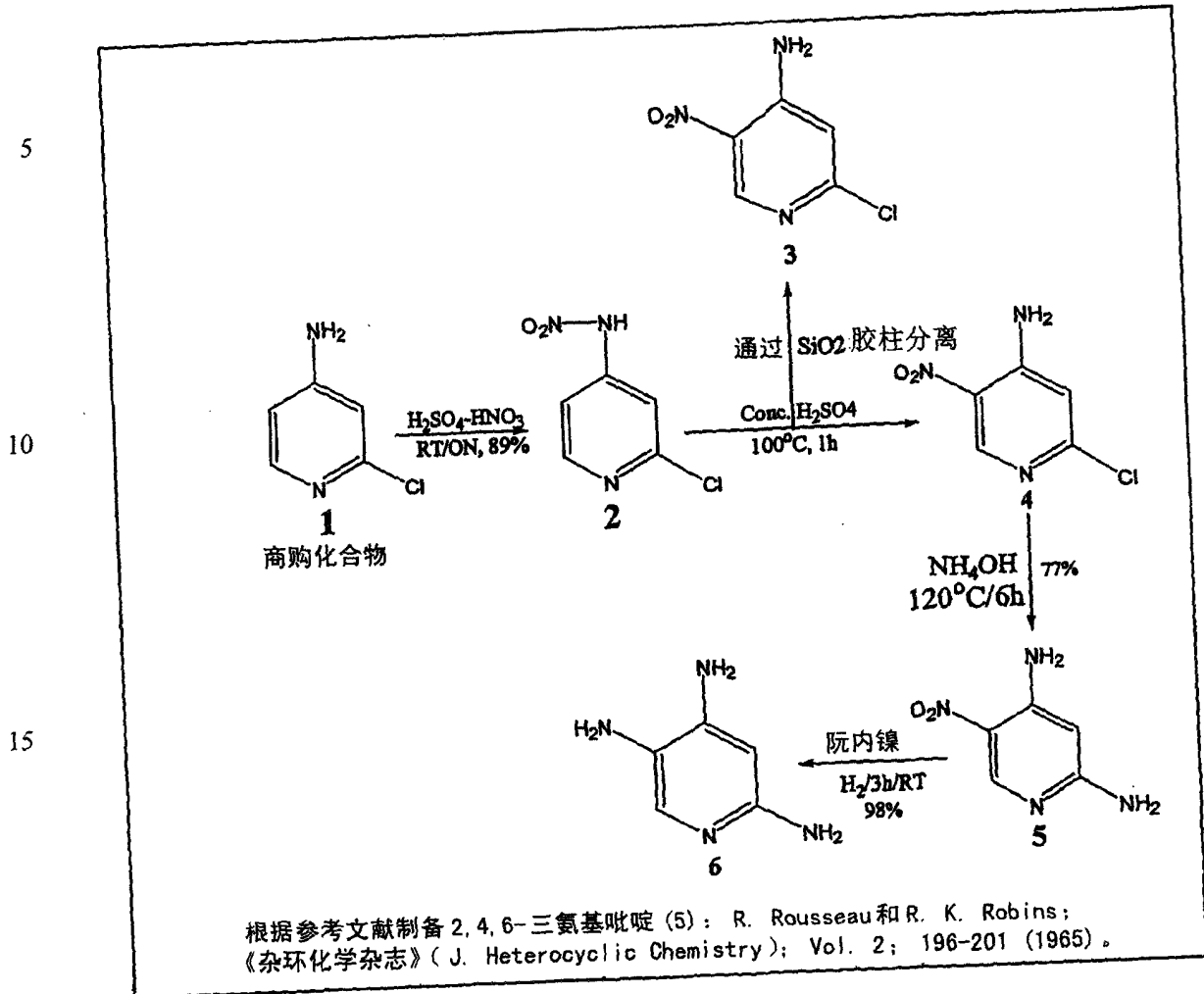
**N-[2-(4-(3,4-二氯苯基)氨基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-3,4-二
氯-苯甲酰胺**. 灰白色固体(150 mg, 0.26 mmol, 65%). Mp: 372-374 $^{\circ}$ C, 分解。
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.29 (表观 d, 2H), 10.64 (表观 d, 2H),
30 8.63(m, 1H), 8.46(m, 1H), 8.29(m, 4H), 8.24(m, 1H), 8.00(m 5H), 7.88(m, 3H),

EIMS m/z M^+ 571.3。分析值($C_{26}H_{15}Cl_4N_5O_2+2.05H_2O+0.1DMF$)

N-[2-(4-(4-氯苯基)氨基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-(4-氯苯基)-苯甲酰胺。白色固体(42 mg, 0.084 mmol, 19%)。Mp: > 400°C, 分解。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.24 (表观 d, 2H), 10.54 (m, 2H), 8.62 (m, 2H), 8.44 (表观 d, 2H), 8.20(dd,J=8.7Hz, 24.8Hz, 4H), 8.02 (m, 6H), 8.03 (d,J=8.45Hz 4H), EIMS m/z M^+ 502.8。分析值 ($C_{26}H_{17}Cl_2N_5O_2+0.385H_2O+0.01DMF$)

N-[2-(4-(4-甲氧基苯基)氨基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-(4-甲氧基苯基)-苯甲酰胺。白色固体(118 mg, 0.24 mmol, 54%)。Mp: 332°C, 分解。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.17 (表观 d, 2H), 10.30 (表观 d, 4H), 8.61 (d, J=15Hz, 2H), 8.44 (表观 d, 2H), 8.18 (dd,J=8.25Hz, 24.65Hz, 4H), 8.00 (m, 6H), 7.08 (d, 4H), 3.86 (s, 3H), EIMS m/z M^+ 494.6。分析值 ($C_{28}H_{23}Cl_2N_5O_4+0.29H_2O+0.1DMF$)

方案 37



2 氯-4-氨基吡啶(1): 由商购来源得到。

25 2-氯-4-硝氨基吡啶(2): 在 0°C 下将 2-氯-4-氨基吡啶 1(15g)缓慢加入到浓 H_2SO_4 (30 ml)中。然后在 40 分钟期限内缓慢加入浓 H_2SO_4 和发烟硝酸 (12ml+12 ml)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜并倾倒在碎冰上且用 28% NH_4OH 处理至 pH 3.0。过滤该淡黄色固体并用冷水洗涤且风干(2, 17.6g,89%)¹H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 8.40(1H, d, J=5.5 Hz); 7.52(1H, brs), 7.39(1H, dd, J=5.5 和 1.6 Hz); EIMS m/z: 196($M+Na^+$)和 173 (M^+)。

30

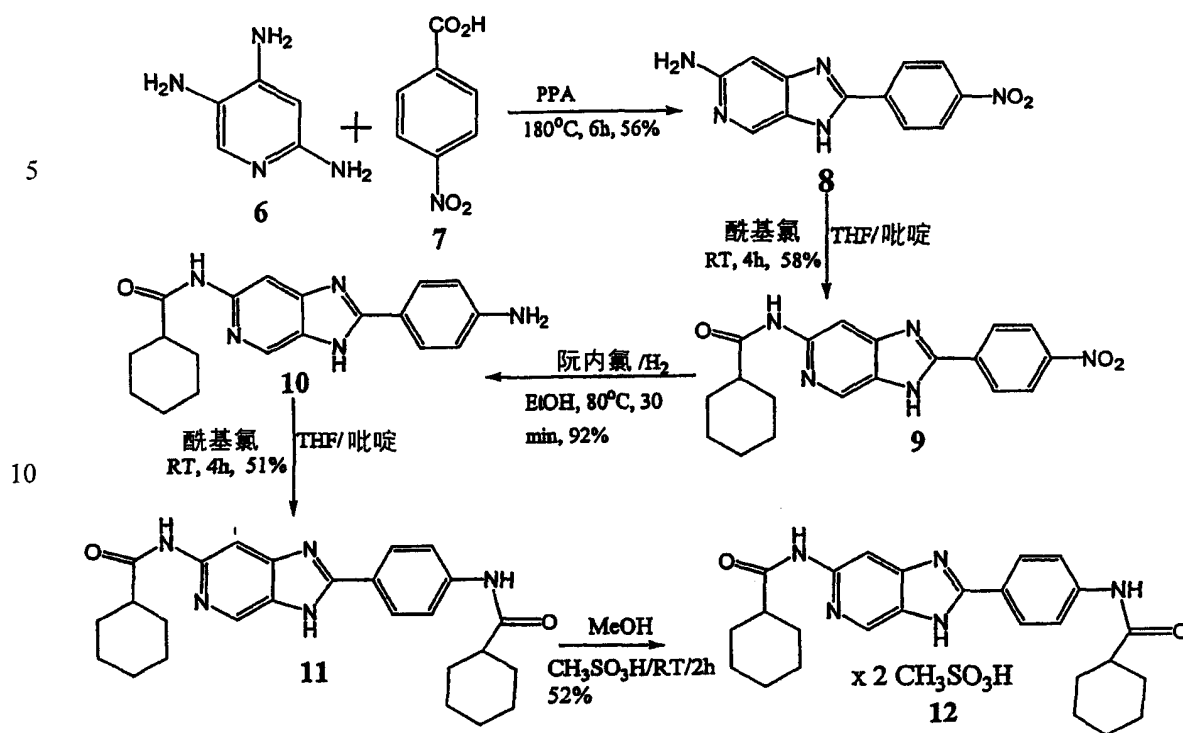
4-氨基-2-氯-3-硝基吡啶(3)和 4-氨基-2-氯-5-硝基吡啶(4): 将小颗粒 2-氯-4-硝基吡啶(12.5g)谨慎溶于浓 H_2SO_4 (100ml)并在 100°C 下加热 1 小时。在将该溶液冷却至室温后,将其倾倒在碎冰(0.300g)上并用 28% NH_4OH 处理至 pH 3。使用丙酮-干冰浴将温度保持低于 20°C 。过滤黄色固体并用冷水洗涤且风干(11g, 89%)。在连续搅拌的同时使干燥产物与 C_6H_6 (0.500 L)一起沸腾。将该溶液冷却至 RT 5 小时并过滤黄色固体的主要异构体 3(6.0g, 55%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7.89 (1H, d, $J=6.10$ Hz), 7.33 (1H, brs); 6.82 (1H, d, $J=6.10$ Hz), EIMS : 172.9 (M^+)。

用 SiO_2 胶柱(30 g)纯化母液,用(甲苯-EtOAc(85 : 15))洗脱而得到所需的少量异构体 4(1.0g, 9%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 8.83(1H, s), 8.10 (1H, brs), 6.95(1H, s); EIMS m/z: 174.8($\text{M}+1$), 172.8 (M^+)。

2,4-二氨基-5-硝基吡啶(5): 将 4-氨基-2-氯-5-硝基吡啶(4)(1.0g, 5.76 mmol)在 50 ml 28% NH_4OH 中的溶液在 120°C 下的密封管内加热过夜。在将该反应混合物冷却至室温后得到橙红色固体 5(0.770g, 77%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 8.66(1H, s), 7.35 (1H, br s), 6.73(1H, brs), 5.67 (1H, s); EIMS m/z: 155.2(M^+), 153.2 (M^+)

2,4,5-三氨基吡啶(6): 将 5 (0.540g, 3.5 mmol)在 EtOH (50 ml)和阮内镍(0.600 ml)中的溶液在室温下和 H_2 气环境中搅拌 3 小时。通过 C 盐过滤使产物不含催化剂而得到 6(0.428 g,98%); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7.11 (1H, s), 5.65 (1H, s) 5.12 (2H, brs), 4.64 (2H, brs) 3.34 (2H, brs); EIMS m/z: 125 (M^+), 并将其用于下一步。

方案 38



15

将 2-(4-硝基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基胺(8): 2,4,5-三氨基吡啶 (6, 0.660g, 5.32mmol)、对-硝基苯甲酸(7, 0.888 mg 5.32 mmol)溶于 PPA(30g)并在 180°C下加热 7 小时。将该反应混合物冷却至室温并倾倒在碎冰上。通过分步添加固体 K_2CO_3 (小心)谨慎中和过量的 PPA, 直到起泡终止。过滤淡棕绿色沉淀并用水洗涤且干燥。将固体溶于(CH_2Cl_2 : MeOH : THF: NH_4OH 50: 30: 17: 3)混合物并过滤(将该过程重复 3-4 次)。除去溶剂并用 EtOAc 沉淀硝胺而得到 8(0.575g, 56%)。 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 11.10(1H, brs), 8.77(1H, s), 8.45-8.25 (4H m), 6.50(1H, s), 5.67 (2H, brs); EIMS m/z: 256.4 (M^{+1})和 290($M+Cl$);

25

环己烷羧酸[2-(4-硝基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-酰胺(9): 向 8(0.116g, 0.45 mmol)在无水的 THF 和吡啶(10 ml/0.300ml)中的搅拌溶液中加入环己烷羧基氯(0.100 ml, 0.68 mmol)并在室温下搅拌 4 小时。通过加入水使反应猝灭并过滤黄色固体、风干并溶于 EtOAc 并通过硅胶床。用 EtOAc 洗脱而得到所需产物 9(0.095g, 58%)。 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 13.49(1H, s), 10.38 (1H, s, NH), 8.76(1H, s), 8.41 (4H, dd, J=15 和 5

30

Hz); 8.34(1H, s), 2.53(1H, m), 1.80-1.20 (10,m) ; MS m/z : 366(M^{+1}), 364 (M^1)。将产物用于下一步。

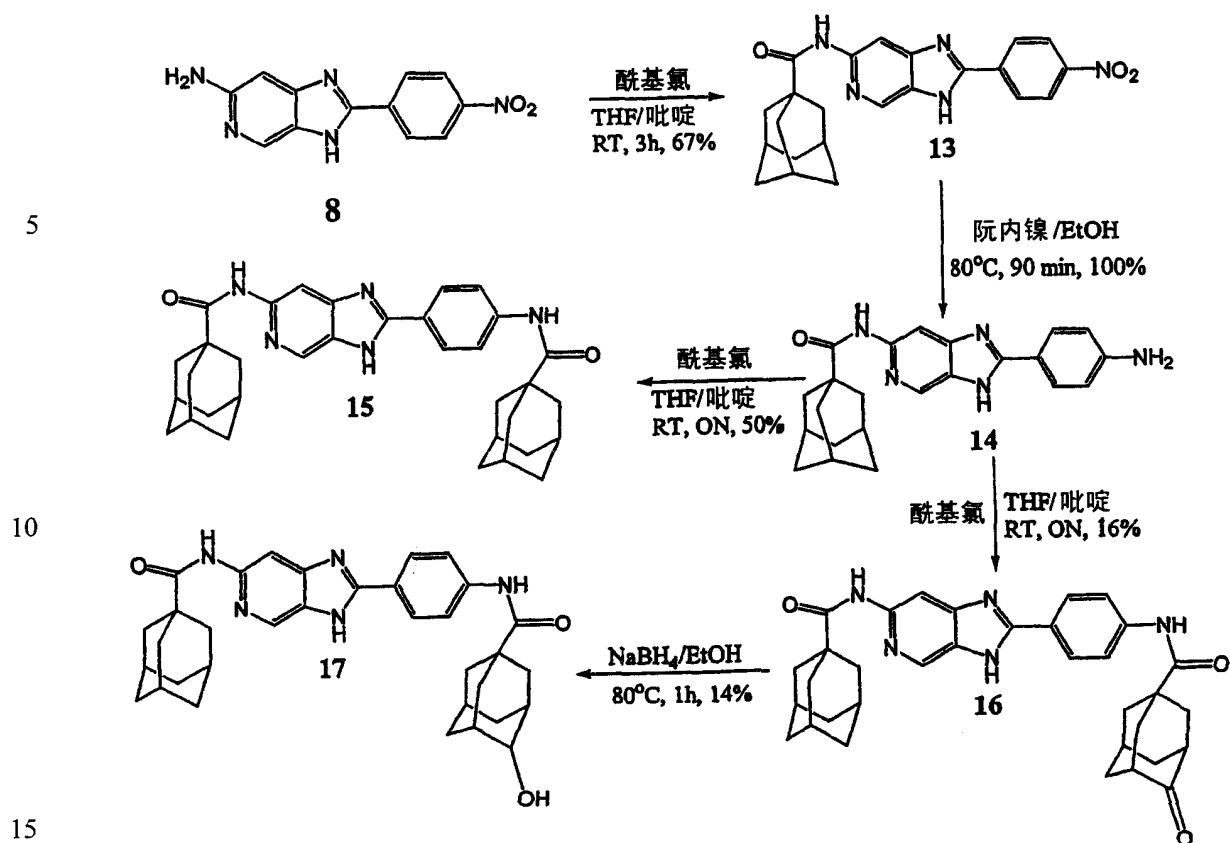
环己烷羧酸[2-(4-氨基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-酰胺(10). 将 9 (0.095g, 0.26 mmol)在 EtOH (10 ml)中的溶液与阮内镍(0.300 ml)一起
5 在氢气环境中 80°C下搅拌 30 分钟。TLC 显示无原料, 通过 C 盐过滤使产物不含催化剂而得到胺 10(0.080g, 92%), 将其用于下一步。

环己烷羧酸[2-(4-环己烷羰基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-酰胺(11): 向 10(0.080g, 0.24 mmol)在无水的 THF 和吡啶(10 ml/0.300ml)中的搅拌溶液中加入环己烷羰基氯(0.060 ml, 0.38 mmol)并在室温下搅拌 4 小时。
10 用水使反应猝灭并搅拌 30 分钟。过滤黄色固体、干燥并通过硅胶床纯化。用乙酸乙酯洗脱而得到所需产物 11, 为淡黄色固体 0.055g (51%) Mp: 235 °C; ^1H NMR (DMSO-d, 500 MHz): δ 12.99(1H, brs, NH), 10.27(1H, brs,NH), 10.07(1H, brs, NH), 8.61(1H, brs), 8.27(1H, brs), 8.07 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.79 (2H, d, J=9.0 Hz); 2.52(1H, m), 2.36(1H, m), 1.83-1.17(20 H, m); EIMS m/z: 446.5 (M^{+1}), 444.6 (M^1)。分析值($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.91\text{H}_2\text{O}$) C, H, N
15

环己烷羧酸[2-(4-环己烷羰基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-酰胺二甲烷磺酰胺盐(12): 向 11 (0.100g, 0.225 mmol)在 MeOH (5 ml)中的溶液中加入甲磺酸(0.050ml)并在室温下搅拌 2 小时。在减压条件下除去溶剂并加入丙酮和乙醚。通过过滤收集固体而得到产物 12 (0.075g, 52%).
20 M.p.258-268 °C, ^1H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 11.49(1H, brs,NH), 10.25(1H, brs, NH), 8.79(1H, s), 8.165 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.87 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.78(1H, s), 2.40 (6H, s), 2.37 (2H, m), 1.91-1.20 (20 H, m); EIMS m/z: 541.1($M+\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$), 446.5 (M^{+1}); 分析值($\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_2 \times 2.20 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S
25

30

方案 39



其通过硅胶, 将 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH}$ (95: 5) 用作洗脱液而得到所需产物 15 (0.150g, 50%)。M. p. 265°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz): δ 13.02(1H, brs, NH), 9.48(1H, brs, NH), 9.37(1H, brs, NH), 8.64(1H, s), 8.24(1H, s), 8.08 (2H, d, $J=5.0$ Hz), 7.88 (2H, d, $J=5.0$ Hz), 2.03-1.60 (30 H, m). EIMS m/z : 449.6(M^+); 分析值($\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_2 \times 0.85\text{H}_2\text{O}$) C, H, N

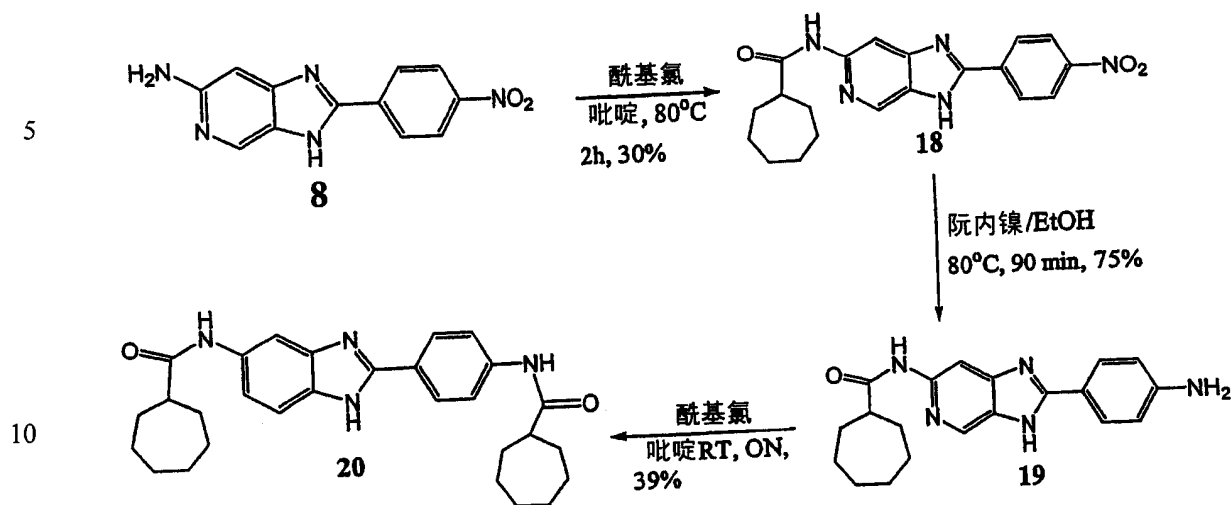
5 金刚烷-1-羧酸[2-(4-(4-酮基金刚烷羰基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-酰胺(16): 向室温下的胺 14 (0.110 g, 0.28 mmol) 在无水的吡啶(10 ml) 中的溶液中加入 4-酮基金刚烷羰基氯(0.090g, 0.42 mmol) 并在室温下和氩气环境中搅拌过夜。进行常规操作(如 15 中所述) 而得到所需产物 16(0.025g, 10 16%)。M. p. 250°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz): δ 13.05(1H, brs, NH), 9.56(1H, brs, NH), 9.46 (1H, brs, NH), 8.26(1H, brs), 8.24(1H, brs), 8.11 (2H, d, $J=10.0$ Hz), 7.87 (2H, d, $J=10.0$ Hz), 2.20-1.80 (28 H, m) ; EIMS m/z : 564 (M^+); 分析值($\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3 \times 1.36\text{H}_2\text{O}$)

15 金刚烷-1-羧酸[2-(4-(4-羟基金刚烷羰基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-酰胺(17): 向 16 (0.065 mg, 0.115 mmol) 在 EtOH(10 ml) 中的溶液中加入 NaBH_4 (0.020g, 0.53 mmol) 并将该混合物在 80°C 下搅拌 1 小时。除去乙醇并用水洗涤残余物。将产物溶于 MeOH 和 THF 并过滤以除去任何无机物固体。用 MeOH 和 EtOAc 沉淀产物 17 并过滤 0.011 mg (14%)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz): δ 13.05(1H, brs, NH), 9.36 (2H, brs, NH), 8.59 (1H, 20 brs), 8.29 (1H, brs), 8.10 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.85 (2H, brd, $J=8.3$ Hz), 4.70 (1H, brs, OH), 3.72-3.60 (1H, br s), 2.20-1.40 (28H, m); EIMS m/z : 566.6(M^+), 601.5($\text{M}+\text{Cl}^-$); 分析值($\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3 \times 3.5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N

25

30

方案 40



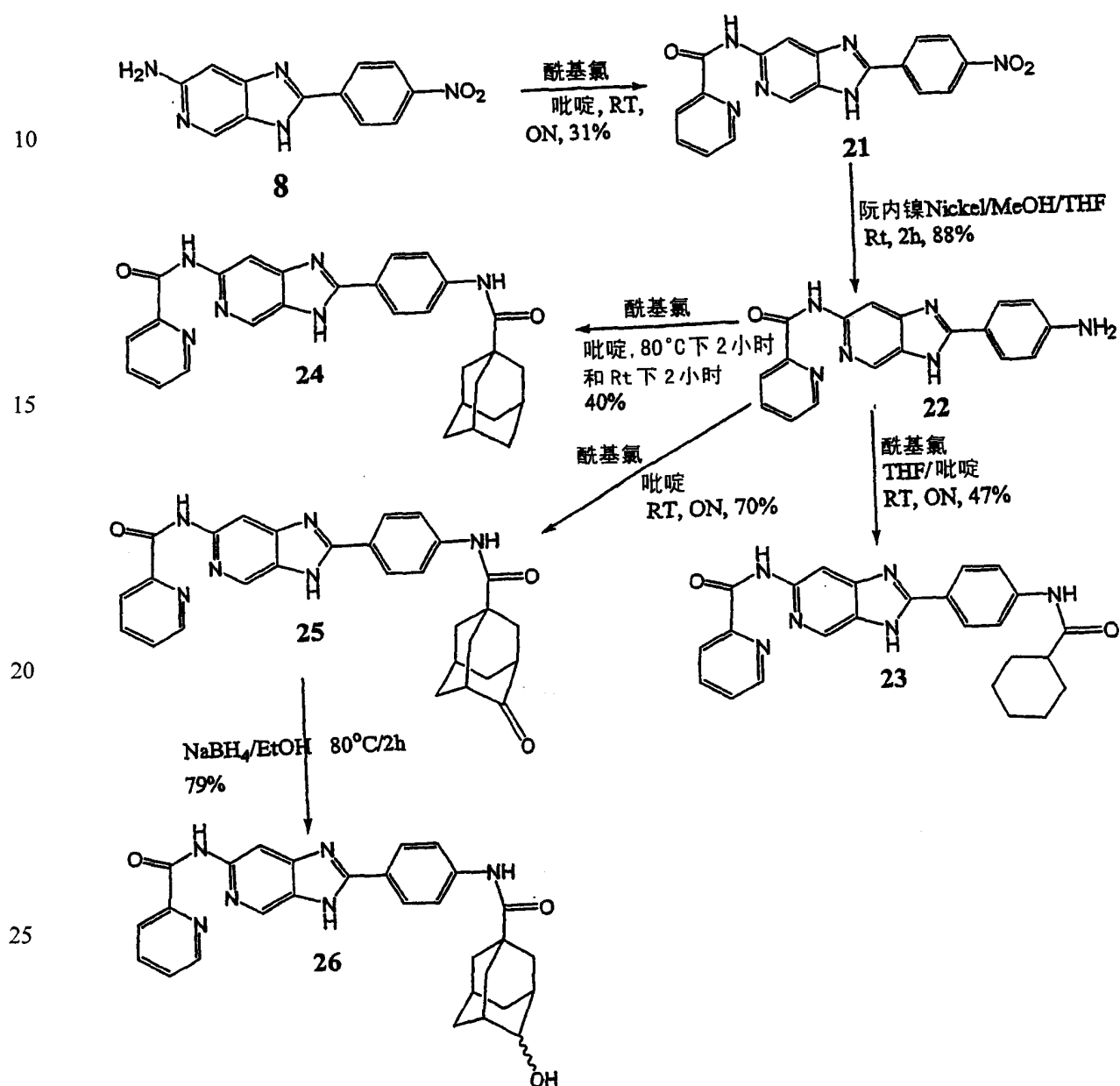
15 环庚烷羧酸[2-(4-硝基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-酰胺(18):
 将胺 8 (0.200g, 0.78 mmol)在无水的吡啶(5 ml)和环庚烷羧基氯(0.200 ml,
 1.24 mmol)中的溶液在 80°C下加热 2 小时。通过添加水使反应猝灭并过滤
 黄色产物、风干并使其通过硅胶柱。用己烷: EtOAc (6: 4)洗脱而得到所需
 产物 18(0.088g, 30%); ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ10.38(1H, brs, NH),
 20 8.76(1H, brs, NH), 8.44-8.39 (4H,m), 8.33(1H, brs), 2.92(1H, m), 1.86-1.45
 (12 H, m), EIMS m/z: 380(M⁺), 739.1(M⁺)。

环庚烷羧酸[2-(4-氨基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-酰胺(19):
 将 18 (0.138 g, 0.36 mmol)和阮内镍(0.400 ml)在 EtOH (20 ml)中的溶液在
 80°C下和 H₂气环境中加热 90 分钟。TLC 显示无原料, 通过经 C 盐垫过滤
 25 使胺 19 中不含催化剂并蒸发溶剂而得到固体 0.094g(75%)。将其用于下一
 步。

环庚烷羧酸[2-(4-环庚烷羧基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-酰胺
 (20): 将胺 19 (0.094 g, 0.27 mmol)溶于无水的吡啶(5 ml)并加入环庚烷羧基
 氯(0.100 ml, 0.622 mmol)且将该溶液在室温下搅拌过夜。加入水, 随后加
 30 入饱和 NaHCO₃溶液。将该混合物在室温下搅拌 1 小时。过滤固体、干燥

并使其通过硅胶柱，用乙酸乙酯洗脱而得到白色固体 20(0.050g, 39%)。
 M. p.194°C, $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 13.40(1H, brs, NH), 10.09 (2H, s, NH), 8.81(1H, brs), 8.145 (2H, d, $J=9.0$ MHz), 7.82 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 2.74(1H, m), 2.49(1H, m), 1.91-1.25(24 H, m); EIMS m/z : 474.4 (M^+)和
 5 472.6 (M^+); 分析值($C_{28}H_{35}N_5O_2$) C, H, N.

方案 41



吡啶-2-甲酸[2-(4-硝基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-酰胺(21):
将胺 8 (0.145g, 0.57 mmol)和皮考啉酰基氯盐酸盐(0.180g, 1.01 mmol)在无
水的吡啶(5 ml)中的溶液在室温下搅拌过夜。在加入水后, 过滤褐色固体
并使其通过 SiO₂ 胶, 用 CH₂Cl₂ : MeOH (100: 5)洗脱而得到所需产物
5 21(0.065g, 31%)。

吡啶-2-甲酸[2-(4-氨基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-酰胺(22):
将酰胺 21 (0.80g, 0.222 mmol)在 THF/MeOH(5ml/15ml)中的溶液与阮内镍
(0.150 ml)一起在室温下和 H₂ 气环境中搅拌 2 小时。通过经 C 盐过滤使胺
不含催化剂而得到 22 (0.065g, 88%)、干燥并用于下一步。

10 吡啶-2-甲酸[2-(4-环己烷羰基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-酰胺
(23): 将胺 22 (0.040g, 0.12 mmol)和环己烷羰基氯(0.100 ml, 0.68 mmol)在
无水的 THF-吡啶(10 ml/0.300 ml)中的溶液在室温下搅拌过夜。进行如上所
述常规操作而得到二酰胺 23 (0.025g, 47%)。M. p.258 °C; ¹H NMR
(DMSO-d₆, 500 MHz): δ 13.5(1H, brs, NH), 10.60(1H, brs, NH), 10.13(1H,
15 brs, NH), 8.78(1H, d, J=5.0 Hz), 8.74(1H, brs), 8.46(1H, brs), 8.24(1H, d,
J=12.5 Hz), 8.115 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.74(1H, dt,
J=10.0 和 13.5 Hz), 2.37(1H, m), 1.84-1.18 (10 H, m); EIMS m/z: 441.4(M⁺),
439.6(M⁺); 分析值(C₂₅H₂₄N₆O₂ x 1.10H₂O) C, H, N

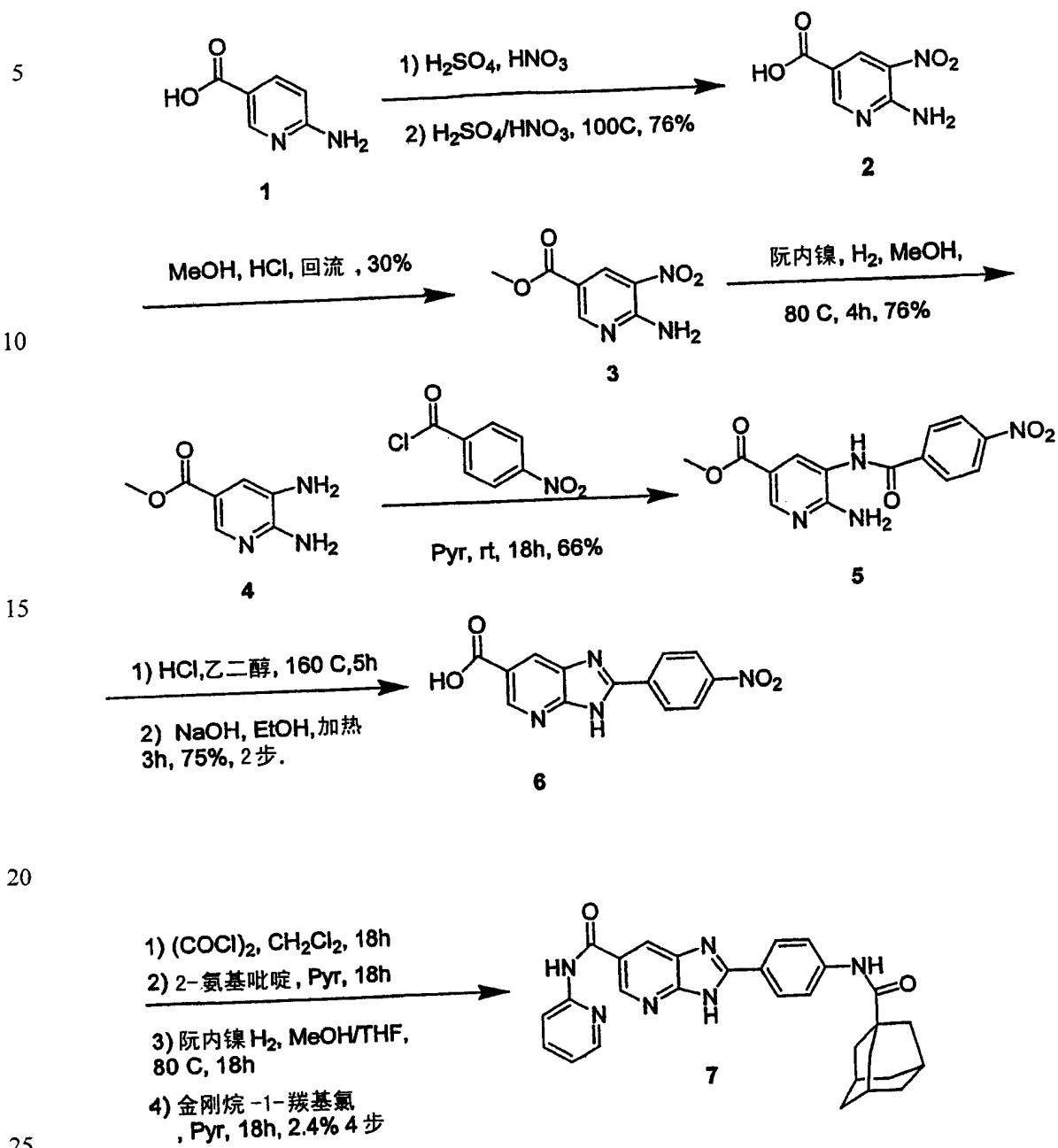
20 吡啶-2-甲酸[2-(4-金刚烷羰基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-酰
胺(24): 将 22 (0.065g, 0.197mmol)、金刚烷羰基氯(0.060g, 0.30 mmol)在无
水的吡啶(5 ml)中的溶液在 80 °C 下搅拌 2 小时。进行常规操作后, 用
10%K₂CO₃ 将固体处理 1 小时。过滤固体并使其通过 SiO₂ 胶, 用 EtOAc
洗脱而得到二酰胺 24(0.039g, 40%)。M. p.305 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500
25 MHz): δ 13.19(1H, brs, NH), 10.47(1H, brs, NH), 9.39(1H, brs), 8.765(1H, d,
J=4.5 Hz), 8.73(1H, brs), 8.45(1H, brs), 8.24(1H, d, J=8.0 Hz), 8.14-8.09 (2H,
m), 7.89 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.72(1H, dt, J=5.0 和 7.5 Hz), 2.0 (3H, brs), 1.92
(6H, brs), 1.72 (6H, brs); EIMS m/z: 493.5(M⁺); 分析值(C₂₉H₂₈N₆O₂ x
1.23H₂O) C, H, N

30 吡啶-2-甲酸[2-(4-(4-酮基金刚烷羰基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-
基)-酰胺(25): 将 22 (0.077g, 0.234mmol)、4-酮基金刚烷羰基氯(0.098g, 0.46

mmol)在无水的吡啶(5 ml)中的溶液在室温下搅拌过夜。在进行常规操作后,用饱和 NaHCO_3 处理固体。将固体通过烧结玻板漏斗过滤,用 MeOH /乙酸乙酯和己烷洗涤沉淀而得到固体 25(0.085g, 70%)。M. p.235°C; ^1H NMR (DMSO-d_6 , 500 MHz): δ 13.19(1H, brs, NH), 10.48 (1H, brs, NH), 9.57(1H, brs, NH), 8.765(1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.72(1H, brs), 8.46(1H, brs), 8.24(1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.12 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.87 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.72(1H, t, $J=6.5$ Hz), 2.24-1.90 (13 H, m); EIMS m/z : 507.5(M^+), 529.5($\text{M}^+ + \text{Na}^+$), 505.6 (M^+); 分析值($\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3 \times 1.05\text{H}_2\text{O}$) C, H, N

吡啶-2-甲酸[2-(4-(4-羟基金刚烷羰基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-酰胺(26): 向 25 (0.057g, 0.112 mmol)在 EtOH (10 ml)中的溶液中加入 NaBH_4 (0.020g, 0.53 mmol)并将该溶液在 80°C下搅拌 2 小时。在进行常规操作(上述)后得到羟基化合物 26, 为白色固体 0.045g (79%)。M. p.260°C; ^1H NMR (DMSO-d_6 , 500 MHz): δ 3.24 和 13.19(1H, 各 brs, NH) 10.48 & 10.42(1H, 各 brs, NH), 9.39 & 9.33 (1H 各 brs, NH), 8.77(1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.72(1H, brs), 8.64(1H, s), 8.49 & 8.46(1H, 各 s), 8.245 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.15-8.11 (4H, m), 7.90-7.87 (4H, m), 7.73 (2H, m), 4.67(1H 各 s, OH), 3.72 & 3.64(1H, 各, brs), 2.49-1.38 (26 Hz, m); EIMS m/z : 509.6(M^+), 507.6 (M^+); 分析值($\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3 \times 1.77\text{H}_2\text{O}$) C, H, N

方案 42



**2-{4-[(金刚烷-1-羰基)-氨基]-苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸吡啶-2-基
酰胺**

6-氨基-5-硝基-烟酸(2). 在1小时内向6-氨基烟酸(1.15g, 109 mmol)在H₂SO₄(浓, 30 ml)中的溶液中滴加H₂SO₄(浓, 7.5ml)/HNO₃(浓, 7.5 ml)溶液。在此过程中该溶液变浓稠的乳白色。在室温下持续搅拌1.5小时, 此后将该混合物倾入冰/H₂O(1L)并搅拌20分钟, 然后使其保持稳定。通过过滤收集白色固体、用H₂O冲洗并干燥至得到18.7克白色固体。

将该固体悬浮于H₂SO₄(浓, 60 ml)中并在100°C下加热1.5小时。使用NaOH水溶液将红色溶液调节至pH~3-4并通过过滤收集黄色固体且在真空中干燥至得到产物, 为黄色固体(15.2 g, 82.5 mmol, 76%), 将其不经进一步纯化使用。

6-氨基-5-硝基-烟酸甲酯(3). 将6-氨基-5-硝基-烟酸(2) (15.2 g, 82.5 mmol)在MeOH (250 ml)和H₂SO₄(浓, 25 ml)中的溶液在回流状态下加热5小时。在真空中浓缩该溶液并用饱和NaHCO₃水溶液处理残余物至呈适度碱性。通过过滤收集产生的固体、用H₂O冲洗并在真空中干燥至得到产物, 为黄色固体(4.8 g, 25 mmol, 30%), 将其不经进一步纯化使用。对该固体在DCM/MeOH (19: 1)中的溶液进行TLC证实与基线原料相比在R_f=0.5处极性较低的化合物。

5,6-二氨基-烟酸甲酯(4). 向6-氨基-5-硝基-烟酸甲酯(3)(5g, 25 mmol)在MeOH (150 ml)中的混悬液中加入阮内镍。用H₂将该混合物净化5次并在80°C下和H₂环境中加热4小时。将该溶液通过C盐过滤并在真空中浓缩至得到产物, 为棕色固体(3.2 g, 19 mmol, 76%), 将其不经进一步纯化使用。对在DCM/MeOH (19: 1)中的该产物进行TLC证实R_f=0.026处斑点的极性较高。

6-氨基-5-(4-硝基-苯甲酰氨基)-烟酸甲酯(5). 向5,6-二氨基-烟酸甲酯(4) (3.22 g, 19 mmol)在无水的吡啶(100 ml)中的混悬液中加入4-硝基苯甲酰氯(3.5 g, 19 mmol)并将该混合物搅拌18小时。将该混合物倾入H₂O并通过过滤收集产生的固体、在真空中干燥至得到产物, 为黄色固体(4.05 g, 13 mmol, 66%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.98 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.23 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.0 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 3.79 (s,

3H), EIMS m/z M^{-1} 315.4。

2-(4-硝基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酸(6)。向 6-氨基-5-(4-硝基-苯甲酰氨基)-烟酸甲酯(5)(4.05 g, 13 mmol)在乙二醇(300 ml)中的混悬液中加入浓 HCl(20 滴)并将该混合物在 160 °C 下加热 5 小时。在 DCM/MeOH (19: 1)中的 TLC 显示不存在原料。将该溶液冷却并倾入 H₂O 且通过过滤收集固体并风干。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 14.08 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.49 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.43 (d, J=8.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H)。EIMS m/z M^{-1} 297.3

将使湿固体悬浮于 EtOH(200 ml)中, 加入 NaOH(水溶液, 3%, 100 ml)并将该溶液在回流状态下加热 3 小时。浓缩该混合物并用乙酸酸化残余物。收集产生的固体并在真空中干燥至得到产物, 为淡黄色固体(2.7g, 9.6 mmol, 75%), 将其不经进一步纯化使用。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (d, J=1.43 Hz, 1H), 8.51 (m, 3H), 8.45 (d, J=8.82 Hz, 2H)。EIMS m/z M^{-1} 283.4

2-{4-[(金刚烷-1-羰基)-氨基]-苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸吡啶-2-基酰胺(7)。向 2-(4-硝基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酸(500 mg, 1.8 mmol)在无水的 CH₂Cl₂(200 ml)中的溶液中加入(COCl)₂(3eq, 5.4 mmol, 463 ul)并将该溶液在室温下搅拌 18 小时。在减压条件下浓缩该混合物而得到酰基氯, 为残余物。

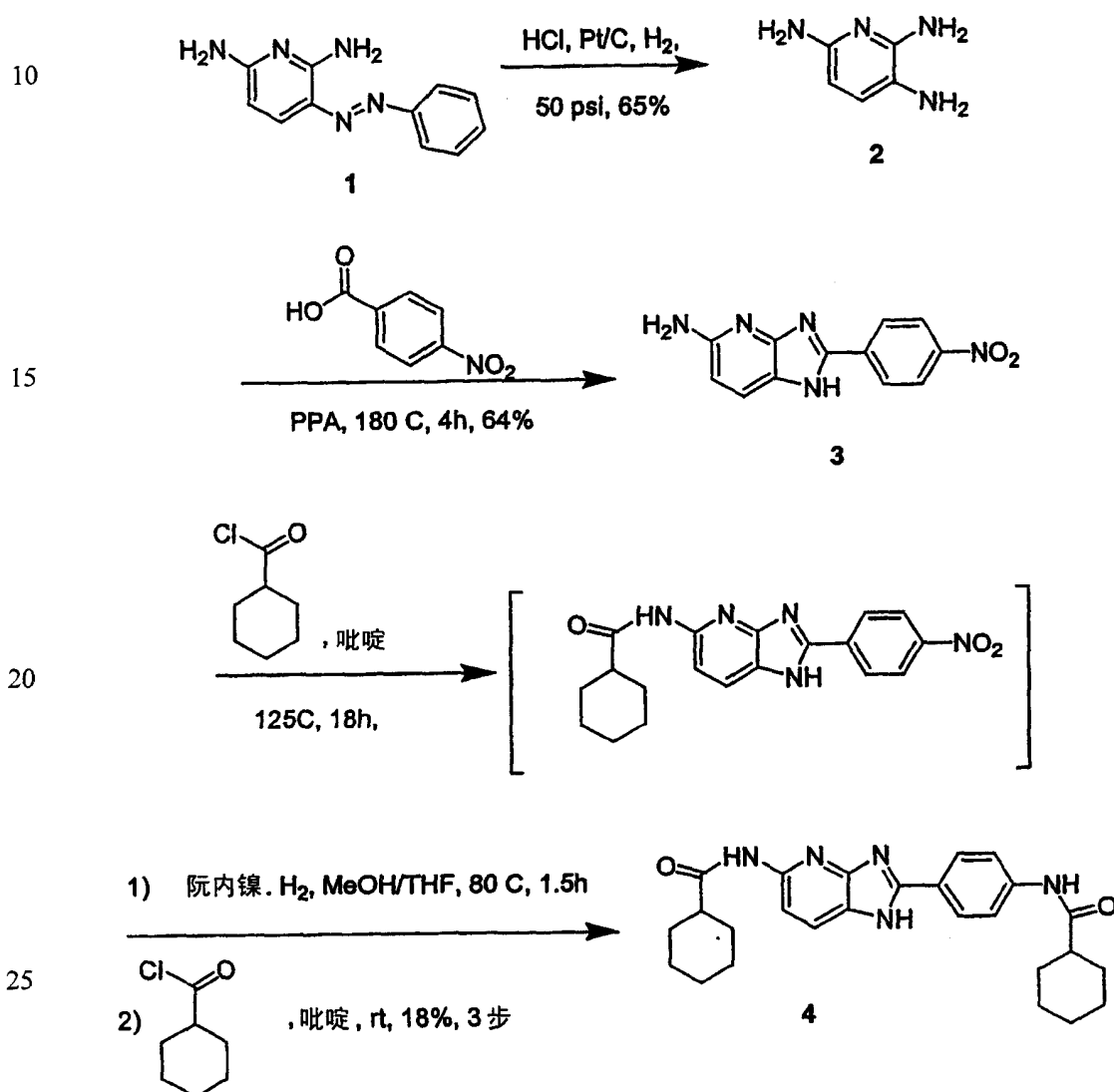
向残余物在无水的吡啶(25 ml)中的溶液中加入作为固体的 2-氨基吡啶(1.8 mmol, 166 mg)并将该混合物在室温下搅拌 18 小时。将该混合物倾入 H₂O(200 ml)并搅拌 15 分钟。通过过滤收集产生的固体并干燥至得到粗的不纯固体, 将其不经纯化用于下面的还原反应。

向残余物粗品在 MeOH/THF 中的溶液中加入阮内镍。将该溶液在真空中用 H₂ 净化 5 次并在 80 °C 下和 H₂ 环境中加热 18 小时。将该溶液通过 C 盐过滤并浓缩至得到粗产物, 为黄色固体(208 mg, 0.63 mmol), 将其不经纯化用于下面的反应。

向粗胺在无水的吡啶(15 ml)中的溶液中加入金刚烷 1-羰基氯(1.2 eq, 0.76 mmol, 151 mg)并将该溶液在室温下搅拌 18 小时。将该溶液倾入 H₂O 并搅拌 15 分钟。通过过滤收集产生的固体并风干。通过硅胶急骤色谱法

进行纯化, 使用 DCM/MeOH 作为洗脱液而得到产物, 为淡黄色固体/粉末 (21 mg, 0.043 mmol, 2.4%, 4 步) Mp: 394-396°C, 分解。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.56 (表观 d, 2H), 11.01 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.59(m, 1H), 8.415(m, 1H), 8.21(m, 3H), 7.88(m, 3H), 7.19 (dd, J=6Hz, 7.2Hz 1H), 2.04 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.72 (s, 6H), EIMS *m/z* M⁺ 493.6. 分析值 (C₂₉H₂₈N₆O₂ x 0.4H₂O)

方案 43



N-[2-(4-环己基氨基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-环己基酰胺

2,3,6-三氨基吡啶(2).在氢化容器内向 4,4'-双(4-羟基偶氮苯)-3,3'-二硝基联苯吡啶(1,12.5 g, 50 mmol)在 HCl(25 ml, 浓)和 H₂O(100 ml)中的溶液中加入 Pt/C(2.5g)并将该混合物在 H₂(50 psi)中振摇 35 分钟。在减压条件下浓缩该混合物至 50 ml 并使固体在室温下结晶 18 小时。收集固体并使其从恒定沸点的 HCl(21%在 H₂O 中的 HCl)中重结晶而得到产物, 为淡紫色固体(4 g, 32.5 mmol, 65%)。将该固体不经进一步纯化使用。

2-(4-硝基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基胺(3). 将 2,3,6-三氨基吡啶(2,2g, 1.6 mmol)与 4-硝基苯甲酸(2.7g, 1.6 mmol)混组合导入烧瓶。向该固体混合物中加入 PPA(40 g)并将该混合物在 180°C 下加热 4 小时。将该物质倾入冰冷的 10%Na₂CO₃ 水溶液(1000 ml)并通过过滤收集产生的固体。使产生的黑色/红色固体从 DMF/H₂O 结晶并在过滤后用 H₂O 冲洗。在真空中将湿固体干燥至得到产物, 为红棕色固体(2.61 g, 1.02 mmol, 64%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 13.10 (宽峰 s, 1H), 11.12 (宽峰 s, 1H), 8.32 (m, 2H), 7.08 (dd, J=8.67Hz, 636Hz, 4H), 6.16 (宽峰 s, 1H), EIMS m/z M⁺¹ 256.3。

N-[2-(4-环己基氨基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-环己基酰胺(7). 向 2-(4-硝基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基胺(3) (255 mg, 1 mmol)在吡啶(25 ml)中的溶液中加入环己烷羧酸氯化物(1eq, 1 mmol, 135 ul)并将该混合物在 125°C 下加热 18 小时。将该溶液冷却并倾入 H₂O(300 ml)。通过过滤收集产生的绿色固体并在真空中干燥至得到产物, 为绿色固体(248 mg)。将该固体不经进一步纯化使用。

向环己烷羧酸[2-(4-硝基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-酰胺(0.68 mmol, 248 mg)在甲醇/THF 中的溶液中加入阮内镍并将该混合物在 80°C 下和 H₂ 气环境中加热 1.5 小时。在 DCM/甲醇(95/5)中的 TLC 显示不再有原料和极性更强的荧光斑点。将该混合物通过 C 盐过滤并浓缩至得到棕色油状物。

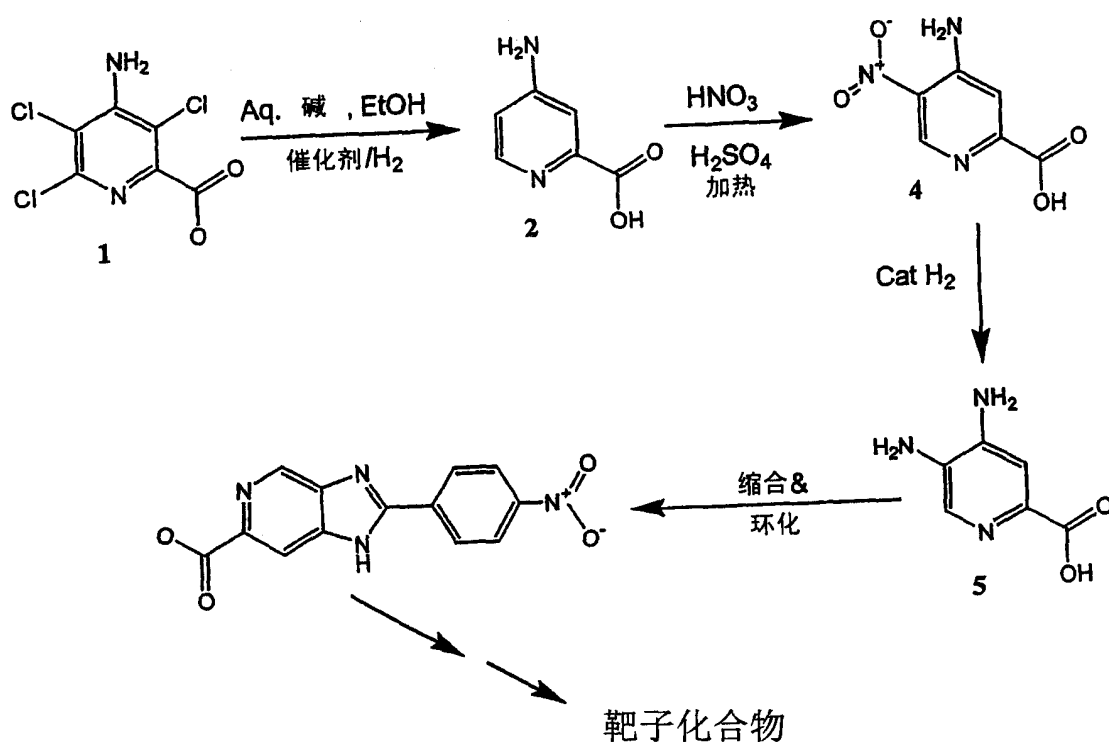
将棕色油状物溶于无水的吡啶并加热环己烷羧酸氯化物(100 ul, 109 mg)且将该混合物在室温下搅拌 4 小时、倾入 H₂O 并通过过滤收集产生的固体。通过急骤色谱法纯化, 将 DCM/甲醇(95/5)用作洗脱液而得到产物, 为淡紫色/棕色固体(54 mg, 0.12 mmol, 18%) Mp: 332-334°C。¹H NMR (500

MHz, DMSO- d_6): δ 12.93 (表观 d, 1H), 10.14 (m, 2H), 8.09 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 1.8-1.1 (m, 14H), EIMS m/z M^{+1} 446.5。分析值($C_{26}H_{31}N_5O_2 + 0.1H_2O + 0.51CH_3OH$)

5

方案 44

10



20

就方案 44 而言, 从第一步反应的 5 g 放大, 开始的晶体产量为 2.0 g 纯的 2+另外混有约 5 g KCl 的 1 g 2。

25

使用 100 ml 水作为溶剂还原 10 g 等级的 1 而得到 2, 通过 NMR 证实其纯净。

30

尝试在 9:1 TFA:三氟甲磺酸中进行 2-4 的单罐硝化和重排以避免操作大量硫酸。硝化成功, 但重排没有发生。加入 $Yb(OTf)_3$ 没有帮助。(参见 Leslie Deady, 《澳大利亚化学杂志》(Australian Journal of Chemistry), 1982, vol. 35, pp 20525-20534。)

使用 1 当量的 HNO_3 和极少量的 H_2SO_4 (7 ml H_2SO_4 /克 2) 实现 2 到 4 的单罐反应。使用该步骤, 1.76 g 2 得到 2.30 g 4, 通过 NMR 证实其纯度约为 85%。通过使用 KNO_3 作为硝化试剂可能改善纯度, 从而可以测定精确化学计算量。

- 5 还原 200-g 等级的 4(Pd/C, H_2 HOAc, 40°C, 2 小时) 得到纯净的 5。

实施例 2

IgE 反应的抑制

使用如上所述的离体和体内试验检测优选的实施方案的小分子的抑制活性。上述提供的所有化合物都具有抑制 IgE 反应的活性。在离体试验中, 超类 A-D 中的化合物在 1 pM—100 μ M 的浓度产生 50% 抑制作用。在体内试验中, 当以分次剂量给药(例如每天 2—4 次)至少连续 2—7 天时, 这些化合物的有效浓度在小于约 0.01mg/mg/天—约 100 mg/kg/天的范围。因此, 将优选实施方案的小分子抑制剂公开为可用于降低抗原诱导的 IgE 浓度的增加且由此用于治疗 IgE-依赖性过程, 诸如一般的变态反应且特别是过敏性哮喘。

实施例 3

对细胞增殖的作用

20 进行各种试验以致力于测定苯基-氮杂-苯并咪唑化合物对细胞增殖的作用。这些实验最终测定了引入增殖细胞 DNA 的 ^3H -胸苷。这些具体步骤随细胞和刺激物的不同而改变。以 3 百万/ml 培养来源于小鼠脾的细胞; 以 0.1—1 百万/ml 接种细胞系。通过 T 细胞消耗分离脾的 B 细胞并用乙酸肉豆蔻佛波醇(PMA) (10 ng/ml)+离子霉素(100 nM), 或 IL-4(10 ng/ml)+
25 抗-CD40 Ab (100 ng/ml)刺激。在培养前通过将脾细胞首先与抗-Thy1 腹水 (10%)、抗-CD4 Ab (0.5 μ g/ml)和抗-CD8 Ab (0.5 μ g/ml)的混合物一起保温、随后与豚鼠补体(吸附的)一起保温耗尽 T 细胞。不用或用人表皮生长因子 (EGF) (100 ng/ml)刺激细胞系。将全部细胞在 96-孔平板中培养 2-3 天并用 50 μ l ^3H -胸苷(50 μ Ci/ml)脉冲 6—14 小时。

30 在脾细胞中, 优选实施方案的某些化合物抑制对 PMA/离子霉素和

IL-4/抗-CD40 Ab 的 B 细胞增殖反应，其功效与其在体外抑制对 IL-4/抗-CD40 Ab 的 IgE 反应大致相同。对优选实施方案的某些化合物而言，在 ConA-刺激的 T 细胞增殖和 LPS-刺激的 B 细胞增殖(由 MDS Pharma 预成的)中获得了相似的抑制功效，提示这些药物的作用没有特异性。另一方面，使用优选实施方案的某些化合物进行的一组免疫试验证实除抑制 ConA-刺激的细胞因子释放外几乎没有其它作用。

在肿瘤细胞中，使用脾淋巴细胞的结果导致了对细胞增殖进行进一步分析，其通过在有这些药物存在下测定肿瘤细胞生长来进行。使用未用或用 IL-4/抗-CD40 Ab 刺激的鼠 M12.4.1 淋巴瘤细胞进行初始分析。优选实施方案的某些化合物抑制 M12.4.1 细胞增殖，但在刺激的脾细胞中观察到的功效较低。然而，当将细胞与 IL-4/抗-CD40 Ab 一起培养时，优选实施方案的某些化合物的功效增加。已知这种刺激作用诱导 NF- κ B 在 M12.4.1 细胞中的活性。

将类似的手段用于建立抗增殖活性的选择性，其通过测试来源于各种组织、大部分来源于人的一组肿瘤品系来进行。尝试从选择的各组织中产生来自至少 2 种细胞系的增殖数据。用 100 nM 或 100 nM 以下的各化合物仅抑制了少数细胞系，而大部分其余的细胞需要高得多的浓度。由于某些测试细胞系的已知特性和使用所述化合物得到的在前的蛋白质印迹结果，所以有证据提示 NF- κ B 抑制与药物作用之间的相关性。乳腺癌细胞为测试这种现象提供了良好模型，因为它们主要有 2 种类型：雌激素受体(ER)-阳性和 ER-阴性。后一种细胞倾向于较少分化、具有较高的 EGF 受体表达密度且对治疗更具弹性。ER-阴性/EGFR-阳性细胞的增殖也倾向于被 NF- κ B 驱动且由此测试选择的这些细胞在体外对药物的增殖反应。优选实施方案的化合物在体外可有效抑制所有 EGF-反应性细胞系的增殖。相反，药物仅可有效抑制 5 种 ER-阳性细胞系中的 2 种。

优选实施方案的某些化合物对体外接触各种免疫原性刺激物的 T 和 B 淋巴细胞可发挥抗增殖活性。这些作用非常有效且与其 IgE-抑制活性相似。尽管对这种作用的机理尚不了解，但是对有关 IL-4/抗-CD40 Ab-诱导的 IgE 产生的机理了解得很多。在这种反应中的主要因子为转录激活物 NF- κ B。这种因子参与许多肿瘤细胞的增殖且由此测试这些药物在体外对

不同肿瘤细胞系增殖的活性。我们的实验揭示出大量肿瘤细胞对优选实施方案的化合物的作用敏感且许多这些敏感品系的增殖可以由 NF- κ B 因子驱动。然而, 已知其它细胞系由非 NF- κ B 的因子驱动(例如 ER-阳性 HCC 1500 和 ZR-75-1)。因此, 优选实施方案的某些化合物看起来选择性地对某些肿瘤细胞起作用。还预计本发明的其它化合物表现出相似的特征, 特别是那些在结构上与优选实施方案的某些化合物相似的化合物。

治疗方案

可以有效治疗特定变态反应或用作抗增殖药的氮杂-苯并咪唑化合物的用量取决于疾病的性质且可以通过标准临床技术测定。在指定情况中使用的确切剂量也取决于选择的化合物和疾病的严重程度且应根据医师的判断和患者各自的情况来决定。

作为抗变态反应疗法, 医师可以基于患者 IgE 水平与肺和血液动力学改变的标准指数之间的剂量反应相关性确定和调整适宜的剂量。此外, 本领域技术人员可以理解可以通过如下方法无需经过多实验而测定剂量范围: 通过本文对离体和体内筛选公开的方案 (参见, 例如, Hasegawa 等《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 40: 395-407 (1997)和 Ohmori 等, 《国际免疫药理学杂志》(Int. J. Immunopharmacol.) 15: 573-579 (1993); 使用测定萘衍生物的 IgE 抑制的剂量反应相关性的相似的离体和体内试验; 引入本文作为参考)。

为了发挥抗变态反应或抗哮喘作用, 化合物的适宜剂量开始一般在约 0.001 mg—约 300 mg/kg 体重/天, 分次剂量, 更优选约 0.01 mg—100 mg/kg 体重/天, 分次剂量。优选将化合物作为适合于诸如口服、气溶胶、静脉内、皮下这类途经的药物制剂或通过可以有效提供活性化合物全身给药的任意其它途经全身给药。药物制剂的组合物是本领域众所周知的。治疗方案优选包括定期给药。此外, 在变态反应看起来因连续接触过敏原而引起

的情况下, 长期疗法可能是需要的。当连续进行 2—7 天时, 每天给药或每天两次给药可有效抑制对动物中单一抗原攻击的 IgE 反应。因此, 在优选的实施方案中, 在定期间隔将化合物至少连续给药 2 天。然而, 本领域技术人员可以确定包括给药频率和治疗期限在内的治疗方案且根据需要改

进以提供最佳 IgE 增量调节，这取决于过敏原的性质、剂量、频率和接触过敏原的期限以及标准临床指数。

在优选的实施方案中，可以将抑制 IgE 的化合物与一种或多种公开的其它小分子抑制剂联合给药以便产生对患者 IgE 反应的最佳下调。此外，
5 预计可以将优选实施方案的一种或多种化合物与已知的或后来发现可治疗变态反应或哮喘的根本原因和急性症状的其它药物联合给药。本发明范围内预计的这些联合疗法包括将一种或多种小分子 IgE-抑制剂与一种或多种已知可有效减轻所述疾病的至少一种症状的其它组分混合。在变化形式中，可以将本文公开的小分子 IgE-抑制剂与其它药物在相同的疾病过程中
10 分开给药，其中按照其独立的有效治疗方案给予 IgE-抑制剂和治标化合物。

作为抗增殖的疗法，本领域技术人员可以确定本文公开的氮杂-苯并咪唑化合物的适宜剂量。药理学家和肿瘤学家易于不经过多实验而基于用于其它抗增殖和化疗剂的标准治疗技术确定各患者所需的适宜剂量。

15 抗增殖氮杂-苯并咪唑化合物的适宜剂量一般开始在约 0.001mg—约 300mg/kg 体重/天，分次剂量，更优选约 0.01 mg—100 mg/kg 体重/天，分次剂量。为了发挥抗癌作用，最优选剂量在约 1 mg—100 mg/kg 体重/天的范围。优选将化合物作为适合于诸如口服、气溶胶、静脉内、皮下这类途经的药物制剂或通过可以有效提供活性化合物全身给药的任意其它途经
20 全身给药。

理想的情况是，应给予一种或多种优选实施方案的氮杂-苯并咪唑化合物以获得活性剂的峰值血浆浓度，正如本领域技术人员所测定的。为了获得足够的血浆浓度，可以通过静脉内注射适宜溶液形式，诸如作为盐水溶液的药物制剂或作为活性组分的大丸剂(bolus)给药。

25 优选实施方案所用的治疗方案优选包括定期给药。此外，作为与其它化疗剂共同使用的，可能需要长期疗法。对某些患者而言，可能需要每周、每天或每天两次给药，期限为 1—3 年。因此，在优选的实施方案中，可以在定期间隔将所述化合物给药至少 6 个月。然而，本领域技术人员可以确定包括给药频率和治疗期限在内的治疗方案且根据需要改进以提供最佳
30 抗增殖作用，这取决于疾病的性质、异常细胞生长的程度、癌症类型、

受侵害的组织和标准临床指数。

本领域技术人员可以理解抗增殖化合物在制剂中的理想浓度取决于几个药动学参数，诸如药物的吸收、失活、代谢和清除率以及其它已知因素。本领域技术人员还可以理解浓度随所治疗疾病的严重程度而改变。可能影响治疗剂量的其它因素包括肿瘤的位置、患者年龄和性别、其它疾病、在先接触其它药物等。本领域技术人员会理解对任何特定患者而言，可以按照各患者的需求并根据给予治疗的医师的专业判断评价和调整具体的治疗方案。

在一个优选的实施方案中，口服给予化合物。优选，口服制剂包括惰性稀释剂或可食用载体。可以将口服剂量包裹在明胶中并制成片剂。还可以通过使用颗粒、晶粒或粉末、糖浆剂、混悬液或溶液进行口服给药。本领域技术人员理解可以按照优选实施方案使用许多可接受的口服组合物。例如，可以将活性化合物与标准赋形剂、辅剂、润滑剂、增甜剂、肠溶衣、缓冲剂、稳定剂等组合。

在另一个实施方案中，可以修饰活性化合物以包括在活性位置上靶向或集中化合物的靶向部分。靶向部分包括、但不限于抗体、抗体片段或衍生物、细胞因子和受体配体，其在所治疗细胞上表达。

在优选的实施方案中，将化合物与其它活性剂联合给药，所述的其它活性剂可以补充或有利于氮杂-苯并咪唑化合物的作用或产生其它独立的改善作用。这些其它活性剂包括、但不限于抗真菌药、抗病毒药、抗生素、抗炎药和抗癌药。还可以使用防护剂，包括防止活性苯并咪唑化合物快速代谢、降解或消除的载体或试剂。按照优选的实施方案，还可以使用控释制剂。

在另一个实施方案中，可以将一种或多种抗增殖化合物与一种或多种其它抗癌药或疗法联合给予以产生最佳抗增殖作用。抗癌药包括、但不限于：烷化剂(洛莫司汀(lomustine)、卡莫司汀(carmustine)、链佐星(streptozocin)、氮芥(mechlorethamine)、美法仑(melphalan)、尿嘧啶氮芥(uracil nitrogen mustard)、苯丁酸氮芥 环磷酰胺、异环磷酰胺(iphosphamide)、顺铂、卡铂 丝裂霉素 塞替派 达卡巴嗪 丙卡巴肼、六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、白消安、派泊溴烷和米托坦)；抗代谢药(甲氨蝶呤、

三甲曲沙 喷司他丁(trimetrexate pentostatin)、阿糖胞苷、ara-CMP、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、羟基脲、氟尿嘧啶、氟尿苷、氯脱氧腺苷、吉西他滨(gemcitabine)、硫鸟嘌呤和 6-巯嘌呤)、DNA 切割剂(博来霉素); 拓扑异构酶 I 毒物(托泊替康 伊立替康(topotecan irinotecan)和喜树碱(camptothecin)); 拓扑异构酶 II 毒物(柔红霉素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、伊达比星(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、替尼泊苷(teniposide)和依托泊苷(etoposide))、DNA 结合剂(放线菌素 D 和普卡霉素(mithramycin)); 和纺锤体毒物(长春碱、长春新碱、诺维本(navelbine)、紫杉醇和多西他赛(docetaxel))。

10 此外, 预计可以将优选实施方案的一种或多种化合物与诸如放射、免疫疗法、基因疗法和手术的其它疗法联合给予以便治疗过度增殖性疾病, 包括癌症。本发明范围内预计的这类联合疗法包括将一种或多种氮杂-苯并咪唑化合物与一种或多种已知有效减轻疾病情况中的至少一种症状的其它组分混合。在变化形式中, 可以将本文公开的氮杂-苯并咪唑化合物与其它药物在相同的疾病过程中分别给药, 其中按照其独立的有效治疗方案给予氮杂-苯并咪唑化合物和治标化合物 (palliative compounds)。

15 尽管详细描述了许多优选实施方案及其变化形式, 但是其它改进和使用方法对本领域技术人员是显然易见的。因此, 应理解可以进行等同的各种应用、修改和替换而不会脱离本发明的实质或权利要求的范围。

20