

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480034750.5

[51] Int. Cl.

C07C 279/18 (2006.01)

C07D 219/08 (2006.01)

A01N 37/52 (2006.01)

A01N 43/42 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 12 月 27 日

[11] 公开号 CN 1886367A

[22] 申请日 2004.11.18

[21] 申请号 200480034750.5

[30] 优先权

[32] 2003.11.24 [33] US [31] 60/525,018

[86] 国际申请 PCT/US2004/038896 2004.11.18

[87] 国际公布 WO2005/051296 英 2005.6.9

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.24

[71] 申请人 北卡罗来纳大学查珀尔希尔分校

地址 美国北卡罗来纳

共同申请人 佐治亚州立大学研究基金会公司

[72] 发明人 戴维·W·博伊金

理查德·R·蒂德韦尔

戴维·W·威尔逊 雷托·布伦

雷姆·K·阿拉法

查德·E·斯蒂芬斯

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书 27 页 说明书 52 页

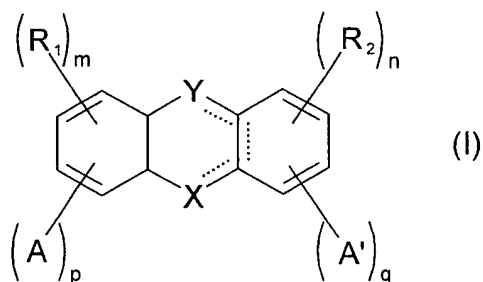
[54] 发明名称

稠环双阳离子抗原生动物药物及其前药

[57] 摘要

本发明涉及新型稠环双阳离子抗原生动物化合物。代表性的原生动物包括但不限于布氏罗得西亚锥虫(T. b. r.)和疟原虫。这些化合物的前药可以用作疟疾和非洲人类锥虫病口服治疗药物。

1、通式 I 的化合物：



其中：

X 和 Y 各自独立地选自以下组中：CH、CH₂、N、C=O、O、S 和 NR₃，

其中 R₃ 选自以下组中：H、烷基、芳基、烷氧基、和芳氧基，
且

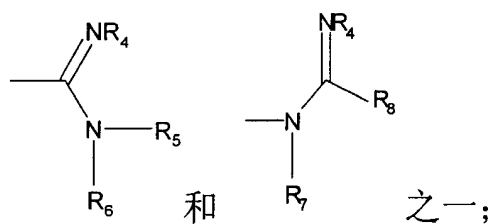
Y 可以存在或不存在；

R₁ 和 R₂ 各自独立地选自以下组中：H、烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基以及芳烷氧基；

m 和 n 为 0-3 的整数，条件是当 m 为零时，R₁ 是指氢，而当 n 为零时，R₂ 是指氢；

p 和 q 为 0-1 的整数；

A 和 A' 各自独立地选自



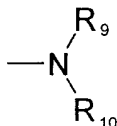
其中：

R₄、R₅、R₆、R₇ 和 R₈ 各自独立地选自以下组中：H、烷基、
环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、

羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；或

R_5 和 R_6 一起代表 C_2 至 C_{10} 的烷基、羟基烷基、或亚烷基；
或

R_8 为



其中：

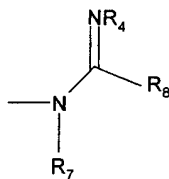
R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

2、如权利要求 1 的化合物，其中 X 为 CH_2 ；且 Y 不存在。

3、如权利要求2的化合物，其中A及A' 各自独立地为

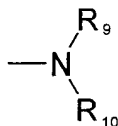


其中：

p 和 q 各自为 1；

R_4 和 R_7 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；且

R_8 选自芳基和



其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-\text{OR}_{11}$ ；

其中：

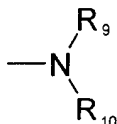
R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

4、如权利要求 3 的化合物，其中 m 和 n 均为零；且 R_7 为 H。

5、如权利要求 4 的化合物，其中 R_4 为 H；且 R_8 为苯基。

6、如权利要求 4 的化合物，其中 R_4 为 H；且 R_8 为 2-吡啶基。

7、如权利要求 4 的化合物，其中 R_8 为



其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-\text{OR}_{11}$ ；且

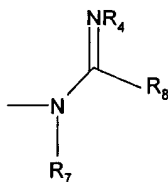
其中：

R_{11} 为选自以下组中：H、烷基以及芳基。

8、如权利要求 7 的化合物，其中 R_4 和 R_9 均为 H。

9、如权利要求 8 的化合物，其中 R_{10} 为 H。

- 10、如权利要求8的化合物，其中 R_{10} 为甲基。
- 11、如权利要求8的化合物，其中 R_{10} 为异丙基。
- 12、如权利要求8的化合物，其中 R_{10} 为甲氧基。
- 13、如权利要求8的化合物，其中 R_{10} 为异丁氧基。
- 14、如权利要求7的化合物，其中 R_4 为乙氧基羰基；且 R_9 为H。
- 15、如权利要求14的化合物，其中 R_{10} 为H。
- 16、如权利要求14的化合物，其中 R_{10} 为甲基。
- 17、如权利要求14的化合物，其中 R_{10} 为异丙基。
- 18、如权利要求14的化合物，其中 R_{10} 为甲氧基。
- 19、如权利要求14的化合物，其中 R_{10} 为异丁氧基。
- 20、如权利要求1的化合物，其中X 为 $C=O$ ；且Y 不存在。
- 21、如权利要求20的化合物，其中A和A' 各自独立地为

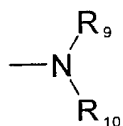


其中:

p 和 q 各自为 1;

R_4 和 R_7 各自独立地选自以下组中: H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基; 且

R_8 选自芳基和



其中:

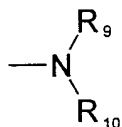
R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中: H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$;

其中:

R_{11} 选自以下组中: H、烷基以及芳基。

22、如权利要求 21 的化合物, 其中 m 和 n 均为零; 且 R_7 为 H。

23、如权利要求 22 的化合物, 其中 R_8 为



其中:

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中: H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$;

其中:

R_{11} 选自以下组中: H、烷基以及芳基。

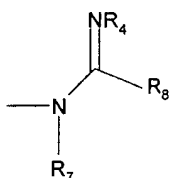
24、如权利要求 23 的化合物，其中 R_9 和 R_{10} 均为 H。

25、如权利要求 24 的化合物，其中 R_4 为 H。

26、如权利要求 24 的化合物，其中 R_4 为乙氧基羰基。

27、如权利要求 1 的化合物，其中 X 和 Y 均为 C=O。

28、如权利要求27的化合物，其中A和A' 各自独立地为

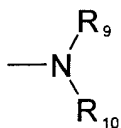


其中：

p 和 q 各自为 1；

R_4 和 R_7 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；且

R_8 选自芳基和



其中：

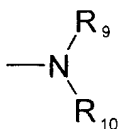
R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-\text{OR}_{11}$ ；

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

29、如权利要求 28 的化合物，其中 m 和 n 均为零；且 R_7 为 H。

30、如权利要求 29 的化合物，其中 R_8 为



其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及
 $-OR_{11}$ ；

其中：

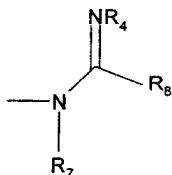
R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

31、如权利要求 30 的化合物，其中 R_9 和 R_{10} 均为 H。

32、如权利要求 31 的化合物，其中 R_4 为 H。

33、如权利要求 1 的化合物，其中 X 为 N；且 Y 为 CH。

34、如权利要求33的化合物，其中A和A' 各自独立地为



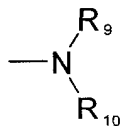
其中：

p 和 q 各自为 1；

R_4 和 R_7 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、
 芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷

氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；且

R_8 选自芳基和



其中：

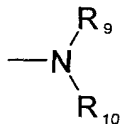
R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；且

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

35、如权利要求 34 的化合物，其中 m 和 n 均为零；且 R_7 为 H。

36、如权利要求35的化合物，其中 R_8 为



其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；且

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

37、如权利要求 36 的化合物，其中 R_9 和 R_{10} 均为 H。

38、如权利要求 37 的化合物，其中 R_4 为 H。

39、如权利要求 1 的化合物，其中该化合物选自以下组中：

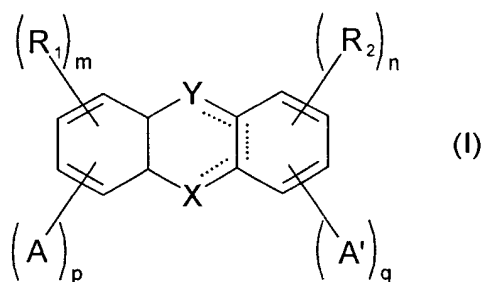
- 2,7-二-胍基-9*H*-苄；
- 2,7-二-胍基苄-9-酮；
- 2,7-二-胍基蒽醌；
- 3,6-二-胍基吡啶；
- 2,7-二-(*N*''-乙氧基羰基)胍基-9*H*-苄；
- 2,7-二(*N*''-乙氧基羰基)胍基苄-9-酮；
- 2,7-二(*N*''-乙氧基羰基-*N*'-甲基)胍基-9*H*-苄；
- 2,7-二(*N*''-乙氧基羰基-*N*'-异丙基)胍基-9*H*-苄；
- 2,7-二(*N*''-乙氧基羰基-*N*'-甲氧基)胍基-9*H*-苄；
- 2,7-二(*N*''-乙氧基羰基-*N*'-异丁氧基)胍基-9*H*-苄；
- 2,7-二(*N*'-甲基)胍基-9*H*-苄；
- 2,7-二(*N*'-异丙基)胍基-9*H*-苄；
- 2,7-二(*N*'-甲氧基)胍基-9*H*-苄；
- 2,7-二(*N*'-异丁氧基)胍基-9*H*-苄；
- 2,7-二[(苯基亚氨基)氨基]-9*H*-苄；及
- 2,7-二[(2-吡啶基亚氨基)氨基]-9*H*-苄。

40、如权利要求 1 的化合物的药物学可接受的盐。

41、如权利要求 40 的药物学可接受的盐，其中该盐为盐酸盐。

42、一种药物组合物，其包括：

- (a) 药物学可接受的载体；以及；
- (b) 通式 I 的化合物或其药物学可接受的盐：



其中：

X 和 Y 各自独立地选自以下组中： CH 、 CH_2 、 N 、 $C=O$ 、 O 、 S 和 NR_3 ，

其中 R_3 选自以下组中： H 、烷基、芳基、烷氧基、和芳氧基，
且

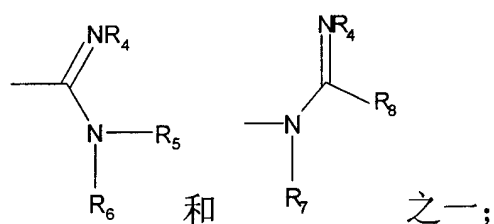
Y 可以存在或不存在；

R_1 和 R_2 各自独立地选自以下组中： H 、烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基以及芳烷氧基；

m 和 n 为 0-3 的整数；

p 和 q 为 0-1 的整数；

A 和 A' 各自独立地选自

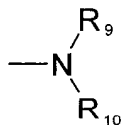


其中：

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 各自独立地选自以下组中： H 、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；或

R_5 和 R_6 一起代表 C_2 至 C_{10} 的烷基、羟基烷基、或亚烷基；
或

R_8 为



其中:

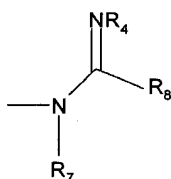
R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中: H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$;

其中:

R_{11} 选自以下组中: H、烷基以及芳基。

43、如权利要求 42 的制剂, 其中 X 为 CH_2 ; 且 Y 不存在。

44、如权利要求43的制剂, 其中A和A' 各自独立地为

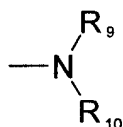


其中:

p 和 q 各自为 1;

R_4 和 R_7 各自独立地选自以下组中: H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基; 且

R_8 选自芳基和



其中:

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；

其中：

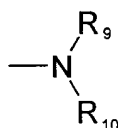
R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

45、如权利要求 44 的制剂，其中 m 和 n 均为零；且 R_7 为 H。

46、如权利要求 45 的制剂，其中 R_4 为 H；且 R_8 为苯基。

47、如权利要求 45 的制剂，其中 R_4 为 H；且 R_8 为 2-吡啶基。

48、如权利要求45的制剂，其中 R_8 为



其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

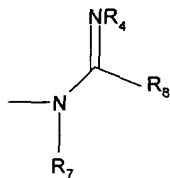
49、如权利要求 48 的制剂，其中 R_4 和 R_9 均为 H。

50、如权利要求 49 的制剂，其中 R_{10} 为 H。

51、如权利要求 49 的制剂，其中 R_{10} 为甲基。

52、如权利要求 49 的制剂，其中 R_{10} 为异丙基。

- 53、如权利要求 49 的制剂，其中 R_{10} 为甲氧基。
- 54、如权利要求 49 的制剂，其中 R_{10} 为异丁氧基。
- 55、如权利要求 48 的制剂，其中 R_4 为乙氧基羰基；且 R_9 为 H。
- 56、如权利要求55的制剂，其中 R_{10} 为H。
- 57、如权利要求55的制剂，其中 R_{10} 为甲基。
- 58、如权利要求55的制剂，其中 R_{10} 为异丙基。
- 59、如权利要求55的制剂，其中 R_{10} 为甲氧基。
- 60、如权利要求55的制剂，其中 R_{10} 为异丁氧基。
- 61、如权利要求42的制剂，其中X为C=O；且Y不存在。
- 62、如权利要求61的制剂， 其中A和A' 各自独立地为

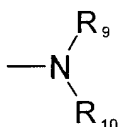


其中：

p 和 q 各自为 1；

R_4 和 R_7 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；且

R_8 选自芳基和



其中：

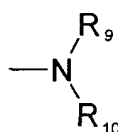
R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；且

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

63、如权利要求 62 的制剂，其中 m 和 n 均为零；且 R_7 为 H。

64、如权利要求63的制剂，其中 R_8 为



其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；且

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

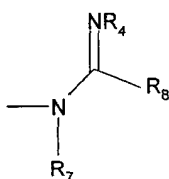
65、如权利要求 64 的制剂，其中 R_9 和 R_{10} 均为 H。

66、如权利要求 65 的制剂，其中 R_4 为 H。

67、如权利要求 65 的制剂，其中 R_4 为乙氧基羰基。

68、如权利要求 42 的制剂，其中 X 和 Y 均为 C=O。

69、如权利要求68的制剂，其中A和A' 各自独立地为

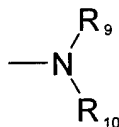


其中:

p 和 q 各自为 1;

R_4 和 R_7 各自独立地选自以下组中: H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基; 且

R_8 选自芳基和



其中:

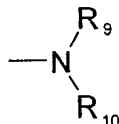
R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中: H、烷基、芳基以及 ---OR_{11} ;

其中:

R_{11} 选自以下组中: H、烷基以及芳基。

70、如权利要求 69 的制剂，其中 m 和 n 均为零; 且 R_7 为 H。

71、如权利要求70的制剂，其中 R_8 为



其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；

其中：

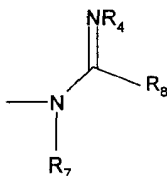
R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

72、如权利要求 71 的制剂，其中 R_9 和 R_{10} 均为 H。

73、如权利要求 72 的制剂，其中 R_4 为 H。

74、如权利要求 42 的制剂，其中 X 为 N；且 Y 为 CH。

75、如权利要求74的制剂，其中A和A' 各自独立地为

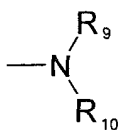


其中：

p 和 q 各自为 1；

R_4 和 R_7 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；且

R_8 选自芳基和



其中：

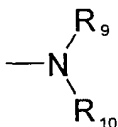
R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-\text{OR}_{11}$ ；且

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

76、如权利要求 75 的制剂，其中 m 和 n 均为零；且 R_7 为 H。

77、如权利要求76的制剂，其中 R_8 为



其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-\text{OR}_{11}$ ；且

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

78、如权利要求 77 的制剂，其中 R_9 和 R_{10} 均为 H。

79、如权利要求 78 的制剂，其中 R_4 为 H。

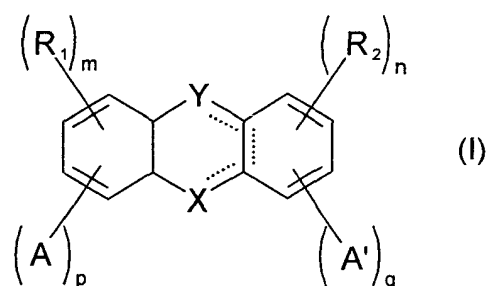
80、如权利要求 42 的制剂，其中该化合物选自：

2,7-二-胍基-9H-苄；

2,7-二-胍基苄-9-酮；

2,7-二-胍基蒽醌;
 3,6-二-胍基吡啶;
 2,7-二-(*N*''-乙氧基羰基)胍基-9*H*-苝;
 2,7-二(*N*''-乙氧基羰基)胍基苝-9-酮;
 2,7-二(*N*''-乙氧基羰基-*N*'-甲基)胍基-9*H*-苝;
 2,7-二(*N*''-乙氧基羰基-*N*'-异丙基)胍基-9*H*-苝;
 2,7-二(*N*''-乙氧基羰基-*N*'-甲氧基)胍基-9*H*-苝;
 2,7-二(*N*''-乙氧基羰基-*N*'-异丁氧基)胍基-9*H*-苝;
 2,7-二(*N*'-甲基)胍基-9*H*-苝;
 2,7-二(*N*'-异丙基)胍基-9*H*-苝;
 2,7-二(*N*'-甲氧基)胍基-9*H*-苝;
 2,7-二(*N*'-异丁氧基)胍基-9*H*-苝;
 2,7-二[(苯基亚氨基)氨基]-9*H*-苝; 及
 2,7-二[(2-吡啶基亚氨基)氨基]-9*H*-苝。

81、一种在需要治疗的个体中治疗微生物感染的方法，该方法包括向所述个体给药有效剂量的通式I的化合物或其药理学可接受的盐：



其中：

X 和 Y 各自独立地选自以下组中：CH、CH₂、N、C=O、O、S 和 NR₃，

其中 R₃ 选自以下组中：H、烷基、芳基、烷氧基、和芳氧基，
且

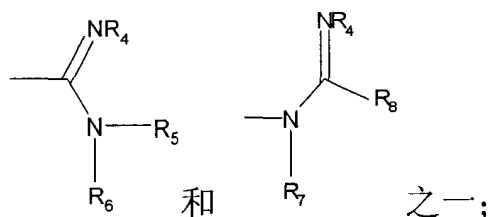
Y 可以存在或不存在；

R_1 和 R_2 各自独立地选自以下组中：H、烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基以及芳烷氧基；

m 和 n 为 0-3 的整数；

p 和 q 为 0-1 的整数；

A 和 A' 各自独立地选自

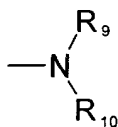


其中：

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；或

R_5 和 R_6 一起代表 C_2 至 C_{10} 的烷基、羟基烷基、或亚烷基；
或

R_8 为



其中：

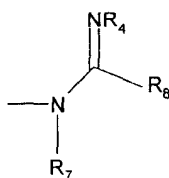
R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；且

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基；

82、如权利要求 81 的方法，其中 X 为 CH_2 ；且 Y 不存在。

83、如权利要求82的方法，其中A和A'各自独立地为

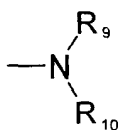


其中：

p 和 q 各自为 1；

R₄ 和 R₇ 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；且

R₈ 选自芳基和



其中：

R₉ 和 R₁₀ 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 -OR₁₁；

其中：

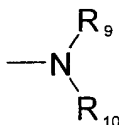
R₁₁ 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

84、如权利要求 83 的方法，其中 m 和 n 均为零；且 R₇ 为 H。

85、如权利要求 84 的方法，其中 R₄ 为 H；且 R₈ 为苯基。

86、如权利要求 84 的方法，其中 R₄ 为 H；且 R₈ 为 2-吡啶基。

87、如权利要求84的方法，其中 R_8 为



其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；且

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

88、如权利要求 87 的方法，其中 R_4 和 R_9 均为 H。

89、如权利要求 88 的方法，其中 R_{10} 为 H。

90、如权利要求 88 的方法，其中 R_{10} 为甲基。

91、如权利要求 88 的方法，其中 R_{10} 为异丙基。

92、如权利要求 88 的方法，其中 R_{10} 为甲氧基。

93、如权利要求 88 的方法，其中 R_{10} 为异丁氧基。

94、如权利要求 87 的方法，其中 R_4 为乙氧基羰基；且 R_9 为 H。

95、如权利要求 94 的方法，其中 R_{10} 为 H。

96、如权利要求 94 的方法，其中 R_{10} 为甲基。

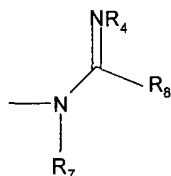
97、如权利要求 94 的方法，其中 R_{10} 为异丙基。

98、如权利要求 94 的方法，其中 R_{10} 为甲氧基。

99、如权利要求 94 的方法，其中 R_{10} 为异丁氧基。

100、如权利要求 81 的方法，其中 X 为 $C=O$ ；且 Y 不存在。

101、如权利要求100的方法，其中A和A' 各自独立地为

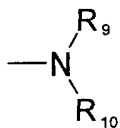


其中：

p 和 q 各自为 1；

R_4 和 R_7 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；且

R_8 选自芳基和



其中：

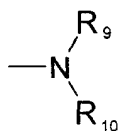
R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；且

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

102、如权利要求 101 的方法，其中 m 和 n 均为零；且 R_7 为 H。

103、如权利要求102的方法，其中 R_8 为



其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

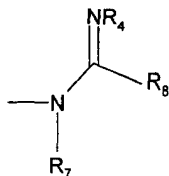
104、如权利要求 103 的方法，其中 R_9 和 R_{10} 均为 H。

105、如权利要求 104 的方法，其中 R_4 为 H。

106、如权利要求 104 的方法，其中 R_4 为乙氧基羰基。

107、如权利要求 81 的方法，其中 X 和 Y 均为 $C=O$ 。

108、如权利要求107的方法，其中A和A' 各自独立地为

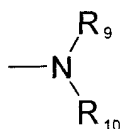


其中：

p 和 q 各自为 1；

R_4 和 R_7 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；且

R_8 选自芳基和



其中：

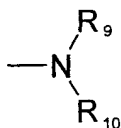
R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

109、如权利要求 108 的方法，其中 m 和 n 均为零；且 R_7 为 H。

110、如权利要求109的方法，其中 R_8 为



其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；

其中：

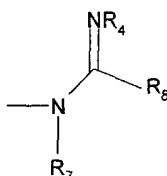
R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

111、如权利要求 110 的方法，其中 R_9 和 R_{10} 均为 H。

112、如权利要求 111 的方法，其中 R_4 为 H。

113、如权利要求 81 的方法，其中 X 为 N；且 Y 为 CH。

114、如权利要求113的方法，其中A和A' 各自独立地为

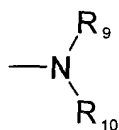


其中：

p 和 q 各自为 1；

R₄ 和 R₇ 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；且

R₈ 选自芳基以及



其中：

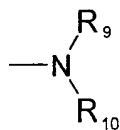
R₉ 和 R₁₀ 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 -OR₁₁；且

其中：

R₁₁ 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

115、如权利要求 114 的方法，其中 m 和 n 均为零；且 R₇ 为 H。

116、如权利要求115的方法，其中R₈为



其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-\text{OR}_{11}$ ；且

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

117、如权利要求 116 的方法，其中 R_9 和 R_{10} 均为 H。

118、如权利要求 117 的方法，其中 R_4 为 H。

119、如权利要求 81 的方法，其中所述化合物选自以下组中：

2,7-二-胍基-9H-苄；

2,7-二-胍基苄-9-酮；

2,7-二-胍基蒽醌；

3,6-二-胍基吡啶；

2,7-二-(N'' -乙氧基羰基)胍基-9H-苄；

2,7-二(N'' -乙氧基羰基)胍基苄-9-酮；

2,7-二(N'' -乙氧基羰基- N' -甲基)胍基-9H-苄；

2,7-二(N'' -乙氧基羰基- N' -异丙基)胍基-9H-苄；

2,7-二(N'' -乙氧基羰基- N' -甲氧基)胍基-9H-苄；

2,7-二(N'' -乙氧基羰基- N' -异丁氧基)胍基-9H-苄；

2,7-二(N' -甲基)胍基-9H-苄；

2,7-二(N' -异丙基)胍基-9H-苄；

2,7-二(N' -甲氧基)胍基-9H-苄；

2,7-二(*N'*-异丁氧基)胍基-9*H*-茚;
2,7-二[(苯基亚氨基)氨基]-9*H*-茚; 及
2,7-二[(2-吡啶基亚氨基)氨基]-9*H*-茚。

120、如权利要求 81 的方法，其中通式 I 的化合物以药理学可接受的盐的形式给药。

121、如权利要求 120 的方法，其中所述药理学可接受的盐为盐酸盐。

122、如权利要求 81 的方法，其中所述微生物感染选自布氏罗得西亚锥虫感染和镰状疟原虫感染之一。

稠环双阳离子抗原生动物药物及其前药

相关申请的交叉参考

本申请要求于2003年11月24日提交的第60/525,018号美国临时专利申请的优先权，其公开内容全部并入此处作为参考。

技术领域

本发明的主题涉及通过双阳离子化合物抗微生物感染的方法。更具体而言，本发明的主题涉及通过稠环双阳离子化合物抗微生物感染的方法并涉及该新化合物本身。

缩写

δ	=	化学位移
Ac	=	乙酰基
AcO	=	乙酰氧基
AcOH	=	乙酸
Ac ₂ O	=	乙酸酐
Am	=	脒
AmOH	=	偕胺脒 (amidoxime)
BOC	=	叔丁氧羰基
Bu	=	丁基
°C	=	摄氏度
calcd	=	计算值
cm	=	厘米
dec	=	分解点

DIBAL	=	氢化二异丁基铝
DMF	=	二甲基甲酰胺
DMSO	=	二甲基亚砷
D ₂ O	=	氧化氘
EtOAc	=	乙酸乙酯
EtOH	=	乙醇
FAB	=	快原子轰击
g	=	克
h	=	小时
HCl	=	氯化氢
HPLC	=	高压液相色谱
Hz	=	赫兹
kg	=	千克
KO- <i>t</i> -Bu	=	叔丁醇钾
<i>L. d.</i>	=	杜氏利什曼原虫 (<i>Leishmania donovani</i>)
M	=	摩尔
Me	=	甲基
MeO	=	甲氧基
MHz	=	兆赫
mL	=	毫升
mm	=	毫米
mM	=	毫摩尔
m.p.	=	熔点
MS	=	质谱
Na ₂ CO ₃	=	碳酸钠
Na ₂ SO ₄	=	硫酸钠
NBS	=	N-溴代丁二酰亚胺

NH ₂ OH•HCl	=	盐酸羟胺
NMR	=	核磁共振
p	=	对位
Pd-C	=	10% 钯碳
<i>P. f.</i>	=	恶性疟原虫 (<i>Plasmodium falciparum</i>)
psi	=	每平方英寸磅数
<i>spp.</i>	=	种
<i>T. br.</i>	=	布氏罗得西亚锥虫 (<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>)
THF	=	四氢呋喃
TLC	=	薄层色谱
TMS	=	三甲基甲硅烷基
UV	=	紫外

背景技术

在过去的若干年内,微生物感染(如分枝杆菌、真菌以及原生动物感染)的发病率在免疫受损的人群中显著增加。特别地,念珠菌属(*Candida*)、尤其是白色念珠菌(*Candida albicans*)在感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的患者中经常为重要的病原体。另一种病原体卡氏肺孢子虫(*Pneumocystis carinii*)可以引起一种被认为是导致患有 AIDS 的患者死亡的主要原因之一的肺炎(PCP)。此外,非洲人类锥虫病(HAT)已再度出现并威胁着六千多万人的生命。目前估计有 350,000 至 450,000 人受感染。其它严重的威胁生命的微生物感染是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、曲霉属(*Aspergillus spp.*)、隐孢子虫(*Cryptosporidium parvum*)、蓝氏贾地鞭毛虫(*Giardia lamblia*)、疟原虫属(*Plasmodium spp.*)、弓形虫(*Toxoplasma gondii*)、茄病镰刀霉(*Fusarium solani*)、以及新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)引起的。

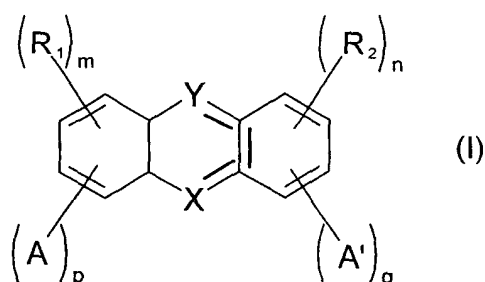
双阳离子分子的抗微生物性质从 20 世纪 30 年代开始就已有研究。这类化合物典型地利用胍基作为阳离子部分, 并且它们对包括隐孢子虫、蓝氏贾地鞭毛虫、利什曼原虫属、疟原虫属、卡氏肺孢子虫、弓形虫、锥虫属 (*Trypanosoma spp.*)、白色念珠菌、曲霉属以及新型隐球菌在内的大量病原体的活性已有报道。例如参见 King, H. 等., *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1938, 32, 177-192; Blagburn, B. L. 等., *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991, 35, 1520-1523; Bell, C. A. 等., *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991, 35, 1099-1107; Bell, C. A. 等., *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990, 34, 1381-1386; Kirk, R. 等., *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1940, 34, 181-197; Fulton, J. D. 等., *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1940, 34, 53-66; Ivady, V. G. 等., *Monatschr. Kinderheilkd.* 1958, 106, 10-14; Boykin, D. W. 等., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 912-916; Boykin, D. W. 等., *J. Med. Chem.* 1998, 41, 124-129; Francesconi, I. 等., *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2260-2265; Lindsay, D. S. 等., *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991, 35, 1914-1916; Lourie, E. M. 等., *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1939, 33, 289-304; Lourie, E. M. 等., *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1939, 33, 305-312; Das, B. P. 等., *J. Med. Chem.* 1976, 20, 531-536; Del Poeta, M. 等., *J. Antimicrob. Chemother.* 1999, 44, 223-228; Del Poeta, M. 等., *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998, 42, 2495-2502; Del Poeta, M. 等., *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998, 42, 2503-2510。

尽管双胍类化合物表现出广泛的活性, 这种化学型的化合物中只有一种——喷他胍 (pentamidine) ——得以有效地临床应用。喷他胍在临床上已用于非洲锥虫病、耐锑性利什曼病 (antimony-resistant leishmaniasis)、以及卡氏肺孢子虫肺炎。例如参见 Apted, F. I. C., *Pharmacol. Ther.* 1980, 11, 391-413; Bryceson, A. D. M. 等., *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1985, 79, 705-714; Hughes, W.T. 等., *Antimicrob. Agents Chemother.* 1974, 5, 289-293。

因此, 需要具有抗上述典型的病原体或抗其它病原体的抗微生物活性的化合物。更具体而言, 需要具有治疗非洲人类锥虫病活性的化合物, 其中所述非洲人类锥虫病是一种目前无法对其二期进行口服治疗的传染性疾病。

发明内容

本发明的主题描述了一种通式 I 的化合物:



其中:

X 和 Y 各自独立地选自以下组中: CH、CH₂、N、C=O、O、S 和 NR₃,

其中 R₃ 选自以下组中: H、烷基、芳基、烷氧基以及芳氧基, 且

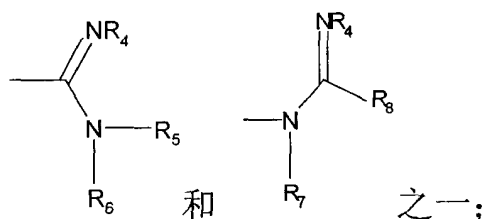
Y 可以存在或不存在;

R₁ 和 R₂ 各自独立地选自以下组中: H、烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基以及芳烷氧基;

m 和 n 为 0-3 的整数, 条件是当 m 为零时, R₁ 是指氢 (implied hydrogen), 而当 n 为零时, R₂ 是指氢;

p 和 q 为 0-1 的整数;

A 和 A' 各自独立地选自

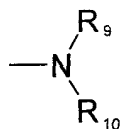


其中:

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 各自独立地选自以下组中: H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基; 或

R_5 和 R_6 一起代表 C_2 至 C_{10} 的烷基、羟基烷基、或亚烷基;
或

R_8 为



其中:

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中: H、烷基、芳基以及 $-\text{OR}_{11}$;

其中:

R_{11} 选自以下组中: H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中, 本发明的主题涉及在药物可接受的载体中包含通式 I 的化合物的药物组合物。

在一些具体实施方案中, 本发明的主题涉及治疗微生物感染的方法, 其包括向有此需要的个体给药有效量的通式 I 的化合物。

在一些具体实施方案中, 本发明的主题涉及上文所述的活性化合物 (即通式 I 的化合物) 在制备用于治疗微生物感染的药物中的应用。

因此, 在一些具体实施方案中, 本发明的主题提供可用于治疗微生物感染的化合物。在一些具体实施方案中, 本发明的主题提供可用于治

疗微生物感染的药物组合物。在一些具体实施方案中，本发明的主题提供治疗微生物感染的方法。

本发明主题全部或部分地涉及在上文中已作陈述的本发明主题的某些具体实施方案，随着进一步的说明，当参考所附的于下文中详细描述的实施例时，其它具体实施方案将变得明朗。

具体实施方式

本发明的主题现在将在下文中参照所附的其中展示了代表性的具体实施方案的实施例进行更充分的描述。然而，本发明的主题可具体化为不同的形式而不应该解释为局限于此处所列的具体实施方案。相反地，提供这些具体实施方案是用以使公开内容充分和完善，并向本领域技术人员完全传达具体实施方案的范围。

除非另有说明，此处所用的科技术语具有与本发明所属技术领域的普通技术人员所通常理解的相同的意思。此处提及的所有出版物、专利申请、专利、以及其它参考文献均全文并入此处作为参考。

在通篇说明书和权利要求书中，如果存在光学及立体异构体以及外消旋混合物的话，则给定化学式和化学名应该涵盖所有的这种异构体以及混合物。

I. 定义

当用于此处时，术语“烷基”是指 C_{1-20} 端值包括在内的、线性（即“直链”）、支链、或环状、饱和或者至少部分饱和以及在某些情况下完全不饱和（即烯基和炔基）的烃链，例如包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、辛基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、辛烯基、丁二烯基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基以及丙二烯基。“支链”是指其中低级烷基如甲基、乙基或丙基连接到线性烷链上的烷基。“低级烷基”是指具有 1 至约 8 个碳原子，

即 1、2、3、4、5、6、7、或 8 个碳原子的烷基（即 C_{1-8} 烷基）。“高级烷基”是指具有约 10 个至约 20 个碳原子，即 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或 20 个碳原子的烷基（即 C_{10-20} 烷基）。在某些具体实施方案中，“烷基”特别是指 C_{1-8} 直链烷基。在另一些具体实施方案中，“烷基”特别是指 C_{1-8} 支链烷基。

烷基可以被一个或多个相同或不同的烷基取代基任选地取代。术语“烷基取代基”包括但不限于烷基、卤素、芳基氨基、酰基、羟基、芳氧基、烷氧基、烷硫基、芳硫基、芳烷氧基、芳烷硫基、羧基、烷氧基羰基、氧基（oxo）、以及环烷基。烷链中可以任选地插入一个或多个氧、硫、或者取代或未取代的氮原子，其中该氮取代基为氢、低级烷基（此处也称之为“烷基氨基烷基”），或者芳基。

术语“芳基”于此处是指芳香取代基，它可以是单一的芳环，或者是可以稠合在一起、共价连接或者连接到诸如亚甲基、亚乙基部分的共有基团上的多个芳环。该共有的连接基也可以是如二苯甲酮中的羰基、或者如二苯醚中的氧或者如二苯胺中的氮。术语“芳基”特别地涵盖杂环芳香化合物。除其它的之外，芳环可包括苯基、萘基、联苯基、二苯醚、二苯胺以及二苯甲酮。在一些具体实施方案中，术语“芳基”是指包含约 5 个至约 10 个碳原子，即 5、6、7、8、9 或 10 个碳原子的芳环基，并包含 5-和 6-元的炔芳香环以及杂环芳香环。

芳基可以被一个或多个相同或不同的芳基取代基任选地取代，其中“芳基取代基”包括烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、羧基、酰基、卤素、硝基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、酰氧基、酰氨基、芳酰基氨基、氨甲酰基、烷基氨甲酰基、二烷基氨甲酰基、芳硫基、烷硫基、亚烷基、以及 $-NR'R''$ ，其中 R' 和 R'' 可以各自独立地为氢、烷基、芳基、以及芳烷基。

芳基的具体实例包括但不限于环戊二烯基、苯基、呋喃、噻吩、吡咯、吡喃、吡啶、咪唑、苯并咪唑、异噻唑、异噁唑、吡唑、吡嗪、三嗪、嘧啶、喹啉、异喹啉、吲哚、咔唑等。

在芳基中代表键的虚线是表示该键视组成该芳环的原子数目、以及在芳杂环的情况下视杂原子种类而定可以存在或不存在。

当芳香环或芳杂环中指定的原子定义为“不存在”时，该指定的原子被直接的键所代替。

当用于此处时，术语“被取代的烷基”以及“被取代的芳基”包括此处所定义的烷基和芳基，其中芳基或烷基的一个或多个原子或官能团被另一个原子或官能团例如包括卤素、芳基、烷基、烷氧基、羟基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硫酸根 (sulfate)、以及巯基所代替。

当用于此处时，术语“酰基”是指其中羧基的-OH 被另一个取代基代替的有机酸基团（即，由 RCO-表示，其中 R 为此处所定义的烷基或芳基）。同样地，术语“酰基”特别包括芳基酰基。酰基的具体实例包括乙酰基和苯甲酰基。

“环状”和“环烷基”是指含约 3 个至约 10 个碳原子，即，3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子的非芳香单环或多环环系 (multi-cyclic ring system)。该环烷基可任选地部分不饱和。该环烷基还可以任选地被此处所定义的烷基取代基、氧基和 / 或亚烷基取代。该环烷基链中可以任选地插入一个或多个氧、硫或者其中氮取代基为氢、低级烷基、或芳基的取代或未取代的氮原子，从而得到杂环基。典型的单环环烷基包括环戊基、环己基以及环庚基。多环环烷基包括金刚烷基、八氢萘基、萘烷、樟脑、蒎烷、以及降金刚烷基 (noradamantyl)。

“烷氧基”或“烷氧基烷基”是指烷基-O-基，其中的烷基如之前所定义。此处所用的术语“烷氧基”可指 C₁₋₂₀ 端点包括在内的、线性、支链或环状、饱和或不饱和的氧基-烃链，例如包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、*t*-丁氧基、以及戊丁氧基。

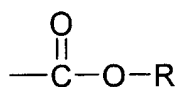
“芳氧基”是指芳基-O-基，其中该芳基如之前所定义。此处所用的术语“芳氧基”可以指苯氧基或己氧基、以及烷基、卤素或烷氧基取代的苯氧基或己氧基。

“芳烷基”是指芳基-烷基-基团，其中芳基和烷基如之前所定义。示例性的芳烷基包括苄基、苯乙基以及萘甲基。

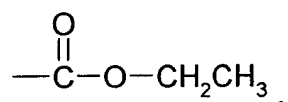
“芳烷氧基”是指芳烷基-O-基，其中芳烷基如之前所定义。示例性的芳烷氧基为苄氧基。

“二烷基氨基”是指-NRR'基，其中各个R和R'独立地为之前所述的烷基。示例性的烷基氨基包括乙基甲基氨基、二甲基氨基、以及二乙基氨基。

“烷氧基羰基”是指烷基-O-C(=O)-基。示例性的烷氧基羰基包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、丁氧基羰基以及*t*-丁氧基羰基。烷氧基羰基可进一步由下列的结构式表示：



其中“R”基代表上文所定义的烷基。烷氧基羰基也可指“烷基酯”基。在本发明主题的一些具体实施方案中，R为乙基而所述烷氧基羰基构成下列通式：



“芳氧基羰基”是指芳基-O-C(=O)-基。示例性的芳氧基羰基包括苯氧基-羰基和萘氧基-羰基。

“芳烷氧基羰基”是指芳烷基-O-C(=O)-基。示例性的芳烷氧基羰基为苄氧基羰基。

“氨甲酰基”是指H₂N-C(=O)-基。

“烷基氨甲酰基”是指R'RN-C(=O)-基，其中R和R'之一为氢，而R和R'中的另一个为之前所述的烷基。

“二烷基氨基甲酰基”是指 $R'RN-C(=O)-$ 基，其中各 R 和 R'独立为之前所述的烷基。

“酰氧基”是指酰基-O-基，其中酰基如之前所述。

“酰基氨基”是指酰基-NH-基，其中酰基如之前所述。

“芳酰基氨基”是指芳酰基-NH-基，其中芳酰基如之前所述。

“亚烷基”是指含 1 至约 20 个碳原子，即 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个碳原子的直链或支链二价脂肪族烃基。亚烷基可以为直链、支链或环状。亚烷基还可以为任选地不饱和和 / 或被一个或多个“烷基取代基”所取代。亚烷基中可以任选地插入一个或多个氧、硫、或者取代或未取代的氮原子（此处也称之为“烷基氨基烷基”），其中该氮取代基为之前所述的烷基。示例性的亚烷基包括亚甲基($-CH_2-$)、1,2-亚乙基($-CH_2-CH_2-$)、亚丙基($-(CH_2)_3-$)、亚环己烷($-C_6H_{10}-$)、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_q-N(R)-(CH_2)_r-$ ，其中各个 q 和 r 独立为 0 至约 20 的整数，即 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20，且 R 为氢或低级烷基、亚甲二氧基($-O-CH_2-O-$)、以及亚乙二氧基($-O-(CH_2)_2-O-$)。亚烷基可以含约 2 到约 3 个碳原子并且还可以含 6-20 个碳。

术语“氨基”是指-NH₂基。

术语“羰基”是指-(C=O)-基。

术语“羧基”是指-C(=O)OH基。

术语“卤代”、“卤化物”、“卤素”用于此处时是指氟、氯、溴、和碘基团。

术语“羟基”是指-OH基。

术语“羟基烷基”是指被-OH基取代的烷基。

术语“巯基”是指-SH基。

术语“氧基”是指其中碳原子被氧原子所代替的前述化合物。

术语“硝基”是指 $-\text{NO}_2$ 基。

术语“硫代”是指其中碳原子被硫原子所代替的前述化合物。

术语“硫酸根”是指 $-\text{SO}_4$ 基。

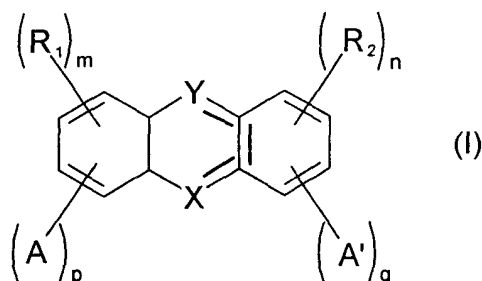
当使用术语“独立地选择”时，所指的取代基（即 R 基，如 R_1 和 R_2 基、或 X 和 Y 基）可以相同或不同。例如 R_1 和 R_2 两者都可以为被取代的烷基，或者 R_1 可以为氢而 R_2 可以为被取代的烷基等。

除非另有说明，被命名的“R”、“R'”、“X”、“Y”、“Y'”、“A”、“A'”、“B”、“L”或“Z”基通常具有本领域公认的对应于所述命名的结构。为便于说明，上面所列的某些代表性的“R”、“X”、“Y”以及“A”基在下文加以详细说明。这些定义是对本领域技术人员在通读本说明书之后显然可知的定义的补充和举例说明，而不是排除。

II. 新化合物

A. 通式 I 的化合物

在一些具体实施方案中，本发明主题提供通式 I 的化合物：



其中：

X 和 Y 各自独立地选自以下组中： CH 、 CH_2 、N、 $\text{C}=\text{O}$ 、O、S 和 NR_3 ，

其中 R_3 选自以下组中：H、烷基、芳基、烷氧基、和芳氧基，
且

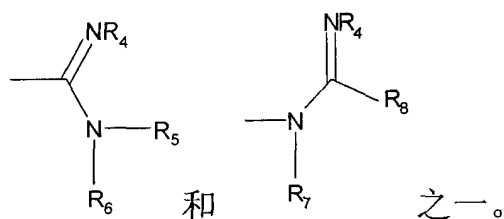
Y 可以存在或不存在；

R_1 和 R_2 各自独立地选自以下组中：H、烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基以及芳烷氧基；

m 和 n 为 0-3 的整数，条件是当 m 为零时， R_1 是指氢，而当 n 为零时， R_2 是指氢；

p 和 q 为 0-1 的整数；

A 和 A' 各自独立地选自

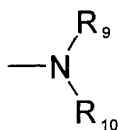


其中：

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；或

R_5 和 R_6 一起代表 C_2 至 C_{10} 的烷基、羟基烷基、或亚烷基；或

R_8 为



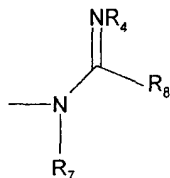
其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

在通式I的化合物的一些具体实施方案中，X为CH₂且Y不存在。在这些具体实施方案中，稠环结构包括9H-茚。在一些具体实施方案中，A和A'各自独立地为

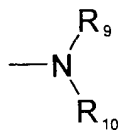


其中:

p 和 q 各自为 1;

R₄ 和 R₇ 各自独立地选自以下组中: H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基; 且

R₈ 选自芳基和



其中:

R₉ 和 R₁₀ 各自独立地选自以下组中: H、烷基、芳基以及 -OR₁₁;

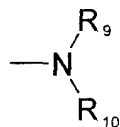
其中:

R₁₁ 选自以下组中: H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中，A和A'是在9H-茚环的2-位和7-位。

在一些具体实施方案中，m和n两者都为零且R₇为H。在一些具体实施方案中，R₄为H且R₈为苯基。在一些具体实施方案中，R₄为H且R₈为2-吡啶基。

在一些具体实施方案中，R₈为



其中：

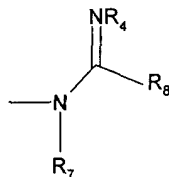
R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-\text{OR}_{11}$ ；且

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中， R_4 和 R_9 各自为 H。在一些具体实施方案中， R_4 为乙氧基羰基且 R_9 为 H。在一些具体实施方案中， R_{10} 为 H。在一些具体实施方案中， R_{10} 为甲基。在一些具体实施方案中， R_{10} 为异丙基。在一些具体实施方案中， R_{10} 为甲氧基。在一些具体实施方案中， R_{10} 为异丁氧基。

在通式I的化合物的一些具体实施方案中，X为C=O且Y不存在。在这些具体实施方案中，稠环结构包括9H-芴-9-酮。在一些具体实施方案中，A和A'各自独立地为

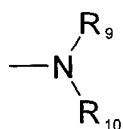


其中：

p 和 q 各自为 1；

R_4 和 R_7 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；且

R_8 选自芳基和



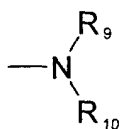
其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-\text{OR}_{11}$ ；且

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中，A和A'是在9H-茛-9-酮环的2-位和7-位。在一些具体实施方案中，m和n两者都为零且 R_7 为H。在一些具体实施方案中， R_8 为



其中：

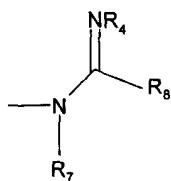
R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-\text{OR}_{11}$ ；且

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中， R_9 和 R_{10} 两者都为 H。在一些具体实施方案中， R_4 为 H。在一些具体实施方案中， R_4 为乙氧基羰基。

在通式I的化合物的一些具体实施方案中，X和Y两者都为C=O。在这些具体实施方案中，稠环结构包括9,10-蒽醌。在一些具体实施方案中，A和 A'各自独立地为

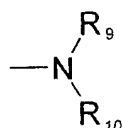


其中：

p 和 q 各自为 1;

R_4 和 R_7 各自独立地选自以下组中: H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基; 且

R_8 选自芳基和



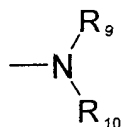
其中:

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中: H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$;

其中:

R_{11} 选自以下组中: H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中, m和n两者都为零且 R_7 为H。在一些具体实施方案中, R_8 为



其中:

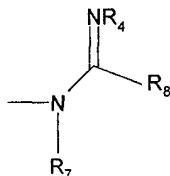
R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中: H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$;

其中:

R_{11} 选自以下组中: H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中, R_9 和 R_{10} 两者都为 H。在一些具体实施方案中, R_4 为 H。

在通式I的化合物的一些具体实施方案中，X为N且Y为CH。在这些具体实施方案中，该稠环结构包括吡啶。在一些具体实施方案中，A和A'各自独立地为

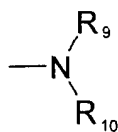


其中：

p 和 q 各自为 1；

R₄ 和 R₇ 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；且

R₈ 选自芳基和



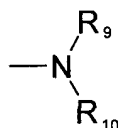
其中：

R₉ 和 R₁₀ 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 -OR₁₁；且

其中：

R₁₁ 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中，A和 A'是在吡啶环的3-位和6-位。在一些具体实施方案中，m和n两者都为零且R₇为H。在一些具体实施方案中，R₈ 为



其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；且

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中， R_9 和 R_{10} 两者都为 H。在一些具体实施方案中， R_4 为 H。

在通式I的化合物的一些具体实施方案中，该化合物选自以下组中：

2,7-二-胍基-9H-芴；

2,7-二-胍基芴-9-酮；

2,7-二-胍基蒽醌；

3,6-二-胍基吡啶；

2,7-二-(N'' -乙氧基羰基)胍基-9H-芴；

2,7-二-(N'' -乙氧基羰基)胍基芴-9-酮；

2,7-二-(N'' -乙氧基羰基- N' -甲基)胍基-9H-芴；

2,7-二-(N'' -乙氧基羰基- N' -异丙基)胍基-9H-芴；

2,7-二-(N'' -乙氧基羰基- N' -甲氧基)胍基-9H-芴；

2,7-二-(N'' -乙氧基羰基- N' -异丁氧基)胍基-9H-芴；

2,7-二-(N' -甲基)胍基-9H-芴；

2,7-二-(N' -异丙基)胍基-9H-芴；

2,7-二-(N' -甲氧基)胍基-9H-芴；

2,7-二-(N' -异丁氧基)胍基-9H-芴；

2,7-二[(苯基亚氨基)氨基]-9H-芴；以及

2,7-二[(2-吡啶基亚氨基)氨基]-9H-芴。

在一些具体实施方案中，通式 I 的化合物包括药物学可接受的盐。

在一些具体实施方案中，该盐为盐酸盐。

B. 前药

在代表性的具体实施方案中，此处公开的化合物为前药。前药是指在向接受者给药时能够（直接或间接）提供本发明主题化合物或其抑制活性的代谢物或残留物的化合物。例如，当将前药向个体给药时，这些化合物能够（例如通过使经口服给药的化合物更易吸收入血）提高本发明主题化合物的生物利用度，或者相对于代谢物种而言可以改善母体化合物向生物隔室中的传递。实施例 2 中讨论的许多化合物（如，化合物 **7a**、**7b**、**7c**、**7d**、**8c** 和 **10**）为前药。

C. 药物学可接受的盐

此外，本发明主题的活性化合物可作为药物学可接受的盐来给药。这种盐包括葡萄糖酸盐、乳酸盐、醋酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐、硼酸盐、硝酸盐、硫酸盐、以及盐酸盐。通常，此处所述的化合物的盐可以通过将两当量的碱性化合物与所需的酸在溶液中反应制备。当反应完成之后，可以通过加入适量的该盐不能溶于其中的溶剂而使所述盐自溶液中结晶。在一些具体实施方案中，该药物学可接受的盐为盐酸盐。

III. 药物组合物

通式 I 的化合物、其药物学可接受的盐、通式 I 的化合物的相应的前药及其药物学可接受的盐在此处都称之为“活性化合物”。此处还提供了包含上述活性化合物的药物组合物。这些药物组合物包含在药物学可接受的载体中的此处所述的活性化合物。药物组合物可以根据以下更为详尽的描述来制备以用于口服、静脉内或气雾剂给药。同样，本发明主题提供了一种能够复溶形成药物学可接受的用于如通过静脉内或肌肉注射给药的制剂的经冻干的活性化合物。

任何具体的活性化合物的治疗有效剂量的应用在此处所述具体实施方案的范围内，该治疗有效剂量在化合物与化合物之间、患者与患者之间将稍有不同，并将取决于患者的状态以及给药途径。一般说来，包括使用盐的情况，约 0.1 mg/kg 至约 50 mg/kg 的剂量将具有治疗作用，所有重量基于活性化合物的重量计算。包括使用盐的情况，在高剂量水平涉及的毒性可以限制静脉内剂量至低水平，如最高为约 10 mg/kg，所有重量基于活性碱的重量计算。口服给药可以使用约 10 mg/kg 至约 50 mg/kg 的剂量。代表性地，肌肉内注射可以使用约 0.5 mg/kg 至 5 mg/kg 的剂量。在一些具体实施方案中，静脉内或口服给药的剂量范围为 1 $\mu\text{mol/kg}$ 至 50 $\mu\text{mol/kg}$ 的化合物。在一些具体实施方案中，静脉内或口服给药的剂量范围为 22 $\mu\text{mol/kg}$ 至 33 $\mu\text{mol/kg}$ 的化合物。治疗的持续时间代表性地为在二至三周内或者直至症状基本控制之前每天一次。可预防性地应用以低频率给药的低剂量以预防或减少感染复发的发病率。

根据本发明方法，此处所述的药物活性化合物可以作为固体或液体通过口服给药，或者作为溶液、混悬剂或乳剂通过肌肉内或静脉内给药。或者，该化合物或盐可以作为脂质体混悬液通过吸入、静脉内、或肌肉内给药。当通过吸入给药时，该活性化合物或盐应该采用多固体颗粒（plurality of solid particles）或多液滴（plurality of droplets）的形式，在一些具体实施方案中，所述颗粒或液滴的粒径约为 0.5 微米至约 5 微米，在一些具体实施方案中，所述颗粒或液滴的粒径约为 1 微米至约 2 微米。

适于静脉内或肌肉内注射的药物组合物是此处提供的进一步的具体实施方案。该药物组合物包含在任意药物学可接受的载体中的此处所述的通式 I 的化合物、此处所述的前药或它们的药物学可接受的盐。如果需要溶液，水对于水溶性化合物或盐优先选择的载体。对于水溶性化合物或盐，有机载体如甘油、丙二醇、聚乙二醇或它们的混合物可以是适宜的。在后一种情况下，所述有机载体可含有大量的（substantial）水。在任一情况下的溶液均可随后以本领域技术人员所知的适当方法、通常

通过 0.22 微米的过滤器过滤进行灭菌。经灭菌之后，将该溶液分装（dispensed）于适当的容器中，例如除去热原的玻璃小瓶。当然，分装优选为通过无菌的方法进行。然后将已灭菌的封闭物置于小瓶上，并且如果需要可将小瓶内容物进行冻干。

除了通式 I 的化合物或它们的盐或前药之外，所述药物组合物可含有其它添加剂，例如 pH 调节剂。具体而言，可用的 pH 调节剂包括酸如盐酸、碱或缓冲剂如乳酸钠、醋酸钠、磷酸钠、柠檬酸钠、硼酸钠、或葡萄糖酸钠。此外，该药物组合物可含有抗微生物防腐剂。可用的抗微生物防腐剂包括对苯甲酸甲酯、对苯甲酸丙酯和苄醇。当该制剂置于设计为多剂量使用的小瓶中时通常使用抗微生物防腐剂。此处所述的药物组合物可以使用本领域熟知的技术进行冻干。

在此处所述的主体的一些具体实施方案中，提供了一种含有通式 I 的化合物或它们的盐的为密封容器中的单位剂量形式的可注射的、稳定的、灭菌制剂。所述化合物或盐是以冻干物形式提供，它可以利用适当的药理学可接受的载体复溶以生成适于将它们向个体注射的液体制剂。所述单位剂量形式通常包含约 10 mg 至约 10 克的所述化合物盐。当该化合物或盐基本上不溶于水时，可以使用足以将所述化合物在含水载体中乳化的量的生理学可接受的足量的乳化剂。一种这样的可用的乳化剂为磷脂酰胆碱。

其它药物组合物，如水基乳剂（aqueous base emulsions），可以由此处所述的水不溶性化合物或它们的盐制备。在这种情况下，该制剂包含足够量的药理学可接受的乳化剂以乳化所需量的化合物或它们的盐。特别适用的乳化剂包括磷脂酰胆碱和卵磷脂。

此处提供的附加的具体实施方案包括此处所述的活性化合物的脂质体制剂。制备脂质体混悬液的技术为本领域所知。当该化合物为水溶性的盐时，使用常规的脂质体技术，可将其包入脂质囊（lipid vesicle）中。在这种情况下，由于活性化合物的水溶性，该活性化合物将基本被夹带

(entrained) 于脂质体的亲水性中心或核心中。所采用的脂质层可为任意常规的组成并且可以含有胆固醇或可不含胆固醇。当所关注的活性化合物为水不溶性时，再次使用常规的脂质体制剂技术可将该盐基本夹带于形成脂质体结构的疏水性脂双层中。在任一种情况下，例如通过使用标准的超声及匀化技术可以减小生成的脂质体的尺寸。

此处公开的含活性化合物的脂质体制剂可被冻干以制备冻干制剂，该冻干制剂可以使用药物学可接受的载体如水复溶以重新形成脂质体混悬液。

本发明还提供了适于作为气雾剂通过吸入给药的药物组合物。这些制剂含有此处所述的所需化合物或其盐的溶液或混悬液或该化合物或盐的多固体颗粒。所需制剂可以置于小腔中并经雾化。雾化可以通过压缩空气或通过超声能来完成以形成含有该化合物或盐的多液滴或多固体微粒。在一些具体实施方案中，该液滴或固体颗粒具有范围从约 0.5 微米至约 10 微米的粒径。在一些具体实施方案中，该液滴或固体颗粒具有范围从约 0.5 微米至约 5 微米的粒径。该固体颗粒可以通过以本领域熟知的适当的方式如微粉化来处理固体化合物或它们的盐而得到。在一些具体实施方案中，该固体颗粒或液滴的粒径从约 1 微米至约 2 微米。从这方面来说，市售的喷雾器可以用于该目的。该化合物可以采用美国专利 No. 5,628,984 中所述的方式通过可吸入颗粒的气溶胶混悬剂 (aerosol suspension) 给药，其公开内容全文并入此处作为参考。

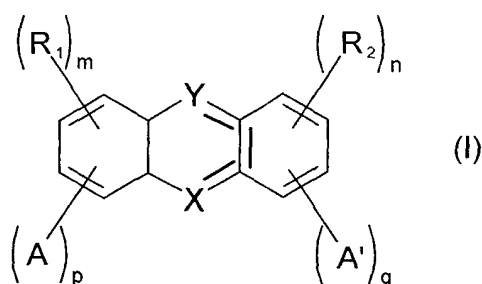
当所述药物组合物适于作为液体形式的气雾剂给药时，该制剂将在含有于包括水的载体中的水溶性化合物。可以存在可充分降低制剂表面张力的表面活性剂以在进行雾化时形成所需粒径范围内的液滴。

正如所指出的，本发明主题提供了水溶性和水不溶性活性化合物。在本发明主题中所使用的术语“水溶性的”是用于定义可以约 50 mg/mL 或更多的量溶于水中的任何组合物。同样，在本发明主题中所使用的术语“水不溶性”是用于定义在水中具有小于 20 mg/mL 溶解度的任何组合

物。某些应用可能需要水溶性化合物或盐，而其它应用则可能同样需要水不溶性化合物或盐。

因此，在某些具体实施方案中，本发明主题提供了一种药物组合物，其包括：

- (a) 药理学可接受的载体；以及
- (b) 通式 I 的化合物或其药理学可接受的盐：



其中：

X 和 Y 各自独立地选自以下组中：CH、CH₂、N、C=O、O、S 和 NR₃，

其中 R₃ 选自以下组中：H、烷基、芳基、烷氧基以及芳氧基，
且

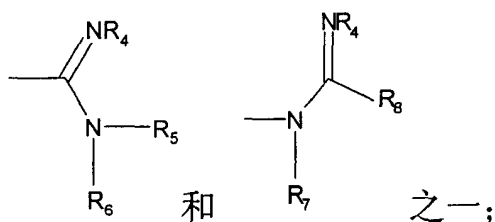
Y 可以存在或不存在；

R₁ 和 R₂ 各自独立地选自以下组中：H、烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、以及芳烷氧基；

m 和 n 为 0-3 的整数，条件是当 m 为零时，R₁ 是指氢，而当 n 为零时，R₂ 是指氢；

p 和 q 为 0 至 1 的整数；

A 和 A' 各自独立地选自

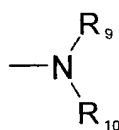


其中：

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；或

R_5 和 R_6 一起代表 C_2 至 C_{10} 的烷基、羟基烷基、或亚烷基；
或

R_8 为



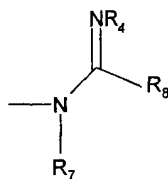
其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；且

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

在通式I的化合物的药物组合物的一些具体实施方案中，X为 CH_2 且Y不存在。在该具体实施方案中，该稠环结构包括9H-茚。在一些具体实施方案中，A和 A'各自独立地为

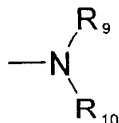


其中：

p 和 q 各自为 1；

R_4 和 R_7 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；且

R_8 选自芳基和



其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；

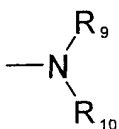
其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中，A和A'是在9H-茛环的2-位和7-位。

在一些具体实施方案中，m和n两者都为零且 R_7 为H。在一些具体实施方案中， R_4 为H且 R_8 为苯基。在一些具体实施方案中， R_4 为H且 R_8 为2-吡啶基。

在一些具体实施方案中， R_8 为



其中：

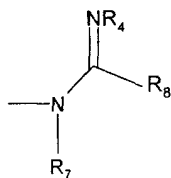
R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ； 且

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中， R_4 和 R_9 各自为 H。在一些具体实施方案中， R_4 为乙氧基羰基且 R_9 为 H。在一些具体实施方案中， R_{10} 为 H。在一些具体实施方案中， R_{10} 为甲基。在一些具体实施方案中， R_{10} 为异丙基。在一些具体实施方案中， R_{10} 为甲氧基。在一些具体实施方案中， R_{10} 为异丁氧基。

在通式I的化合物的药物组合物的一些具体实施方案中，X为C=O且Y不存在。在该具体实施方案中，该稠环结构包括9H-芴-9-酮。在一些具体实施方案中，A和A'各自独立地为

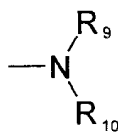


其中：

p 和 q 各自为 1；

R₄ 和 R₇ 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；且

R₈ 选自芳基和



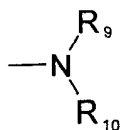
其中：

R₉ 和 R₁₀ 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 -OR₁₁；且

其中：

R₁₁ 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中，A和A'是在9H-芴-9-酮环的2-位和7-位。在一些具体实施方案中，m和n两者都为零且R₇为H。在一些具体实施方案中，R₈ 为



其中:

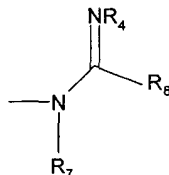
R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中: H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$; 且

其中:

R_{11} 选自以下组中: H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中, R_9 和 R_{10} 两者都为 H。在一些具体实施方案中, R_4 为 H。在一些具体实施方案中, R_4 为乙氧基羰基。

在通式I的化合物的药物组合物的一些具体实施方案中, X和Y两者都为C=O。在该具体实施方案中, 该稠环结构包括9,10-蒽醌。在一些具体实施方案中, A和A'各自独立地为

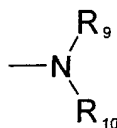


其中:

p 和 q 各自为 1;

R_4 和 R_7 各自独立地选自以下组中: H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基; 且

R_8 选自芳基和



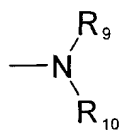
其中:

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中: H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$;

其中:

R_{11} 选自以下组中: H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中，m和n两者都为零且R₇为H。在一些具体实施方案中，R₈ 为



其中：

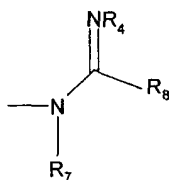
R₉ 和 R₁₀ 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 -OR₁₁；

其中：

R₁₁ 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中，R₉ 和 R₁₀ 两者都为 H。在一些具体实施方案中，R₄ 为 H。

在通式I的化合物的药物组合物的一些具体实施方案中，X为N且Y为CH。在该具体实施方案中，该稠环结构包括吡啶。在一些具体实施方案中，A和A'各自独立地为

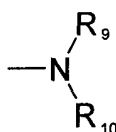


其中：

p 和 q 各自为 1；

R₄ 和 R₇ 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；且

R₈ 选自芳基和



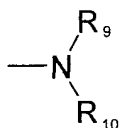
其中:

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中: H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$;

其中:

R_{11} 选自以下组中: H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中, A和 A'是在吡啶环的3-位和6-位。在一些具体实施方案中, m和n两者都为零且 R_7 为H。在一些具体实施方案中, R_8 为



其中:

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中: H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$; 且

其中:

R_{11} 选自以下组中: H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中, R_9 和 R_{10} 两者都为 H。在一些具体实施方案中, R_4 为 H。

在通式I的化合物的一些具体实施方案中, 该化合物选自:

2,7-二-胍基-9H-苻、

2,7-二-胍基苻-9-酮、

2,7-二-胍基蒽醌、

3,6-二-胍基吡啶、

2,7-二-(N'' -乙氧基羰基)胍基-9H-苻、

2,7-二(N'' -乙氧基羰基)胍基苻-9-酮、

2,7-二(N'' -乙氧基羰基- N' -甲基)胍基-9H-苻、

2,7-二(N'' -乙氧基羰基- N' -异丙基)胍基-9H-苻、

2,7-二(N'' -乙氧基羰基- N' -甲氧基)胍基-9H-苻、

2,7-二(N'' -乙氧基羰基- N' -异丁氧基)胍基-9H-苻、

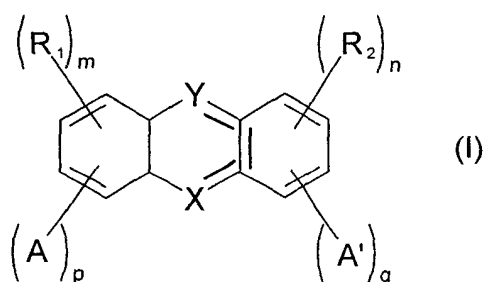
2,7-二(*N'*-甲基)胍基-9*H*-苄、
2,7-二(*N'*-异丙基)胍基-9*H*-苄、
2,7-二(*N'*-甲氧基)胍基-9*H*-苄、
2,7-二(*N'*-异丁氧基)胍基-9*H*-苄、
2,7-二[(苯基亚氨基)氨基]-9*H*-苄、以及
2,7-二[(2-吡啶基亚氨基)氨基]-9*H*-苄。

IV. 治疗微生物感染的方法

患有微生物感染的个体可以通过此处所述的方法治疗。这些感染可以由各种微生物，包括真菌、藻类、原生动物、细菌、以及病毒所引起。通过本发明主题的方法可以治疗的示例性的微生物感染包括但不限于锥虫属（如，布氏罗得西亚锥虫）、卡氏肺孢子虫、蓝氏贾地鞭毛虫、隐孢子虫、新型隐球菌、白色念珠菌、热带假丝酵母（*Candida tropicalis*）、鼠伤寒沙门氏菌（*Salmonella typhimurium*）、镰状疟原虫、杜氏利什曼原虫、以及墨西哥利什曼原虫亚马逊亚种（*Leishmania mexicana amazonensis*）所引起。本发明主题的方法可抑制这些病症的发作、发展或传播、导致病症消退、治愈病症、或者提高患有该病症或具有感染该病症危险的个体的全面健康状况，因此它们可用于治疗所述病症。

治疗微生物感染的方法包括向需要治疗的个体给药此处所述的活性化合物。正如上述所述，这些活性化合物包括通式I的化合物、其相应的前药、以及该化合物和前药的药理学可接受的盐。

就本发明所述方法具体实施方案而言，通式 I 的化合物定义为具有以下结构或其药理学可接受的盐：



其中：

X 和 Y 各自独立地选自 CH 、 CH_2 、 N 、 $C=O$ 、 O 、 S 和 NR_3 ，

其中 R_3 选自以下组中： H 、烷基、芳基、烷氧基、和芳氧基，
且

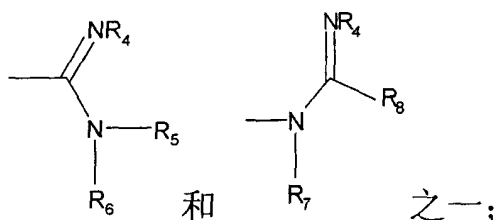
Y 可以存在或不存在；

R_1 和 R_2 各自独立地选自以下组中： H 、烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、以及芳烷氧基；

m 和 n 为 0-3 的整数，条件是当 m 为零时， R_1 是指氢，而当 n 为零时， R_2 是指氢；

p 和 q 为 0 至 1 的整数；

A 和 A' 各自独立地选自：

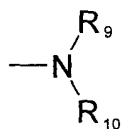


其中：

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 各自独立地选自以下组中： H 、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；或

R_5 和 R_6 一起代表 C_2 至 C_{10} 的烷基、羟基烷基、或亚烷基；
或

R_8 为



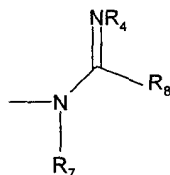
其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-\text{OR}_{11}$ ；且

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

在通过向需要治疗的个体给药通式I的化合物以治疗微生物感染的方法的某些具体实施方案中，X为 CH_2 且Y不存在。在该具体实施方案中，该稠环结构包括9H-茚。在某些具体实施方案中，A和A'各自独立地为

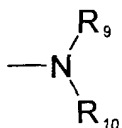


其中：

p 和 q 各自为 1；

R_4 和 R_7 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；且

R_8 选自芳基和



其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-\text{OR}_{11}$ ；

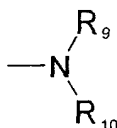
其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中，A和A'是在9H-茚环的2-位和7-位。

在一些具体实施方案中，m和n两者都为零且 R_7 为H。在一些具体实施方案中， R_4 为H且 R_8 为苯基。在一些具体实施方案中， R_4 为H且 R_8 为2-吡啶基。

在一些具体实施方案中， R_8 是



其中：

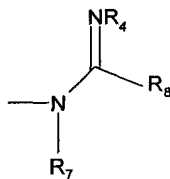
R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；且

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中， R_4 和 R_9 各自为 H。在一些具体实施方案中， R_4 为乙氧基羰基且 R_9 为 H。在一些具体实施方案中， R_{10} 为 H。在一些具体实施方案中， R_{10} 为甲基。在一些具体实施方案中， R_{10} 为异丙基。在一些具体实施方案中， R_{10} 为甲氧基。在一些具体实施方案中， R_{10} 为异丁氧基。

在通过向需要治疗的个体给药通式I的化合物以治疗微生物感染的方法的某些具体实施方案中，X为C=O且Y不存在。在该具体实施方案中，该稠环结构包括9H-茚-9-酮。在一些具体实施方案中，A和A'各自独立地为

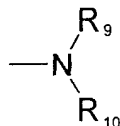


其中：

p 和 q 各自为 1；

R_4 和 R_7 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；且

R_8 选自芳基和



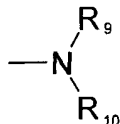
其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；且

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中，A和 A'是在9H-芴-9-酮环的2-位和7-位。在一些具体实施方案中，m和n两者都为零且 R_7 为H。在一些具体实施方案中， R_8 为



其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；且

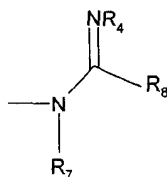
其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中， R_9 和 R_{10} 两者都为 H。在一些具体实施方案中， R_4 为 H。在一些具体实施方案中， R_4 为乙氧基羰基。

在通过向需要治疗的个体给药通式I的化合物以治疗微生物感染的方法的某些具体实施方案中，X和Y两者都为C=O。在该具体实施方案中，

该稠环结构包括9,10-蒽醌。在一些具体实施方案中，A和A'各自独立地为

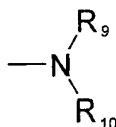


其中：

p 和 q 各自为 1；

R₄ 和 R₇ 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基、以及烷氧基羰基；且

R₈ 选自芳基和



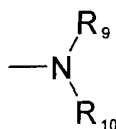
其中：

R₉ 和 R₁₀ 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 -OR₁₁；

其中：

R₁₁ 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中，m和n两者都为零且R₇为H。在一些具体实施方案中，R₈是



其中：

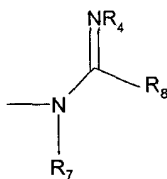
R₉ 和 R₁₀ 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 -OR₁₁；

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中， R_9 和 R_{10} 两者都为 H。在一些具体实施方案中， R_4 为 H。

在通过向需要治疗的个体给药通式I的化合物以治疗微生物感染的方法的一些具体实施方案中，X为N且Y为CH。在该具体实施方案中，该稠环结构包括吡啶。在一些具体实施方案中，A和A'各自独立地为

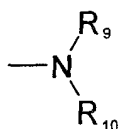


其中：

p 和 q 各自为 1；

R_4 和 R_7 各自独立地选自以下组中：H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、羟基、烷氧基、羟基烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、氨基烷基、酰氧基、烷基氨基烷基以及烷氧基羰基；且

R_8 选自芳基和



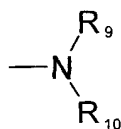
其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-OR_{11}$ ；

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中，A和A'是在吡啶环的3-位和6-位。在一些具体实施方案中，m和n两者都为零且 R_7 为H。在一些具体实施方案中， R_8 为



其中：

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自以下组中：H、烷基、芳基以及 $-\text{OR}_{11}$ ；且

其中：

R_{11} 选自以下组中：H、烷基以及芳基。

在一些具体实施方案中， R_9 和 R_{10} 两者都为 H。在一些具体实施方案中， R_4 为 H。

在通过向需要治疗的个体给药通式I的化合物以治疗微生物感染的方法的一些具体实施方案中，该方法包括选自以下组中的化合物：

2,7-二-胍基-9H-苄、
 2,7-二-胍基苄-9-酮、
 2,7-二-胍基蒽醌、
 3,6-二-胍基吡啶、
 2,7-二-(N'' -乙氧基羰基)胍基-9H-苄、
 2,7-二(N'' -乙氧基羰基)胍基苄-9-酮、
 2,7-二(N'' -乙氧基羰基- N' -甲基)胍基-9H-苄、
 2,7-二(N'' -乙氧基羰基- N' -异丙基)胍基-9H-苄、
 2,7-二(N'' -乙氧基羰基- N' -甲氧基)胍基-9H-苄、
 2,7-二(N'' -乙氧基羰基- N' -异丁氧基)胍基-9H-苄、
 2,7-二(N' -甲基)胍基-9H-苄、
 2,7-二(N' -异丙基)胍基-9H-苄、
 2,7-二(N' -甲氧基)胍基-9H-苄、
 2,7-二(N' -异丁氧基)胍基-9H-苄、
 2,7-二[(苯基亚氨基)氨基]-9H-苄、以及
 2,7-二[(2-吡啶基亚氨基)氨基]-9H-苄。

在一些具体实施方案中，通式 I 的化合物是以药理学可接受的盐的形式给药。在一些具体实施方案中，该药理学可接受的盐为盐酸盐。

在一些具体实施方案中，该微生物感染选自布氏罗得西亚锥虫感染和镰状疟原虫感染之一。

尽管本发明主题中所治疗的个体在许多具体实施方案中更适合为人类个体，但应理解此处所述的方法可用于脊椎动物，因此脊椎动物也包含在术语“个体”中。此处所述的方法尤其适用于治疗和 / 或预防恒温脊椎动物的传染性疾病。因此，该方法可用于治疗哺乳动物和鸟类。

更具体而言，本发明提供治疗哺乳动物的方法，如人类以及那些由于濒危而对人类具有重要意义哺乳动物（如西伯利亚虎）、对人类具有经济价值的哺乳动物（农场饲养的用于人类消费的动物）和 / 或对人类具有社会价值的哺乳动物（宠物或动物园中的动物），例如，除人类以外的食肉动物（如猫和狗）、猪（家猪、肉猪、以及野猪）、反刍动物（如牛（cattle）、公牛（ox）、绵羊、长颈鹿、鹿、山羊、美洲野牛或欧洲野牛（bison）以及骆驼）和马。本发明还提供治疗鸟类的方法，包括那些濒危鸟类、动物园内的鸟类、以及禽类，更具体而言为驯养的禽类即家禽，如火鸡、小鸡、鸭子、鹅、珠鸡等，因为它们对人类也有经济价值。因此，此处所述方法的具体实施方案包括对家畜的治疗，其中包括但不限于局限于驯养的猪（家猪和肉猪）、反刍动物、马、家禽等。

实施例

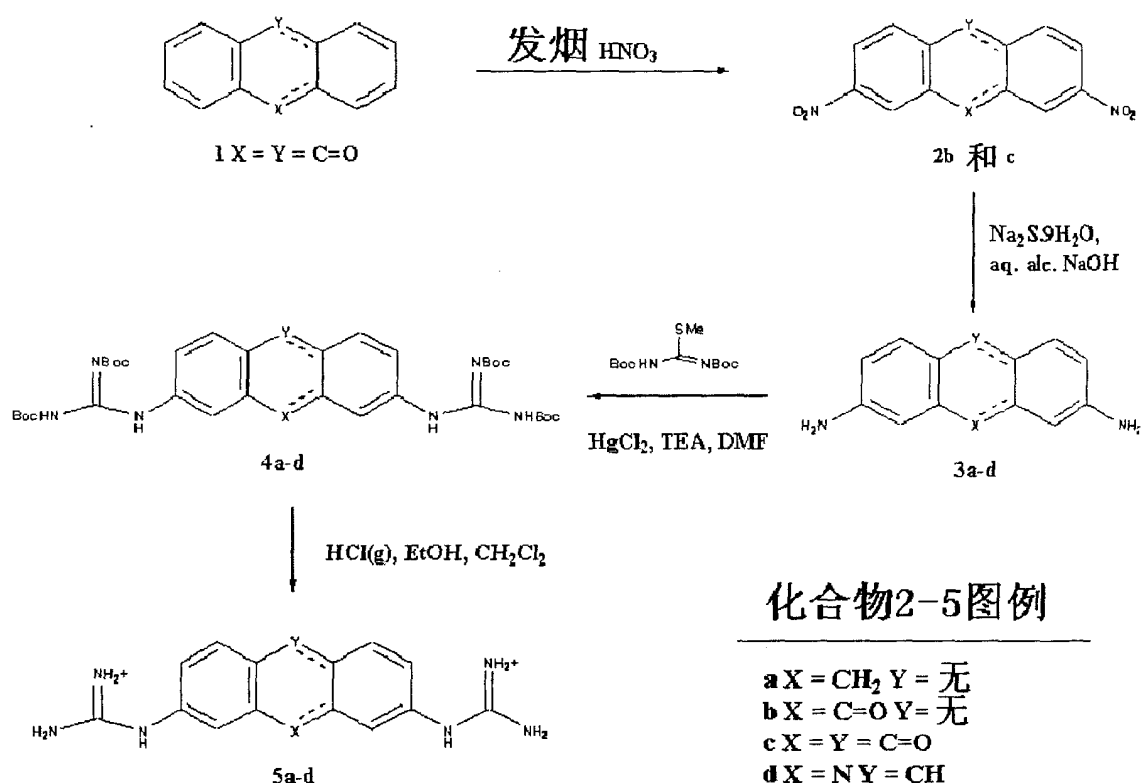
提供下列实施例用以阐明本发明主题的实施方式。下列实施例的某些方面是根据已发现或预期在本发明主题的实施中起良好作用的技术和方法来描述。考虑到本发明的公开内容以及本领域的总体技术水平，本领域技术人员可以理解，下列实施例目的仅仅是示例性的并且可以进行许多改变、改良及变化而不偏离本发明主题的范围。

实施例 1-4 的方法和材料

熔点使用 Thomas-Hoover(Uni-Melt®(Thomas Scientific, Swedesboro, New Jersey, United States of America))毛细管熔点测定仪进行测定并未经校正。TLC 分析采用硅胶 60 F₂₅₄ 预涂铝板并在 UV 光下检测。¹H 及 ¹³C-NMR 光谱使用 Varian GX400 或 Varian Unity Plus 300 光谱仪 (Varian, Inc., Palo Alto, California, United States of America) 进行测定并且化学位移 (δ) 是相对于以 TMS 作内标的 ppm。质谱使用 VG Analytical 70-SE 光谱仪 (VG Analytical, Ltd., Manchester, United Kingdom) 进行测定。元素分析从 Atlantic Microlab Inc. (Norcross, Georgia, United States of America) 获得并在理论值的±0.4 之内。以盐的形式报导的化合物通常通过溶剂化作用的水和 / 或乙醇的摩尔分量 (fractional moles) 加以校正而进行分析。在每种情况下 ¹H-NMR 显示指示溶剂的存在。所有的化学药品及溶剂(包括无水溶剂)从 Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, Wisconsin, United States of America)、Fisher Scientific (Fairlawn, New Jersey, United States of America) 或 Frontier Scientific (Logan, Utah, United States of America) 购买并且未进行任何处理即加以应用。乙腈 (CH₃CN) 及三乙胺 (CH₃)₃N 从指定的干燥剂蒸馏得到。二-氨基苄酮 (**3b**) 及二-氨基蒽醌 (**3c**) 的合成按照文献如路线 1 所述完成。S-(2-萘基甲基)硫代亚氨逐乙酸酯 (thioacetimidate) 采用报导的方法制备。

实施例 1

路线 1



二 (N',N'' -二-BOC 胍基) 衍生物的制备 (通法) (路线 I)

2,7-二 (N',N'' -二-BOC 胍基) -9H-苝 (4a)

向 2,7-二氨基苝 (3a) (0.49 g, 2.5 mmol) 的无水 DMF (15 mL) 溶液中加入 1,3-二 (叔丁氧羰基)-2-甲基异硫脲 (2-methylthiopseudourea) (1.56 g, 5.3 mmol)、三乙胺 (3.23 g, 32 mmol) 并最终加入氯化汞(II) (1.57 g, 5.7 mmol)。将该混悬液于室温下保持搅拌 24h。反应液用 CH_2Cl_2 及 Na_2CO_3 溶液稀释并通过硅藻土滤片过滤。有机层用水 (3×) 接着用盐水进行洗涤, 然后用无水 Na_2SO_4 干燥。蒸除溶剂至干燥后将得到的残余物从 $CH_2Cl_2/MeOH$ 中重结晶得到浅黄色固体 (1.15 g, 68%), mp >340°C。
 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.52, 1.54 (2s, 36H), 3.91 (s, 2H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (s, 2H), 10.43 (s, 2H), 11.68 (s, 2H)。
 ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 163.6, 153.5, 153.3, 144.2, 138.0, 135.2, 120.9, 119.7, 118.9, 83.6, 79.6, 37.2, 28.1, 28.1。分析计算为 $C_{35}H_{48}N_6O_8$ (680.79): C % 61.75, H % 7.11, N % 12.34。实测为: C % 61.50, H % 7.11, N % 12.36。

2,7-二(*N',N''*-二-BOC 胍基) 苄-9-酮 (4b) 橙色固体 (1.16 g, 65%), mp >340°C。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.51, 1.54 (2s, 36H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz), 7.77 (s, 2H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 10.46 (br s, 2H), 11.63 (br s, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 192.7, 163.3, 153.4, 153.2, 140.3, 137.4, 135.1, 128.0, 120.5, 118.5, 84.0, 79.9, 28.1, 28.0。分析计算为 $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_9 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (703.78): C % 59.73, H % 6.73, N % 11.94。实测为: C % 59.69, H % 6.76, N % 12.13。

2,7-二(*N',N''*-二-BOC 胍基) 蒽醌 (4c) 黄色固体 (1.24 g, 82%), mp > 340°C。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.56 (s, 36H), 8.24 (s, 2H), 8.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 10.82 (br s, 2H), 11.62 (br s, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 182.5, 181.2, 163.1, 153.2, 142.3, 134.4, 129.4, 128.9, 126.7, 119.0, 84.4, 80.3, 28.1, 28.0。分析计算为 $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_{10} \cdot 0.5\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (765.25): C % 57.28, H % 6.19。实测为: C % 57.30, H % 6.09。

3,6-二(*N',N''*-二-BOC 胍基) 吡啶 (4d) 淡黄色蓬松固体 (0.88 g, 73%), mp > 340°C。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.53, 1.55 (2s, 36H), 7.78 (dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.9 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.45 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 8.6 (s, 1H), 10.69 (s, 2H), 11.68 (s, 2H)。分析计算为 $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_7\text{O}_8 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (702.79): C % 59.81, H % 6.88, N % 13.95。实测为: C % 59.97, H % 6.88, N % 13.90。

N',N''-二-BOC 胍的去保护 (通法) (路线 1)

2,7-二-胍基-9*H*-苄二盐酸盐 (5a)

将 *N',N''*-二-BOC-胍 (4a) (0.25 g, 0.4 mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (10 mL), 并用无水 EtOH (15 mL) 稀释, 将冷溶液用无水 HCl (dry HCl) 进行饱和。然后将反应于室温下保持搅拌 3 天 (干燥的试管), 至此产物逐渐形成沉淀。蒸除溶剂至干燥, 残余物用乙醚洗涤数次并在真空下于 50-60°C 干燥过夜得到二盐酸双胍 (0.13 g, 定量) 的发白的黄色固体, mp > 340°C。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.95 (s, 2H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.45 (s, 2H),

7.58 (br s, 8H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 10.23 (br s, 2H)。 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ 156.1, 156.1, 144.5, 138.6, 133.8, 123.3, 121.4, 120.9, 36.8。MS (EI): m/z 277 ($\text{M}^+ + 1$) (14), 252 (100)。分析计算为 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_6\cdot 2\text{HCl}\cdot 0.25\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (364.76): C % 51.04, H % 5.39, N % 23.04, Cl % 19.44。实测为: C % 50.74, H % 5.26, N % 22.99, Cl % 19.87。

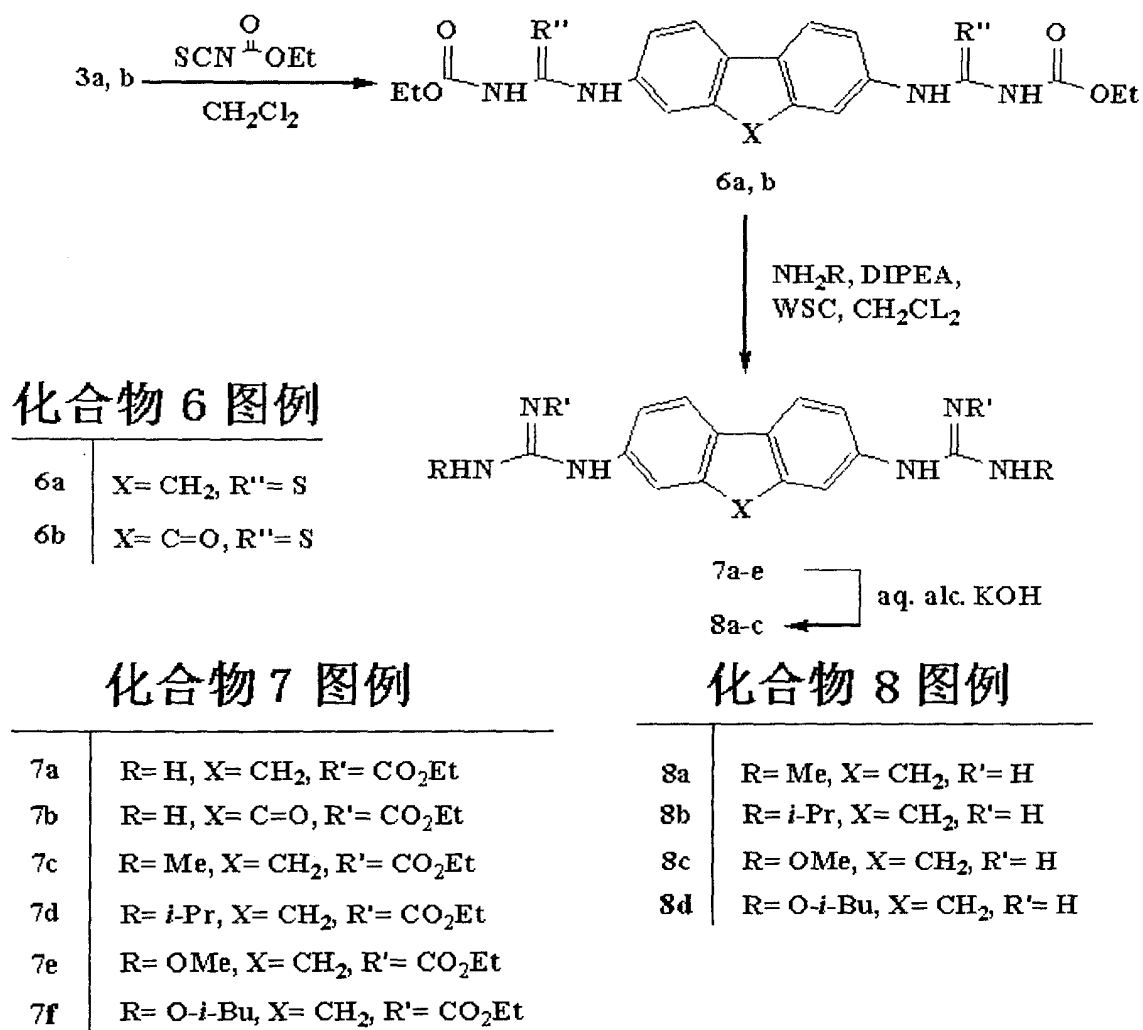
2,7-二-胍基苄-9-酮二盐酸盐 (5b) 绿色固体 (0.26 g, 89%), mp > 340°C。 ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 7.45 (m, 4H), 7.68 (br s, 8H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 10.25 (br s, 2H)。 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ 191.58, 159.03, 140.88, 136.54, 134.62, 130.77, 122.36, 119.86。MS (EI): m/z 295 ($\text{M}^+ + 1$) (23), 278 (100)。分析计算为 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}\cdot 2\text{HCl}\cdot 0.35\text{H}_2\text{O}$ (373.53): C % 48.23, H % 4.51, N % 22.49, Cl % 18.95。实测为: C % 48.51, H % 4.55, N % 22.13, Cl % 18.93。

2,7-二-胍基蒽醌二盐酸盐 (5c) 橙红色固体 (0.22 g, 91%), mp > 340°C dec。 ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.97 (s, 2H), 8.06 (br s, 8H), 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 10.87 (br s, 2H)。 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ 181.5, 180.4, 155.5, 142.0, 134.1, 129.2, 128.9, 127.6, 119.3。MS (EI): m/z 290 (M^+) (3)。分析计算为 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2\cdot 2\text{HCl}\cdot 1.66\text{H}_2\text{O}$ (425.15): C % 45.20, H % 4.58, N % 19.77。实测为: C % 45.24, H % 4.58, N % 19.47。

3,6-二-胍基吡啶三盐酸盐 (5d) 橙色固体 (0.33 g, 85%), mp > 340°C。 ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 7.75 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 8.06 (br s, 8H), 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 10.83 (br s, 2H)。 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ 181.5, 180.4, 155.5, 142.0, 134.1, 129.2, 128.9, 127.6, 119.3。分析计算为 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_7\cdot 3\text{HCl}\cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}\cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$ (454.72): C % 44.90, H % 4.46, N % 21.56。实测为: C % 45.08, H % 5.10, N % 21.48。

实施例 2

路线 2



氨甲酰基硫脲衍生物的制备（路线 2）。

2,7-二(*N*'-乙氧基羰基硫脲)-9*H*-茚（6a）

向 2,7-二氨基-9*H*-茚（3a）（1g, 5.1 mmol）的 CH₂Cl₂（10 mL）溶液中加入异硫氰甲酸乙酯（ethyl isothiocyanatoformate）（1.47 g, 11.2 mmol），并在室温下搅拌 24h。经过快速色谱后，反应液用己烷稀释并收集产生的沉淀，经干燥得到浅棕色固体状的二-氨甲酰基硫脲（2.32g, 定量），mp >340℃。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H), 3.95 (s, 2H), 4.23 (q, *J* = 6.9 Hz, 4H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (m, 4H), 11.28 (s, 2H), 11.64 (s, 2H)。¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ 163.2, 158.9, 143.6, 137.9,

135.8, 123.1, 121.1, 119.8, 59.5, 36.4, 28.0, 14.5。MS (EI): m/z 459 ($M^+ + 1$, 18), 374.1 (8), 328 (100), 319 (8), 151 (12)。

2,7-二(*N*''-乙氧基羰基硫脲) 苄-9-酮 (6b)

向 2,7-二氨基苄酮 (3b) (0.3g, 1.4 mmol) 的甲苯 (10 mL) 混悬液中加入 0.41 g (3.1 mmol) 异硫氰甲酸乙酯。将反应混合物回流 10h。冷却至室温后, 将反应混合物用己烷稀释。过滤得到的橙色沉淀, 用己烷洗涤并真空干燥 (0.66 g, 98 %), mp >340°C dec。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 7.69 (dd, J = 1.8, 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 11.39 (s, 2H), 11.60 (s, 2H)。

N-取代氨甲酰基胍的制备 (通法) (路线 2)

2,7-二(*N*''-乙氧基羰基) 胍基-9*H*-苄 (7a)

将搅拌的氨甲酰基硫脲 (6a) (0.58 g, 1.2mmol)、氨 (0.5M 的二氧六环溶液) (10 mL, 5.0 mmol) 及二异丙基乙基胺 (0.98 g, 7.5 mmol) 的无水 CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液冷却至 0°C。加入 EDCI (0.96 g, 5.0 mmol) 并将溶液于室温下搅拌过夜。将反应混合物用水 (3×), 接着用盐水洗涤并用无水 Na₂SO₄ 干燥。将除去溶剂后的残余物从 EtOH/水中结晶 (0.45 g, 84%), mp >340°C。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 3.87 (s, 2H), 3.98 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 9.31 (br s, 2H)。¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ 163.1, 159.0, 143.4, 136.8, 136.3, 120.4, 119.3, 118.3, 59.4, 36.4, 14.4。分析计算为 C₂₁H₂₄N₆O₄·0.5C₂H₅OH (447.48): C % 59.04, H % 6.08, N % 18.78。实测为: C % 58.96, H % 5.74, N % 18.88。

2,7-二(*N*''-乙氧基羰基) 胍基苄-9-酮 (7b) 砖红色固体 (0.35 g, 75%), mp >340°C。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 7.47 (dd, J = 1.8, 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 9.31 (br s, 2H)。¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ 192.9, 162.5,

158.6, 139.6, 138.3, 134.1, 126.4, 120.8, 116.6, 59.8, 14.5。分析计算为 $C_{21}H_{24}N_6O_5 \cdot 0.15CH_2Cl_2$ (451.17): C % 56.54, H % 5.08, N % 18.47。实测为: C % 56.30, H % 4.98, N % 18.62。

2,7-二(*N*''-乙氧基羰基-*N*'-甲基)胍基-9*H*-苕 (7c)

采用与制备 (7a) 相同的方法, 将甲胺 (2M 的 THF 溶液) 用于硫脲化合物向 *N*-取代的胍的转化。反应得到米白色固体 (0.53 g, 93%), mp 157-8°C。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 2.83 (s, 6H), 3.90 (s, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H)。¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ 161.9, 157.9, 143.7, 137.6, 135.9, 123.1, 121.0, 119.9, 59.9, 36.4, 28.3, 14.5。MS (FAB, 硫代甘油): *m/z* 453 (*M*⁺ + 1, 100), 407 (39), 323 (15)。分析计算为 $C_{23}H_{28}N_6O_4 \cdot H_2O$ (470.52): C % 58.71, H % 6.42, N % 17.86。实测为: C % 58.81, H % 6.39, N % 17.71。

2,7-二(*N*''-乙氧基羰基-*N*'-异丙基)胍基-9*H*-苕 (7d)

使用异丙胺及与 (7a) 相同的合成步骤, 得到米色固体 (0.39 g, 88%), mp 142-4°C。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.17 (m, 12H), 3.88 (s, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 4.11 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H)。¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ 163.4, 157.3, 143.5, 137.3, 136.2, 122.9, 120.9, 119.7, 59.6, 42.3, 36.4, 22.5, 14.5。MS (ES): *m/z* 509 (*M*⁺ + 1) (19), 255 (100)。分析计算为 $C_{27}H_{36}N_6O_4 \cdot 0.25 C_2H_5OH$ (520.13): C % 63.50, H % 7.26, N % 16.15。实测为: C % 63.20, H % 7.06, N % 16.35。

2,7-二(*N*''-乙氧基羰基-*N*'-甲氧基)胍基-9*H*-苕 (7e)

采用通法并使用甲基羟胺, 得到带棕褐色的白色 (tan white) 固体 (0.55 g, 87%), mp 180-2°C。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 3.68 (s, 6H), 3.76 (s, 2H), 4.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 6.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.35 (dd, *J* = 1.8, 8.1 Hz, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.70 (s, 2H)。

2,7-二 (*N'*-乙氧基羰基-*N'*-异丁氧基) 胍基-9*H*-苻 (7f)

按照通法, 使用 *O*-异丁基羟胺制备目标化合物, 得到乳白色结晶 (0.8 g, 93%), mp 122-5 °C。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.88-0.99 (m, 30H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.92-2.02 (m, 4H), 3.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 8H), 3.74-3.78 (m, 4H), 3.85 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.55-7.62 (m, 6H), 8.19 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 9.11 (br s, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ 154.0, 153.9, 153.3, 143.4, 143.3, 143.1, 142.9, 142.9, 142.3, 142.2, 138.8, 138.6, 137.9, 137.7, 135.8, 135.6, 134.4, 134.2, 119.7, 119.4, 199.1, 118.8, 117.7, 117.6, 116.6, 114.5, 79.5, 79.3, 61.1, 60.4, 36.6, 36.5, 36.3, 27.3, 27.3, 19.3, 14.4; MS (ESI) *m/z* (rel. int.) 569 (*M*⁺ + 1, 100)。分析计算为 C₂₉H₄₀N₆O₆ (568.66): C % 61.25, H % 7.08。实测为: C % 61.12, H % 7.29。

N*-取代的胍的制备 (通法) (路线 2)*2,7-二 (*N'*-甲基) 胍基-9*H*-苻 (8a)**

将取代的胍 (7c) (0.5 g, 1.1 mmol) 混悬于 EtOH (5 mL) 中。然后加入 1N KOH (11 mL, 11 mmol) 并将反应混合物于 55-60 °C 温度下搅拌过夜。蒸除溶剂至干燥, 将残余物用水洗涤数次并从 EtOH 水溶液重结晶得到浅橙色固体 (0.24 g, 70%), mp 240-2 °C。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 2.6 (s, 6H), 3.69 (s, 2H), 6.70 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 6.90 (s, 2H), 7.50 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H)。为制备盐酸盐, 将游离碱溶于无水 EtOH (20 mL) 中并将溶液在冰浴中冷却。通入 HCl 气体 10min 后, 将反应液进行减压浓缩然后用乙醚稀释。过滤收集生成的沉淀得到橙色固体 (0.16 g, 65%), mp 276-8 °C。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 2.84 (s, 6H), 3.96 (s, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.77 (br s, 2H), 7.89 (br s, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 10.01 (br s, 2H)。 ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ 155.6, 144.5, 138.5, 134.1, 123.5, 121.5, 120.9, 36.5, 28.3。MS (ES): *m/z* 309 (*M*⁺ + 1) (100), 155 (9)。

分析计算为 $C_{17}H_{20}N_6 \cdot 2HCl \cdot 0.25C_2H_5OH \cdot 0.75H_2O$ (406.33): C % 51.73, H % 6.20, N % 20.68。实测为: C % 51.77, H % 6.24, N % 20.48。

2,7-二(*N*-异丙基)胍基-9*H*-苄(8b)

游离碱: 以 7d 起始并按照通法, 得到橙色(salmon orange)固体(0.17 g, 79%), mp 247-9°C。 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.11 (d, $J = 5.4$ Hz, 12H), 3.68 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.93 (br s, 4H), 5.38 (br s, 2H), 6.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.89 (s, 2H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H)。二盐酸盐: 亮黄色结晶, mp 308-9°C。 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 12H), 3.94 (m, 4H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.71 (br s, 4H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.06 (br s, 2H), 9.88 (br s, 2H)。 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ 153.9, 144.8, 138.8, 134.5, 123.6, 121.6, 121.0, 43.8, 22.2。分析计算为 $C_{21}H_{28}N_6 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ (464.54): C % 54.31, H % 7.16, N % 18.09。实测为: C % 54.51, H % 6.74, N % 17.79。

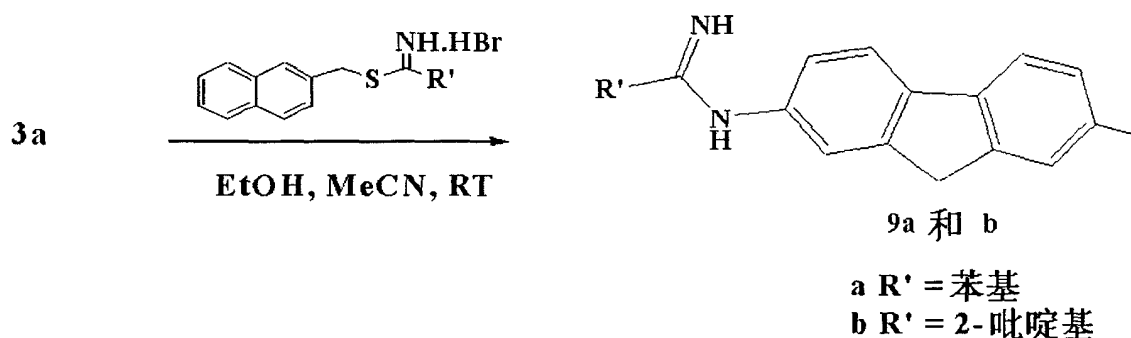
2,7-二(*N'*-甲氧基)胍基-9*H*-苄(8c) 游离碱: 使用 7e 作为起始原料, 得到粉红色固体(0.17 g, 79%), mp 200-2°C dec。 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 3.34 (br s, 4H), 3.74 (s, 2H), 5.29 (s, 6H), 7.20 (dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.75 (br s, 2H)。 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ 151.6, 143.0, 139.5, 133.6, 118.7, 116.1, 114.1, 60.5, 36.5。二盐酸盐: 亮带棕褐色白色(shiny tan white)固体, mp 264-7°C。 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 12H), 3.94 (m, 4H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.71 (br s, 4H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.06 (br s, 2H), 9.88 (br s, 2H)。 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ 153.9, 144.8, 138.8, 134.5, 123.6, 121.6, 121.0, 43.8, 22.2。分析计算为 $C_{17}H_{20}N_6O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.6H_2O$ (424.11): C % 48.14, H % 5.51, N % 19.80。实测为: C % 48.35, H % 5.38, N % 19.41。

2,7-二(*N'*-异丁氧基)胍基-9*H*-苄(8d) 游离碱: 以 7f 起始并使用通法得到砖红色固体(0.16 g, 62%), mp 198-200°C; 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 12H), 1.93-2.02 (m, 2H), 3.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 3.74 (s, 2H), 5.32 (br s, 4H), 7.21 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 2H), 7.49-7.52 (m, 4H),

7.82 (br s, 2H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 151.5, 143.1, 139.4, 133.8, 118.8, 116.3, 114.3, 79.1, 36.5, 27.3, 19.3; MS (ESI) m/z (rel. int.) 425 ($M^+ + 1$, 100), 245 (10), 156 (56); MS (ESI) m/z (rel. int.) 425 ($M^+ + 1$, 100), 254 (10), 156 (55)。盐酸盐: 粉红色固体, mp 251-2 °C (dec.); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 12H), 1.97-2.06 (m, 2H), 3.65 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 3.95 (s, 2H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.16 (br s, 4H), 10.36 (br s, 2H), 11.65 (br s, 2H)。分析计算为 $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ (496.21): C % 55.53, H % 6.88, N % 16.89。实测为: C % 55.45, H % 6.87, N % 16.70。

实施例 3

路线 3



反向脒 (reversed amidines) 的制备 (通法) (路线 3)

2,7-二[(苯基亚氨基)氨基]-9H-芴 (9a)

将 2,7-二氨基-9H-芴 (0.3 g, 1.5 mmol) 的无水 MeCN (10 mL) 溶液用无水 EtOH (15 mL) 稀释并于冰水浴中冷却。然后将溶液用 S-(2-萘甲基)-thiobenzimidate 氢溴酸盐 (1.13 g, 3.2 mmol) 处理。游离碱: 将反应液于室温下保持搅拌 24h, 然后蒸干溶剂剩下油状残余物, 并用乙醚研碎得到氢溴酸盐固体。然后将该固体溶于 EtOH、并用 1N NaOH 碱化并用 EtOAc 萃取游离碱。经 Na_2SO_4 干燥后, 蒸干溶剂得到米白色固体 (0.45 g, 63%), mp 240-2 °C。 ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 3.83 (s, 2H), 6.31 (br s, 4H), 6.83 (m, 2H), 7.04 (s, 2H), 7.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 7.71 (d, $J =$

8.1 Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H)。 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ 153.9, 148.4, 143.7, 135.9, 135.7, 129.9, 127.9, 126.9, 120.2, 119.6, 118.3, 36.4。盐酸盐: 将游离碱在无水 EtOH 中的冰浴冷溶液用 HCl 气体处理 5-10min, 然后将溶剂浓缩至几乎干燥并用乙醚稀释该混悬液得到黄色固体 (0.28 g), mp 286-8°C。 ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 4.05 (s, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.68 (m, 4H), 7.79 (m, 4H), 7.96 (m, 2H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 9.16 (br s, 2H), 9.86 (br s, 2H), 11.67 (br s, 2H)。 ^{13}C -NMR: δ 163.0, 144.9, 140.1, 133.7, 133.6, 128.9, 128.6, 124.4, 122.4, 121.5, 36.95。 MS (EI): m/z 402 (M^+ , 100), 299 (38), 197 (9), 196 (60), 151 (7), 103 (32), 77 (10)。分析计算为 $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.25\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (504.94): C % 65.41, H % 5.49, N % 11.09, Cl % 14.04。实测为: C % 65.76, H % 5.40, N % 10.87, Cl % 14.09。

2,7-二[(2-吡啶基亚氨基)氨基]-9H-茚 (9b) 游离碱: 亮黄色结晶 (0.70 g, 67%), mp 230-2°C。 ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 4.74 (s, 2H), 6.56 (br s, 4H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.99 (s, 2H), 8.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.81 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 9.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H)。盐酸盐: 黄色固体 (0.33 g), mp 302-4°C。 ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 4.08 (s, 2H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.85, (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 8.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 8.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 8.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 9.39 (br s, 2H), 10.18 (br s, 2H)。 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ 159.6, 149.7, 144.0, 143.8, 140.4, 138.4, 133.5, 128.6, 124.9, 124.2, 122.9, 121.8。 MS (EI): m/z 404 (M^+ , 100), 300 (28), 283 (6), 196 (33), 152 (9), 105 (28), 78 (21)。分析计算为 $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_6 \cdot 3.5\text{HCl} \cdot 0.33\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (565.29): C % 54.52, H % 4.89, N % 14.87, Cl % 21.95。实测为: C % 54.57, H % 4.74, N % 14.97, Cl % 21.87。

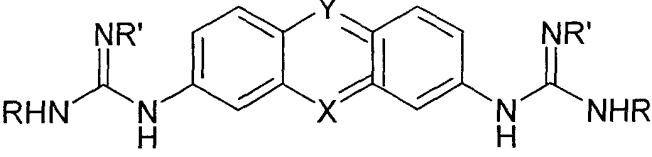
脒的制备 (通法)

脒通过标准方法从易于得到的二溴类似物开始制备, 该二溴类似物被转化为相应的二腈。使用 Pinner 法将关键中间体二-腈转化为脒。制备脒的标准的方法参见 Das, B.P. 等, *J. Med. Chem.* 1977, 20, 531; *Boykin,*

D.W. 等, *J. Med. Chem.* 1995, 38, 912; 及 Ismail, M. 等 *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 4761-4769, 这些参考文献并入此处作为参考。

实施例 4

表 1 显示通式 I 的某些化合物的体外数据。两个化合物 (8a 和 5b) 显示对布氏罗得西亚锥虫 (*T.b.r.*) 的 IC-50 值为 13nM 或更小。两个化合物 (5a 和 8a) 显示对镰状疟原虫 (*p.f.*) 的 IC-50 为 10nM 或更小。在小鼠模型中化合物 8a 和 8b 对 *T.b.r.* 强毒 STIP900 菌株得到 3/4 和 4/4 的治愈。这些化合物的前药有希望成为疟疾和人类美洲锥虫病的口服治疗药物。

表 1. 稠环双阳离子化合物的抗原生动物数据									
									
化合物	X	Y	R	R'	DNA ΔT_m 聚 dA-dT	<i>T.b.r.</i> IC50 nM	<i>P.f.</i> IC50 nM	体内	
								<i>T.b.r.</i> 治愈	<i>T.b.r.</i> 存活天数
5a	CH ₂	Nil	H	H	13.6	24	2.3	0/4	6
5b	C=O	Nil	H	H	6.1	7.3	268	2/4	50.75
5c	C=O	C=O	H	H	7.2	128	23.5	0/4	27
5d	N	CH	H	H	7.7	67	227	0/4	16.25
7a	CH ₂	Nil	H	CO ₂ Et	0.3	1.4k	2.1k	0/4	18.75
7b	C=O	Nil	H	CO ₂ Et	-0.3	1.2K	3.2K	0/4	6
7c	CH ₂	Nil	Me	CO ₂ Et		2.9k	1.0k		
7d	CH ₂	Nil	<i>i</i> -Pr	CO ₂ Et	-0.5	2.5K	6.3K	0/4	17.75
8a	CH ₂	Nil	Me	H	10.1	13	10	3/4	52
8b	CH ₂	Nil	<i>i</i> -Pr	H	9.3	40.4	35.7	4/4	60
8c	CH ₂	Nil	OMe	H					
8d	CH ₂	Nil	<i>Oi</i> -Bu	H					
9a	CH ₂	Nil	a)	H	22	292	481	0/4	7
9b	CH ₂	Nil	b)	H	15.2	894	1.2k		

nil = 不存在; Me = 甲基; Et = 乙基; *i*-Pr = 异丙基; *i*-Bu = 异丁基; OMe = 甲氧基; 以及 *Oi*-Bu = 异丁氧基; 在芳环中的虚线表示该键或者存在或者缺失。

a) = NHR 被苯基代替; b) = NHR 被 2-吡啶基代替。

应理解本发明主题内容的许多细节均可以有所改变而不偏离本发明主题的范围。并且，上述内容仅出于示例性的目的，而并非出于限制目的。