

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02823705.6

[51] Int. Cl.

A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年4月1日

[11] 授权公告号 CN 100473384C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 17/12 (2006.01)

[22] 申请日 2002.11.27 [21] 申请号 02823705.6

[30] 优先权

[32] 2001.11.29 [33] US [31] 60/340,605

[32] 2002.5.6 [33] US [31] 60/378,452

[86] 国际申请 PCT/US2002/038190 2002.11.27

[87] 国际公布 WO2003/045391 英 2003.6.5

[85] 进入国家阶段日期 2004.5.28

[73] 专利权人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

[72] 发明人 雷蒙·D·施维尔钦斯基

泰里·F·布什

艾米·L·古斯特-海廷

玛莉·T·弗雷兰

马修·T·斯科尔茨

[56] 参考文献

US 5238944 A 1993.8.24

WO 0040228 A2 2000.7.13

审查员 刘桂英

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 杨青 樊卫民

权利要求书 3 页 说明书 92 页

[54] 发明名称

包括免疫反应改性剂的药物制剂

[57] 摘要

本发明公开了用于治疗与皮肤相关的病状的药用制剂，所述药用制剂包括选自咪唑并喹啉胺，咪唑并四氢喹啉胺，咪唑并吡啶胺，6,7-稠合的环烷基咪唑并吡啶胺，1,2-桥连的咪唑并喹啉胺，噻唑并喹啉胺，噻唑并喹啉胺，噻唑并吡啶胺，噻唑并吡啶胺，咪唑并1,5-二氮杂萘胺，咪唑并四氢1,5-二氮杂萘胺，和噻唑并1,5-二氮杂萘胺的免疫反应改性剂(IRM)；脂肪酸；以及可与脂肪酸混溶的疏水性质子惰性组分。本发明提供了新的局部制剂。在一个实施方案中，所述局部制剂对于治疗光化性角化病，术后疤痕，皮肤基底细胞癌，遗传过敏性皮炎和疣是有利的。

1. 一种药用制剂，包括：
免疫反应改性剂(IRM)化合物 2-甲基-1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]二氮杂萘-4-胺，或其药物可接受的盐；
脂肪酸；以及
可与脂肪酸混溶并且包括 7 个或者更多个碳原子烃基的疏水性质子惰性组分，其中疏水性质子惰性组分是辛酸甘油三酸酯/癸酸甘油三酸酯。
2. 根据权利要求 1 的药物制剂，进一步包括：选自纤维素醚和卡泊姆的亲水粘性增强剂。
3. 根据权利要求 1 的制剂，其中的制剂进一步包括防腐体系。
4. 根据权利要求 2 的制剂，其中的制剂进一步包括防腐体系和乳化剂。
5. 根据权利要求 2 的制剂，其中亲水粘性增强剂包括卡泊姆。
6. 根据权利要求 4 的制剂，包括：
 - (a) 0.001-5% w/w 的
2-甲基-1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]二氮杂萘-4-胺或其药物可接受的盐；
 - (b) 0.05-40% w/w 的异硬脂酸；
 - (c) 1-30% w/w 的疏水性质子惰性组分，其中疏水性质子惰性组分是辛酸甘油三酸酯/癸酸甘油三酸酯；
 - (d) 0.5-10% w/w 的乳化剂；
 - (e) 0.01-30% w/w 的防腐体系；以及
 - (f) 0.1-10% w/w 的卡泊姆。

7. 权利要求 6 的制剂, 包括:
- (a) 0.03-3% w/w 的 2-甲基-1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]二氮杂萘-4-胺或其药物可接受的盐;
 - (b) 3-25% w/w 的异硬脂酸;
 - (c) 3-15% w/w 的疏水性质子惰性组分, 其中疏水性质子惰性组分是辛酸甘油三酸酯/癸酸甘油三酸酯;
 - (d) 0.75-3.5% w/w 的乳化剂;
 - (e) 0.1-25% w/w 的防腐体系; 以及
 - (f) 0.5-5% w/w 的卡泊姆。
8. 根据权利要求 1 或 2 的制剂, 其中的疏水性质子惰性组分与脂肪酸的重量比为 0.025:1-600:1。
9. 根据权利要求 1 或 2 的制剂, 其中的疏水性质子惰性组分以及脂肪酸的组合量为 2wt% -50wt%。
10. 根据权利要求 1 或 2 的制剂, 其中的脂肪酸为异硬脂酸。
11. 根据权利要求 3 或 4 的制剂, 其中防腐体系包括防腐剂增溶剂。
12. 根据权利要求 11 的制剂, 其中防腐剂增溶剂包括二甘醇单乙醚, 丙二醇或者其组合。
13. 权利要求 3 的制剂, 包括:
- (a) 0.001-5% w/w 的 2-甲基-1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]二氮杂萘-4-胺, 或其药物可接受的盐;
 - (b) 0.05-40% w/w 的异硬脂酸;
 - (c) 1-30% w/w 的疏水性质子惰性组分, 其中疏水性质子惰性组分

是辛酸甘油三酸酯/癸酸甘油三酸酯；和
(d) 0.01-30% w/w 的防腐体系。

14. 权利要求 3 或 13 的制剂，进一步包括乳化剂和亲水粘性增强剂。

15. 权利要求 14 的制剂，其中的亲水粘性增强剂包括卡泊姆。

包括免疫反应改性剂的药物制剂

发明领域

本发明涉及包括至少一种免疫反应改性剂的药物制剂，所述改性剂选自咪唑并喹啉胺，咪唑并吡啶胺，6,7-稠合的环烷基咪唑并吡啶胺，1,2-桥连的咪唑并喹啉胺，噻唑并喹啉胺，噁唑并喹啉胺，噻唑并吡啶胺，噁唑并吡啶胺，咪唑并1,5-二氮杂萘胺，咪唑并四氢1,5-二氮杂萘胺，以及噻唑并1,5-二氮杂萘胺。本发明的实施方案涉及施用到哺乳动物皮肤的局部制剂。本发明的其它实施方案涉及用于治疗皮肤病的方法。

背景技术

许多咪唑并喹啉胺，咪唑并吡啶胺，6,7-稠合的环烷基咪唑并吡啶胺，1,2-桥连的咪唑并喹啉胺，噻唑并喹啉胺，噁唑并喹啉胺，噻唑并吡啶胺，噁唑并吡啶胺，咪唑并1,5-二氮杂萘胺，咪唑并四氢1,5-二氮杂萘胺和噻唑并1,5-二氮杂萘胺化合物已经证明具有有效的免疫刺激，抗病毒和抗肿瘤(包括抗癌)的活性，并且同样显示出可用作疫苗佐剂。以下这些化合物统称为“IRM”(免疫反应改性剂)化合物。一种通常称作 imiquimod 的这类 IRM 化合物已经以局部制剂 Aldara™ 的形式市售，用于治疗与人乳头瘤病毒相关的肛门与生殖器疣。

一般认为这些 IRM 化合物的抗病毒和抗肿瘤活性的机理大部分是基于通过诱导各种重要的细胞因子(例如干扰素，白介素，肿瘤坏死因子等)来增强免疫应答。这样的化合物已经显示出能够刺激某些单核细胞/巨噬细胞来源的细胞因子的迅速释放并且同样能够刺激 B 细胞分泌抗体，所述抗体对于这些 IRM 化合物的抗病毒和抗肿瘤活性起重要的作用。对这些化合物的一种显著的免疫刺激应答是诱导生成干扰素(IFN)- α ，其被认为在所了解的急性抗病毒和抗肿瘤活性方面是非

常重要的。而且，其它细胞因子诸如，肿瘤坏死因子(TNF)，白介素-1(IL-1)和 IL-6 的正调节同样具有潜在有益的活性，并且被认为有助于这些化合物的抗病毒和抗肿瘤特性。

虽然 IRM 的一些有益作用是已知的，但是通过局部施用 IRM 化合物用于治疗具体部位的特定病状从而提供治疗益处的能力可能受到多种因素的限制。这些因素包括对施用制剂的皮肤的刺激，制剂被冲洗掉，在制剂中 IRM 化合物的不溶性和/或降解，制剂的物理不稳定性(例如，组分的分离，活性成分的增稠，沉淀/聚集等)，渗透性较差，以及局部施用的 IRM 化合物不希望得到的全身性递送。因此，继续需要新方法和制剂从而提供来自这类化合物的最大治疗益处。

发明概述

贯穿本发明说明书的几处，通过列举实例提供指导。在每个情况下，引用的实例仅仅作为典型的类型；并不意味着所述的实例是唯一的。

在一个方面，本发明涉及一种药物制剂，所述药物制剂包括选自咪唑并喹啉胺，咪唑并四氢喹啉胺，咪唑并吡啶胺，6,7-稠合的环烷基咪唑并吡啶胺，1,2-桥连的咪唑并喹啉胺，噻唑并喹啉胺，噁唑并喹啉胺，噻唑并吡啶胺，噁唑并吡啶胺，咪唑并 1,5-二氮杂萘胺，咪唑并四氢 1,5-二氮杂萘胺，和噻唑并 1,5-二氮杂萘胺的免疫反应改性剂；脂肪酸；可与脂肪酸混溶的疏水性质子惰性组分，并且包括 7 个以上碳原子的烃基；以及选自纤维素醚和卡波姆(carbomer)的亲水性粘性增强剂。

在一个实施方案中，所述的药用制剂包括选自咪唑并 1,5-二氮杂萘胺，咪唑并四氢 1,5-二氮杂萘胺，和噻唑并 1,5-二氮杂萘胺的免疫反应改性剂；脂肪酸；和可与脂肪酸混溶的疏水性质子惰性组分，并且包括 7 个或者更多碳原子的烃基。

所述制剂可进一步包含一种或者多种的防腐体系，乳化剂和水。

在另一个方面，本发明涉及治疗与皮肤相关病状的方法，所述方法包括给皮肤施用局部制剂，所述制剂包括选自咪唑并喹啉胺，咪唑并四氢喹啉胺，咪唑并吡啶胺，6,7-稠合的环烷基咪唑并吡啶胺，1,2-桥连的咪唑并喹啉胺，噻唑并喹啉胺，噁唑并喹啉胺，噻唑并吡啶胺，噁唑并吡啶胺，咪唑并 1,5-二氮杂萘胺，咪唑并四氢 1,5-二氮杂萘胺，和噻唑并 1,5-二氮杂萘胺的免疫反应改性剂；脂肪酸；可与脂肪酸混溶的疏水性质子惰性组分，并且包括 7 个或者更多个 碳原子的烃基；以及选自纤维素醚和卡波姆 的亲水性粘性增强剂。

在一个实施方案中，所述的治疗与皮肤相关病状的方法包括给皮肤施用一种制剂，所述制剂包括选自咪唑并 1,5-二氮杂萘胺，咪唑并四氢 1,5-二氮杂萘胺，和噻唑并 1,5-二氮杂萘胺的免疫反应改性剂；脂肪酸；和可与脂肪酸混溶的疏水性质子惰性组分，并且包括 7 个或者更多个 碳原子的烃基。

在其它实施方案中，所述的治疗与皮肤相关病状的方法包括给皮肤施用一种制剂，所述制剂包括选自咪唑并 1,5-二氮杂萘胺，咪唑并四氢 1,5-二氮杂萘胺，和噻唑并 1,5-二氮杂萘胺的免疫反应改性剂；脂肪酸；和可与脂肪酸混溶的疏水性质子惰性组分，并且包括 7 个或者更多个 碳原子的烃基；以及还包括一种或者多种防腐体系，乳化剂和水。

在一个实施方案中，与皮肤相关的疾病选自光化性角化病，术后疤痕，皮肤基底细胞癌，遗传过敏性皮炎和疣。

在另一个方面，本发明涉及递送免疫反应改性剂到皮肤表面的方法，所述方法包括如下步骤：选择一种制剂，所述制剂包括选自咪唑

并喹啉胺，咪唑并四氢喹啉胺，咪唑并吡啶胺，6,7-稠合的环烷基咪唑并吡啶胺，1,2-桥连的咪唑并喹啉胺，噻唑并喹啉胺，噁唑并喹啉胺，噻唑并吡啶胺，噁唑并吡啶胺，咪唑并 1,5-二氮杂萘胺，咪唑并四氢 1,5-二氮杂萘胺，和噻唑并 1,5-二氮杂萘胺的化合物；脂肪酸；可与脂肪酸混溶的疏水性质子惰性组分，并且包括 7 个或者更多个碳原子的烃基；以及选自纤维素醚和卡波姆的亲水性粘性增强剂；以及将所选择的制剂施用到皮肤表面，所用时间足以使制剂递送 IRM 到皮肤表面。

在一个实施方案中，所选择的制剂包括选自咪唑并 1,5-二氮杂萘胺，咪唑并四氢 1,5-二氮杂萘胺，和噻唑并 1,5-二氮杂萘胺的免疫反应改性剂；脂肪酸；和可与脂肪酸混溶的疏水性质子惰性组分，并且包括 7 个或者更多个碳原子的烃基。

除非另有说明，说明书和权利要求书中使用的所有表示数量，比率的数字，和成分，反应条件的数值特性等在所有情况下都应该理解成由术语“大约”所修饰。

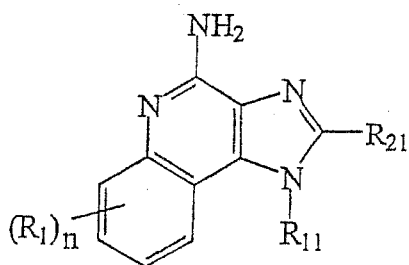
本发明中的“一个”或者“该”可以互换使用，“至少一个”是指被修饰的“一个或者多个”元素。

发明详述

在一个方面，本发明涉及一种药物制剂，所述药物制剂包括选自咪唑并喹啉胺，咪唑并四氢喹啉胺，咪唑并吡啶胺，6,7-稠合的环烷基咪唑并吡啶胺，1,2-桥连的咪唑并喹啉胺，噻唑并喹啉胺，噁唑并喹啉胺，噻唑并吡啶胺，噁唑并吡啶胺，咪唑并 1,5-二氮杂萘胺，咪唑并四氢 1,5-二氮杂萘胺，和噻唑并 1,5-二氮杂萘胺的免疫反应改性剂化合物；脂肪酸；可与脂肪酸混溶的疏水性质子惰性组分，并且包括 7 个或者更多个碳原子的烃基，以及选自纤维素醚和卡波姆的亲水性粘性增强剂。

这些免疫反应改性剂化合物，其制造方法，使用方法以及含有所述化合物的组合物公布在美国专利 4,689,338; 4,929,624; 4,988,815; 5,037,986; 5,175,296; 5,238,944; 5,266,575; 5,268,376; 5,346,905; 5,352,784; 5,367,076; 5,389,640; 5,395,937; 5,446,153; 5,482,936; 5,693,811; 5,741,908; 5,756,747; 5,939,090; 6,039,969; 6,083,505; 6,110,929; 6,194,425; 6,245,776; 6,331,539; 6,376,669; 和 6,451,810; 欧洲专利 0 394 026; 美国公开 2002/0055517; 和 PCT 公开 WO 00/47719; WO 00/76518; WO 01/74343; WO 02/46188; WO 02/46189; WO 02/46190; WO 02/46191; WO 02/46192; WO 02/46193; WO 02/46194; 和 WO 02/46749 中，其内容此处引入作为参考。

如上所述，用于本发明的许多 IRM 化合物已经显示出重要的免疫调节活性。在本发明的某些实施方案中，IRM 化合物可选自咪唑并喹啉胺，例如由通式 I-V 之一限定的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺：



I

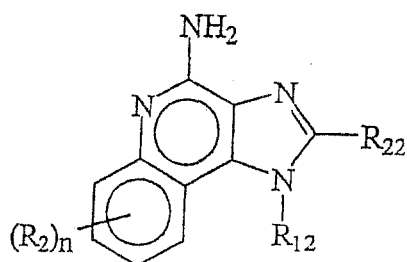
其中

R_{11} 选自 1 到 10 个碳原子的烷基，1 到 6 个碳原子的羟烷基，酰氧基烷基，其中酰氧基部分是 2 到 4 个碳原子的烷酰氧基或者苯酰氧基，并且烷基部分包括 1 到 6 个碳原子，苯甲基(苯基)乙基和苯基，所述苯甲基，(苯基)乙基或者苯基取代基任选地在苯环上被一个或者两个独立地选自 1 到 4 个碳原子的烷基，1 到 4 个碳原子的烷氧基和卤素的部分取代，附带条件如果是如果所述苯环被两个所述部分取

代，那么所述部分总共含有的碳原子不超过 6 个。

R_{21} 选自氢，1 到 8 个碳原子的烷基，苯甲基，(苯基)乙基和苯基，所述苯甲基，(苯基)乙基或者苯基取代基任选地在苯环上被一个或者两个独立地选自 1 到 4 个碳原子的烷基，1 到 4 个碳原子的烷氧基和卤素的部分取代，附带条件是如果所述苯环被两个所述部分取代，那么所述部分总共含有的碳原子不超过 6 个；并且

每个 R_1 独立地选自 1 到 4 个碳原子的烷氧基，卤素和 1 到 4 个碳原子的烷基，并且 n 是从 0 到 2 的整数，附带条件是如果 n 是 2，那么所述 R_1 基团总共含有的碳原子不超过 6 个。



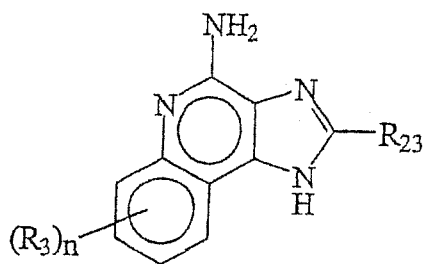
II

其中

R_{12} 选自包括 2 到 10 个碳原子的直链或者支链的烯基以及包括 2 到 10 个碳原子的被取代的直链或者支链烯基，其中取代基选自包括 1 到 4 个碳原子的直链或者支链烷基和包括 3 到 6 个碳原子的环烷基；以及包括 3 到 6 个碳原子的环烷基被包括 1 到 4 个碳原子的直链或者支链烷基取代；并且

R_{22} 选自氢，包括 1 到 8 个碳原子的直链或者支链烷基，苯甲基，(苯基)乙基和苯基，所述苯甲基，(苯基)乙基或者苯基取代基任选地在苯环上被独立地选自包括 1 到 4 个碳原子的直链或者支链烷基，包括 1 到 4 个碳原子的直链或者支链烷氧基和卤素中的一个或者两个部分取代，附带条件是如果所述苯环被两个所述部分取代，那么所述部分总共含有的碳原子不超过 6 个；并且

每个 R_2 独立地选自包括 1 到 4 个碳原子的直链或者支链烷氧基，卤素和包括 1 到 4 个碳原子的直链或者支链烷基，并且 n 是从 0 到 2 的整数，附带条件是如果 n 是 2，那么所述 R_2 基团总共含有的碳原子不超过 6 个。

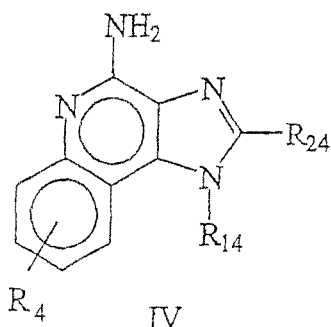


III

其中

R_{23} 选自氢，1 到 8 个碳原子的直链或者支链烷基，苯甲基，(苯基)乙基和苯基，所述苯甲基，(苯基)乙基或者苯基取代基任选地在苯环上被独立地选自 1 到 4 个碳原子的直链或者支链烷基，1 到 4 个碳原子的直链或者支链烷氧基和卤素中的一个或者两个部分取代，附带条件是如果所述苯环被两个所述部分取代，那么所述部分总共含有的碳原子不超过 6 个；并且

每个 R_3 独立地选自 1 到 4 个碳原子的直链或者支链烷氧基，卤素和 1 到 4 个碳原子的直链或者支链烷基，并且 n 是从 0 到 2 的整数，附带条件是如果 n 是 2，那么所述 R_3 基团总共含有的碳原子不超过 6 个。



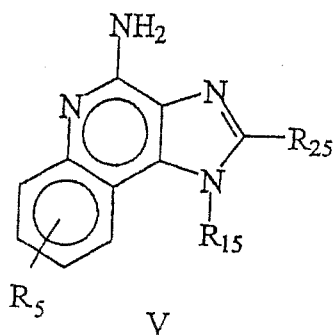
IV

其中

R_{14} 是 $-\text{CHR}_x\text{R}_y$ ，其中 R_y 是氢或者碳-碳键，附带条件是当 R_y 是氢时， R_x 是 1 到 4 个碳原子的烷氧基，1 到 4 个碳原子的羟基烷氧基，2 到 10 个碳原子的 1-炔基，四氢吡喃基，烷氧基烷基，其中烷氧基部分包括 1 到 4 个碳原子并且烷基部分包括 1 到 4 个碳原子或者 2-, 3-, 或者 4-吡啶基，并且进一步的附带条件是当 R_y 是碳-碳键时， R_y 和 R_x 合起来形成被一个或者多个独立地选自羟基、以及 1 到 4 个碳原子的羟烷基的取代基任选取代的四氢呋喃基；

R_{24} 选自氢，1 到 4 个碳原子的烷基、苯基以及被取代的苯基，其中取代基选自包括 1 到 4 个碳原子的烷基，1 到 4 个碳原子的烷氧基，和卤素；并且

R_4 选自氢，包括 1 到 4 个碳原子的直链或者支链烷氧基，卤素，和包括 1 到 4 个碳原子的直链或者支链烷基；

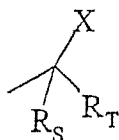


其中

R_{15} 选自：氢；包括 1 到 10 个碳原子的直链或者支链烷基和包括 1 到 10 个碳原子的被取代的直链或者支链烷基，其中取代基选自包括 3 到 6 个碳原子的环烷基和包括 3 到 6 个碳原子、被包括 1 到 4 个碳原子的直链或者支链烷基取代的环烷基；包括 2 到 10 个碳原子的直链或者支链烯基和包括 2 到 10 个碳原子的被取代的直链或者支链烯基，其中取代基选自包括 3 到 6 个碳原子的环烷基和包括 3 到 6 个碳原子、被包括 1 到 4 个碳原子的直链或者支链烷基取代的

环烷基；1 到 6 个碳原子的羟烷基；烷氧基烷基，其中烷氧基部分包括 1 到 4 个碳原子，烷基部分包括 1 到 6 个碳原子；酰氧基烷基，其中酰氧基部分是 2 到 4 个碳原子的烷酰氧基或者苯甲酰氧基，以及烷基部分包括 1 到 6 个碳原子；苯甲基；(苯基)乙基；和苯基；所述苯甲基，(苯基)乙基或者苯基取代基在苯环上被一个或者多个独立地选自 1 到 4 个碳原子的烷基，1 到 4 个碳原子的烷氧基，和卤素的部分任选取代，附带条件是，当所述苯环被两个所述的部分取代时，所述的部分总共包括的碳原子数不超过 6 个；

R_{25} 是



其中

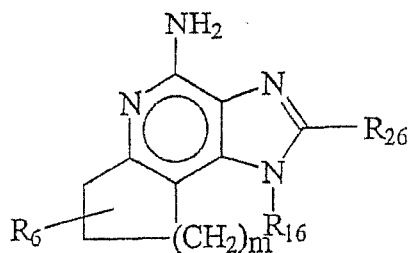
R_S 和 R_T 独立地选自氢，1 到 4 个碳原子的烷基，苯基，被取代的苯基，其中取代基选自 1 到 4 个碳原子的烷基，1 到 4 个碳原子的烷氧基和卤素；

X 选自包括 1 到 4 个碳原子的烷氧基，烷氧基烷基，其中烷氧基部分包括 1 到 4 个碳原子，以及烷基部分包括 1 到 4 个碳原子，1 到 4 个碳原子的羟烷基，1 到 4 个碳原子的卤代烷基，烷基酰胺基，其中烷基包括 1 到 4 个碳原子，氨基，取代的氨基，其中取代基是 1 到 4 个碳原子的烷基或者羟烷基，叠氮基，氯，羟基，1-吗啉代，1-吡咯烷代，1 到 4 个碳原子的烷基硫代；和

R_S 选自氢，包括 1 到 4 个碳原子的直链或者支链烷氧基，卤素，包括 1 到 4 个碳原子的直链或者支链烷基；

以及上述的任意的药用盐。

IRM 化合物还可以选自由下式 VI 定义的 6,7-稠合的环烷基咪唑并吡啶胺：



VI

其中 m 是 1, 2, 或者 3;

R_{16} 选自: 氢; 包括 3 个, 4 个或者 5 个碳原子的环烷基; 包括 1 到 10 个碳原子的直链或者支链烷基和包括 1 到 10 个碳原子的取代的直链或者支链烷基, 其中取代基选自包括 3 到 6 个碳原子的环烷基和包括 3 到 6 个碳原子、被包括 1 到 4 个碳原子的直链或者支链烷基取代的环烷基; 包括 1 到 10 个碳原子和一个或者多个氟或者氯原子的氟代或者氯代烷基; 和包括 2 到 10 个碳原子的直链或者支链烯基, 和包括 2 到 10 个碳原子的取代的直链或者支链烯基, 其中取代基选自包括 3 到 6 个碳原子的环烷基和包括 3 到 6 个碳原子、被包括 1 到 4 个碳原子的直链或者支链烷基取代的环烷基; 1 到 6 个碳原子的羟烷基; 烷氧基烷基, 其中烷氧基部分包括 1 到 4 个碳原子, 烷基部分包括 1 到 6 个碳原子; 酰氧基烷基, 其中酰氧基部分是 2 到 4 个碳原子的烷酰氧基或者苯甲酰氧基, 以及烷基部分包括 1 到 6 个碳原子, 附带条件是这样任何的烷基, 取代的烷基, 烯基, 取代的烯基, 羟烷基, 烷氧基烷基, 或者酰氧基烷基没有完全碳取代、直接键合到氮原子上的碳原子; 苯甲基; (苯基)乙基; 和苯基; 所述苯甲基, (苯基)乙基或者苯基取代基在苯环上由一个或者两个独立地选自 1 到 4 个碳原子的烷基, 1 到 4 个碳原子的烷氧基, 和卤素的部分任选地取代, 附带条件是当所述苯环由两个所述部分取代时, 所述部分合起来包含的碳原子不超过 6 个;

和 $-CHR_xR_y$

其中

R_y 是氢或者碳-碳键, 附带条件是当 R_y 是氢时, R_x 是 1 到 4 个碳原子的烷氧基, 1 到 4 个碳原子的羟基烷氧基, 2 到 10 个碳原子的 1-

炔基，四氢吡喃基，烷氧基烷基，其中烷氧基部分包括 1 到 4 个碳原子，并且烷基部分包括 1 到 4 个碳原子或者 2-, 3-, 或者 4-吡啶基，并且进一步的附带条件是当 R_y 是碳-碳键时， R_y 和 R_x 合起来形成被一个或者多个独立地选自羟基以及 1 到 4 个碳原子的羟烷基的取代基任选取代的四氢吡喃基，

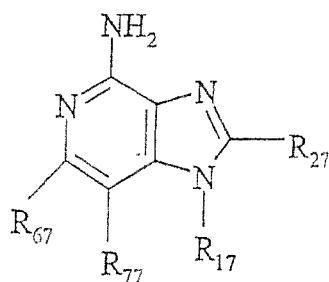
R_{26} 选自氢，包括 1 到 8 个碳原子的直链或者支链烷基，包括 1 到 6 个碳原子的直链或者支链羟烷基，吗啉代烷基，苯甲基，(苯基)乙基和苯基，所述苯甲基，(苯基)乙基或者苯基取代基在苯环上由选自甲基，甲氧基，和卤素的部分任选取代；和

$-C(R_S)(R_T)(X)$ ，其中 R_S 和 R_T 独立地选自氢，1 到 4 个碳原子的烷基，苯基，和取代的苯基，其中取代基选自 1 到 4 个碳原子的烷基，1 到 4 个碳原子的烷氧基，和卤素；

X 选自包括 1 到 4 个碳原子的烷氧基，烷氧基烷基，其中烷氧基部分包括 1 到 4 个碳原子，以及烷基部分包括 1 到 4 个碳原子，1 到 4 个碳原子的卤代烷基，烷基酰胺基，其中烷基包括 1 到 4 个碳原子，氨基，取代的氨基，其中取代基是 1 到 4 个碳原子的烷基或者羟烷基，叠氨基，1 到 4 个碳原子的烷基硫代，和吗啉代烷基，其中烷基部分包括 1 到 4 个碳原子，而且

R_6 选自氢，包括 1 到 4 个碳原子的直链或者支链氟代、氯代烷基，包括 1 到 4 个碳原子的直链或者支链氟代或者氯代烷基和至少一个氟原子或者氯原子；及其药用盐。

在本发明的其它实施方案中，IRM 化合物可选自由下式 VII 定义的咪唑并吡啶胺：



VII

其中

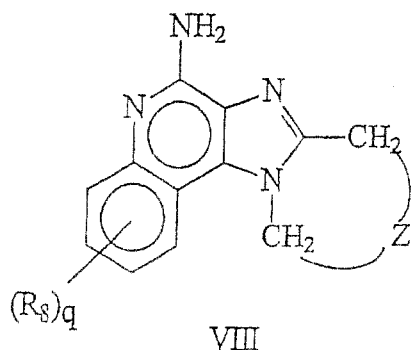
R_{17} 选自氢； $-\text{CH}_2\text{R}_w$ ，其中 R_w 选自包括 1 到 10 个碳原子的直链，支链，或者环状烷基，包括 2 到 10 个碳原子的直链或者支链烯基，包括 1 到 6 个碳原子的直链或者支链羟烷基，烷氧基烷基，其中烷氧基部分包括 1 到 4 个碳原子，以及烷基部分包括 1 到 6 个碳原子，和苯基乙基；和 $-\text{CH}=\text{CR}_z\text{R}_z$ ，其中每个 R_z 独立地是 1 到 6 个碳原子的直链，支链或者环状烷基；

R_{27} 选自氢；包括 1 到 8 个碳原子的直链或者支链烷基；包括 1 到 6 个碳原子的直链或者支链羟烷基；烷氧基烷基，其中烷氧基部分包括 1 到 4 个碳原子，烷基部分包括 1 到 6 个碳原子；苯甲基，(苯基)乙基和苯基，所述苯甲基，(苯基)乙基和苯基在苯环上由选自甲基，甲氧基和卤素的一部分任选取代；和吗啉代烷基，其中烷基部分包括 1 到 4 个碳原子；

R_{67} 和 R_{77} 独立地选自氢和 1 到 5 个碳原子的烷基，附带条件是 R_{67} 和 R_{77} 总共含有的碳原子不超过 6 个，进一步的附带条件是当 R_{77} 是氢时， R_{67} 不是氢，以及 R_{27} 不是氢或者吗啉代烷基，并且其它的附带条件是当 R_{67} 是氢时， R_{77} 和 R_{27} 不是氢；

及其药用盐。

在本发明的又一个实施方案中，IRM 化合物可选自由下式 VIII 定义的 1,2-桥连的咪唑并喹啉胺：



其中

Z 选自：

$-(\text{CH}_2)_p-$ 其中 p 是 1 到 4；

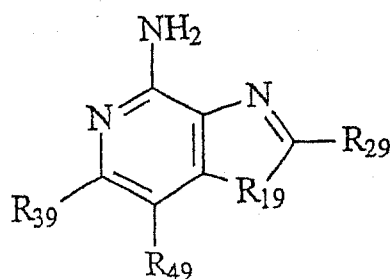
$-(\text{CH}_2)_a-\text{C}(\text{R}_D\text{R}_E)(\text{CH}_2)_b-$ ，其中 a 和 b 是整数，和 $a+b$ 是 0 到 3， R_D 是氢或者 1 到 4 个碳原子的烷基，而 R_E 选自 1 到 4 个碳原子的烷基，羟基， $-\text{OR}_F$ ，其中 R_F 是 1 到 4 个碳原子的烷基，以及 $-\text{NR}_G\text{R}'_G$ ，其中 R_G 和 R'_G 独立地是氢或者 1 到 4 个碳原子的烷基；和

$-(\text{CH}_2)_a-(\text{Y})-(\text{CH}_2)_b-$ ，其中 a 和 b 是整数，和 $a+b$ 是 0 到 3，而 Y 是 O，S 或者 $-\text{NR}_J-$ ，其中 R_J 是氢或者 1 到 4 个碳原子的烷基；

并且其中 q 是 0 或者 1，而 R_8 选自 1 到 4 个碳原子的烷基，1 到 4 个碳原子的烷氧基，和卤素，

及其药用盐。

在其它实施方案中，IRM 化合物可选自由下式 IX 所示的噻唑并喹啉胺，噻唑并喹啉胺，噻唑并 1,5-二氮杂萘胺，噻唑并吡啶胺，以及噻唑并吡啶胺：



IX

其中：

R_{19} 选自氧，硫以及硒；

R_{29} 选自

-氢；

-烷基；

-烷基-OH；

-卤代烷基；

-烯基；
 -烷基-X-烷基；
 -烷基-X-烯基；
 -烯基-X-烷基；
 -烯基-X-烯基；
 -烷基-N(R₅₉)₂；
 -烷基-N₃；
 -烷基-O-C(O)-N(R₅₉)₂；
 -杂环基；
 -烷基-X-杂环基；
 -烯基-X-杂环基；
 -芳基；
 -烷基-X-芳基；
 -烯基-X-芳基；
 -杂芳基；
 -烷基-X-杂芳基； 以及
 -烯基-X-杂芳基；

R₃₉ 和 R₄₉ 各自独立地为：

-氢；
 -X-烷基；
 -卤素；
 -卤代烷基；
 -N(R₅₉)₂；

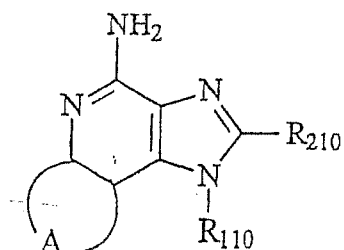
或者合起来，R₃₉ 和 R₄₉ 形成稠合的芳族环，杂芳族环，环烷基或者杂环；

X 选自 -O-， -S-， -NR₅₉-， -C(O)-， -C(O)O-， -OC(O)-， 和键； 并

且

每个 R₅₉ 独立地是 H 或者 C₁₋₈ 烷基；
 及其药用盐。

在本发明另一个实施方案中，IRM 化合物可选自由下式 X 和 XI 所示的咪唑并 1,5-二氮杂萘胺和咪唑并四氢 1,5-二氮杂萘胺：



X

其中

A 是 $=N-CR=CR-CR=$; $=CR-N=CR-CR=$; $=CR-CR=N-CR=$; 或者 $=CR-CR=CR-N=$;

R_{110} 选自：

-氢；

-被一个或者多个选自如下的取代基未取代或者取代的- C_{1-20} 烷基或者 C_{2-20} 烯基：

-芳基；

-杂芳基；

-杂环基；

-O- C_{1-20} 烷基，

-O-(C_{1-20} 烷基) $_{0-1}$ -芳基；

-O-(C_{1-20} 烷基) $_{0-1}$ -杂芳基；

-O-(C_{1-20} 烷基) $_{0-1}$ -杂环基；

-CO-O- C_{1-20} 烷基；

-S(O) $_{0-2}$ - C_{1-20} 烷基；

-S(O) $_{0-2}$ -(C_{1-20} 烷基) $_{0-1}$ -芳基；

-S(O) $_{0-2}$ -(C_{1-20} 烷基) $_{0-1}$ -杂芳基；

-S(O) $_{0-2}$ -(C_{1-20} 烷基) $_{0-1}$ -杂环基；

-N(R_{310}) $_2$ ；

-N₃;

氧代;

-卤素;

-NO₂;

-OH; 和

-SH; 以及

-C₁₋₂₀ 烷基-NR₃₁₀-Q-X-R₄₁₀ 或者 -C₂₋₂₀ 烯基-NR₃₁₀-Q-X-R₄₁₀, 其中 Q 为 -CO- 或者 -SO₂-; X 是键, -O- 或者 -NR₃₁₀- 和 R₄₁₀ 是芳基; 杂芳基; 杂环基; 或者被一个或者多个选自如下的取代基未取代或者取代的 -C₁₋₂₀ 烷基或者 C₂₋₂₀ 烯基:

-芳基;

-杂芳基;

-杂环基;

-O-C₁₋₂₀ 烷基,

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;

-CO-O-C₁₋₂₀ 烷基;

-S(O)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基;

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;

-N(R₃₁₀)₂;

-NR₃₁₀-CO-O-C₁₋₂₀ 烷基;

-N₃;

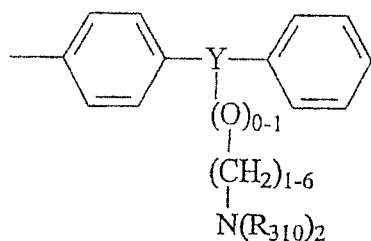
氧代;

-卤素;

-NO₂;

-OH; 和

-SH; 或者 R₄₁₀ 是



其中 Y 是 -N- 或者 -CR-;

R₂₁₀ 选自:

-氢;

-C₁₋₁₀ 烷基;

-C₂₋₁₀ 烯基;

-芳基;

-C₁₋₁₀ 烷基-O-C₁₋₁₀ 烷基;

-C₁₋₁₀ 烷基-O-C₂₋₁₀ 烯基; 和

-被一个或者多个选自如下的取代基取代的-C₁₋₁₀ 烷基或者 C₂₋₁₀ 烯基:

OH;

-卤素;

-N(R₃₁₀)₂;

-CO-N(R₃₁₀)₂;

-CO-C₁₋₁₀ 烷基;

-N₃;

-芳基;

-杂芳基;

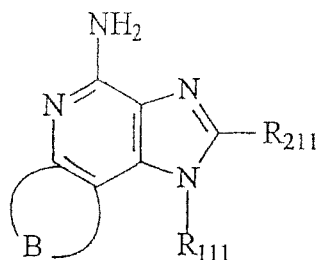
-杂环基;

-CO-芳基; 和

-CO-杂芳基;

每个 R₃₁₀ 独立地选自氢和 C₁₋₁₀ 烷基; 并且

每个 R 独立地选自氢, C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₁₀ 烷氧基, 卤素和三氟甲基, 及其药用盐;



XI

其中

B 是 $-\text{NR}-\text{C}(\text{R})_2-\text{C}(\text{R})_2-\text{C}(\text{R})_2-$; $-\text{C}(\text{R})_2-\text{NR}-\text{C}(\text{R})_2-\text{C}(\text{R})_2-$; $-\text{C}(\text{R})_2-\text{C}(\text{R})_2-\text{NR}-\text{C}(\text{R})_2-$ 或者 $-\text{C}(\text{R})_2-\text{C}(\text{R})_2-\text{C}(\text{R})_2-\text{NR}-$;

R_{111} 选自:

-氢;

-被一个或者多个选自如下的取代基未取代或者取代的- C_{1-20} 烷基或者- C_{2-20} 烯基:

-芳基;

-杂芳基;

-杂环基;

- $\text{O}-\text{C}_{1-20}$ 烷基;

- $\text{O}-(\text{C}_{1-20} \text{ 烷基})_{0-1}$ -芳基;

- $\text{O}-(\text{C}_{1-20} \text{ 烷基})_{0-1}$ -杂芳基;

- $\text{O}-(\text{C}_{1-20} \text{ 烷基})_{0-1}$ -杂环基;

- $\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-20}$ 烷基;

- $\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{C}_{1-20}$ 烷基;

- $\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_{1-20} \text{ 烷基})_{0-1}$ -芳基;

- $\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_{1-20} \text{ 烷基})_{0-1}$ -杂芳基;

- $\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_{1-20} \text{ 烷基})_{0-1}$ -杂环基;

- $\text{N}(\text{R}_{311})_2$;

- N_3 ;

氧代;

-卤素;

-NO₂;

-OH; 和

-SH; 以及

-C₁₋₂₀ 烷基-NR₃₁₁-Q-X-R₄₁₁ 或者 -C₂₋₂₀ 烯基-NR₃₁₁-Q-X-R₄₁₁, 其中 Q 是 CO-或者-SO₂-; X 是键, -O-或者-NR₃₁₁-, 而 R₄₁₁ 是芳基; 杂芳基; 杂环基; 或者被一个或者多个选自如下的取代基未取代或取代的-C₁₋₂₀ 烷基或者-C₂₋₂₀ 烯基:

-芳基;

-杂芳基;

-杂环基;

-O-C₁₋₂₀ 烷基,

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;

-CO-O-C₁₋₂₀ 烷基;

-S(O)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基;

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;

-N(R₃₁₁)₂;

-NR₃₁₁-CO-O-C₁₋₂₀ 烷基;

-N₃;

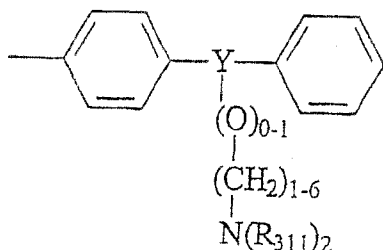
氧代;

-卤素;

-NO₂;

-OH; 以及

-SH; 或者 R₄₁₁ 是



其中 Y 是 -N- 或者 -CR-;

R₂₁₁ 选自:

-氢;

-C₁₋₁₀ 烷基;

-C₂₋₁₀ 烯基;

-芳基

-C₁₋₁₀ 烷基-O-C₁₋₁₀ 烷基;

-C₁₋₁₀ 烷基-O-C₂₋₁₀ 烯基; 和

-被一个或者多个选自如下的取代基取代的-C₁₋₁₀ 烷基或者 C₂₋₁₀ 烯基:

-OH;

-卤素;

-N(R₃₁₁)₂;

-CO-N(R₃₁₁)₂;

-CO-C₁₋₁₀ 烷基;

-N₃;

-芳基;

-杂芳基;

-杂环基;

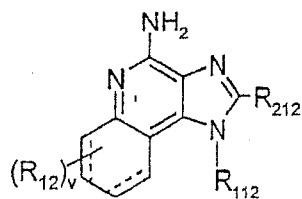
-CO-芳基; 和

-CO-杂芳基;

每个 R₃₁₁ 独立地选自氢和 C₁₋₁₀ 烷基; 以及

每个 R 独立地选自氢, C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₁₀ 烷氧基, 卤素和三氟甲基, 及其药用盐。

在进一步的实施方案中, IRM 化合物可选自咪唑并喹啉胺, 咪唑并四氢喹啉胺, 例如, 由下式 XII, XIII 和 XIV 定义的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺和四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺:



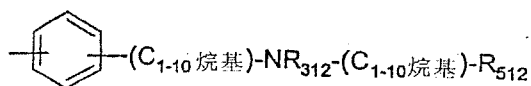
XII

其中

R_{112} 是-烷基- NR_{312} - CO - R_{412} 或者-烯基- NR_{312} - CO - R_{412} ，其中 R_{412} 是芳基，杂芳基，烷基或者烯基，其中每个可被一个或者多个选自如下的取代基未取代或者取代：

- 烷基；
- 烯基；
- 炔基；
- (烷基)₀₋₁-芳基；
- (烷基)₀₋₁-(取代的芳基)；
- (烷基)₀₋₁-杂芳基；
- (烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基)；
- O-烷基；
- O-(烷基)₀₋₁-芳基；
- O-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基)；
- O-(烷基)₀₋₁-杂芳基；
- O-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基)；
- CO-芳基；
- CO-(取代的芳基)；
- CO-杂芳基；
- CO-(取代的杂芳基)；
- COOH；
- CO-O-烷基；
- CO-烷基；
- S(O)₀₋₂-烷基；

- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-芳基;
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);
- P(O)(OR₃₁₂)₂;
- NR₃₁₂-CO-O-烷基;
- N₃;
- 卤素;
- NO₂;
- CN;
- 卤代烷基;
- O-卤代烷基;
- CO-卤代烷基;
- OH;
- SH; 并且在烷基, 烯基, 或者杂环基的情形下为氧代;
- 或者 R₄₁₂ 是



其中 R₅₁₂ 是芳基, (取代的芳基), 杂芳基, (取代的杂芳基), 杂环基或者(取代的杂环基)基团;

R₂₁₂ 选自:

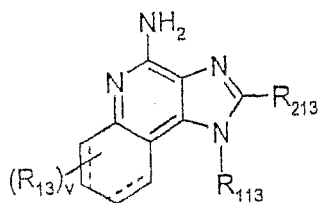
- 氢;
- 烷基;
- 烯基;
- 芳基;
- (取代的芳基);
- 杂芳基;
- (取代的杂芳基);

- 杂环基；
- (取代的杂环基)；
- 烷基-O-烷基；
- 烷基-O-烯基；和
- 被一个或者多个选自如下的取代基取代的-烷基或者烯基：
- OH；
- 卤素；
- N(R₃₁₂)₂；
- CO-N(R₃₁₂)₂；
- CO-C₁₋₁₀ 烷基；
- CO-O-C₁₋₁₀ 烷基；
- N₃；
- 芳基；
- (取代的芳基)；
- 杂芳基；
- (取代的杂芳基)；
- 杂环基；
- (取代的杂环基)；
- CO-芳基；和
- CO-杂芳基；

每个 R₃₁₂ 独立地选自氢； C₁₋₁₀ 烷基-杂芳基； C₁₋₁₀ 烷基-(取代的杂芳基)； C₁₋₁₀ 烷基-芳基； C₁₋₁₀ 烷基-(取代的芳基)和 C₁₋₁₀ 烷基；

v 是 0 到 4；

以及出现的每个 R₁₂ 独立地选自 C₁₋₁₀ 烷基， C₁₋₁₀ 烷氧基， 卤素和三氟甲基；



XIII

其中

R_{113} 是-烷基- $\text{NR}_{313}\text{-SO}_2\text{-X-R}_{413}$ 或者-烯基- $\text{NR}_{313}\text{-SO}_2\text{-X-R}_{413}$;

X 是键或者- NR_{513} -;

R_{413} 是芳基, 杂芳基, 杂环基, 烷基或者烯基, 其中每个可被一个或者多个选自如下的取代基未取代或者取代:

- 烷基;
- 烯基;
- 芳基;
- 杂芳基;
- 杂环基;
- 取代的环烷基;
- 取代的芳基;
- 取代的杂芳基;
- 取代的杂环基;
- O-烷基;
- O-(烷基)₀₋₁-芳基;
- O-(烷基)₀₋₁-取代的芳基;
- O-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
- O-(烷基)₀₋₁-取代的杂芳基;
- O-(烷基)₀₋₁-杂环基;
- O-(烷基)₀₋₁-取代的杂环基;
- COOH;
- CO-O-烷基;
- CO-烷基;
- S(O)₀₋₂-烷基;
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-芳基;
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的芳基);
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂芳基;
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-(取代的杂芳基);

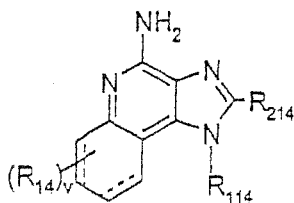
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂环基；
 - S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-取代的杂环基；
 - (烷基)₀₋₁-NR₃₁₃R₃₁₃；
 - (烷基)₀₋₁-NR₃₁₃-CO-O-烷基；
 - (烷基)₀₋₁-NR₃₁₃-CO-烷基；
 - (烷基)₀₋₁-NR₃₁₃-CO-芳基；
 - (烷基)₀₋₁-NR₃₁₃-CO-取代的芳基；
 - (烷基)₀₋₁-NR₃₁₃-CO-杂芳基；
 - (烷基)₀₋₁-NR₃₁₃-CO-取代的杂芳基；
 - N₃；
 - 卤素；
 - 卤代烷基；
 - 卤代烷氧基；
 - CO-卤代烷基；
 - CO-卤代烷氧基；
 - NO₂；
 - CN；
 - OH；
 - SH；并且在 R₄₁₃ 是烷基，烯基，或者杂环基情形下为氧代；
- R₂₁₃ 选自：
- 氢；
 - 烷基；
 - 烯基；
 - 芳基；
 - 取代的芳基；
 - 杂芳基；
 - 取代的杂芳基；
 - 烷基-O-烷基；
 - 烷基 O-烯基； 和
 - 被一个或者多个选自如下的取代基取代的-烷基或者烯基：

- OH;
- 卤素;
- $-(N(R_{313})_2)$;
- $-CO-N(R_{313})_2$;
- CO-C₁₋₁₀ 烷基;
- CO-O-C₁₋₁₀ 烷基;
- N₃;
- 芳基;
- 取代的芳基;
- 杂芳基;
- 取代的杂芳基;
- 杂环基;
- 取代的杂环基;
- CO-芳基;
- CO-(取代的芳基);
- CO-杂芳基; 和
- CO-(取代的杂芳基);

每个 R₃₁₃ 独立地选自氢, C₁₋₁₀ 烷基, 和当 X 是键时, R₃₁₃ 和 R₄₁₃ 可组合成 3 到 7 员的杂环或者取代的杂环;

R₅₁₃ 选自氢, C₁₋₁₀ 烷基, 而 R₄₁₃ 和 R₅₁₃ 可组合成 3 到 7 员的杂环或者取代的杂环;

v 为 0 到 4 并且每个存在的 R₁₃ 独立地选自: C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₁₀ 烷氧基, 卤素和三氟甲基;



XIV

其中

R_{114} 为-烷基-NR₃₁₄-CY-NR₅₁₄-X-R₄₁₄ 或者-烯基-NR₃₁₄-CY-NR₅₁₄-X-

R₄₁₄,

其中

Y 是=O 或者=S;

X 是键, -CO-或者-SO₂-;

R₄₁₄ 是芳基, 杂芳基, 杂环基, 烷基或者烯基, 其中每个可被一个或者多个选自如下的取代基未取代或取代:

-烷基;

-烯基;

-芳基;

-杂芳基;

-杂环基;

-取代的芳基;

-取代的杂芳基;

-取代的杂环基;

-O-烷基;

-O-(烷基)₀₋₁-芳基;

-O-(烷基)₀₋₁-取代的芳基;

-O-(烷基)₀₋₁-杂芳基;

-O-(烷基)₀₋₁-取代的杂芳基;

-O-(烷基)₀₋₁-杂环基;

-O-(烷基)₀₋₁-取代的杂环基;

-COOH;

-CO-O-烷基;

-CO-烷基;

-S(O)₀₋₂-(烷基);

-S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-芳基;

-S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-取代的芳基;

-S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂芳基;

- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-取代的杂芳基；
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂环基；
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-取代的杂环基；
- (烷基)₀₋₁-NR₃₁₄R₃₁₄；
- (烷基)₀₋₁-NR₃₁₄-CO-O-烷基；
- (烷基)₀₋₁-NR₃₁₄-CO-烷基；
- (烷基)₀₋₁-NR₃₁₄-CO-芳基；
- (烷基)₀₋₁-NR₃₁₄-CO-取代的芳基；
- (烷基)₀₋₁-NR₃₁₄-CO-杂芳基；
- (烷基)₀₋₁-NR₃₁₄-CO-取代的杂芳基；
- N₃；
- 卤素；
- 卤代烷基；
- 卤代烷氧基；
- CO-卤代烷氧基；
- NO₂；
- CN；
- OH；
- SH；并且在 R₄₁₄ 是烷基，烯基，或者杂环基的情形下，为氧代；

附带条件是当 X 是键时，R₄₁₄ 可另外是氢；R₂₁₄ 选自：

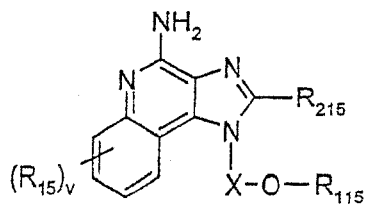
- 氢；
- 烷基；
- 烯基；
- 芳基；
- 取代的芳基；
- 杂芳基；
- 取代的杂芳基；
- 烷基-O-烷基；
- 烷基-O-烯基；以及
- 被一个或者多个选自如下的取代基取代的-烷基或者烯基：

-OH;
-卤素;
-N(R₃₁₄)₂;
-CO-N(R₃₁₄)₂;
-CO-C₁₋₁₀ 烷基;
-CO-O-C₁₋₁₀ 烷基;
-N₃;
-芳基;
-取代的芳基;
-杂芳基;
-取代的杂芳基;
-杂环基;
-取代的杂环基;
-CO-芳基;
-CO-(取代的芳基);
-CO-杂芳基; 以及
-CO-(取代的杂芳基);
每个 R₃₁₄ 独立地选自氢和 C₁₋₁₀ 烷基;

R₅₁₄ 选自氢, C₁₋₁₀ 烷基, 而 R₄₁₄ 和 R₅₁₄ 可组合成 3 到 7 员的杂环或者取代的杂环;

v 为 0 到 4, 并且出现的每个 R₁₄ 独立地选自: C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₁₀ 烷氧基, 卤素和三氟甲基及其药用盐。

在另一实施方案中, IRM 化合物可选自咪唑并喹啉胺, 咪唑并四氢喹啉胺, 例如, 由下式 XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, 和 XXVI 定义的 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺以及四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺:



XV

其中：X 是 $-\text{CHR}_{515}-$ ， $-\text{CHR}_{515}-\text{烷基}-$ ，或者 $-\text{CHR}_{515}-\text{烯基}-$ ；

R₁₁₅ 选自：

- R₄₁₅-CR₃₁₅-Z-R₆₁₅-烷基；
- R₄₁₅-CR₃₁₅-Z-R₆₁₅-烯基；
- R₄₁₅-CR₃₁₅-R₆₁₅-芳基；
- R₄₁₅-CR₃₁₅-Z-R₆₁₅-杂芳基；
- R₄₁₅-CR₃₁₅-Z-R₆₁₅-杂环基；
- R₄₁₅-CR₃₁₅-Z-H；
- R₄₁₅-NR₇₁₅-CR₃₁₅-R₆₁₅-烷基；
- R₄₁₅-NR₇₁₅-CR₃₁₅-R₆₁₅-烯基；
- R₄₁₅-NR₇₁₅-CR₃₁₅-R₆₁₅-芳基；
- R₄₁₅-NR₇₁₅-CR₃₁₅-R₆₁₅-杂芳基；
- R₄₁₅-NR₇₁₅-CR₃₁₅-R₆₁₅-杂环基； 以及
- R₄₁₅-NR₇₁₅-CR₃₁₅-R₈₁₅；

Z 是 $-\text{NR}_{515}-$ ， $-\text{O}-$ ，或者 $-\text{S}-$ ；

R₂₁₅ 选自：

- 氢；
- 烷基；
- 烯基；
- 芳基；
- 杂芳基；
- 杂环基；
- 烷基-Y-烷基；
- 烷基-Y-烯基；

- 烷基-Y-芳基； 以及
- 被一个或者多个选自如下的取代基取代的-烷基或者烯基：
- OH；
- 卤素；
- N(R₅₁₅)₂；
- CO-N(R₅₁₅)₂；
- CO-C₁₋₁₀ 烷基；
- CO-O-C₁₋₁₀ 烷基；
- N₃；
- 芳基；
- 杂芳基；
- 杂环基；
- CO-芳基； 以及
- CO-杂芳基；

R₃₁₅ 是=O 或者=S；

R₄₁₅ 是烷基或者烯基，其可被一个或者多个-O-基团断开；

每个 R₅₁₅ 独立地为 H 或者 C₁₋₁₀ 烷基；

R₆₁₅ 是键，烷基，或者烯基，其可被一个或者多个-O-基团断开；

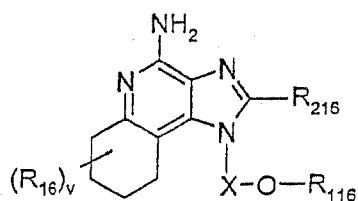
R₇₁₅ 是 H，C₁₋₁₀ 烷基，芳基烷基，或者 R₄₁₅ 和 R₇₁₅ 可连接在一起形成 5 到 7 员的杂环；

R₈₁₅ 是 H，C₁₋₁₀ 烷基，或者 R₇₁₅ 和 R₈₁₅ 可连接在一起形成 5 到 7 员的杂环；

Y 是-O-或者-S(O)₀₋₂-；

v 是 0 到 4； 并且

出现的每个 R₁₅ 独立地选自 C₁₋₁₀ 烷基，C₁₋₁₀ 烷氧基，羟基，卤素以及三氟甲基；



XVI

其中：X 是 $-\text{CHR}_{516}-$ ， $-\text{CHR}_{516}-$ 烷基，或者 $-\text{CHR}_{516}-$ 烯基；

R₁₁₆ 选自：

- R₄₁₆-CR₃₁₆-Z-R₆₁₆-烷基；
- R₄₁₆-CR₃₁₆-Z-R₆₁₆-烯基；
- R₄₁₆-CR₃₁₆-Z-R₆₁₆-芳基；
- R₄₁₆-CR₃₁₆-Z-R₆₁₆-杂芳基；
- R₄₁₆-CR₃₁₆-Z-R₆₁₆-杂环基；
- R₄₁₆-CR₃₁₆-Z-H；
- R₄₁₆-NR₇₁₆-CR₃₁₆-R₆₁₆-烷基；
- R₄₁₆-NR₇₁₆-CR₃₁₆-R₆₁₆-烯基；
- R₄₁₆-NR₇₁₆-CR₃₁₆-R₆₁₆-芳基；
- R₄₁₆-NR₇₁₆-CR₃₁₆-R₆₁₆-杂芳基；
- R₄₁₆-NR₇₁₆-CR₃₁₆-R₆₁₆-杂环基； 和
- R₄₁₆-NR₇₁₆-CR₃₁₆-R₈₁₆；

Z 是 $-\text{NR}_{516}-$ ， $-\text{O}-$ ，或者 $-\text{S}-$ ；

R₂₁₆ 选自：

- 氢；
- 烷基；
- 烯基；
- 芳基；
- 杂芳基；
- 杂环基；
- 烷基-Y-烷基；
- 烷基-Y-烯基；

-烷基-Y-芳基； 以及

-被一个或者多个选自如下的取代基取代的-烷基或者烯基：

-OH；

-卤素；

-N(R₅₁₆)₂；

-CO-N(R₅₁₆)₂；

-CO-C₁₋₁₀ 烷基；

-CO-O-C₁₋₁₀ 烷基；

-N₃；

-芳基；

-杂芳基；

-杂环基；

-CO-芳基； 以及

-CO-杂芳基；

R₃₁₆ 是=O 或者=S；

R₄₁₆ 是烷基或者烯基，其可被一个或者多个-O-基团断开；

每个 R₅₁₆ 独立地为 H 或者 C₁₋₁₀ 烷基；

R₆₁₆ 是键，烷基，或者烯基，其可被一个或者多个-O-基团断开；

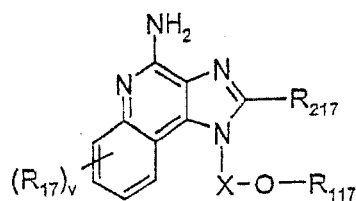
R₇₁₆ 是 H，C₁₋₁₀ 烷基，芳基烷基，或者 R₄₁₆ 和 R₇₁₆ 可连接在一起形成 5 到 7 员的杂环；

R₈₁₆ 是 H，C₁₋₁₀ 烷基，或者 R₇₁₆ 和 R₈₁₆ 可连接在一起形成 5 到 7 员的杂环；

Y 是-O-或者-S(O)₀₋₂；

v 是 0 到 4； 并且

出现的每个 R₁₆ 独立地选自 C₁₋₁₀ 烷基，C₁₋₁₀ 烷氧基，羟基，卤素以及三氟甲基；



XVII

其中：X 是 $-\text{CHR}_{317}-$ ， $-\text{CHR}_{317}-$ 烷基-，或者 $-\text{CHR}_{317}-$ 烯基-；

R_{117} 选自：

-烯基；

-芳基；和

$-\text{R}_{417}-$ 芳基；

R_{217} 选自：

-被一个或者多个选自如下的取代基取代的烷基或者烯基：

-OH；

-卤素；

$-\text{N}(\text{R}_{317})_2$ ；

$-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{317})_2$ ；

$-\text{CO}-\text{C}_{1-10}$ 烷基；

$-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-10}$ 烷基；

$-\text{N}_3$ ；

-芳基；

-杂芳基；

-杂环基；

$-\text{CO}-$ 芳基；以及

$-\text{CO}-$ 杂芳基；

R_{417} 独立地是 H 或者 C_{1-10} 烷基，其可被一个或者多个-O-基团断

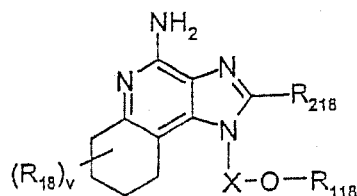
开；

每个 R_{317} 独立地是 H 或者 C_{1-10} 烷基；

每个 Y 是独立地-O-或者 $-\text{S}(\text{O})_{0.2}-$ ；

v 是 0 到 4; 和

出现的每个 R_{17} 独立地选自 C_{1-10} 烷基, C_{1-10} 烷氧基, 羟基, 卤素以及三氟甲基;



XVIII

其中: X 是 $-CHR_{318}-$, $-CHR_{318}$ -烷基-, 或者 $-CHR_{318}$ -烯基-;

R_{118} 选自:

-芳基;

-烯基; 和

$-R_{418}$ -芳基-;

$-R_{218}$ 选自:

--被一个或者多个选自如下的取代基取代的烷基或者烯基:

-OH;

-卤素;

$-N(R_{318})_2$;

$-CO-N(R_{318})_2$;

$-CO-C_{1-10}$ 烷基;

$-CO-O-C_{1-10}$ 烷基;

$-N_3$;

-芳基;

-杂芳基;

-杂环基;

$-CO$ -芳基; 以及

$-CO$ -杂芳基;

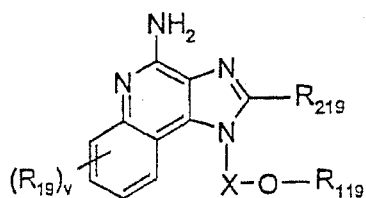
R_{418} 是烷基或者烯基, 其可被一个或者多个 $-O-$ 基团断开;

每个 R_{318} 独立地为 H 或者 C_{1-10} 烷基;

每个 Y 独立地是-O-或者-S(O)₀₋₂-;

v 是 0 到 4; 以及

每个出现的 R₁₈ 独立地选自 C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₁₀ 烷氧基, 羟基, 卤素以及三氟甲基;



XIX

其中: X 是-CHR₃₁₉-, -CHR₃₁₉-烷基-, 或者-CHR₃₁₉-烯基-;

R₁₁₉ 选自:

-杂芳基;

-杂环基;

-R₄₁₉-杂芳基; 以及

-R₄₁₉-杂环基;

R₂₁₉ 选自:

-被一个或者多个选自如下的取代基取代的-烷基或者烯基:

-OH;

-卤素;

-N(R₃₁₉)₂;

-CO-N(R₃₁₉)₂;

-CO-C₁₋₁₀ 烷基;

-CO-O-C₁₋₁₀ 烷基;

-N₃;

-芳基;

-杂芳基;

-杂环基;

-CO-芳基; 以及

-CO-杂芳基;

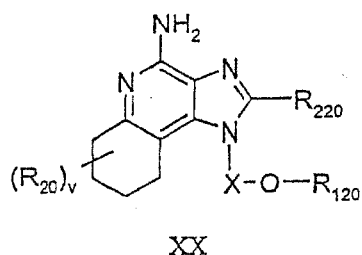
R_{419} 是烷基或者烯基，其可被一个或者多个-O-基团断开；

每个 R_{319} 独立地为 H 或者 C_{1-10} 烷基；

每个 Y 独立地是-O-或者-S(O)₀₋₂-；

v 是 0 到 4；而且

每个出现的 R_{19} 独立地选自 C_{1-10} 烷基， C_{1-10} 烷氧基，羟基，卤素以及三氟甲基；



其中：X 是-CHR₃₂₀-，-CHR₃₂₀-烷基-或者-CHR₃₂₀-烯基-；

R_{120} 选自：

-杂芳基；

-杂环基；

-R₄₂₀-杂芳基；以及

-R₄₂₀-杂环基；

-R₂₂₀ 选自：

-被一个或者多个选自如下的取代基取代的烷基或者烯基：

-OH；

-卤素；

-N(R₃₂₀)₂；

-CO-N(R₃₂₀)₂；

-CO-C₁₋₁₀ 烷基；

-CO-O-C₁₋₁₀ 烷基；

-N₃；

-芳基；

-杂芳基；

-杂环基；

-CO-芳基；以及

-CO-杂芳基；

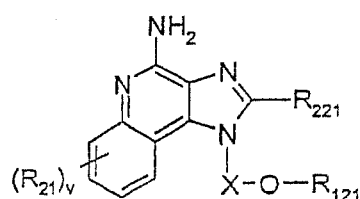
R_{420} 是烷基或者烯基，其可被一个或者多个-O-基团断开；

每个 R_{320} 独立地为 H 或者 C_{1-10} 烷基；

每个 Y 独立地是-O-或者-S(O)₀₋₂-；

v 是 0 到 4；而且

每个出现的 R_{20} 独立地选自 C_{1-10} 烷基， C_{1-10} 烷氧基，羟基，卤素以及三氟甲基；



XXI

其中：X 是-CHR₅₂₁-，-CHR₅₂₁-烷基-，或者-CHR₅₂₁-烯基-；

R_{121} 选自：

- R_{421} -NR₃₂₁-SO₂- R_{621} -烷基；

- R_{421} -NR₃₂₁-SO₂- R_{621} -烯基；

- R_{421} -NR₃₂₁-SO₂- R_{621} -芳基；

- R_{421} -NR₃₂₁-SO₂- R_{621} -杂芳基；

- R_{421} -NR₃₂₁-SO₂- R_{621} -杂环基；

- R_{421} -NR₃₂₁-SO₂- R_{721} ；

- R_{421} -NR₃₂₁-SO₂-NR₅₂₁- R_{621} -烷基；

- R_{421} -NR₃₂₁-SO₂-NR₅₂₁- R_{621} -烯基；

- R_{421} -NR₃₂₁-SO₂-NR₅₂₁- R_{621} -芳基；

- R_{421} -NR₃₂₁-SO₂-NR₅₂₁- R_{621} -杂芳基；

- R_{421} -NR₃₂₁-SO₂-NR₅₂₁- R_{621} -杂环基；和

- R_{421} -NR₃₂₁-SO₂-NH₂；

R_{221} 选自：

-被一个或者多个选自如下的取代基取代的烷基或者烯基：

-OH；

-卤素；

-N(R₅₂₁)₂；

-CO-N(R₅₂₁)₂；

-CO-C₁₋₁₀ 烷基；

-CO-O-C₁₋₁₀ 烷基；

-N₃；

-芳基；

-杂芳基；

-杂环基；

-CO-芳基； 以及

-CO-杂芳基；

Y 是 -O- 或者 -S(O)₀₋₂-；

R₃₂₁ 是 H, C₁₋₁₀ 烷基, 或者芳基烷基；

每个 R₄₂₁ 独立地是烷基或者烯基, 其可被一个或者多个 -O- 基团断开, 或者 R₃₂₁ 和 R₄₂₁ 可连接在一起形成 5 到 7 员的杂环；

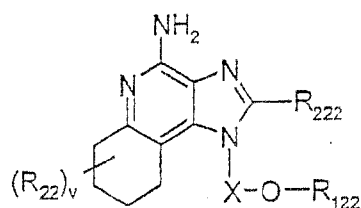
每个 R₅₂₁ 独立地是 H, C₁₋₁₀ 烷基, 或者 C₁₋₁₀ 烯基；

R₆₂₁ 是键, 烷基, 或者烯基, 其可被一个或者多个 -O- 基团断开；

R₇₂₁ 是 C₁₋₁₀ 烷基, 或者 R₃₂₁ 和 R₇₂₁ 可连接在一起形成 5 到 7 员的杂环；

v 是 0 到 4； 以及

每个出现的 R₂₁ 独立地选自 C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₁₀ 烷氧基, 羟基, 卤素以及三氟甲基；



XXII

其中：X 是 $-\text{CHR}_{522}-$ ， $-\text{CHR}_{522}-\text{烷基}-$ ，或者 $-\text{CHR}_{522}-\text{烯基}-$ ；

R_{122} 选自：

$-\text{R}_{422}-\text{NR}_{322}-\text{SO}_2-\text{R}_{622}-\text{烷基}-$ ；

$-\text{R}_{422}-\text{NR}_{322}-\text{SO}_2-\text{R}_{622}-\text{烯基}-$ ；

$-\text{R}_{422}-\text{NR}_{322}-\text{SO}_2-\text{R}_{622}-\text{芳基}-$ ；

$-\text{R}_{422}-\text{NR}_{322}-\text{SO}_2-\text{R}_{622}-\text{杂芳基}-$ ；

$-\text{R}_{422}-\text{NR}_{322}-\text{SO}_2-\text{R}_{622}-\text{杂环基}-$ ；

$-\text{R}_{422}-\text{NR}_{322}-\text{SO}_2-\text{R}_{722}-$ ；

$-\text{R}_{422}-\text{NR}_{322}-\text{SO}_2-\text{NR}_{522}-\text{R}_{622}-\text{烷基}-$ ；

$-\text{R}_{422}-\text{NR}_{322}-\text{SO}_2-\text{NR}_{522}-\text{R}_{622}-\text{烯基}-$ ；

$-\text{R}_{422}-\text{NR}_{322}-\text{SO}_2-\text{NR}_{522}-\text{R}_{622}-\text{芳基}-$ ；

$-\text{R}_{422}-\text{NR}_{322}-\text{SO}_2-\text{NR}_{522}-\text{R}_{622}-\text{杂芳基}-$ ；

$-\text{R}_{422}-\text{NR}_{322}-\text{SO}_2-\text{NR}_{522}-\text{R}_{622}-\text{杂环基}-$ ； 以及

$-\text{R}_{422}-\text{NR}_{322}-\text{SO}_2-\text{NH}_2-$ ；

R_{222} 选自：

-被一个或者多个选自如下的取代基取代的烷基或者烯基：

$-\text{OH}$ ；

-卤素；

$-\text{N}(\text{R}_{522})_2-$ ；

$-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{522})_2-$ ；

$-\text{CO}-\text{C}_{1-10}$ 烷基；

$-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-10}$ 烷基；

$-\text{N}_3-$ ；

-芳基；

-杂芳基；

-杂环基；

$-\text{CO}-\text{芳基}$ ； 以及

$-\text{CO}-\text{杂芳基}$ ；

Y 是 -O- 或者 -S(O)₀₋₂-;

R₃₂₂ 是 H, C₁₋₁₀ 烷基, 或者芳基烷基;

每个 R₄₂₂ 独立地是烷基或者烯基, 其可被一个或者多个 -O- 基团断开, 或者 R₃₂₂ 和 R₄₂₂ 可连接在一起形成 5 到 7 员的杂环;

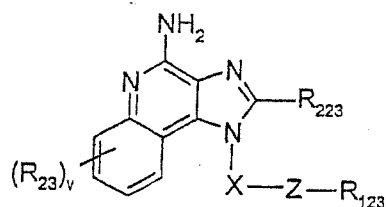
每个 R₅₂₂ 独立地是 H, C₁₋₁₀ 烷基, 或者 C₁₋₁₀ 烯基;

R₆₂₂ 是键, 烷基, 或者烯基, 其可被一个或者多个 -O- 基团断开;

R₇₂₂ 是 C₁₋₁₀ 烷基, 或者 R₃₂₂ 和 R₇₂₂ 可连接在一起形成 5 到 7 员的杂环;

v 是 0 到 4; 以及

每个出现的 R₂₂ 独立地选自 C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₁₀ 烷氧基, 羟基, 卤素以及三氟甲基;



XXIII

其中: X 是 -CHR₃₂₃-, -CHR₃₂₃-烷基-, 或者 -CHR₃₂₃-烯基-;

Z 是 -S-, -SO-, 或者 -SO₂-

R₁₂₃ 选自:

-烷基;

-芳基;

-杂芳基;

-杂环基;

-烯基;

-R₄₂₃-芳基;

-R₄₂₃-杂芳基;

-R₄₂₃-杂环基;

R₂₂₃ 选自:

-被一个或者多个选自如下的取代基取代的烷基或者烯基：

-OH；

-卤素；

-N(R₃₂₃)₂；

-CO-N(R₃₂₃)₂；

-CO-C₁₋₁₀ 烷基；

-CO-O-C₁₋₁₀ 烷基；

-N₃；

-芳基；

-杂芳基；

杂环基；

-CO-芳基；以及

-CO-杂芳基；

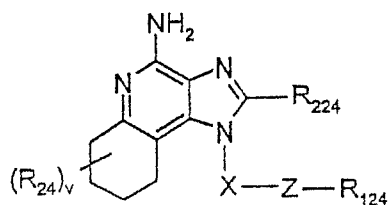
每个 R₃₂₃ 独立地是 H 或者 C₁₋₁₀ 烷基；

每个 R₄₂₃ 独立地是烷基或者烯基；

每个 Y 独立地是-O-或者-S(O)₀₋₂-；

v 是 0 到 4；以及

每个出现的 R₂₃ 独立地选自 C₁₋₁₀ 烷基，C₁₋₁₀ 烷氧基，羟基，卤素以及三氟甲基；



XXIV

其中：X 是-CHR₃₂₄-，-CHR₃₂₄-烷基-，或者-CHR₃₂₄-烯基-；

Z 是-S-，-SO-，或者-SO₂-；

R₁₂₄ 选自：

-烷基；

-芳基；

-杂芳基；
 -杂环基；
 -烯基；
 -R₄₂₄-芳基；
 -R₄₂₄-杂芳基； 以及
 -R₄₂₄-杂环基；
 R₂₂₄ 选自：

-被一个或者多个选自如下的取代基取代的烷基或者烯基：

-OH；
 -卤素；
 -N(R₃₂₄)₂；
 -CO-N(R₃₂₄)₂；
 -CO-C₁₋₁₀ 烷基；
 -CO-O-C₁₋₁₀ 烷基；
 -N₃；
 -芳基；
 -杂芳基；
 杂环基；
 -CO-芳基； 以及
 -CO-杂芳基；

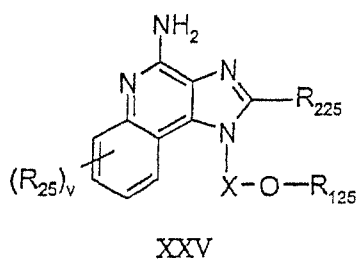
每个 R₃₂₄ 独立地是 H 或者 C₁₋₁₀ 烷基；

每个 R₄₂₄ 独立地是烷基或者烯基；

每个 Y 独立地是 -O- 或者 -S(O)₀₋₂-；

v 是 0 到 4； 以及

每个出现的 R₂₄ 独立地选自 C₁₋₁₀ 烷基， C₁₋₁₀ 烷氧基， 羟基， 卤素
 以及三氟甲基；



其中：X 是 $-\text{CHR}_{525}-$ ， $-\text{CHR}_{525}-$ 烷基-，或者 $-\text{CHR}_{525}-$ 烯基-；

R_{125} 选自：

$-\text{R}_{425}-\text{NR}_{825}-\text{CR}_{325}-\text{NR}_{525}-\text{Z}-\text{R}_{625}-$ 烷基；

$-\text{R}_{425}-\text{NR}_{825}-\text{CR}_{325}-\text{NR}_{525}-\text{Z}-\text{R}_{625}-$ 烯基；

$-\text{R}_{425}-\text{NR}_{825}-\text{CR}_{325}-\text{NR}_{525}-\text{Z}-\text{R}_{625}-$ 芳基

$-\text{R}_{425}-\text{NR}_{825}-\text{CR}_{325}-\text{NR}_{525}-\text{Z}-\text{R}_{625}-$ 杂芳基；

$-\text{R}_{425}-\text{NR}_{825}-\text{CR}_{325}-\text{NR}_{525}-\text{Z}-\text{R}_{625}-$ 杂环基；

$-\text{R}_{425}-\text{NR}_{825}-\text{CR}_{325}-\text{NR}_{525}-\text{R}_{725}$ ；

$-\text{R}_{425}-\text{NR}_{825}-\text{CR}_{325}-\text{NR}_{925}-\text{Z}-\text{R}_{625}-$ 烷基；

$-\text{R}_{425}-\text{NR}_{825}-\text{CR}_{325}-\text{NR}_{925}-\text{Z}-\text{R}_{625}-$ 烯基；

$-\text{R}_{425}-\text{NR}_{825}-\text{CR}_{325}-\text{NR}_{925}-\text{Z}-\text{R}_{625}-$ 芳基；

$-\text{R}_{425}-\text{NR}_{825}-\text{CR}_{325}-\text{NR}_{925}-\text{Z}-\text{R}_{625}-$ 杂芳基； 以及

$-\text{R}_{425}-\text{NR}_{825}-\text{CR}_{325}-\text{NR}_{925}-\text{Z}-\text{R}_{625}-$ 杂环基；

R_{225} 选自：

-被一个或者多个选自如下的取代基取代的烷基或者烯基：

-OH；

-卤素；

$-\text{N}(\text{R}_{525})_2$ ；

$-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{525})_2$ ；

$-\text{CO}-\text{C}_{1-10}$ 烷基；

$-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-10}$ 烷基；

$-\text{N}_3$ ；

-芳基；

-杂芳基；

-杂环基；

-CO-芳基；以及

-CO-杂芳基；

每个 R_{325} 是=O 或者=S；

每个 R_{425} 独立地是烷基或者烯基，其可被一个或者多个-O-基团断开，

每个 R_{525} 独立地是 H 或者 C_{1-10} 烷基；

R_{625} 是键，烷基，或者烯基，其可被一个或者多个-O-基团断开；

R_{725} 是 H, C_{1-10} 烷基，其可被一个杂原子断开，或者 R_{725} 可与 R_{525} 连接形成 5 到 7 员的杂环；

R_{825} 是 H, C_{1-10} 烷基，芳基烷基，或者 R_{425} 和 R_{825} 结合在一起形成 5 到 7 员的杂环；

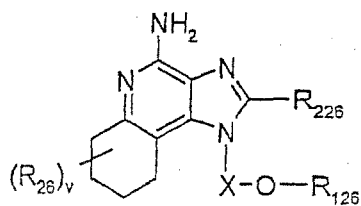
R_{925} 是 C_{1-10} 烷基，其可与 R_{825} 结合在一起形成 5 到 7 员的杂环；

每个 Y 独立地是-O-或者-S(O)₀₋₂-；

Z 是键，-CO-，或者 SO₂-；

V 为 0 到 4；以及

每个出现的 R_{25} 独立地选自 C_{1-10} 烷基， C_{1-10} 烷氧基，羟基，卤素以及三氟甲基；



XXVI

其中：X 是-CHR₅₂₆-，-CHR₅₂₆-烷基-，或者-CHR₅₂₆-烯基-；

R_{126} 选自：

-R₄₂₆-NR₈₂₆-CR₃₂₆-NR₅₂₆-Z-R₆₂₆-烷基；

-R₄₂₆-NR₈₂₆-CR₃₂₆-NR₅₂₆-Z-R₆₂₆-烯基；

-R₄₂₆-NR₈₂₆-CR₃₂₆-NR₅₂₆-Z-R₆₂₆-芳基

$-R_{426}-NR_{826}-CR_{326}-NR_{526}-Z-R_{626}$ -杂芳基；
 $-R_{426}-NR_{826}-CR_{326}-NR_{526}-Z-R_{626}$ -杂环基；
 $-R_{426}-NR_{826}-CR_{326}-NR_{526}R_{726}$ ；
 $-R_{426}-NR_{826}-CR_{326}-NR_{926}-Z-R_{626}$ -烷基；
 $-R_{426}-NR_{826}-CR_{326}-NR_{926}-Z-R_{626}$ -烯基；
 $-R_{426}-NR_{826}-CR_{326}-NR_{926}-Z-R_{626}$ -芳基；
 $-R_{426}-NR_{826}-CR_{326}-NR_{926}-Z-R_{626}$ -杂芳基； 以及
 $-R_{426}-NR_{826}-CR_{326}-NR_{926}-Z-R_{626}$ -杂环基；
 R226 选自：

-被一个或者多个选自如下的取代基取代的烷基或者烯基：

-OH；

-卤素；

$-N(R_{526})_2$ ；

$-CO-N(R_{526})_2$ ；

$-CO-C_{1-10}$ 烷基；

$-CO-O-C_{1-10}$ 烷基；

$-N_3$ ；

-芳基；

-杂芳基；

杂环基；

$-CO$ -芳基； 以及

$-CO$ -杂芳基；

每个 R_{326} 是=O 或者=S；

每个 R_{426} 独立地是烷基或者烯基，其可被一个或者多个-O-基团断开，

每个 R_{526} 独立地是 H 或者 C_{1-10} 烷基；

R_{626} 是键，烷基，或者烯基，其可被一个或者多个-O-基团断开；

R_{726} 是 H， C_{1-10} 烷基，其可被一个杂原子断开，或者 R_{726} 可与 R_{526} 连接形成 5 到 7 员的杂环；

R_{826} 是 H, C_{1-10} 烷基, 芳基烷基, 或者 R_{426} 和 R_{826} 结合已在一起形成 5 到 7 员的杂环;

R_{926} 是 C_{1-10} 烷基, 可与 R_{826} 结合在一起形成 5 到 7 员的杂环;

每个 Y 独立地是 -O- 或者 -S(O)₀₋₂-;

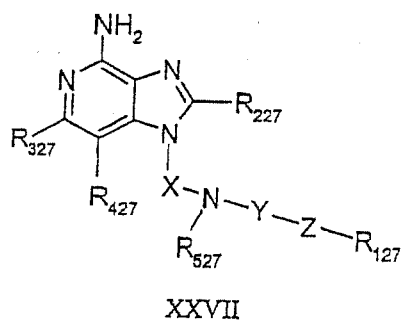
Z 是键, -CO-, 或者 SO₂-;

V 为 0 到 4; 以及

每个出现的 R_{26} 独立地选自 C_{1-10} 烷基, C_{1-10} 烷氧基, 羟基, 卤素以及三氟甲基;

及其上述任意的药用盐。

在另一个实施方案中, IRM 化合物可选自由通式 XXVII 定义的 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺化合物。



其中 X 是亚烷基或者亚烯基(alkenylene);

Y 是 -CO-, -CS-, 或者 -SO₂-;

Z 是键, -O-, -S-, 或者 -NR₅₂₇-;

R_{127} 是芳基, 杂芳基, 杂环基, C_{1-20} 烷基或者 C_{2-20} 烯基, 其中每个可被一个或者多个独立地选自如下的取代基未取代或者取代:

-烷基;

-烯基;

-芳基;

-杂芳基;

-杂环基;

- 取代的环烷基；
- O-烷基；
- O-(烷基)₀₋₁-芳基；
- O-(烷基)₀₋₁-杂芳基；
- O-(烷基)₀₋₁-杂环基；
- COOH；
- CO-O-烷基；
- CO-烷基；
- S(O)₀₋₂-烷基；
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-芳基；
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂芳基；
- S(O)₀₋₂-(烷基)₀₋₁-杂环基；
- (烷基)₀₋₁-N(R₅₂₇)₂；
- (烷基)₀₋₁-NR₅₂₇-CO-O-烷基；
- (烷基)₀₋₁-NR₅₂₇-CO-烷基；
- (烷基)₀₋₁-NR₅₂₇-CO-芳基；
- (烷基)₀₋₁-NR₅₂₇-CO-杂芳基；
- N₃；
- 卤素；
- 卤代烷基；
- 卤代烷氧基；
- CO-卤代烷基；
- CO-卤代烷氧基；
- NO₂；
- CN；
- OH；
- SH；并且在烷基，烯基，和环烷基的情形下为氧代；
- R₂₂₇ 选自：
 - 氢；
 - 烷基；

- 烯基;
- 烷基-O-烷基;
- 烷基-S-烷基;
- 烷基-O-芳基;
- 烷基-S-芳基;
- 烷基-O-烯基;
- 烷基-S-烯基; 以及
- 被一个或者多个选自如下的取代基取代的-烷基或者烯基:
- OH;
- 卤素;
- N(R₅₂₇)₂;
- CO-N(R₅₂₇)₂;
- CS-N(R₅₂₇)₂;
- SO₂-N(R₅₂₇)₂;
- NR₅₂₇-CO-C₁₋₁₀ 烷基;
- NR₅₂₇-CS-C₁₋₁₀ 烷基;
- NR₅₂₇-SO₂-C₁₋₁₀ 烷基;
- CO-C₁₋₁₀ 烷基;
- CO-O-C₁₋₁₀ 烷基;
- N₃;
- 芳基;
- 杂芳基;
- 杂环基;
- CO-芳基; 和
- CO-杂芳基;

R₃₂₇ 和 R₄₂₇ 独立地选自: 氢, 烷基, 烯基, 卤素, 烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基和烷基硫代;

每个 R₅₂₇ 独立地为 H 或者 C₁₋₁₀ 烷基;

及其药用盐。

本发明使用的术语“烷基”，“烯基”以及前缀“烷/烯(alk-)”不仅包括直链和支链基团还包括环基团，即，环烷基和环烯基。除非另作说明，这些基团包括从1到20个碳原子，烯基包括2到20个碳原子。优选的基团总共多达10个碳原子。环基可以是单环的或者多环的，并且优选地具有3到10个环碳原子。示例性环基包括环丙基，环丙基甲基，环戊基，环己基以及金刚石基(adamantyl)。

术语“卤代烷基”包括被一个或者多个卤素原子取代的基团，包括全氟化基团。这些同样适用于包括前缀“卤代-”的基团。合适的卤代烷基的例子为氯甲基，三氟甲基等等。

本发明使用的术语“芳基”包括碳环芳环或者环状系统。芳基的例子包括苯基，萘基，联苯基，苄基以及茛基。术语“杂芳基”包括那些包含至少一个环杂原子(例如，O，S，N)的芳环或者环状系统。合适的杂芳基包括呋喃基，噻吩基，吡啶基，喹啉基，异喹啉基，吲哚基，异吲哚基，三唑基，吡咯基，四唑基，咪唑基，吡唑基，噁唑基，噻唑基，苯并呋喃基，苯并硫代苯基，咔唑基，苯并噁唑基，嘧啶基，苯并咪唑基，喹喔啉基，苯并噻唑基，1,5-二氮杂萘基，异噁唑基，异噻唑基，嘌呤基，喹唑啉基等等。

“杂环基”包括那些包含至少一个环杂原子(例如，O，S，N)的非芳环或者环状系统，并且包括所有的上述杂芳基的完全饱和以及部分不饱和的衍生物。示例性杂环基团包括吡咯烷基，四氢呋喃基，吗啉基，硫代吗啉基，哌啶基，哌嗪基，噻唑烷基，咪唑烷基，异噻唑烷基等等。

在一些实施方案中，本发明的局部制剂使用游离碱形式的IRM化合物进行制备。

对于特定情况治疗有效的IRM化合物的量将根据诸如具体化合

物的活性，剂量给药的方式，施用部位，特定的制剂以及待治疗的病状进行确定。同样，通常在此确定具体的给药量是不可行的；然而，本领域技术人员能够基于本发明提供的指导，本领域与这些化合物有关的信息以及例行测试来确定合适的治疗有效量。术语“治疗有效量”是指足以诱导治疗效果的化合物的量，所述治疗效果包括诸如细胞因子诱导，抑制 TH2 免疫反应，抗病毒或者抗肿瘤活性，术后疤痕的减少或者消除，或者光化性角化病或者前光化性角化病损害的减少或者消除。

通常，存在于本发明的局部制剂中的 IRM 化合物的量为有效治疗目标病状，预防病状复发，或者促进抗所述病状的免疫力的量。以总制剂重量计，IRM 化合物的量或者浓度可以为从 0.001wt% 到 10wt% 的范围，诸如，例如从 0.03wt% 到 5.0wt%，或者从 0.1 到 1.0wt%。在特定的实施方案中，IRM 化合物的量至少为 0.003wt%，诸如，例如至少 0.005%，至少 0.01%，至少 0.03%，至少 0.10%，至少 0.30% 和至少 1.0%。在其它的实施方案中，IRM 化合物的量至多为 5.0wt%，诸如，例如至多 3.0%，以及至多 1.0%。

本发明的局部制剂另外包含脂肪酸。本发明使用的术语“脂肪酸”是指饱和或者不饱和的羧酸，包括 6 到 28 个碳原子，诸如，例如从 10 到 22 个碳原子。这种脂肪酸的非限制性例子包括 6 到 18 个碳原子的异硬脂酸，油酸以及线性或者支链羧酸。存在于本发明制剂中的脂肪酸的量应该足以溶解所述的 IRM 化合物。在一个实施方案中，以制剂的重量计，脂肪酸的量可以是 0.05wt% 到 40wt% 的范围，诸如，例如从 1% 到 30%，从 3% 到 15% 以及从 5% 到 10%。在某些实施方案中，脂肪酸的量为至少 3.0wt%，诸如，例如至少 5.0%，至少 10.0%，以及至少 25%。制剂的脂肪酸组分可以包含一种或者多种脂肪酸。

本发明的局部制剂另外包含至少一种可与脂肪酸混溶的疏水性质子惰性组分，以及包括一种 7 个或者更多个碳原子的烃基。术语“疏

水性”是指所述组分基本上不溶于水，即与水不混溶并且不能在水中形成微囊，以及不包含聚氧化乙烯或者酸性盐基。优选地，疏水性质子惰性组分具有小于 2 的亲水性亲酯平衡(HLB)。一种组分的 HLB 的确定可参见描述于，例如，Attwood, D., Florence, A.T.表面活性剂体系：其化学，药学，以及生物学，NewYork：Chapman & Hall，471-473，1983 进行确定。术语“质子惰性的”是指所述组分不能给 IRM 提供质子并且不包含诸如羧基，羟基，伯和仲氨基，伯和仲酰胺基，或者季胺基的基团。优选地，这种组分具有至少 14.2 的 pKa，并且基本上不溶或者形成诸如酸碱对或者复合物或者与 IRM 化合物的氢键复合物的复合物。术语“基本上不”是指 IRM 化合物在亲水性质子惰性组分中的溶解度与 IRM 化合物在异硬脂酸中的溶解度的比率小于 1：40。

目的用于皮肤或者局部使用的制剂希望具有某一最低量的油相从而提供诸如涂抹性，皮肤的手感，纹理等等的性质。然而，如果所有的油相组分溶解 IRM，那么 IRM 在制剂中的饱和度将降低，使其更难将 IRM 从制剂递送到皮肤。添加疏水性质子惰性组分可以增加局部制剂的油相体积以便提供诸如涂抹性和手感的理想特性，而同时不显著的改变 IRM 的饱和度或者热力活性。例如，溶解 IRM 的脂肪酸的量可以减少从而增加 IRM 的饱和度，同时依靠添加疏水性质子惰性组分保持充分的油相体积，所述疏水性质子惰性组分并不补偿增加的 IRM 的饱和度。因此，本发明的局部制剂可以有助于物理性质和给药的需要。在这些制剂中 IRM 的饱和度和热力活性相当于油相中 IRM 的浓度除以油相中 IRM 的饱和浓度。当本发明的局部制剂包含饱和的 IRM 时，所述热力活性或者饱和度是一致的，并且当部分饱和时，热力活性或者饱和度不一致。

以制剂的总重量计，本发明制剂中的疏水性质子惰性组分的量可以是 1wt% 到 30wt%，例如从 3wt% 到 15wt%，以及从 5wt% 到 10wt%。在某些实施方案中，疏水性质子惰性组分的量为至少 3.0wt%，诸如，

例如至少 5.0%，至少 10.0%。疏水性质子惰性组分与脂肪酸的重量比可以是 0.025 : 1 到 600 : 1，例如，0.5 : 1 到 50 : 1，以及 2 : 1 到 30 : 1。疏水性质子惰性组分以及脂肪酸的组合量(总局部制剂重量/重量百分比)可以从 2wt%到 50wt%，例如从 2%到 30%，从 5%到 30%，5%到 20%，以及 10%到 20%。

有用的疏水性质子惰性组分的例子包括但不限于脂肪酸酯，例如，肉豆蔻酸异丙酯(isopropyl myristate)，棕榈酸异丙酯，二异丙基二聚物二亚油酸酯；甘油三酸酯，例如辛酸/癸酸甘油三酸酯；鲸蜡基酯蜡；8 个或者更多个碳原子的碳氢化合物，例如轻质矿物油，白矿脂；以及蜡，例如，蜂蜡。在一些实施方案中，疏水性质子惰性组分选自一种或者多种肉豆蔻酸异丙酯，棕榈酸异丙酯，辛酸/癸酸的甘油三酸酯，以及二异丙基二聚物二亚油酸酯。

本发明的制剂还可以包含一种亲水粘性增强剂。合适的亲水粘性增强剂的例子包括纤维素醚，诸如羟丙基甲基纤维素，羟乙基纤维素，羟丙基纤维素，以及羧甲基纤维素；多糖树胶诸如黄原胶；以及丙烯酸的均聚物和丙烯酸与烯丙基蔗糖或者烯丙基季戊四醇交联的共聚物，诸如在美国药典中指定为卡波姆的那些聚合物。合适的卡波姆包括，例如可获得的 Carbopol™ 934P，Carbopol 971P，Carbopol 940，Carbopol 974P，carbopol 980，以及 Pemulen™ TR-1(美国药典/NF 专著；卡波姆 1342)，所有这些卡波姆都从 Noveon, Cleveland, Ohio 获得。在本发明的一个实施方案中，粘性增强剂选自 Carbopol 974P 以及 980。当包括粘性增强剂时，通常粘性增强剂的存在量以总制剂重量计为从 0.1wt%到 10wt%，诸如，例如从 0.5wt%到 5wt%，从 0.5wt%到 1.5wt%，以及从 0.7wt%到 3wt%。在某些实施方案中，粘性增强剂的量为至少 0.5wt%，例如，至少 0.6wt%，至少 0.7wt%，至少 0.9wt%，以及至少 1.0wt%。

本发明的制剂另外包含一种乳化剂。合适的乳化剂包括非离子型

表面活性剂，诸如，例如聚山梨酸酯 60，单硬脂酸山梨糖醇酐酯，聚甘油-4 油酸酯，聚氧乙烯(4)月桂基醚等等。在特定的实施方案中，乳化剂选自泊洛沙姆(例如，获得自 BASF, Ludwigshafen, 德国的 Pluronic™ F68, 又名泊洛沙姆 188, 聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇))和去水山梨糖醇三油酸酯(例如，获自 Uniqema, New Castle, DE 的 Span 85)。如果包括乳化剂，所述乳化剂通常的存在量以总制剂重量计为从 0.1wt% 到 10wt%，例如从 0.5wt% 到 5wt%，以及从 0.75wt% 到 3.5wt%。在特定的实施方案中，乳化剂的量为至少 1.0wt%，例如，至少 2.5%，至少 3.5%，以及至少 5.0%。

在本发明的特定实施方案中，所述制剂还可以包括至少一种螯合剂。所述螯合剂用于螯合可能存在于所述制剂中的金属离子。合适的螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)的盐，诸如二钠盐。如果包括螯合剂，所述螯合剂通常的存在量为从 0.001wt% 到 0.1wt%，优选地从 0.01wt% 到 0.05wt%。在特定的实施方案中，螯合剂的量为至少 0.005wt%，诸如，例如至少 0.01%，以及至少 0.05%。

所述制剂还可以防腐体系。所述防腐体系通常包括至少一种选自对羟基苯甲酸甲酯，对羟基苯甲酸乙酯，对羟基苯甲酸丙酯，苯氧乙醇，碘代丙炔基丁基氨基甲酸酯(iodopropynyl butylcarbamate)，山梨酸的防腐化合物，诸如甘油单月桂酸酯的甘油的脂肪酸单酯，以及丙二醇的脂肪酸单酯，诸如丙二醇单辛酸酯。所述防腐体系也可包括一种防腐剂增溶剂，用于加强防腐剂在水相中的可溶性，其实例包括二甘醇-单乙醚以及丙二醇。在一个实施方案中，防腐体系由对羟基苯甲酸甲酯，对羟基苯甲酸丙酯，以及丙二醇组成。在另一个实施方案中，防腐体系由对羟基苯甲酸甲酯，对羟基苯甲酸乙酯，以及二甘醇-单乙醚组成。在一个实施方案中，防腐体系由苯氧乙醇，对羟基苯甲酸甲酯以及对羟基苯甲酸乙酯，和二甘醇-单乙醚组成。在另一个实施方案中，防腐体系可由碘代丙炔基丁基氨基甲酸酯组成。在另一个实施方案中，防腐体系可由碘代丙炔基丁基氨基甲酸酯，二甘醇-单乙醚，和聚(乙二醇)(4)单月桂酸酯组成。在另一个实施方案中，防腐体系可由

碘代丙炔基丁基氨基甲酸酯，一种或多种的对羟基苯甲酸甲酯，对羟基苯甲酸乙酯，对羟基苯甲酸丙酯，或苯氧乙醇，和二甘醇-单乙醚组成。在上述实施方案中，以制剂重量计，对羟基苯甲酸甲酯，对羟基苯甲酸乙酯，和对羟基苯甲酸丙酯在制剂中的存在量分别可从 0.01wt% 到 0.5wt%，例如，从 0.05wt%到 0.25wt%，以及从 0.1wt%到 0.2wt%。存在于所述制剂中的碘代丙炔基丁基氨基甲酸酯的量从 0.01%到 0.1%。所述制剂中存在的苯氧乙醇的量从 0.1%到 1%。以制剂重量计，丙二醇和二甘醇-单乙醚在制剂中的存在量分别可从 1wt%到 30wt%，诸如，例如从 5wt%到 25wt%，以及从 10wt%到 15wt%。以制剂重量计，防腐体系在制剂中的存在量可从 0.01wt%到 30wt%，例如，从 0.05wt%到 30wt%，从 0.1wt%到 25wt%，以及从 0.2wt%到 15wt%。在另外的实施方案中，在添加到制剂中以前，对羟基苯甲酸甲酯，对羟基苯甲酸乙酯，对羟基苯甲酸丙酯，碘代丙炔基丁基氨基甲酸酯，以及苯氧乙醇可溶解于丙二醇，聚(乙二醇)(4)单月桂酸酯，或二甘醇-单乙醚中。防腐体系的选择应该满足美国药典〈51〉中对杀菌效果标准的要求。

本发明的制剂可另外包括至少一种 pH 调节剂。合适的 pH 调节剂包括有机碱以及无机碱诸如，例如 KOH，NaOH。本发明的局部制剂的 pH 通常为从 3.5 到 7.0 的范围。在一个实施方案中，本发明的局部制剂的 pH 可在 4.0 到 6.0 的范围内，优选 5.0。在另一个实施方案中，本发明的局部制剂的 pH 可在 5.5 到 6.5 的范围内，优选 6.0。

任何的上述制剂可以是水包油型乳状液的形式，诸如乳膏剂或洗剂。这样一种乳剂可包括含有 IRM 化合物的油相，其量足以溶解 IRM 化合物的脂肪酸，疏水性质子惰性组分；以及包括亲水粘性增强剂，例如，卡波姆的水相。在特定的实施方案中，IRM 在油相中的量或浓度相对于油相重量而言可为至少 0.01%，例如，至少 0.02%，至少 0.1%，以及至少 1%。在其它的实施方案中，IRM 在油相中的量或浓度相对于油相重量而言可为至多 20%，例如，至多 10%，以及至多 5%。可对乳剂进行防腐处理以便当受到抗菌有效性试验的攻击时，所述乳剂满足包装在多次使用的容器中局部乳膏剂的调控需要。

根据本发明的任何上述制剂可被施用于哺乳动物的皮肤表面。根据 IRM 化合物的浓度，制剂组成，以及皮肤表面，IRM 化合物的所述治疗效果仅仅可扩展到皮肤表面的表面层或到皮肤表面下的组织。因此，本发明的另一个方面涉及治疗与皮肤相关的病状的方法，所述方法包括向皮肤施用一种上述的制剂。本发明所用的“与皮肤相关的病状”是指涉及皮肤表面的炎性，感染性，瘤性或者其他病状，或者是充分接近要受到局部施用到皮肤表面的治疗剂影响的皮肤表面的病状。与皮肤相关的病状的实例包括疣，异位性皮炎，皮肤基底细胞癌，术后疤痕，以及光化性角化病。

在一个实施方案中，所述制剂可施用于皮肤的表面用于治疗光化性角化病(AK)。光化性角化病是恶变前的损害，生物学上被认为是原位癌或者鳞状表皮内肿瘤。AK 是最常见的表皮肿瘤并且由通常来自日光的紫外线(UV)诱导的。因为其癌症前期特性，AK 可被认为是太阳诱导的皮肤损伤的最重要的表现。

在一些实施方案中，以上所述的制剂尤其有利于对皮肤施用一个时间段，所述时间段足以获得想要的治疗效果而没有不希望的全局性吸收 IRM。

实施例

以下实施例是为了进一步描述本发明的各种不同的 IRM 制剂以及制造方法。然而，所述实施例不应该将制剂和方法限制在本发明精神和范围内。

实施例 1-7 以及比较例 C1

表 1 概述了根据本发明制造的局部制剂，以重量/重量百分比表示。

表 1

成分 (简要状态)	局部乳膏剂 (重量/重量百分比)							
	比较例 C1(安慰剂)	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7
IRM 化合物 I	0.00	0.001	0.003	0.010	0.03	0.10	0.30	1.00
异硬脂酸	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	7.00	10.00
肉豆蔻酸异丙酯 (NF)	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	8.00	5.00
卡波姆 974P (NF)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
泊洛沙姆 (Poloxamer)188(NF)	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
丙二醇 (USP)	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
对羟基苯甲酸甲酯(NF)	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
对羟基苯甲酸丙酯 (NF)	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
乙二胺四乙酸二钠 (USP)	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
氢氧化钠(NF)溶液, 20% w/w	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.55
纯化水 (USP)	65.65	65.649	65.647	65.64	65.62	65.55	65.35	64.60
总计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

表 1 列举的所述制剂以如下方式进行制备：

油相制剂：2-甲基-1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]二氮杂萘-4-胺(IRM 化合物 1)溶于异硬脂酸和十四烷酸异丙酯中，如果必要，进行加热。然后将卡波姆 974P 分散在油相中。

水相制剂：乙二胺四乙酸二钠盐溶于水中。将对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯溶于丙二醇，并且随后将所述溶液加到水相中。然后向水相加入泊洛沙姆(Poloxamer)188 并混合直到溶解。

相混合：在环境条件下将油相加入到水相中。然后匀浆乳剂。均浆作用之后，加入氢氧化钠溶液(20% w/w)，并将产生的乳膏剂混合直到平滑和均一。测定乳膏剂的 pH，并且如果必要，用额外的氢氧化钠溶液调整 pH，以符合生产中目标 pH 值为 5。

在含有 2-甲基-1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]二氮杂萘-4-胺(IRM 化合物 1)的制剂局部施用后，对其诱导大鼠细胞因子浓度增加的能力进行测试。这些研究是为了评价不同的浓度以及不同的时间点的单一剂量给药 IRM 化合物 1 或多剂量给药对单剂量给药 IRM 化合物 1 后对细胞因子的诱导。如上所述的制剂通过药物治疗后测定 TNF- α ，MCP-1(单核细胞趋化蛋白-1)以及 IFN- α 细胞因子的组织以及血清浓度进行试验。

所有研究中使用体重为 200-250 克的雌性 CD 无毛大鼠(Charles River 实验室，Wilmington, MA)。将动物随机分成试验组，每试验组给药 5 次。

在实际给药以前，连续两天让大鼠适应颈部套环。在给药之前对大鼠进行套环以防止摄取所述药物，然后用 50 μ l 的活性乳膏剂或适当的安慰剂在右翼进行局部给药，接着在给药后分别圈养。在给药后的不同时间点，麻醉大鼠并且通过心脏穿刺收集血液。在室温下凝结

血液，通过离心从凝块分离血清并且储藏在 -20°C 直到用于细胞因子浓度的分析。

收集血液以后，对大鼠实施安乐死并除去它们的皮肤。利用 8mm 的穿孔活体检查从治疗部位(在位)和对侧的部位(离位)获得组织，称重，放入密封的 1.8ml 冷冻管中并在液氮中瞬间冷冻。然后将冻结的组织样品悬浮在 1.0 mL 的 RPMI 培养基(Celox, Hopkins, MN)中，所述培养基含有 10%的胎牛血清(Sigma, St. Louis, MO)，2 mM 的 L-谷氨酰胺，青霉素/链霉素，以及与第 III 套蛋白酶抑制剂鸡尾酒(Calbiochem, San Diego, CA)结合的 2-巯基乙醇(RPMI 完全)。利用 Tissue TearorTM(Biospec Products, Bartlesville, OK)匀浆组织大约 1 分钟。然后在 2000 rpm 将组织悬液冷冻离心 10 分钟，获得沉淀碎片，并且收集上清液并储藏在 -20°C ，直到用于细胞因子浓度的分析。

大鼠 MCP-1 的酶联免疫吸附测定试剂购买自 BioSource Intl. (Camarillo, CA)，大鼠 TNF- α 购买自 BD Pharmingen(San Diego, CA)，并根据厂商的说明书进行操作。TNF- α 和 MCP-1 的产物都表示为 pg/200 mg 组织或 pg/ml 血清。TNF- α 酶联免疫吸附的灵敏度是 31.2pg/ml，MCP-1 酶联免疫吸附的灵敏度是 11.7pg/ml。在血清和皮组织中 IFN- α 的浓度的测定利用以前描述的(Reiter, M. J., Testerman, T.L., Miller, R. L., Weeks, C. E., 和 Tomai, M. A. (1994) “通过免疫调节剂 Imiquimod 诱导小鼠的细胞因子” J. Leukocyte Biol. 55, 234-240)的生物分析进行，所述分析测定水疱性口腔炎病毒对大鼠 LMS-C2 成纤维细胞的病毒细胞致病作用的抑制。IIT 研究所，芝加哥 IL 进行这些分析。得到的 IFN- α 浓度规格化到标准的参考大鼠 IFN- α ，制剂结果报告为 U/mL 并且规格化到每毫克组织。

在下表 2-4 中显示的数据来自三个单独的实验，并分析了 1)全时间段测定的药代动力学，2)测定剂量反应和 3)测定多剂量给药对单剂量给药。

为了确定局部施用 IRM 化合物 1 后，局部和全身细胞因子产生的动力学，通过用实施例 7 的局部乳膏制剂对大鼠的局部给药进行全时间段研究(用表 2 的结果进行研究 1)。给药后 1, 2, 4, 8, 16, 24 和 48 小时采集血清和组织样品。分别分析多种细胞因子(MCP-1, TNF- α 和 IFN- α)。

根据每小时测定的组织数据，通过成对 t 检验(用于消除受试者的变异性)分析同一动物的治疗组织和对照组织之间的差异。p-值小于 $\alpha = 0.05$ 显示在那个小时治疗和对照组织之间统计上有显著的差异。数据列举在表 2 中。

表 2. 施用实施例 7 的局部制剂后全部时间段的大鼠血清和皮组织的细胞因子浓度^a

给药后 时间 (小时)	剂量	细胞因子浓度 ^b		
		TNF- α		
		血清	治疗部位	对照部位
0	未治疗	0	NA	96±5
16	安慰剂	0	103±8	71±6
1	1%	6±6	318±33 ^c	96±13
2	1%	0	1125±74 ^c	124±18
4	1%	0	1120±51 ^c	129±11
8	1%	24±16	429±56 ^c	91±12
16	1%	6±4	231±22 ^c	87±27
24	1%	32±32	198±28 ^c	103±13
48	1%	49±49	74±10	69±15
		MCP-1		
0	未治疗	81±30	NA	44±2
16	安慰剂	144±9	144±41	42±3
1	1%	86±29	40±8	42±3
2	1%	123±31	234±29 ^c	50±4
4	1%	101±28	723±89 ^c	41±5
8	1%	438±91 ^c	1474±202 ^c	38±3
16	1%	424±96 ^c	1029±325 ^c	31±5
24	1%	187±39	813±151 ^c	39±1
48	1%	141±24	145±48 ^c	36±6
		IFN- α		
0	未治疗	< 200	NA	< 650
16	安慰剂	< 200	<650	< 650
1	1%	< 200	< 650	< 650
2	1%	< 200	< 650	< 650
4	1%	< 200	< 650	< 650
8	1%	<200	3/5 ≥ 650	< 650
16	1%	< 200	< 650	< 650
24	1%	< 200	< 650	< 650
48	1%	< 200	< 650	< 650

^a 雌性无毛的 CD 大鼠用乳膏剂配制的化合物 1 进行局部给药。

^b TNF- α 和 MCP-1 通过 ELISA 进行测定。通过生物分析测定 IFN- α 。血清样品中的结果表示为 pg/毫升, 而组织样品的结果表示为 pg/200 mg 组织, 并且表示为 5 个动物的平均数 ± SEM。

^c 显示当与安慰剂处理的血清样品比较时或者相同动物的治疗组织和对照组织之间的差异, $p < 0.05$ 。

多剂量研究用于监控多剂量给药方案的效果(用表 3 所示的结果进行的研究 2)。一周对大鼠给药两次，三个星期总共 6 小时用实施例 5 的局部乳膏制剂进行给药。给大鼠施用安慰剂(比较例 C1)和单剂量给药用于比较，并且与多剂量组的上次给药同时进行。给药后在 8 小时和 24 小时取血清和组织样品，并分析 MCP-1。

对研究 2 进行与研究 1 相同的分析。在分析以前通过治疗(多剂量或者单剂量的应用)和不同的时间点分解这些数据组。再次，仅仅记录 8 小时时间点对单剂量应用的安慰剂处理后的数据，但是分别用来比较安慰剂与每次治疗和时间结合。结果列举在下表 3 中。

表 3. 局部施用实施例 5 的局部乳膏制剂后，多剂量对单剂量处理的大鼠血清和皮组织中细胞因子浓度的比较^a

给药后时间 (小时)	剂量	细胞因子浓度 ^b		
		MCP-1		
		血清	治疗部位	对照部位
0	无(未处理)	89±11	NA	20±10
24	安慰剂	41±14	42±15	28±6
8	多剂量 0.1%	71±13	784±48 ^c	42±5
24	多剂量 0.1%	105±36	145±23 ^c	32±6
8	单剂量 0.1%	73±9	519±99 ^c	33±6
24	单剂量 0.1%	82±3 ^c	412±130 ^c	35±7

^a 雌性无毛的 CD 大鼠用乳膏剂配制的化合物 1 进行局部给药。

^b 通过 ELISA 测定 MCP-1。血清样品中的结果表示为 pg/毫升，组织样品的结果表示为 pg/200 mg 组织，并且表示为 5 个动物的平均数±SEM。

^c 显示当与安慰剂处理的血清样品比较时或者相同动物的治疗组织和对照组织之间的差异， $p < 0.05$ 。

通过用实施例 3-5 和 7 的含有不同浓度的 IRM 化合物 1 的局部乳膏制剂给药进行剂量反应研究(用表 4 所示的结果进行研究 3)。给药后

8 小时和 24 小时取血清和组织样品，并分析 MCP-1。对含有 IRM 化合物 1 的乳膏剂进行局部递送研究，试验其在 4 种浓度下影响局部 MCP-1 诱导的能力。

在每一给定时间点分别比较主动治疗组与安慰剂(比较例 C1)组的血清数据。注意安慰剂组仅仅在给药后 24 小时进行测定，而且这些观察与主动组的每个时间点进行比较。

表 4. 局部施用实施例 3-5 和 7 的制剂后，大鼠血清和皮组织中细胞因子的浓度^a

给药后时间 (小时)	剂量	细胞因子浓度 ^b		
		MCP-1		
		血清	治疗部位	对照部位
0	对照	207±96	NA	38±12
24	安慰剂(比较例 C1)	367±178	61±14	20±5
8	0.01%(实施例 3)	81±23	61±12	36±7
8	0.03%(实施例 4)	81±20	271±29	48±5
8	0.1%(实施例 5)	153±14	1119±122 ^c	51±8
8	1.0%(实施例 7)	136±23	1370±99 ^c	50±15
24	0.01%(实施例 3)	71±18	183±49 ^c	33±13
24	0.03%(实施例 4)	71±20	212±49 ^c	40±7
24	0.1%(实施例 5)	226±73	628±127 ^c	40±11
24	1.0%(实施例 7)	149±45	756±38 ^c	30±9

^a 雌性无毛的 CD 大鼠用乳膏剂配制的化合物 1 进行局部给药。

^b 通过 ELISA 测定 MCP-1。血清样品中的结果表示为 pg/毫升，组织样品中的结果表示为 pg/200 mg 组织，并且表示为 5 个动物的平均数±SEM。

^c 显示当与安慰剂处理的血清样品比较时或者相同动物的治疗组织和对照组织之间的差异， $p < 0.05$ 。

实施例 8-13

表 5 概述了根据本发明制造的局部制剂，以重量/重量百分比表示。

表 5

成分 (简要状态)	局部乳膏剂 (重量/重量百分比)					
	实施例 8	实施 例 9	实施 例 10	实施例 11	实施例 12	实施例 13
IRM 化合物 2	0.01	0.03	0.10	1.00	0.003	0.30
异硬脂酸	5.00	5.00	5.00	10.00	5.00	5.00
肉豆蔻酸异丙酯 (NF)	10.00	10.00	10.00	5.00	10.00	10.00
卡波姆 974P (NF)	1.00	1.00	1.00	0.75	1.00	1.00
泊洛沙姆 188 (NF)	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
丙二醇(USP)	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
对羟基苯甲酸甲酯 (NF)	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
对羟基苯甲酸丙酯 (NF)	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
乙二胺四乙酸二钠 (USP)	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
氢氧化钠(NF)溶液, 20% w/w	0.50	0.50	0.50	0.35	0.50	0.50
纯化水 (USP)	65.64	65.62	65.55	65.05	65.647	65.35
总计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

表 5 列举的所述制剂以如下方式进行制备：

油相制剂：N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]二氮杂萘-1-基)丁基]-N'-环己基脲 (IRM 化合物 2)溶于异硬脂酸和十四烷酸异丙酯中，如果必要，进行加热。然后将卡波姆 974P 分散在油相中。

水相制剂：乙二胺四乙酸二钠盐溶于水中。将对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯溶于丙二醇，并且随后将所述溶液加到水相中。然后向水相加入泊洛沙姆 188 并混合直到溶解。

相混合：在环境条件下将油相加入到水相中。然后匀浆乳剂。均浆作用之后，加入氢氧化钠溶液(20% w/w)，并将产生的乳膏剂混合直到平滑和均一。测定乳膏剂的 pH，并且如果必要，用额外的氢氧

化钠溶液调整 pH 以符合生产中的目标 pH 值为 5。

将含有 N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]二氮杂萘-1-基)丁基]-N'-环己基脲 (IRM 化合物 2)的制剂进行试验,用于测定其在局部施用后诱导大鼠细胞因子浓度增加的能力。这些研究是为了评价不同浓度以及不同时间点单剂量给药或多剂量给药与单剂量给药 IRM 化合物 2 后对细胞因子的诱导。如上所述的制剂通过在如实施例 1-7 所述的药物治疗后检验 TNF- α , MCP-1 和 IFN- α 的组织 and 血清浓度进行测试。

在下表 6-8 中显示的数据来自三个单独的实验,并分析 1)通过全时间段测定药代动力学, 2)测定剂量反应和 3)测定多剂量对单剂量的数据。

为了确定局部施用 IRM 化合物 1 后,局部和全身细胞因子产生的动力学,通过用 实施例 11 的局部乳膏制剂如实施例 1-7 所述对大鼠局部给药,进行全时间段研究(用表 6 所示的结果进行研究 1)。数据示于表 6 中。

表 6. 施用实施例 11 的局部制剂后全部时间段的大鼠血清和皮组织中的细胞因子浓度^a

给药后时间 (小时)	剂量	细胞因子浓度 ^b		
		TNF- α		
		血清	治疗部位	对照部位
0	未治疗	29±15	NA	70±11
16	安慰剂	42±9	131±32	69±11
1	1%	38±38	44±14	35±19
2	1%	2±2	75±20 ^c	33±13
4	1%	3±3	321±18 ^c	62±20
8	1%	0	894±180 ^c	21±9
16	1%	12±12	377±45 ^c	22±12
24	1%	16±8	285±15 ^c	52±14
48	1%	24±7	74±9	65±13
		MCP-1		
0	未治疗	100±20	NA	33±7
16	安慰剂	144±9	225±106	22±4
1	1%	117±17	56±9	55±9
2	1%	126±29	50±13	54±8
4	1%	136±29	161±18 ^c	71±9
8	1%	189±28	1020±319	45±15
16	1%	297±35	1294±122 ^c	40±9
24	1%	217±12	1044±185 ^c	41±11
48	1%	120±22	134±14 ^c	34±7
		IFN- α		
0	未治疗	< 65	NA	< 650
16	安慰剂	< 65	<650	< 650
1	1%	< 65	< 650	< 650
2	1%	< 65	< 650	< 650
4	1%	< 65	< 650	< 650
8	1%	< 65	901±571	< 650
16	1%	< 65	1330±386 ^c	< 650
24	1%	< 65	< 650	< 650
48	1%	< 65	< 650	< 650

^a 雌性无毛的 CD 大鼠用乳膏剂配制的化合物 2 进行局部给药。

^b 通过 ELISA 测定 TNF- α 和 MCP-1。血清样品中的结果表示为 pg/毫升，组织样品中的结果表示为 pg/200 mg 组织，并且表示为 5 个动物的平均数±SEM。

^c 显示当与安慰剂处理的血清样品比较时或者相同动物的治疗组织和对照组织之间的差异， $p < 0.05$ 。

多剂量研究用于监控多剂量给药方案的效果(用表 7 所示的结果进行的研究 2)。一周对大鼠给药两次，三个星期总共 6 小时用实施例 10 的局部乳膏制剂进行给药。对大鼠进行安慰剂(比较例 C1)和单剂量给药用于比较，并且与多剂量组的上次给药同时进行。给药后 16 小时和 24 小时取血清和组织样品，并分析 MCP-1。

对研究 1 进行与研究 1 相同的分析。在分析以前通过治疗(多次或者单次使用)和不同的时间点分解这些数据组。再次，仅仅记录 16 小时时间点用于单次使用的安慰剂数据，但是分别用来比较安慰剂与每次治疗和时间点组合。结果列举在下表 7 中。

表 7. 局部施用实施例 10 的局部乳膏制剂后，多剂量给药和单剂量给药的大鼠血清和皮组织中细胞因子浓度的比较^a

给药后时间(小时)	剂量	细胞因子浓度 ^b		
		MCP-1		
		血清	治疗部位	对照部位
0	无(未处理)	161 ± 58	NA	80 ± 22
16	安慰剂	214 ± 35	71 ± 16	47 ± 11
16	多剂量 0.1%	321 ± 62	1173 ± 117 ^c	86 ± 14
24	多剂量 0.1%	217 ± 43	388 ± 80 ^c	58 ± 5
16	单剂量 0.1%	205 ± 32	1448 ± 241 ^c	77 ± 15
24	单剂量 0.1%	279 ± 45	1172 ± 288 ^c	90 ± 15

^a 雌性无毛的 CD 大鼠用乳膏剂配制的化合物 2 进行局部给药。

^b 通过 ELISA 测定 MCP-1。血清样品中的结果表示为 pg/毫升，组织样品中的结果表示为 pg/200 mg 组织，并且表示为 5 个动物的平均数 ± SEM。

^c 显示当与安慰剂处理的血清样品比较时或者相同动物的治疗组织和对照组织之间的差异， $p < 0.05$ 。

通过用实施例 8-11 的含有不同浓度的 IRM 化合物 2 的局部乳膏制剂给药进行剂量反应研究(用表 8 所示的结果进行研究 3)。给药后 16 小时和 24 小时取血清和组织样品, 并分析 MCP-1。对含有 IRM 化合物 2 的乳膏剂的局部递送进行研究, 测试其在 4 种浓度下影响局部 MCP-1 诱导的能力。

在每一给定时间点分别比较主动治疗与安慰剂(比较例 C1)的血清数据。注意安慰剂组仅仅在给药后 16 小时进行测定, 这些观察与主动组的每个时间点相比较。

表 8. 局部施用实施例 8-11 的制剂后, 大鼠血清和皮组织的细胞因子浓度^a

给药后时间 (小时)	剂量	细胞因子浓度 ^b		
		MCP-1		
		血清	治疗部位	对照部位
0	对照	293 ± 23	NA	41 ± 11
16	安慰剂(比较例 C1)	293 ± 76	44 ± 10	36 ± 12
16	0.01%(实施例 8)	276 ± 50	257 ± 85	57 ± 20
16	0.03%(实施例 9)	318 ± 86	210 ± 10	45 ± 9
16	0.10%(实施例 10)	529 ± 141	2622 ± 616 ^c	73 ± 9
16	1.0%(实施例 11)	345 ± 51	3166 ± 470 ^c	71 ± 11
24	0.01%(实施例 8)	298 ± 65	276 ± 87	94 ± 32
24	0.03%(实施例 9)	253 ± 34	427 ± 238	28 ± 14
24	0.10%(实施例 10)	331 ± 93	1461 ± 264 ^c	19 ± 7
24	1.0%(实施例 11)	358 ± 52	1952 ± 185 ^c	17 ± 6

^a 雌性无毛的 CD 大鼠用乳膏剂配制的化合物 2 进行局部给药。

^b 通过 ELISA 测定 MCP-1。血清样品中的结果表示为 pg/毫升, 组织样品中的结果表示为 pg/200 mg 组织, 并且表示为 5 个动物的平均数 ± SEM。

^c 显示当与安慰剂处理的血清样品比较时或者相同动物的治疗组织和对照组织之间的差异, $p < 0.05$ 。

实施例 14-18

表 9 总结了根据本发明制造的局部制剂，以重量/重量百分比表示。

表 9

组分	局部乳膏剂 (重量/重量百分比)				
	实施例 14	实施例 15	实施例 16	实施例 17	实施例 18
IRM 化合物 1	0.01	0.10	1.00	3.00	1.00
异硬脂酸 (874)	5.00	5.00	10.00	25.00	10.00
*二异丙基二聚物二亚油酸酯	10.00	10.00	5.00	5.00	-
**辛酸/癸酸甘油三酸酯	-	-	-	-	5.00
卡波姆 980, NF	0.70	0.70	0.70	0.90	0.70
USA-NF	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
EDTA 二钠盐, USP	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
泊洛沙姆 188, NF	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
纯化水	70.94	70.85	69.95	52.55	69.95
对羟基苯甲酸甲酯, NF	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
对羟基苯甲酸乙酯	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
20% (w/w) NaOH	0.40	0.40	0.40	0.60	0.40
总% w/w	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

*可以商品名 PRIPURE 3786 获自 Uniquema, NewCastle, DE

**可以商品名 Crodamol GTCC-PN 获自 Croda 公司, Parsippany, NJ。

实施例 19-24

表 10 总结了根据本发明制造的局部制剂，以重量/重量百分比表示。

表 10

组分	局部乳膏剂 (重量/重量百分比)					
	实施例 19	实施例 20	实施例 21	实施例 22	实施例 23	实施例 24
IRM 化合物 2	0.003	0.03	0.10	1.00	3.00	1.00
异硬脂酸 (874)	5.00	5.00	5.00	10.00	25.00	10.00
二异丙基二聚物二 亚油酸酯	10.00	10.00	10.00	5.00	5.00	-
辛酸/癸酸甘油三酸 酯	-	-	-	-	-	5.00
卡波姆 980, NF	0.70	0.70	0.70	0.70	0.60	0.70
USA-NF	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
EDTA 二钠盐, USP	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
泊洛沙姆 188, NF	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
纯化水	70.95	70.92	70.85	69.95	53.19	69.95
对羟基苯甲酸甲酯, NF	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
对羟基苯甲酸乙酯	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
20% (w/w) NaOH	0.40	0.40	0.40	0.40	0.26	0.40
总% w/w	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

表 9 和 10 描述的制剂利用以下通用方法进行制备:

油相制剂:

IRM 化合物溶于异硬脂酸和二异丙基二聚物二亚油酸酯(或辛酸/癸酸甘油三酸酯)中, 如果需要, 进行加热。

水相制剂:

将乙二胺四乙酸二钠盐溶于水中。然后向水相加入泊洛沙姆 188 并混合直到溶解。将卡波姆 980 加入水相并混合直到卡波姆完全地分散并水合。将对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯溶于二甘醇单乙醚中, 并且随后将所述溶液加到水相中。

相混合: 在环境条件下将油相加入到水相中。然后匀浆乳剂。均

浆作用之后，加入氢氧化钠溶液(20% w/w)，并将产生的乳膏剂混合直到平滑和均一。测定乳膏剂的 pH，并且如果必要，用额外的氢氧化钠溶液调整 pH 以符合生产中的目标 pH 值为 5。

实施例 25-28

表 11 总结了根据本发明制造的局部制剂，以重量/重量百分比表示。

表 11

成分	局部乳膏剂 (重量/重量百分比)			
	实施例 25	实施例 26	实施例 27	实施例 28
IRM 化合物 1	1	1	1	1
异硬脂酸 (874)	10	10	10	8
二异丙基二聚物二 亚油酸酯	5	5	5	1
卡波姆 980, NF	0.7	0.7	0.7	0.7
USA-NF	10	10	10	10
EDTA 二钠盐, USP	0.05	0.05	0.05	0.05
泊洛沙姆 188, NF	2.5	2.5	2.5	2.5
纯化水	Qs 到 100	Qs 到 100	Qs 到 100	Qs 到 100
对羟基苯甲酸甲酯, NF	0.2	0.2	0.2	0.2
对羟基苯甲酸乙酯	0.2	0.2	0.2	0.2
20% (w/w) NaOH	0.4	0.4	0.4	0.4
10% iodopropynyl butylcarbamate 的 PEG-4 月桂酸酯	-	1	-	-
苯氧基乙醇	-	-	0.5	-

实施例 29-135

含有表 12 列举的 IRM 化合物的局部乳膏剂利用实施例 1-24 所述的通用方法进行制备。每种 IRM 配制成表 13 和 14 所示的一种或多种模式制剂。表 15 总结了制备的局部乳膏剂。

表 12

IRM 化合物	化学名称
3	1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺
4	1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c][1,8]二氮杂萘-4-胺
5	2-丁基-1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c][1,8]二氮杂萘-4-胺
6	1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]二氮杂萘-4-胺
7	2-甲基噻唑并[4,5-c]喹啉-4-胺
8	2-乙氧基甲基-1-苯甲基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]二氮杂萘-4-胺
9	2-乙基噻唑并[4,5-c]喹啉-4-胺
10	4-氨基-2-丁基- α, α -二甲基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]二氮杂萘-1-乙醇
11	N ¹ -[2-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)乙基]苯甲酰胺
12	1-[2-[3-(3-吡啶基)丙氧基]乙基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺
13	1-(2-苯氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺
14	1-[(R)-1-苯基乙基]-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]二氮杂萘-4-胺
15	N ⁴ -[4-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]-4-吗啉酰胺
16	N ³ -[4-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]烟酰胺
17	1-2-[3-(1,3-噻唑-2-基)丙氧基]乙基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺
18	1-[2-(吡啶-4-基甲氧基)乙基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺
19	2-甲基-1-[5-(甲基磺酰基)戊基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺
20	N-[3-(4-氨基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]环己烷酰胺
21	N-[3-(4-氨基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]-2-甲基丙酰胺
22	N-[3-(4-氨基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]丁酰胺
23	2-丁基-1-{2-[(1-甲基乙基)磺酰基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺
24	N-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙基}乙烷磺酰胺
25	N-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙基}丙烷酰胺
26	1-[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺
27	N-2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]乙基}-N'-乙硫脲
28	2-乙基-1-{4-[(1-甲基乙基)磺酰基]丁基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺
29	2-乙基-1-[4-(乙基磺酰基)丁基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺
30	N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙基}环戊烷酰胺
31	N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-6,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]丙基}吗啉-4-酰胺
32	1-(2-甲基丙基)-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺
33	8,9,10,11-四氢吡啶并[1',2':1,2]咪唑并[4,5-c]喹啉-6-胺
34	4-氨基- $\alpha, \alpha, 2$ -三甲基-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-乙醇
35	2-羟甲基-1-(2-甲基丙基)-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺
36	2-丁基-1-(2-苯氧乙基)-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]二氮杂萘-4-胺
37	N-[3-(4-氨基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丙基]甲烷磺酰胺

表 13

成分	模式制剂 (重量/重量百分比)						
	A	B	C	D	E	F	G
IRM	0.01	0.1	1	1	1	1	1
异硬脂酸	5	5	5	20	42	13	6
肉豆蔻酸异丙酯	10	10	10	10	2	10	10
卡波姆 974P	1	1	1	1	1	1.5	1
纯化水	*	*	*	*	*	*	*
泊洛沙姆 188	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
丙二醇	15	15	15	15	13	15	15
黄原胶	-	-	-	-	0.4	-	-
对羟基苯甲酸甲酯	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
EDTA 二钠盐	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
20% NaOH	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7

*Qs(量补足)到 100

表 14

成分	模式制剂 (重量/重量百分比)					
	H	I	J	K	L	M
IRM	0.01	0.1	1	1	3	5
异硬脂酸	5	5	5	10	10	10
二异丙基二聚物二 亚油酸酯	10	10	10	5	5	5
卡波姆 980	0.7	0.7	0.7	1.0	1.0	1.0
纯化水	*	*	*	*	*	*
泊洛沙姆 188	2.5	2.5	2.5	2.6	2.6	2.6
二甘醇单乙基醚	10	10	10	10	10	10
黄原胶	-	-	-	0.1	0.1	0.1
对羟基苯甲酸甲酯	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
对羟基苯甲酸乙酯	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
EDTA 二钠盐	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
20% NaOH	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4

表 15

实施例	化合物	模式制剂
29	3	A
30	3	B
31	3	C
32	4	A
33	4	B
34	4	C
35	5	A

实施例	IRM 化合物	模式制剂
36	5	B
37	5	D
38	6	A
39	6	B
40	6	C
41	7	A
42	7	B
43	7	C
44	8	A
45	8	B
46	8	C
47	9	A
48	9	B
49	9	C
50	10	A
51	10	B
52	10	C
53	11	A
54	11	B
55	11	E
56	12	A
57	12	B
58	12	C
59	13	A
60	13	B
61	13	F
62	14	A
63	14	B

实施例	IRM 化合物	模式制剂
64	14	G
65	15	H
66	15	I
67	15	K
68	16	H
69	16	I
70	16	K
71	17	A
72	17	B
73	17	C
74	18	H
75	18	I
76	18	K
77	19	H
78	19	I
79	19	K
80	20	H
81	20	I
82	20	K
83	20	L
84	20	M
85	21	H
86	21	I
87	21	K
88	22	H
89	22	I
90	22	J
91	23	H

实施例	IRM 化合物	模式制剂
92	23	I
93	23	J
94	24	H
95	24	I
96	24	K
97	25	H
98	25	I
99	25	K
100	26	H
101	26	I
102	26	K
103	27	H
104	27	I
105	27	K
106	28	H
107	28	I
108	28	K
109	29	H
110	29	I
111	29	K
112	30	H
113	30	I
114	30	K
115	31	H
116	31	I
117	31	K
118	32	A
119	32	B

实施例	IRM 化合物	模式制剂
120	32	C
121	33	A
122	33	B
123	33	C
124	34	A
125	34	B
126	34	C
127	35	A
128	35	B
129	35	C
130	36	A
131	36	B
132	36	C
133	37	H
134	37	I
135	37	K

实施例 29-135 的局部乳膏剂利用如下所述的试验方法检验。结果显示在下表 16，其中每个值是治疗组中 3 只大鼠的平均值。

单剂量 MCP-1 诱导试验方法

使用重量为 200-250 克的雌性 CD 无毛大鼠(Charles River 实验室, Wilmington, MA)。将动物随机分成治疗组，每组给药三次。

在实际的给药以前，连续两天让大鼠适应颈部套环。将 50 μ L 剂量的活性乳膏剂或合适的安慰剂施用到右翼并且温和地摩擦进入大鼠的皮肤。然后给大鼠套环并且单独圈养以防止摄取所述药物。在选择的处理后时间点，麻醉大鼠，通过心脏穿刺收集血液(3ml)。在室温下

凝结血液。通过离心从凝块分离血清，并且储藏在 -20°C ，直到用于 MCP-1 浓度的分析。

收集血液以后，对大鼠实施安乐死并且除去它们的皮肤。利用 8mm 的穿孔机活体检查方法从治疗部位和和对侧的部位(未经处理的)获得组织样品(每个部位 4 个)，称重，放入密封的 1.8ml 冷冻管中，并在液氮中瞬间冷冻。将冻结组织样品悬浮在 1.0mL 的 RPMI 培养基 (Celox, Hopkins, MN)中，所述培养基含有 10%的胎牛血清(Sigma, St. Louis, MO)，2mM 的 L-谷氨酰胺，青霉素/链霉素，以及与第 III 套蛋白酶抑制剂鸡尾酒(Calbiochem, San Diego, CA)结合的 2-巯基乙醇 (RPMI 完全)。利用 Tissue Tearor™(Biospec Products, Bartlesville, OK)匀浆组织大约 1 分钟。然后在 2000rpm 冷冻离心组织悬液 10 分钟到沉淀碎片，收集上清液，并储藏在 -20°C ，直到用于 MCP-1 浓度的分析。

大鼠 MCP-1 的酶联免疫吸附测定试剂购买自 BioSource Intl. (Camarillo, CA)，并且根据厂商的说明书进行操作。结果表示为 pg/ml，组织样品的值规格化到每 200mg 的组织。MCP-1 酶联免疫吸附的灵敏度是 12 pg/ml。

表16

MCP-1 (pg/ml)												
实施例 的乳膏剂	IRM乳膏剂						24小时			安慰乳膏剂		
	6小时			血清			处理的	未处理的	血清	未处理的	血清	未处理的
	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的
29	123	202	46	291	55	34	142	59				
30	119	92	31	177	201	43	142	59				
31	212	1235	54	267	606	125	142	59				
32	26	54	59	79	82	69	54	56				
33	54	70	71	56	74	58	54	56				
34	72	88	58	59	319	69	54	56				
35	170	110	55	162	142	62	80	58				
36	94	674	46	86	1216	96	80	58				
37	153	1826	38	136	2036	77	80	58				
38	178	65	120	211	121	86	142	59				

MCP-1 (pg/ml)												
实施例 的乳膏剂	IRM乳膏剂						安慰乳膏剂					
	6小时			24小时			6小时			24小时		
	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的
39	193	220	61	259	263	59	142		142	59		59
40	226	1204	58	284	1086	95	142		142	59		59
41	54	82	96	45	88	71	73		73	96		96
42	65	129	78	54	126	88	73		73	96		96
43	77	824	68	89	1016	93	73		73	96		96
44	86	256	*	177	488	*	128		128	**28		**28
45	172	1444	*	157	1041	*	128		128	**28		**28
46	177	1720	*	406	1023	*	128		128	**28		**28
47	58	53	59	81	95	73	37		37	73		73
48	71	200	61	63	112	61	37		37	73		73
49	92	1254	62	83	1436	75	37		37	73		73
50	170	1033	56	*	655	56	88		88	*		*

MCP-1 (pg/ml)												
实施例 的乳膏剂	IRM乳膏剂						安慰乳膏剂					
	6小时			24小时			6小时			24小时		
	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的
51	625	551	787	*	149	787	*	149	787	88	88	*
52	811	348	314	*	86	314	*	86	314	88	88	*
53	70	63	46	76	47	46	76	47	45	7	7	31
54	68	35	27	71	26	27	71	26	24	7	7	31
55	75	35	21	44	33	21	44	33	32	7	7	31
56	115	44	*	115	425	*	115	425	*	201	201	**42
57	119	411	*	267	1252	*	267	1252	*	201	201	**42
58	190	1560	*	476	1508	*	476	1508	*	201	201	**42
59	155	46	36	271	41	36	271	41	53	107	107	54
60	123	53	58	175	80	58	175	80	69	107	107	54
61	133	172	52	151	1131	52	151	1131	46	107	107	54
62	143	211	55	174	428	55	174	428	61	96	96	26

MCP-1 (pg/ml)												
实施的 的乳膏剂	IRM乳膏剂						安慰乳膏剂					
	6小时			24小时			未处理的			未处理的		
	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的
63	320	1614	51	230	1217	74	96	26				
64	970	1094	529	425	390	99	96	26				
65	43	34	57	46	81	61	83	59				
66	29	73	28	32	42	74	83	59				
67	19	54	61	25	34	72	83	59				
68	60	77	82	91	72	35	68	72				
69	143	74	52	99	73	59	68	72				
70	59	77	34	91	134	60	68	72				
71	259	79	62	134	84	57	177	53				
72	138	255	65	122	990	63	177	53				
73	251	999	63	293	1411	108	177	53				
74	99	66	71	73	99	89	61	91				

MCP-1 (pg/ml)											
IRM 乳膏剂											
实施例 的乳膏剂	6小时			24小时			安慰乳膏剂				
	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的		
75	76	101	78	3	170	73	61		91		
76	66	6779	64	188	4949	104	61		91		
77	28	47	35	21	43	40	30		38		
78	27	35	37	33	49	59	30		38		
79	24	41	40	27	50	38	30		38		
80	51	59	23	50	163	0	97		15		
81	9	0	15	83	34	10	97		15		
82***	61	32	0	121	303	45	97		15		
82***	50	149	36	79	225	76	93		120		
83	110	164	124	61	275	172	93		120		
84	59	177	92	98	629	40	93		120		
85	81	0	0	0	0	0	177		0		

MCP-1 (pg/ml)												
实施例 的乳膏剂	IRM乳膏剂						安慰乳膏剂					
	6小时			24小时			6小时			24小时		
	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的
86	116	0	0	0	0	0	0	0	0	177	0	0
87	69	0	0	0	0	0	0	0	0	177	0	0
88	114	56	41	87	43	42	141	42	33	141	33	33
89	74	47	49	132	49	40	141	40	33	141	33	33
90	91	96	47	111	109	41	141	41	33	141	33	33
91	42	91	53	86	874	57	34	57	46	34	46	46
92	83	1238	74	92	1087	67	34	67	46	34	46	46
93	98	2037	64	114	1124	74	34	74	46	34	46	46
94	102	98	107	48	136	133	110	133	100	110	100	100
95	49	130	90	95	158	112	110	112	100	110	100	100
96	68	255	79	132	528	81	110	81	100	110	100	100
97	34	88	106	54	95	92	36	92	102	36	102	102

MCP-1 (pg/ml)												
实施例 的乳膏剂	IRM乳膏剂						安慰乳膏剂					
	6小时			24小时			6小时			24小时		
	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的
98	17	116	108	83	123	91	36	102	36	102	102	
99	51	150	89	43	945	76	36	102	36	102	102	
100	111	81	83	55	115	72	82	58	82	58	58	
101	33	72	55	75	209	64	82	58	82	58	58	
102	79	489	54	112	3199	103	82	58	82	58	58	
103	82	88	69	31	107	94	7	61	7	61	61	
104	13	66	55	61	72	63	7	61	7	61	61	
105	75	83	87	54	60	69	7	61	7	61	61	
106	72	96	103	64	168	158	8	137	8	137	137	
107	21	129	98	48	168	75	8	137	8	137	137	
108	95	314	72	135	3267	128	8	137	8	137	137	
109	72	60	71	71	78	62	12	31	12	31	31	

MCP-1 (pg/ml)												
实施例 的乳膏剂	IRM乳膏剂						安慰乳膏剂					
	6小时			24小时			未处理的			未处理的		
	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的
110	44	76	57	92	72	75	12			31		
111	70	143	83	32	2397	68	12			31		
112	66	67	120	28	84	70	30			102		
113	46	107	106	70	1034	93	30			102		
114	14	627	65	196	2880	111	30			102		
115	39	38	41	84	77	90	84			157		
116	73	81	90	64	57	223	84			157		
117	66	113	52	79	91	61	84			157		
118	132	59	59	135	46	52	*			*		
119	123	184	31	144	104	42	*			*		
120	124	1261	45	171	892	56	*			*		
121	90	74	51	88	96	75	78			57		

MCP-1 (pg/ml)											
实施例 的乳膏剂	IRM乳膏剂						安慰乳膏剂				
	6小时			24小时			血清	处理的	未处理的	血清	未处理的
	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的					
122	72	415	50	91	613	82	78		57		
123	156	1502	52	226	1043	48	78		57		
124	92	94	27	96	95	110	97		652		
125	123	198	128	107	72	120	97		652		
126	136	1828	97	73	1348	349	97		652		
127	67	66	46	81	90	22	51		81		
128	63	80	58	55	53	35	51		81		
129	49	382	58	35	809	59	51		81		
130	132	55	41	135	162	43	74		32		
131	124	279	59	144	822	60	74		32		
132	124	1901	13	171	1212	11	74		32		
133	64	106	0	52	199	32	26		8		

MCP-1 (pg/ml)								
实施例 的乳膏剂	IRM乳膏剂						安慰乳膏剂	
	6小时			24小时				
	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的	血清	未处理的
134	9	76	0	70	59	0	26	8
135	59	89	0	76	47	0	26	8

*MCP-1 浓度没有测定

**MCP-1 浓度是治疗部位的浓度。

***实施例 82 的乳膏剂在 2 个单独的实验中使用

表 17 总计了根据本发明制造的局部制剂，以重量/重量百分比表示。

表 17

组分	局部乳膏剂 (重量/重量百分比)				
	实施例 136	实施例 137	实施例 138	实施例 139	实施例 140
IRM 化合物 1	1	1	1	1	1
异硬脂酸	10	10	8	10	10
二异丙基二聚物二亚油酸酯	-	5	1	5	5
辛酸/癸酸甘油三酸酯	5	-	-	-	-
卡波姆 980	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
	10	10	10	10	10
EDTA 二钠盐	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
泊洛沙姆 188	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
纯化水	Qs 到 100	Qs 到 100	Qs 到 100	Qs 到 100	Qs 到 100
对羟基苯甲酸甲酯	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2
对羟基苯甲酸乙酯	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2
20% (w/w) NaOH	Qs 到 pH 5-5.5	Qs 到 pH 5-5.5	Qs 到 pH 5-5.5	Qs 到 pH 6.5	Q 到 pH 5- 5.5
碘代丙炔基丁基氨基甲酸酯	-	0.1	-	-	-
PEG-4 月桂酸酯	-	0.9	-	-	-
苯氧基乙醇	-	1	-	-	-
山梨酸	-	0.15	-	-	-

实施例 136-140 的局部乳膏剂利用如下所述的试验方法检验。结果显示在下表 18 中，其中每个值是治疗组中 3 只大鼠的平均值。“对照动物”不接收任何治疗。

单剂量的细胞因子诱导试验方法

使用重量为 200-250 克的雌性 CD 无毛大鼠(Charles River laboratories, wilmington, Wilmington, MA)。将动物随机分组，每个治疗组给药三次。

在实际的给药以前，连续两天让大鼠适应颈部套环。将 50 μ L 剂量的活性乳膏剂或合适的安慰剂施用于右翼并且温和地摩擦进入大鼠的皮肤。然后给大鼠套环，并且单独圈养以防止摄取所述药物。在治疗后 6 小时，麻醉大鼠，通过心脏穿刺收集血液(3ml)。在室温下凝结血液。通过离心从凝块分离血清，并且储藏在-20 $^{\circ}$ C，直到用于细胞因子浓度的分析。

收集血液以后，对大鼠实施安乐死并且除去它们的皮肤。利用 8mm 的穿孔机活体检查方法从治疗部位和和对侧的部位(未经处理的)获得组织样品(每个部位 4 个)，称重，放入密封的 1.8ml 冷冻管中，并在液氮中瞬间冷冻。将冻结组织样品悬浮在 1.0mL 的 RPMI 培养基(Celox, Hopkins, MN)中，所述培养基含有 10%的胎牛血清(Sigma, St.Louis, MO)，2mM 的 L-谷氨酰胺，青霉素/链霉素，以及与第 III 套蛋白酶抑制剂鸡尾酒(Calbiochem, San Diego, CA)结合的 2-巯基乙醇(RPMI 完全)。利用 Tissue TearorTM(Biospec Products, Bartlesville, OK)匀浆组织大约 1 分钟。然后在 2000 rpm 冷冻离心组织悬液 10 分钟到沉淀碎片。收集上清液，并储藏在-20 $^{\circ}$ C，直到用于细胞因子浓度的分析。

大鼠 MCP-1 的酶联免疫吸附测定试剂购买自 BioSource Intl.

(Camarillo, CA), 大鼠 TNF- α 购买自 BD Pharmingen (San Diego, CA), 并根据厂商的说明书进行操作。结果表示为 pg/ml, 组织样品的值规格到每 200mg 的组织。MCP-1 酶联免疫吸附的灵敏度是 12 pg/ml, TNF- α 酶联免疫吸附的灵敏度是 31 pg/ml。

图18

细胞因子诱导												
IRM乳膏剂处理的动物												
实施例的乳膏剂	MCP-1 (pg/ml)			TNF-α (pg/ml)			MCP-1 (pg/ml)			TNF-α (pg/ml)		
	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的	血清	处理的	未处理的
136	119	1208	51	64	808	85	73	39	64	67		
137	90	1815	78	78	597	78	73	39	64	67		
138	5	1351	27	66	636	69	73	39	64	67		
139	62	1509	85	50	443	75	73	39	64	67		
140	24	2373	28	80	948	95	73	39	64	67		