



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 107922416 B

(45) 授权公告日 2021.07.02

(21) 申请号 201680049829.8

(22) 申请日 2016.08.26

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 107922416 A

(43) 申请公布日 2018.04.17

(30) 优先权数据  
62/211,896 2015.08.31 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2018.02.26

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2016/048831 2016.08.26

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02017/040234 EN 2017.03.09

(73) 专利权人 3M创新有限公司  
地址 美国明尼苏达州圣保罗市邮政信箱  
33427, 3M中心55133-3427

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任  
公司 11021

代理人 牛海军

(51) Int.Cl.  
C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/4353 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
US 2009005376 A1, 2009.01.01  
US 6451810 B1, 2002.09.17  
US 2011269965 A1, 2011.11.03  
Nikunj M. Shukla et al.. Structure-  
Activity Relationships in Human Toll-Like  
Receptor 7-Active Imidazoquinoline  
Analogues.《J. Med. Chem.》.2010,第53卷第  
4450-4465页.

审查员 童瑶

(72) 发明人 乔治·W·格里斯格拉伯

权利要求书2页 说明书40页

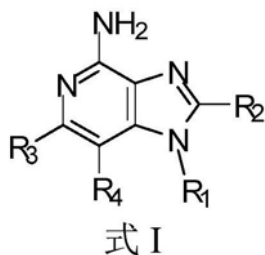
(54) 发明名称

含有取代的胍基团的咪唑并[4,5-c]环化合  
物

(57) 摘要

本发明公开了在1位具有取代的胍取代基的咪唑并[4,5-c]环化合物(特别是咪唑并[4,5-c]喹啉、6,7,8,9-四氢咪唑并[4,5-c]喹啉、咪唑并[4,5-c]萘啶和6,7,8,9-四氢咪唑并[4,5-c]萘啶化合物)、含有该化合物的药物组合物以及制备该化合物的方法。还公开了化合物作为免疫应答调节剂的用途,用于诱导动物中的细胞因子生物合成以及用于治疗包括病毒和肿瘤疾病的疾病。

1. 一种由式 (I) 表示的化合物:



其中:

$R_3$ 和 $R_4$ 合在一起以形成稠合的苯环;其中所述稠合的苯环为未取代的或被一个或多个R基团取代;

R选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基、-C(O)-O-烷基、-C(O)-O-CH<sub>2</sub>Ph、氨基、烷基氨基和二烷基氨基;

$R_1$ 是-W-X-N(H)-C(=N-R<sub>5</sub>)-N(H)-R<sub>6</sub>;

W选自共价键、-O-和-NH-;

X选自-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)<sub>1-5</sub>和-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)<sub>1-4</sub>;

$R_2$ 选自氢、烷基、羟基亚烷基、烷氧基亚烷基和烷基氨基亚烷基;

$R_5$ 和 $R_6$ 独立地选自氢、烷基、苯基和苯基亚烷基,并且其中 $R_5$ 和 $R_6$ 不都为氢;

或其药学上可接受的盐,

其中术语“烷基”和前缀“烷-”为含有1至14个碳原子的饱和脂族烃。

2. 根据权利要求1所述的化合物或盐,其中所述稠合的苯环为未取代的或被一个且仅一个R基团取代。

3. 根据权利要求1所述的化合物或盐,其中W为共价键或-O-。

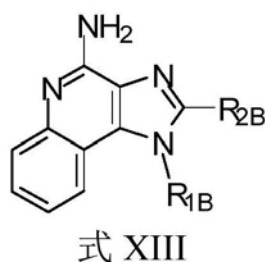
4. 根据权利要求1所述的化合物或盐,其中 $R_2$ 选自氢、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH。

5. 根据权利要求1所述的化合物或盐,其中 $R_2$ 选自氢、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>。

6. 根据权利要求1所述的化合物或盐,其中 $R_5$ 和 $R_6$ 独立地选自烷基、苯基和苯基亚烷基。

7. 根据权利要求1所述的化合物或盐,其中 $R_5$ 为烷基并且 $R_6$ 为烷基。

8. 一种由式XIII表示的化合物:



其中：

$R_{1B}$  选自  $-X_B-N(H)-C(=N-R_{5B})-N(H)R_{6B}$ ；

$X_B$  选自  $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_{2-4}-(OCH_2CH_2-)_{1-5}$  和  $-(CH_2)_{2-6}-(OCH_2CH_2-)_{1-4}$ ；

$R_{2B}$  选自氢、烷基、羟基亚烷基、烷氧基亚烷基和烷基氨基亚烷基；

$R_{5B}$  和  $R_{6B}$  独立地选自氢、烷基、苯基、苯基亚烷基；并且其中  $R_{5B}$  和  $R_{6B}$  不都为氢；

或其药学上可接受的盐，

其中术语“烷基”和前缀“烷-”为含有1至14个碳原子的饱和脂族烃。

9. 根据权利要求8所述的化合物或盐，其中  $R_{2B}$  选自氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$  和  $-CH_2CH_2OCH_3$ 。

10. 根据权利要求8所述的化合物或盐，其中  $R_{5B}$  和  $R_{6B}$  独立地选自烷基、苯基和苯基亚烷基。

11. 根据权利要求8所述的化合物或盐，其中  $R_{5B}$  为烷基并且  $R_{6B}$  为烷基。

12. 有效量的根据权利要求1所述的化合物或盐在制备用于诱导动物中的IFN- $\alpha$ 生物合成的药物中的用途。

13. 一种药物组合物，所述药物组合物包含与药学上可接受的载体结合的治疗有效量的根据权利要求1所述的化合物或盐。

## 含有取代的胍基团的咪唑并[4,5-c]环化合物

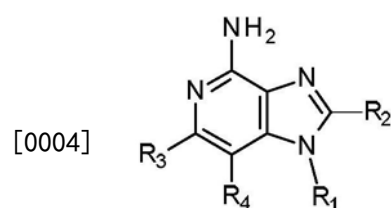
### 背景技术

[0001] 一些药物化合物通过刺激免疫系统的某些关键方面以及通过抑制某些其它方面起作用(例如美国专利号6,039,969和6,200,592)。这些化合物有时被称为免疫应答调节剂(IRM)。一些IRM化合物可用于治疗病毒性疾病、瘤形成和 $T_H2$ -介导的疾病;一些作为疫苗佐剂是有用的。

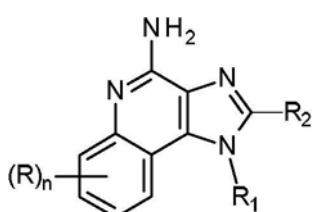
[0002] IRM化合物已经基于以下双环和三环系统被报道:1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(例如美国专利号4,689,338);1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(例如美国专利号5,446,153);1H-咪唑并[4,5-c][1,5]萘啶-4-胺(例如美国专利号6,194,425);噻唑并[4,5-c]喹诺酮-4-胺和噁唑并[4,5-c]喹诺酮-4-胺(例如美国专利号6,110,929);6,7,8,9-1H-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(例如美国专利号5,352,784);2H-吡唑并[3,4-c]喹诺酮-4-胺(例如美国专利号7,544,697);以及N-1和2-取代的1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(例如美国专利号6,331,539、6,451,810、6,664,264、8,691,837、8,088,790、8,673,932、8,697,873、7,915,281)。

### 发明内容

[0003] 本发明公开了可用于诱导动物中的细胞因子生物合成的新化合物。此类化合物由下式I、II和XIV表示:

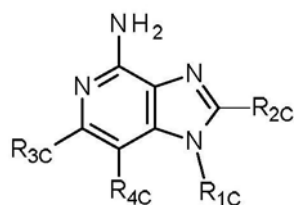


式 I



式 II

[0005]



式 XIV

[0006] 其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R$ 、 $R_{1C}$ 、 $R_{2C}$ 、 $R_{3C}$ 、 $R_{4C}$ 和 $n$ 如下所定义。式I、II和XIV的化合物的共同结构特征为包含取代的胍基取代基作为 $R_1$ 和 $R_{1C}$ 的组分。

[0007] 此外,此类化合物的更具体示例包括下文定义的式III-XIII和式XV-XVIII的化合物以及其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0008] 由于它们在施用于动物时诱导细胞因子生物合成(例如诱导至少一种细胞因子的合成)和另外调节免疫应答的能力,式I-XVIII的化合物和盐,诸如药学上可接受的盐可用作免疫应答调节剂。因此,该化合物可用于治疗多种病症,诸如在免疫应答中响应这种变化的病毒性疾病和肿瘤。

[0009] 公开了含有有效量的一种或多种式I-XVIII的化合物及其盐,特别是其药学上可接受的盐的药物组合物。还公开了通过给动物施用一种或多种式I-XVIII的化合物和/或其药学上可接受的盐来诱导动物中的细胞因子生物合成、治疗动物中的病毒性疾病以及治疗动物中的肿瘤疾病的方法。

[0010] 提供了用于合成式I-XVIII的化合物的方法。

[0011] 本发明的上述发明内容并非意图描述本发明的每个公开的实施方案或每种实施方式。以下描述更为具体地举例说明了例示性实施方案。在整个说明的若干部分中,通过实施例列表提供指导,这些实施例可以各种组合使用。在每种情况下,所表述的列表只是作为代表性的组类,且不应解释为穷举性的列表。

## 具体实施方式

[0012] 如本文所用,除了具体要求或上下文明确要求单个单数的情况之外,“一个”、“一种”、“所述(该)”、“至少一个”和“一个或多个”可互换使用,并且旨在包括单数和复数两者。

[0013] 如本文所用,“优选的”和“优选地”是指,在某些情况下可提供某些有益效果的本公开实施方案。然而,在相同的情况或其它情况下,其它实施方案也可能是优选的。此外,对一个或多个优选实施方案的表述并不暗示其他实施方案是不可用的,且并非旨在将其他实施方案排除在本发明范围之外。

[0014] “Ph”用作苯基基团的缩写。

[0015] 如本文所用,“药学上可接受的载体”包括可通过选定的施用途径将治疗有效量的一种或多种本公开的化合物或盐递送给受试者的那些载体,通常为受试者耐受的,并且具有可接受的毒性特征(优选在施用剂量下最小至无毒性)。一些合适的药学上可接受的载体描述在Mack出版公司(Mack Publishing Co.)出版的Remington's药物科学(Pharmaceutical Sciences)第18版(1990)中并且可由本领域普通技术人员容易地选择。

[0016] “治疗有效量”和“有效量”被定义为足以诱导治疗或预防效应如细胞因子诱导、免疫调节、抗肿瘤活性和/或抗病毒活性的化合物或盐的量。

[0017] 当用于描述一个或多个可变参考元素的特性使用时(诸如当在短语“独立地选择”或“独立地选自”中使用时),“独立地”意指在特定限制内每次出现的任何可变要素可具有相同或不同的特性,而不管任何其它出现的参考元素的特性如何。因此,如果出现两个参考元素“A”并且参考元素“A”可独立地选自特性“B”或特性“C”,则两次出现的“A”中每个在任何组合可为“B”或“C”(例如“B,B”“B,C”;“C,B”;或“C,C”)。另选地,如果存在可一起出现的两个不同的参考元素(参考元素“D”和参考元素“E”),并且参考元素“D”和参考元素“E”可各自独立地选自特性“F”或特性“G”,则每次出现的“D”可为“F”或“G”,并且同样地每次出现的“E”可为“F”或“G”,以产生“D”和“E”的任意组合(例如“D”=“F”和“E”=“F”;“D”=“F”和“E”

=“G”；“D”=“G”和“E”=“F”；或者“D”=“G”和“E”=“G”。

[0018] 术语“烷基”、“烯基”、“炔基”和前缀“烷-”包括直链基团、支链基团、环状基团、以及它们的组合，例如环烷基和环烯基。烷基基团为饱和脂族烃。烯基基团为具有一个或多个碳-碳双键的不饱和脂族烃。炔基基团为具有一个或多个碳-碳三键的不饱和脂族烃。除非另外指明，否则这些基团含有1至14个碳原子，并且烯基基团含有2至14个碳原子，以及炔基基团含有2至14个原子。在一些实施方案中，这些基团具有总共最多14个碳原子、最多12个碳原子、最多10个碳原子、最多8个碳原子、最多6个碳原子、最多5个碳原子、最多4个碳原子、最多3个碳原子或最多2个碳原子。在一些实施方案中，这些基团具有至少1个碳原子、至少2个碳原子、至少3个碳原子或至少4个碳原子。环状基团可以为单环的或多环的，并且优选地具有3至10个环碳原子。例示性的环状基团包括环丙基、环丙基甲基、环丁基、环丁基甲基、环戊基、环戊基甲基、环己基、环己基甲基、金刚烷基、以及取代的和未取代的冰片基、降冰片基、降冰片烯基等。

[0019] 术语“卤代烷基”包括由一种或多种卤素原子取代的烷基基团，包括全氟化的基团。包含前缀“卤代-”的其它基团也是如此。合适的卤代烷基基团的示例为氯甲基、三氟甲基、五氟乙基等。

[0020] 除非另外指明，否则“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”为如上定义的“烷基”、“烯基”和“炔基”的双自由基的等同物。当“亚烷基(alkylene)”、“亚烯基(alkenylene)”和“亚炔基(alkynylene)”分别被取代时，使用术语“亚烷基(alkylenyl)”、“亚烯基(alkenylenyl)”和“亚炔基(alkynylenyl)”。例如，烷氧基亚烷基基团包含附接烷氧基基团的亚烷基部分(例如-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>等。)作为另一个示例，羟基亚烷基基团包含附接羟基基团的亚烷基部分(例如-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH等。)作为另一个示例，芳基亚烷基基团包含附接有芳基基团的亚烷基部分[例如，-CH<sub>2</sub>Ph、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph等]。

[0021] 碳原子任选地被一个或多个-O-基团“间断”的亚烷基基团指在-O-基团的任一侧具有碳原子。示例包括：-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)<sub>1-5</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)<sub>1-4</sub>等。

[0022] 烷基氨基基团的一些示例包括-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>等。应当理解，二烷基氨基基团的两个烷基基团可以为相同或不同的烷基基团。二烷基氨基基团的一些示例包括：-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)等。

[0023] 烷基氨基亚烷基基团的一些示例包括-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>等。

[0024] 苄氧基亚烷基基团的一些示例包括-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph等。

[0025] -C(O)-O-烷基的一些示例包括-C(O)-O-CH<sub>3</sub>、-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>等。

[0026] 如本文所用的术语“芳基”包括碳环芳族环或环体系。芳基基团的示例包括苯基(本文中由缩写“Ph”指示)、萘基和联苯基。

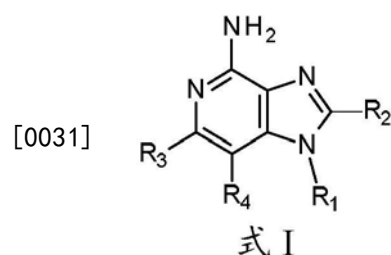
[0027] 术语“杂芳基”包括含有至少一个环杂原子(例如O、S、N)的芳族环或环体系。在一些实施方案中，术语“杂芳基”包括含有2至12个碳原子、1至3个环、1至4个杂原子的环或环体系，其中O、S和N作为杂原子。例示性的杂芳基基团包括呋喃基、噻吩基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、异吲哚基、三唑基、吡咯基、四唑基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、苯

并呋喃基、苯并噻吩基、喹噁啉基、苯并噻唑基、萘啶基、异噁唑基、异噻唑基、嘌呤基、喹唑啉基、吡嗪基、1-氧代吡啶基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基、噁二唑基、噻二唑基等。优选的杂芳基基团包括噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡咯基和咪唑基。

[0028] 术语“亚芳基”、“-亚芳基-”、“亚杂芳基”和“-亚杂芳基-”是上述定义的“芳基”和“杂芳基”基团的双自由基的等同物。当“亚芳基(arylene)”和“亚杂芳基(heteroarylene)”被取代时,使用术语“亚芳基(arylenyl)”和“亚杂芳基(heteroarylenyl)”。例如,烷基亚芳基基团包含附接烷基基团的亚芳基部分(例如, -Ph-CH<sub>3</sub>)。

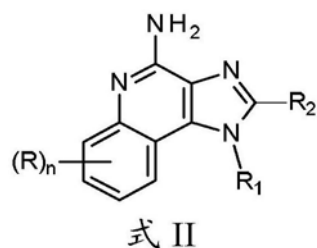
[0029] 术语“化合物”不仅包括如所绘制或命名的具体结构式,而且包括它的构型异构体、立体异构体,诸如对映体、非对应体和内消旋异构体,以及一种或多种任何前述的组合,除了在特别指出特定的异构体、对映体等的情况之外。对于作为互变异构体存在的那些结构,除非明确列举了单个互变异构体,否则术语“化合物”旨在包括所有的互变异构体,即使当仅绘制一个时也是如此。对于能够形成盐的结构,“化合物”还包括盐,除非具体列举该化合物的指非盐形式的“游离”或“游离碱”形式。具体的盐是药学上可接受的盐,诸如在1977年的药学学报(Journal of Pharmaceutical Sciences)第66期第1至19页的Berge, Stephen M.的“药物盐”(“Pharmaceutical Salts”)中描述的那些盐。盐可通过使游离化合物(即,不是盐形式的化合物)与无机酸或有机酸诸如例如盐酸、硫酸、氢溴酸、甲磺酸、乙磺酸、苹果酸、马来酸、乙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、琥珀酸、酒石酸、柠檬酸、双羟萘酸、1-羟基2-萘甲酸、草酸等反应来制备。典型的药学上可接受的盐包括盐酸盐和二盐酸盐。

[0030] 本公开提供了由下式I表示的化合物:

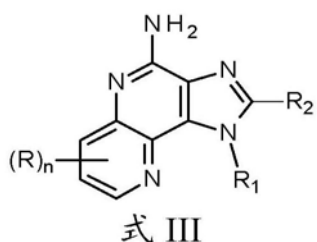


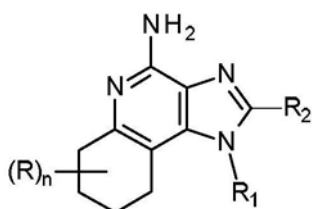
[0032] 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>如下所定义;及其药学上可接受的盐。

[0033] 式I的化合物的示例更具体地由以下式II-V所定义:



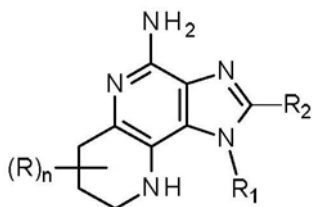
[0034]





式 IV

[0035]



式 V

[0036] 其中 $R$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $n$ 如下所定义,以及其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0037] 对于式I的化合物和盐,诸如药学上可接受的盐, $R_3$ 和 $R_4$ 合在一起以形成稠合的苯环、稠合的吡啶环、稠合的环己烯环或稠合的四氢吡啶环;其中稠合的苯环、稠合的吡啶环、稠合的环己烯环或稠合的四氢吡啶环为未取代的或被一个或多个 $R$ 基团取代。

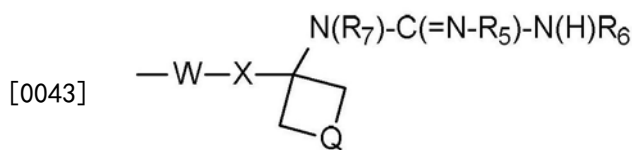
[0038] 对于式I-V的化合物和盐,诸如药学上可接受的盐:

[0039]  $R$ 选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基、-C(O)-O-烷基、-C(O)-O-CH<sub>2</sub>Ph、-C(O)-O-芳基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、芳基亚烷氧基、芳氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、杂芳基亚烷氧基和杂芳氧基,其中烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、芳基亚烷氧基、芳氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、杂芳基亚烷氧基和杂芳氧基基团可以为未取代的或被一个或多个独立地选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟基亚烷基、烷氧基亚烷基、芳基亚烷氧基和腈中的取代基取代;

[0040]  $n$ 为0至2的整数;

[0041]  $R_1$ 选自-W-X-N( $R_7$ )-C(=N- $R_5$ )-N(H) $R_6$ ,

[0042] -W-Z-N( $R_7$ )-C(=N- $R_5$ )-N(H) $R_6$ ,和



;

[0044]  $W$ 选自共价键、-O-和-NH-;

[0045]  $X$ 选自亚烷基、亚烯基和亚炔基,其中亚烷基、亚烯基和亚炔基基团中的任一者可任选地被一个或多个-O-基团间断;

[0046]  $Z$ 选自:

[0047] -X-亚芳基-X-,

[0048] -X-亚杂芳基-X-,

[0049] -X-亚芳基-,和

[0050] -X-亚杂芳基-;



[0051]  $R_2$ 选自氢、烷基、烯基、炔基、-O-烷基、羟基亚烷基、烷氧基亚烷基、烷基氨基亚烷基、羟基、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{O}-$ 烷基和 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ 烷基；

[0052]  $R_7$ 选自氢、烷基、芳基亚烷基、烷氧基亚烷基、芳氧基亚烷基、苄氧基亚烷基、芳基- $(\text{CH}_2)_{2-6}-\text{O}-$ 亚烷基和环烷基亚烷基；其中烷基、芳基亚烷基、烷氧基亚烷基、芳氧基亚烷基、苄氧基亚烷基、芳基- $(\text{CH}_2)_{2-6}-\text{O}-$ 亚烷基和环烷基亚烷基基团中的任一者可以为未取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基和腈中的取代基取代；

[0053]  $Q$ 选自共价键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{OCH}_2-$ ；

[0054]  $R_5$ 和 $R_6$ 独立地选自氢、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 烷基、烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基- $(\text{CH}_2)_{2-6}-\text{O}-$ 亚烷基和苄氧基亚烷基；其中烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基- $(\text{CH}_2)_{2-6}-\text{O}-$ 亚烷基和苄氧基亚烷基基团中的任一者可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈、芳基、杂芳基和二烷基氨基中的取代基取代；前提条件是 $R_5$ 和 $R_6$ 不都为氢。

[0055] 在式I的一些实施方案中， $R_3$ 和 $R_4$ 合在一起以形成稠合的苯环、稠合的吡啶环或稠合的环己烯环。

[0056] 在式I的一些实施方案中， $R_3$ 和 $R_4$ 合在一起以形成稠合的苯环或稠合的环己烯环。

[0057] 在式I的一些实施方案中， $R_3$ 和 $R_4$ 合在一起以形成稠合的苯环或稠合的吡啶环。

[0058] 在式I的一些实施方案中， $R_3$ 和 $R_4$ 合在一起以形成稠合的苯环。

[0059] 在式I的一些实施方案中， $R_3$ 和 $R_4$ 合在一起以形成稠合的苯环、稠合的吡啶环或稠合的环己烯环；其中稠合的苯环、稠合的吡啶环或稠合的环己烯环为未取代的或被一个且仅一个R基团取代。

[0060] 在式I的一些实施方案中， $R_3$ 和 $R_4$ 合在一起以形成稠合的苯环或稠合的吡啶环；其中稠合的苯环或稠合的吡啶环为未取代的或被一个且仅一个R基团取代。

[0061] 在式II-V的一些实施方案中， $n$ 为0或1。

[0062] 在式II-V的一些实施方案中， $n$ 为0。

[0063] 在式I-V的一些实施方案中， $R$ 选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 芳基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基。

[0064] 在式I-V的一些实施方案中， $R$ 选自羟基、F、Cl、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。

[0065] 在式I-V的一些实施方案中， $R$ 选自羟基、F、Cl、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0066] 在式I-V的一些实施方案中， $R$ 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基。

[0067] 在式I-V的一些实施方案中， $R$ 选自： $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2-\text{CH}_2\text{Ph}$ 和 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0068] 在式I-V的一些实施方案中， $R_2$ 选自氢、烷基、烷氧基亚烷基、烷基氨基亚烷基和羟基亚烷基。

[0069] 在式I-V的一些实施方案中， $R_2$ 选自氢、烷基和烷氧基亚烷基。

[0070] 在式I-V的一些实施方案中， $R_2$ 选自氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHOCH}_3$ 。

[0071] 在式I-V的一些实施方案中, $\text{R}_2$ 选自氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

[0072] 在式I-V的一些实施方案中, $\text{R}_2$ 为 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$ 环丙基。

[0073] 在式I-V的一些实施方案中, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-3}$ 烷基。

[0074] 在式I-V的一些实施方案中, $\text{R}_7$ 为氢、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基或 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 。

[0075] 在式I-V的一些实施方案中, $\text{R}_7$ 为氢或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。

[0076] 在式I-V的一些实施方案中, $\text{R}_7$ 为氢。

[0077] 在式I-V的一些实施方案中, $\text{R}_7$ 选自氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环戊基、环己基、 $-\text{CH}_2$ (环戊基)、 $-\text{CH}_2$ (环己基)和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 。

[0078] 在式I-V的一些实施方案中, $\text{R}_7$ 选自氢、烷基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{2-6}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{Ph}$ ,其中Ph可以为未取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基和腈中的取代基取代。

[0079] 在式I-V的一些实施方案中,W为共价键或 $-\text{O}-$ 。

[0080] 在图I-V的一些实施方案中,W为共价键。

[0081] 在式I-V的一些实施方案中,X为任选地被一个或多个 $-\text{O}-$ 基团间断的亚烷基。

[0082] 在式I-V的一些实施方案中,X为任选地被一个或多个 $-\text{O}-$ 基团间断的 $\text{C}_{2-12}$ 亚烷基。

[0083] 在式I-V的一些实施方案中,X为 $\text{C}_{2-8}$ 亚烷基。

[0084] 在式I-V的一些实施方案中,X为 $\text{C}_{2-6}$ 亚烷基。

[0085] 在式I-V的一些实施方案中,X为 $\text{C}_{2-5}$ 亚烷基。

[0086] 在式I-V的一些实施方案中,X为任选地被一个或多个 $-\text{O}-$ 基团间断的 $\text{C}_{2-8}$ 亚烷基。

[0087] 在式I-V的一些实施方案中,X选自: $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-4}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2-)_{1-5}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{2-6}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2-)_{1-4}$ 。

[0088] 在式I-V的一些实施方案中,Z为 $-\text{C}_{1-5}$ 亚烷基-亚芳基- $\text{C}_{1-5}$ 亚烷基-或 $-\text{C}_{1-5}$ 亚烷基-亚杂芳基- $\text{C}_{1-5}$ 亚烷基-。

[0089] 在式I-V的一些实施方案中,Z为 $-\text{CH}_2-$ 亚苯基- $\text{CH}_2-$ 。

[0090] 在式I-V的一些实施方案中, $\text{R}_1$ 选自: $-\text{W}-\text{X}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{N}-\text{R}_5)-\text{N}(\text{H})\text{R}_6$ 和 $-\text{W}-\text{Z}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{N}-\text{R}_5)-\text{N}(\text{H})\text{R}_6$ 。

[0091] 在式I-V的一些实施方案中, $\text{R}_1$ 为 $-\text{X}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{N}-\text{R}_5)-\text{N}(\text{H})\text{R}_6$ 。

[0092] 在式I-V的一些实施方案中, $\text{R}_5$ 和 $\text{R}_6$ 独立地选自氢、烷基、苯基和苯基亚烷基;其中 $\text{R}_5$ 和 $\text{R}_6$ 不都为氢。

[0093] 在式I-V的一些实施方案中, $\text{R}_5$ 和 $\text{R}_6$ 独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基亚烷基、芳基和芳基亚烷基;其中 $\text{R}_5$ 和 $\text{R}_6$ 不都为氢。

[0094] 在式I-V的一些实施方案中, $\text{R}_5$ 和 $\text{R}_6$ 独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基- $(\text{CH}_2)_{2-6}-\text{O}-$ 亚烷基和芳氧基亚烷基;其中烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂

芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基和苄氧基亚烷基基团中的任一者可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈、芳基、杂芳基和二烷基氨基中的取代基取代；前提条件是R<sub>5A</sub>和R<sub>6A</sub>不都为氢。

[0095] 在式I-V的一些实施方案中，R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>独立地选自烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基和苄氧基亚烷基；其中烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基、苄氧基亚烷基基团中的任一者可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈、芳基、杂芳基和二烷基氨基中的取代基取代；

[0096] 在式I-V的一些实施方案中，R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>独立地选自氢、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5-9</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、环丙基、环戊基、环己基、-CH<sub>2</sub>-环丙基、-CH<sub>2</sub>-环戊基、-CH<sub>2</sub>-环己基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3-8</sub>-O-CH<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；并且其中R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>不都为氢。

[0097] 在式I-V的一些实施方案中，R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>独立地选自氢、烷基、-Ph、-CH<sub>2</sub>Ph、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3-8</sub>Ph、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-Ph、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3-8</sub>OPh、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>Ph、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3-8</sub>OCH<sub>2</sub>Ph和-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>Ph，其中Ph基团可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基和腈中的取代基取代；其中R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>不都为氢。

[0098] 在式I-V的一些实施方案中，R<sub>5</sub>为烷基并且R<sub>6</sub>为烷基。

[0099] 在式I-V的一些实施方案中，R<sub>5</sub>为C<sub>1-8</sub>烷基并且R<sub>6</sub>为C<sub>1-8</sub>烷基。

[0100] 在式I-V的一些实施方案中，R<sub>5</sub>为C<sub>1-4</sub>烷基并且R<sub>6</sub>为C<sub>1-4</sub>烷基。

[0101] 在式I-V的一些实施方案中，X为任选地被一个或多个-O-基团间断的亚烷基。并且R<sub>2</sub>选自氢、烷基和烷氧基亚烷基。

[0102] 在式II-V的一些实施方案中，X为任选地被一个或多个-O-基团间断的亚烷基；R<sub>2</sub>选自氢、烷基和烷氧基亚烷基；n为0或1，R选自卤素、羟基、烷基、烷氧基和卤代烷基。

[0103] 在式I-V的一些实施方案中，X为亚烷基；R<sub>2</sub>选自氢、烷基和烷氧基亚烷基。

[0104] 在式I-V的一些实施方案中，X为任选地被一个或多个-O-基团间断的亚烷基；R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>独立地选自氢和烷基；R<sub>2</sub>选自氢、烷基和烷氧基亚烷基；前提条件是R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>不都为氢。

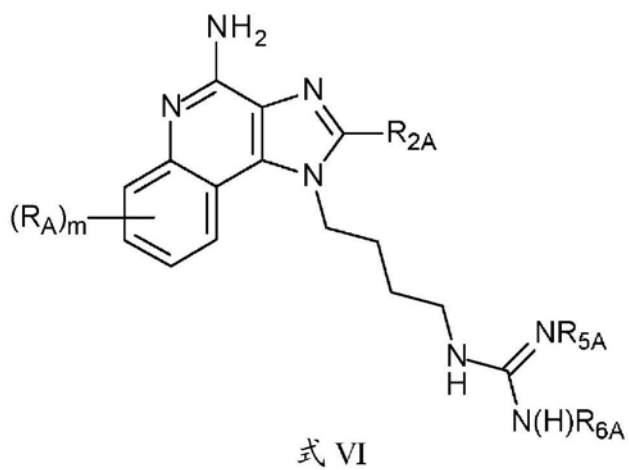
[0105] 在式I-V的一些实施方案中，X为亚烷基；R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>独立地选自氢和烷基；R<sub>2</sub>选自氢、烷基和烷氧基亚烷基；前提条件是R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>不都为氢。

[0106] 在式I-V的一些实施方案中，X为任选地被一个或多个-O-基团间断的亚烷基；R<sub>5</sub>为烷基；R<sub>6</sub>为烷基；R<sub>2</sub>选自氢、烷基和烷氧基亚烷基。

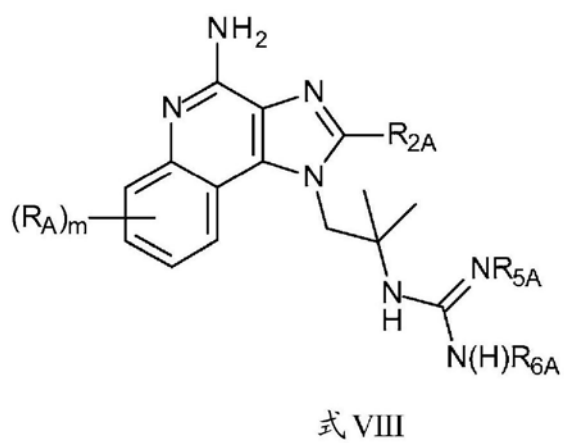
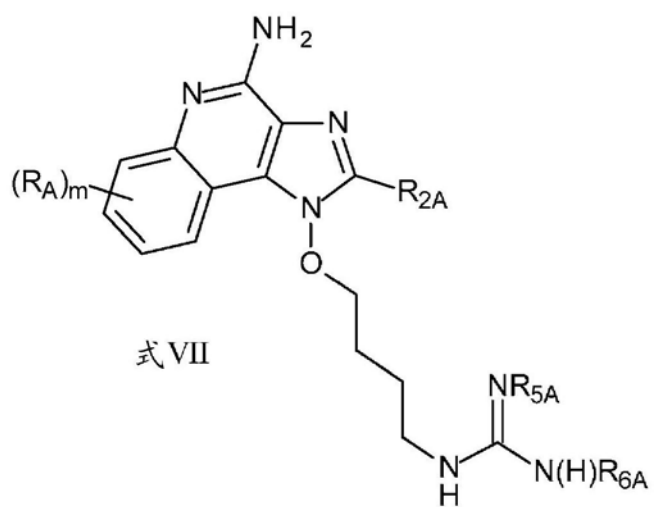
[0107] 在式I-V的一些实施方案中，X为亚烷基；R<sub>5</sub>为烷基；R<sub>6</sub>为烷基；R<sub>2</sub>选自氢、烷基和烷氧基亚烷基。

[0108] 在式I-V的一些实施方案中，化合物以盐的形式存在。盐通常为药学上可接受的盐。最通用的盐为盐酸盐或二盐酸盐。

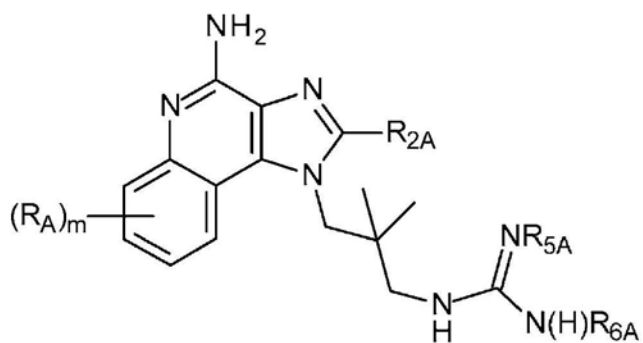
[0109] 本公开还提供了由下式VI-XII表示的化合物：



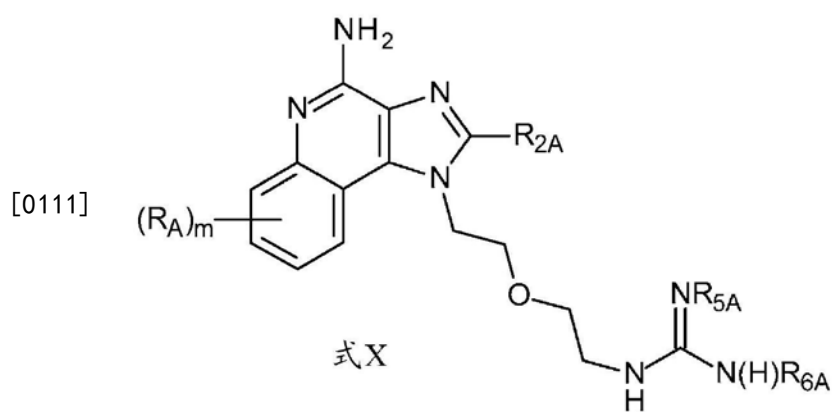
[0110]



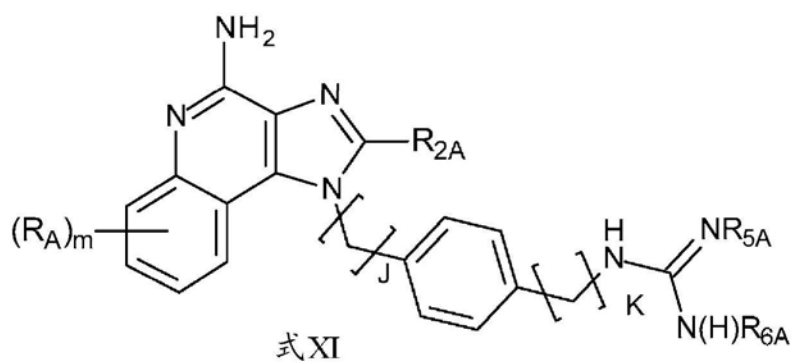
式 VIII



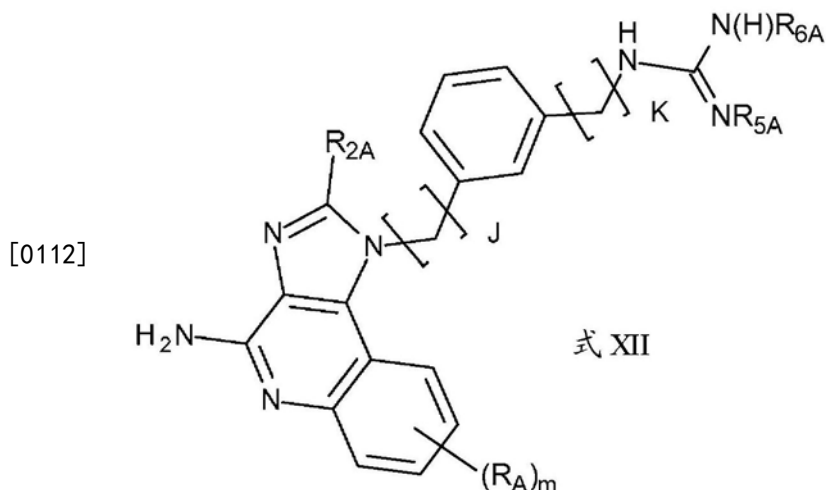
式 IX



式 X



式 XI



[0113] 其中 $R_A$ 、 $R_{2A}$ 、 $R_{5A}$ 、 $R_{6A}$ 、 $m$ 、 $J$ 和 $K$ 针对式VI-XII如下定义；及其药学上可接受的盐。

[0114] 对于式VI-XII的化合物：

[0115]  $m$ 为0至2的整数；

[0116]  $J$ 为1至5的整数；

[0117]  $K$ 为0至7的整数；

[0118]  $R_A$ 选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基、-C(O)-O-烷基、-C(O)-O-CH<sub>2</sub>Ph、-C(O)-O-芳基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、芳基亚烷氧基、芳氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、杂芳基亚烷氧基和杂芳氧基，其中烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、芳基亚烷氧基、芳氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、杂芳基亚烷氧基和杂芳氧基基团可以为未取代的或被一个或多个独立地选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟基亚烷基、烷氧基亚烷基、芳基亚烷氧基和腈中的取代基取代；

[0119]  $R_{2A}$ 选自氢、烷基、烯基、炔基、-O-烷基、羟基亚烷基、烷氧基亚烷基、烷基氨基亚烷基、羟基、-CH<sub>2</sub>-NH-O-烷基和-CH<sub>2</sub>NHC(O)-烷基；

[0120]  $R_{5A}$ 和 $R_{6A}$ 独立地选自氢、-C(O)-O-烷基、烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基和苄氧基亚烷基；其中烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基和苄氧基亚烷基基团中的任一者可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈、芳基、杂芳基和二烷基氨基中的取代基取代；前提条件是 $R_{5A}$ 和 $R_{6A}$ 不都为氢。

[0121] 在式VI-XII的一些实施方案中， $m$ 为0或1。

[0122] 在式VI-XII的一些实施方案中， $m$ 为0。

[0123] 在式XI-XII的一些实施方案中， $J$ 为1并且 $K$ 为0至4的整数。

[0124] 在式XI-XII的一些实施方案中， $K$ 为1并且 $J$ 为1至4的整数。

[0125] 在式XI-XII的一些实施方案中， $K$ 为1并且 $J$ 为1。

[0126] 在式VI-XII的一些实施方案中， $R_A$ 选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基、-C(O)-O-烷基、-C(O)-OCH<sub>2</sub>Ph、-C(O)-O-芳基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基。

[0127] 在式VI-XII的一些实施方案中， $R_{2A}$ 选自氢、烷基、烷氧基亚烷基、烷基氨基亚烷基

和羟基亚烷基。

[0128] 在式VI-XII的一些实施方案中,  $R_{2A}$  选自氢、烷基和烷氧基亚烷基。

[0129] 在式VI-XII的一些实施方案中,  $R_{2A}$  选自氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2NHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 和 $-CH_2NHOCH_3$ 。

[0130] 在式VI-XII的一些实施方案中,  $R_{2A}$  选自氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 和 $-CH_2CH_2OCH_3$ 。

[0131] 在式VI-XII的一些实施方案中,  $R_{2A}$  为 $-CH_2NHC(O)CH_3$ 或 $-CH_2NHC(O)$ 环丙基。

[0132] 在式VI-XII的一些实施方案中,  $R_{2A}$  为 $-CH_2NHC(O)C_{1-3}$ 烷基。

[0133] 在式VI-XII的一些实施方案中,  $R_{5A}$ 和 $R_{6A}$ 独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基- $(CH_2)_{2-6}$ -O-亚烷基和苄氧基亚烷基;其中烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基- $(CH_2)_{2-6}$ -O-亚烷基和苄氧基亚烷基基团中的任一者可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈、芳基、杂芳基和二烷基氨基中的取代基取代;前提条件是 $R_{5A}$ 和 $R_{6A}$ 不都为氢。

[0134] 在式VI-XII的一些实施方案中,  $R_{5A}$ 和 $R_{6A}$ 独立地选自烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基- $(CH_2)_{2-6}$ -O-亚烷基和苄氧基亚烷基;其中烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基- $(CH_2)_{2-6}$ -O-亚烷基和苄氧基亚烷基基团中的任一者可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈、芳基、杂芳基和二烷基氨基中的取代基取代。

[0135] 在式VI-XII的一些实施方案中,  $R_{5A}$ 和 $R_{6A}$ 独立地选自氢、烷基、苯基和苯基亚烷基;其中 $R_{5A}$ 和 $R_{6A}$ 不都为氢。

[0136] 在式VI-XII的一些实施方案中,  $R_{5A}$ 和 $R_{6A}$ 独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基亚烷基、芳基和芳基亚烷基;其中 $R_{5A}$ 和 $R_{6A}$ 不都为氢。

[0137] 在式VI-XII的一些实施方案中,  $R_{5A}$ 和 $R_{6A}$ 独立地选自氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_{5-9}CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、环丙基、环戊基、环己基、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环戊基、 $-CH_2$ -环己基、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_{3-8}$ -O- $CH_3$ 和 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ;其中 $R_{5A}$ 和 $R_{6A}$ 不都为氢。

[0138] 在式VI-XII的一些实施方案中,  $R_{5A}$ 和 $R_{6A}$ 独立地选自氢、烷基、 $-CH_2Ph$ 、 $-CH_2CH_2Ph$ 、 $-CH_2CH_2-O-Ph$ 、 $-Ph$ 、 $-(CH_2)_{3-8}Ph$ 、 $-(CH_2)_{3-8}-O-Ph$ 、 $-CH_2CH_2-O-CH_2Ph$ 、 $-(CH_2)_{3-8}-O-CH_2Ph$ 和 $-(CH_2)_{2-8}-O-(CH_2)_{1-4}Ph$ ,其中Ph基团可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基和腈中的取代基取代;并且其中 $R_{5A}$ 和 $R_{6A}$ 不都为氢。

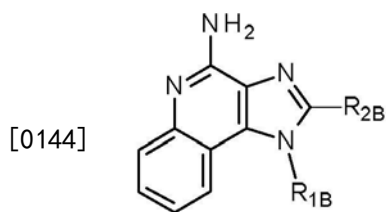
[0139] 在式VI-XII的一些实施方案中,  $R_{5A}$ 为烷基并且 $R_{6A}$ 为烷基。

[0140] 在式VI-XII的一些实施方案中,  $R_{5A}$ 为 $C_{1-8}$ 烷基并且 $R_{6A}$ 为 $C_{1-8}$ 烷基。

[0141] 在式VI-XII的一些实施方案中,  $R_{5A}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基并且 $R_{6A}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基。

[0142] 在式VI-XII的一些实施方案中, 化合物以盐的形式存在。盐通常是药学上可接受的盐。最通用的盐为盐酸盐或二盐酸盐。

[0143] 本公开还提供了由下式XIII表示的化合物:



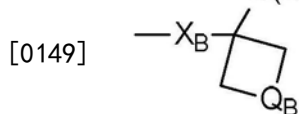
式 XIII

[0145] 其中 $R_{1B}$ 和 $R_{2B}$ 和如下定义;以及其盐,通常是药学上可接受的盐。

[0146] 对于式XIII的化合物和盐,诸如药学上可接受的盐:

[0147]  $R_{1B}$ 选自  $-X_B-N(R_{7B})-C(=N-R_{5B})-N(H)R_{6B}$ ,

[0148]  $-Z_B-N(R_{7B})-C(=N-R_{5B})-N(H)R_{6B}$ , 和  
 $N(R_{7B})-C(=N-R_{5B})-N(H)R_{6B}$



;

[0150]  $X_B$ 选自亚烷基、亚烯基和亚炔基,其中亚烷基、亚烯基和亚炔基基团可任选地被一个或多个-O-基团间断;

[0151]  $Z_B$ 选自:

[0152]  $-X_B$ -亚芳基- $X_B$ -,

[0153]  $-X_B$ -亚杂芳基- $X_B$ -,

[0154]  $-X_B$ -亚芳基-, 和

[0155]  $-X_B$ -亚杂芳基-;

[0156]  $R_{2B}$ 选自氢、烷基、烯基、炔基、-O-烷基、羟基亚烷基、烷氧基亚烷基、烷基氨基亚烷基、羟基、 $-CH_2-NH-O$ -烷基和 $-CH_2NHC(O)-$ 烷基;

[0157]  $R_{7B}$ 选自氢、烷基、芳基亚烷基、烷氧基亚烷基、芳氧基亚烷基、苄氧基亚烷基、芳基- $(CH_2)_{2-6}$ -O-亚烷基和环烷基亚烷基;其中烷基、芳基亚烷基、烷氧基亚烷基、芳氧基亚烷基、苄氧基亚烷基、芳基- $(CH_2)_{2-6}$ -O-亚烷基和环烷基亚烷基基团中的任一者可以为未取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基和腈中的取代基取代;

[0158]  $Q$ 选自共价键、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 和 $-OCH_2-$ ;

[0159]  $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 独立地选自氢、 $-C(O)-O$ -烷基、烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基- $(CH_2)_{2-6}$ -O-亚烷基和苄氧基亚烷基;其中烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基- $(CH_2)_{2-6}$ -O-亚烷基和苄氧基亚烷基基团中的任一者可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈、芳基、杂芳基和二烷基氨基中的取代基取代;前提条件是 $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 不都为氢。

[0160] 在式XIII的一些实施方案中, $R_{2B}$ 选自氢、烷基、烷氧基亚烷基、烷基氨基亚烷基和羟基亚烷基。

[0161] 在式XIII的一些实施方案中, $R_{2B}$ 选自氢、烷基和烷氧基亚烷基。

[0162] 在式XIII的一些实施方案中, $R_{2B}$ 选自氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、-



$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 。

[0163] 在式XIII的一些实施方案中， $R_{2B}$ 选自氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

[0164] 在式XIII的一些实施方案中， $R_{2B}$ 为 $-\text{CH}_2\text{NHC}(O)\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{NHC}(O)$ 环丙基。

[0165] 在式XIII的一些实施方案中， $R_{2B}$ 为 $-\text{CH}_2\text{NHC}(O)\text{C}_{1-3}$ 烷基。

[0166] 在式XIII的一些实施方案中， $R_{7B}$ 为氢、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基或 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 。

[0167] 在式XIII的一些实施方案中， $R_{7B}$ 为氢或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。

[0168] 在式XIII的一些实施方案中， $R_{7B}$ 为氢。

[0169] 在式XIII的一些实施方案中， $R_{7B}$ 选自氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环戊基、环己基、 $-\text{CH}_2$ (环戊基)、 $-\text{CH}_2$ (环己基)和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 。

[0170] 在式XIII的一些实施方案中， $R_{7B}$ 选自氢、烷基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{2-6}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{Ph}$ ，其中Ph可以为未取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基和腈中的取代基取代。

[0171] 在式XIII的一些实施方案中， $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基- $(\text{CH}_2)_{2-6}-\text{O}-$ 亚烷基和苄氧基亚烷基；其中烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基- $(\text{CH}_2)_{2-6}-\text{O}-$ 亚烷基和苄氧基亚烷基基团中的任一者可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈、芳基、杂芳基和二烷基氨基中的取代基取代；前提条件是 $R_{5A}$ 和 $R_{6A}$ 不都为氢。

[0172] 在式XIII的一些实施方案中， $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 独立地选自烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基- $(\text{CH}_2)_{2-6}-\text{O}-$ 亚烷基和苄氧基亚烷基；其中烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基- $(\text{CH}_2)_{2-6}-\text{O}-$ 亚烷基和苄氧基亚烷基基团中的任一者可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈、芳基、杂芳基和二烷基氨基中的取代基取代。

[0173] 在式XIII的一些实施方案中， $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 独立地选自氢、烷基、苯基和苯基亚烷基；其中 $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 不都为氢。

[0174] 在式XIII的一些实施方案中， $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基亚烷基、芳基和芳基亚烷基；其中 $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 不都为氢。

[0175] 在式XIII的一些实施方案中， $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 独立地选自氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{5-9}\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基、环戊基、环己基、 $-\text{CH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2$ -环戊基、 $-\text{CH}_2$ -环己基、 $-(\text{CH}_2)_{3-8}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；并且其中 $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 不都为氢。

[0176] 在式XIII的一些实施方案中， $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 独立地选自氢、烷基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{Ph}$ 、 $-\text{Ph}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{3-8}\text{Ph}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{3-8}-\text{O}-\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{3-8}-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{2-8}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{Ph}$ ，其中Ph基团可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、

烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基和腈中的取代基取代,前提条件是 $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 不都为氢。

[0177] 在式XIII的一些实施方案中, $R_{5B}$ 为烷基并且 $R_{6B}$ 为烷基。

[0178] 在式XIII的一些实施方案中, $R_{5B}$ 为 $C_{1-8}$ 烷基并且 $R_{6B}$ 为 $C_{1-8}$ 烷基。

[0179] 在式XIII的一些实施方案中, $R_{5B}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基并且 $R_{6B}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基。

[0180] 在式XIII的一些实施方案中, $X_B$ 为任选地被一个或多个-O-基团间断的亚烷基;

[0181] 在式XIII的一些实施方案中, $X_B$ 为任选地被一个或多个-O-基团间断的 $C_{2-12}$ 亚烷基。

[0182] 在式XIII的一些实施方案中, $X_B$ 为任选地被一个或多个-O-基团间断的 $C_{2-8}$ 亚烷基。

[0183] 在式XIII的一些实施方案中, $X_B$ 为 $C_{2-8}$ 亚烷基。

[0184] 在式XIII的一些实施方案中, $X_B$ 为 $C_{2-6}$ 亚烷基。

[0185] 在式XIII的一些实施方案中, $X_B$ 为 $C_{2-5}$ 亚烷基。

[0186] 在式XIII的一些实施方案中, $X_B$ 选自: $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2-)_1-5$ 、和 $-(\text{CH}_2)_{2-6}-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2-)_1-4$ 。

[0187] 在式XIII的一些实施方案中, $Z_B$ 为 $-C_{1-5}$ 亚烷基-亚芳基- $-C_{1-5}$ 亚烷基-或 $-C_{1-5}$ 亚烷基-亚杂芳基- $-C_{1-5}$ 亚烷基-。

[0188] 在式XIII的一些实施方案中, $Z_B$ 为 $-\text{CH}_2-$ 亚苯基- $-\text{CH}_2-$ 。

[0189] 在式XIII的一些实施方案中, $R_{1B}$ 为 $-\text{X}_B-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{N}-\text{R}_{5B})-\text{N}(\text{H})\text{R}_{6B}$ 和 $-\text{Z}_B-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{N}-\text{R}_{5B})-\text{N}(\text{H})\text{R}_{6B}$ ;

[0190] 在式XIII的一些实施方案中, $R_{1B}$ 为 $-\text{X}_B-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{N}-\text{R}_{5B})-\text{N}(\text{H})\text{R}_{6B}$ 。

[0191] 在式XIII的一些实施方案中, $X_B$ 为任选地被一个或多个-O-基团间断的亚烷基; $R_{2B}$ 选自氢、烷基和烷氧基亚烷基。

[0192] 在式XIII的一些实施方案中, $X_B$ 为亚烷基。 $R_{2B}$ 选自氢、烷基和烷氧基亚烷基。

[0193] 在式XIII的一些实施方案中, $X_B$ 为任选地被一个或多个-O-基团间断的亚烷基。 $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 独立地选自氢和烷基; $R_{2B}$ 选自氢、烷基和烷氧基亚烷基;前提条件是 $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 不都为氢。

[0194] 在式XIII的一些实施方案中, $X_B$ 为亚烷基。 $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 独立地选自氢和烷基; $R_{2B}$ 选自氢、烷基和烷氧基亚烷基;前提条件是 $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 不都为氢。

[0195] 在式XIII的一些实施方案中, $X_B$ 为任选地被一个或多个-O-基团间断的亚烷基; $R_{5B}$ 为烷基; $R_{6B}$ 为烷基; $R_{2B}$ 选自氢、烷基和烷氧基亚烷基。

[0196] 在式XIII的一些实施方案中, $X_B$ 为亚烷基; $R_{5B}$ 为烷基; $R_{6B}$ 为烷基; $R_{2B}$ 选自氢、烷基和烷氧基亚烷基。

[0197] 在式XIII的一些实施方案中,化合物以盐的形式存在。盐通常为药学上可接受的盐。最通用的盐为盐酸盐或二盐酸盐。

[0198] 本公开提供了诱导动物中的细胞因子生物合成的方法,该方法包括向动物施用有效量的选自上述式I-XIII的实施方案中的任一项的化合物或盐。

[0199] 本公开提供了通过向动物施用有效量的选自上述式I-XIII的实施方案中的任一项的化合物或盐来诱导动物中的IFN- $\alpha$ 生物合成的方法。

[0200] 本公开提供了通过向动物施用有效量的选自上述式I-XIII的实施方案中的任一项的化合物或盐来诱导动物中的IFN- $\gamma$ 生物合成的方法。

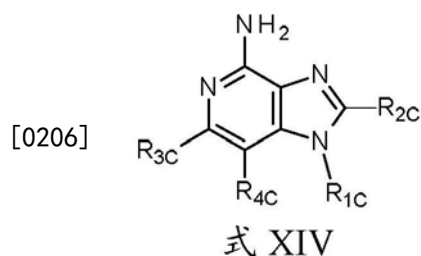
[0201] 本公开提供了通过向动物施用有效量的选自上述式I-XIII的实施方案中的任一项的化合物或盐来诱导动物中的TNF- $\alpha$ 生物合成的方法。

[0202] 本公开提供了通过向动物施用有效量的选自上述式I-XIII的实施方案中的任一项的化合物或盐来诱导动物中的IP-10生物合成的方法。

[0203] 本公开还提供了通过向动物施用有效量的选自上述式I-XIII的实施方案中的任一项的化合物或盐来治疗动物中的病毒性疾病的方法。

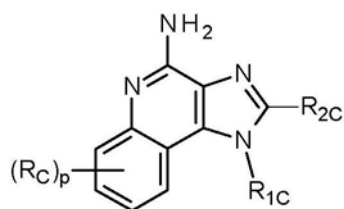
[0204] 本公开还提供了通过向动物施用有效量的选自上述式I-XIII的实施方案中的任一项的化合物或盐来治疗动物中的肿瘤疾病的方法。

[0205] 本公开还提供了由下式XIV表示的化合物：

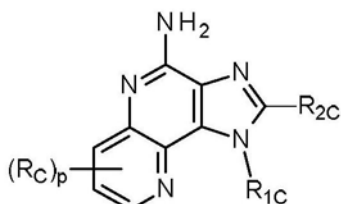


[0207] 其中 $R_{1C}$ 、 $R_{2C}$ 、 $R_{3C}$ 和 $R_{4C}$ 如下所定义；及其药学上可接受的盐。

[0208] 式XIV化合物的示例更具体地由以下式XV-XVIII所定义：

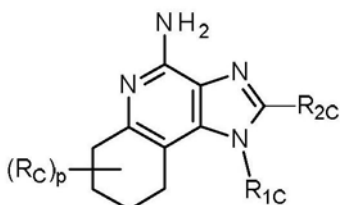


式 XV

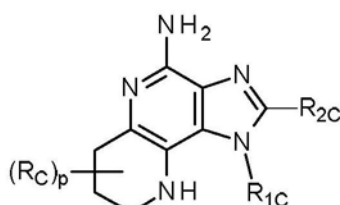


式 XVI

[0209]



式 XVII



式 XVIII

[0210] 其中 $R_c$ 、 $R_{1c}$ 、 $R_{2c}$ 和 $p$ 如下所定义；及其药学上可接受的盐。

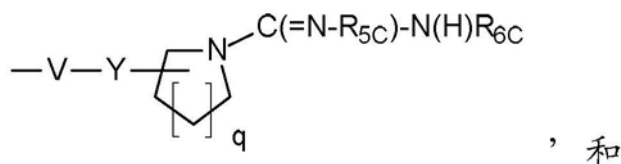
[0211] 对于式XIV的化合物和盐，诸如药学上可接受的盐， $R_{3c}$ 和 $R_{4c}$ 合在一起以形成稠合的苯环、稠合的吡啶环、稠合的环己烯环或稠合的四氢吡啶环；其中稠合的苯环、稠合的吡啶环、稠合的环己烯环或稠合的四氢吡啶环为未取代的或被一个或多个 $R_c$ 基团取代。

[0212] 对于式XIV-XVIII的化合物和盐，诸如药学上可接受的盐：

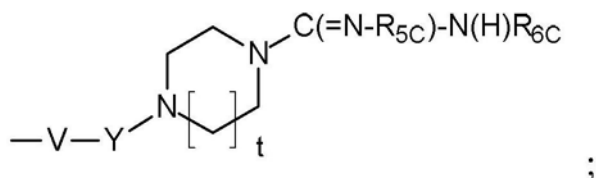
[0213]  $R_c$ 选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基、-C(O)-O-烷基、-C(O)-O-CH<sub>2</sub>Ph、-C(O)-O-芳基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、芳基亚烷氧基、芳氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、杂芳基亚烷氧基和杂芳氧基，其中烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、芳基亚烷氧基、芳氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、杂芳基亚烷氧基和杂芳氧基基团可以为未取代的或被一个或多个独立地选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟基亚烷基、烷氧基亚烷基、芳基亚烷氧基和腈中的取代基取代；

[0214]  $p$ 为0至2的整数；

[0215]  $R_{1C}$ 选自：



[0216]



[0217] V选自共价键、-O-和-NH-；

[0218] Y选自亚烷基、亚烯基和亚炔基，其中亚烷基、亚烯基和亚炔基中的任一者可任选地被一个或多个-O-基团间断；

[0219]  $R_{2C}$ 选自氢、烷基、烯基、炔基、-O-烷基、羟基亚烷基、烷氧基亚烷基、烷基氨基亚烷基、羟基、-CH<sub>2</sub>-NH-O-烷基和-CH<sub>2</sub>NHC(O)-烷基；

[0220]  $R_{5C}$ 和 $R_{6C}$ 独立地选自氢、-C(O)-O-烷基、烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基和苄氧基亚烷基；其中烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基和苄氧基亚烷基基团中的任一者可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈、芳基、杂芳基和二烷基氨基中的取代基取代，前提条件是 $R_{5C}$ 和 $R_{6C}$ 不都为氢；

[0221] q为0至5的整数；

[0222] t为1至4的整数。

[0223] 在式XIV的一些实施方案中， $R_{3C}$ 和 $R_{4C}$ 合在一起以形成稠合的苯环、稠合的吡啶环或稠合的环己烯环。

[0224] 在式XIV的一些实施方案中， $R_{3C}$ 和 $R_{4C}$ 合在一起以形成稠合的苯环或稠合的环己烯环。

[0225] 在式XIV的一些实施方案中， $R_{3C}$ 和 $R_{4C}$ 合在一起以形成稠合的苯环或稠合的吡啶环。

[0226] 在式XIV的一些实施方案中， $R_{3C}$ 和 $R_{4C}$ 合在一起以形成稠合的苯环。

[0227] 在式XIV的一些实施方案中， $R_{3C}$ 和 $R_{4C}$ 合在一起以形成稠合的苯环、稠合的吡啶环或稠合的环己烯环。其中稠合的苯环、稠合的吡啶环或稠合的环己烯环为未取代的或被一个 $R_C$ 基团取代。

[0228] 在式XIV的一些实施方案中， $R_{3C}$ 和 $R_{4C}$ 合在一起以形成稠合的苯环或稠合的吡啶环。其中稠合的苯环或稠合的吡啶环为未取代的或被一个 $R_C$ 基团取代。

[0229] 在式XV-XVIII的一些实施方案中，p为0或1。

[0230] 在式XV-XVIII的一些实施方案中，p为0。

[0231] 在式XV-XVIII的一些实施方案中，RC选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基、-C(O)-O-烷基、-C(O)-OCH<sub>2</sub>Ph、-C(O)-O-芳基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基。

[0232] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中,V为共价键并且Y为任选地被一个或多个-O-基团间断的亚烷基。

[0233] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中,-V-Y-为-O-C<sub>1-7</sub>-亚烷基-或-C<sub>1-8</sub>-亚烷基-。

[0234] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中,-V-Y-为-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。

[0235] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中,R<sub>2C</sub>选自氢、烷基、烷氧基亚烷基、烷基氨基亚烷基和羟基亚烷基。

[0236] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中,R<sub>2C</sub>选自氢、烷基和烷氧基亚烷基。

[0237] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中,R<sub>2C</sub>选自氢、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH和-CH<sub>2</sub>NHOCH<sub>3</sub>。

[0238] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中,R<sub>2C</sub>选自氢、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>。

[0239] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中,q为1至4的整数。

[0240] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中,q为2。

[0241] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中,t为1。

[0242] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中,R<sub>5C</sub>和R<sub>6C</sub>独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基和苄氧基亚烷基;其中烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基和苄氧基亚烷基基团中的任一者可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈、芳基、杂芳基和二烷基氨基中的取代基取代;前提条件是R<sub>5A</sub>和R<sub>6A</sub>不都为氢。

[0243] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中,R<sub>5C</sub>和R<sub>6C</sub>独立地选自烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基和苄氧基亚烷基;其中烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基和苄氧基亚烷基基团中的任一者可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈、芳基、杂芳基和二烷基氨基中的取代基取代。

[0244] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中,R<sub>5C</sub>和R<sub>6C</sub>独立地选自氢、烷基、苯基和苯基亚烷基;其中R<sub>5C</sub>和R<sub>6C</sub>不都为氢。

[0245] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中,R<sub>5C</sub>和R<sub>6C</sub>独立地选自氢和C<sub>1-8</sub>烷基;其中R<sub>5C</sub>和R<sub>6C</sub>不都为氢。

[0246] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中,R<sub>5C</sub>和R<sub>6C</sub>独立地选自氢、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5-9</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、环丙基、环戊基、环己基、-CH<sub>2</sub>-环丙基、-CH<sub>2</sub>-环戊基、-CH<sub>2</sub>-环己基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3-8</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;其中R<sub>5C</sub>和R<sub>6C</sub>不都为氢。

[0247] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中,R<sub>5C</sub>和R<sub>6C</sub>独立地选自氢、烷基、-CH<sub>2</sub>Ph、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-Ph、-Ph、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3-8</sub>Ph、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3-8</sub>-O-Ph、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>Ph、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3-8</sub>-O-

$\text{CH}_2\text{Ph}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{2-8}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{Ph}$ ,其中Ph基团可被一个或多个选自氟、氯、溴、羟基、烷基、烷氧基和腈中的取代基取代;其中 $\text{R}_{5\text{C}}$ 和 $\text{R}_{6\text{C}}$ 不都为氢。

[0248] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中, $\text{R}_{5\text{C}}$ 和 $\text{R}_{6\text{C}}$ 独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基亚烷基、芳基和芳基亚烷基;其中 $\text{R}_{5\text{C}}$ 和 $\text{R}_{6\text{C}}$ 不都为氢。

[0249] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中, $\text{R}_{5\text{C}}$ 和 $\text{R}_{6\text{C}}$ 独立地选自氢、烷基、苯基和苯基亚烷基;其中 $\text{R}_{5\text{C}}$ 和 $\text{R}_{6\text{C}}$ 不都为氢。

[0250] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中, $\text{R}_{5\text{C}}$ 为烷基并且 $\text{R}_{6\text{C}}$ 为烷基。

[0251] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中, $\text{R}_{5\text{C}}$ 为 $\text{C}_{1-8}$ 烷基并且 $\text{R}_{6\text{C}}$ 为 $\text{C}_{1-8}$ 烷基。

[0252] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中, $\text{R}_{5\text{C}}$ 为 $\text{C}_{1-4}$ 烷基并且 $\text{R}_{6\text{C}}$ 为 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。

[0253] 在式XIV-XVIII的一些实施方案中,V选自共价键和 $-\text{O}-$ ;Y为任选地被一个或多个 $-\text{O}-$ 基团间断的亚烷基;n为0;q为1至2的整数;t为1; $\text{R}_{2\text{C}}$ 选自氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ;  $\text{R}_{5\text{C}}$ 和 $\text{R}_{6\text{C}}$ 独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基亚烷基、芳基和芳基亚烷基,前提条件是 $\text{R}_{5\text{C}}$ 和 $\text{R}_{6\text{C}}$ 不都为氢。

[0254] 本公开提供了通过向动物施用有效量的选自上述式XIV、式XV、式XVI、式XVII和式XVIII的实施方案中的任一项的化合物或盐来诱导动物中的细胞因子生物合成的方法;

[0255] 本公开还提供了通过向动物施用有效量的选自上述式XIV、式XV、式XVI、式XVII和式XVIII的实施方案中的任一项的化合物或盐来诱导动物中的细胞因子生物合成的方法;其中V为共价键,Y为任选地被一个或多个 $-\text{O}-$ 基团间断的亚烷基,q为1或2,t为1,并且 $\text{R}_{2\text{C}}$ 选自氢、烷基和烷氧基亚烷基。

[0256] 本公开还提供了通过向动物施用有效量的选自上述式XIV、式XV、式XVI、式XVII或式XVIII的实施方案中的任一项的化合物或盐来诱导动物中的IFN- $\alpha$ 生物合成的方法。

[0257] 本公开还提供了通过向动物施用有效量的选自上述式XIV、式XV、式XVI、式XVII或式XVIII的实施方案中的任一项的化合物或盐来诱导动物中的IFN- $\gamma$ 生物合成的方法。

[0258] 本公开还提供了通过向动物施用有效量的选自上述式XIV、式XV、式XVI、式XVII或式XVIII的实施方案中的任一项的化合物或盐来诱导动物中的TNF- $\alpha$ 生物合成的方法。

[0259] 本公开还提供了通过向动物施用有效量的选自上述式XIV、式XV、式XVI、式XVII或式XVIII的实施方案中的任一项的化合物或盐来诱导动物中的IP-10生物合成的方法。

[0260] 本公开还提供了通过向动物施用有效量的选自上述式XIV、式XV、式XVI、式XVII和式XVIII的实施方案中的任一项的化合物或盐来治疗动物中的病毒性疾病的方法;

[0261] 本公开还提供了通过向动物施用有效量的选自上述式XIV、式XV、式XVI、式XVII和式XVIII的实施方案中的任一项的化合物或盐来治疗动物中的肿瘤疾病的方法。

[0262] 本公开的化合物可通过合成途径合成,该合成途径包括与化学领域中熟知的那些类似的工艺,特别是按照本文包含的说明书。原料通常可得自商业来源,诸如西格玛奥德里奇公司(密苏里州圣路易斯)(Sigma-Aldrich Company (St.Louis,MO)),或者易于使用本领域普通技术人员公知的方法制得(例如通过通常描述于下列的方法制得:纽约的wiley的第1-26卷的Louis F.Fieser和Mary Fieser的有机合成试剂(Louis F.Fieser and Mary Fieser,Reagents for Organic Synthesis,v.1-26,Wiley,New York);1995年的英格兰牛津的培格曼出版社出版的第1-6卷的Alan R.Katritsky,Otto Meth-Cohn,Charles W.Rees的综合有机官能团转化(Alan R.Katritsky,Otto Meth-Cohn,Charles W.Rees,

Comprehensive Organic Functional Group Transformations, v 1-6, Pergamon Press, Oxford, England, (1995)); 1991年的英格兰牛津的培格曼出版社出版的第1-8卷的Barry M. Trost和Ian Fleming的综合有机合成(Barry M. Trost and Ian Fleming, Comprehensive Organic Synthesis, v.1-8, Pergamon Press, Oxford, England, (1991)); 或Auf1.编著的第4版的拜耳斯坦有机化学手册(Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 4, Aufl.) (编辑) 德国柏林斯普林格出版社(Springer-Verlag, Berlin, Germany), 包括增刊(也可经由拜耳斯坦在线数据库获得))。

[0263] 具体地, 本公开的化合物可使用几种用于制备含胍化物的标准方法中的一种来制备。本领域普通技术人员已知几种用于将氨基基团转化成胍的标准方法(参见2005(iv)年的ARKIVOC的第49至87页的Katritzky (Katritzky, ARKIVOC, 2005, iv, pages 49-87); 2015年的化学通讯的第51卷的Zhang的第254至265页(Zhang, Chem Commun, 2015, 51, pages 254-265); 例如, 胺化合物(诸如式XIX-XXXI的那些)可与活化的硫脲反应以提供本公开的化合物(参见1986年第51期的Maryanoff的有机化学杂志第1882-1884页(Maryanoff, Journal of Organic Chemistry, 1986, 51, pages 1882-1884))。作为另一个示例, 胺化合物(诸如式XIX-XXXI的那些)可与取代的碳二亚胺化合物反应以提供本公开的化合物(例如, N,N'-二异丙基碳二亚胺[CAS号693-13-0]、N,N'-二环己基碳二亚胺[CAS号538-75-0]、N-乙基-N'(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺[CAS号25952-53-8]、1,3-二对甲苯基碳二酰亚胺[CAS号726-42-1]、1,3-二-邻-甲苯基碳二酰亚胺等)。作为另一个示例, 胺化合物(诸如式XIX-XXXI的那些)可与取代的吡唑-1-甲脒化合物(诸如例如N-丙基吡唑-1-甲脒盐酸盐、N-戊基吡唑-1-甲脒盐酸盐、N-苄基-1-甲脒盐酸盐、N-环丙基甲基-1-甲脒盐酸盐等)反应以提供本公开的化合物[参见2000年第10期的Lee的生物有机化学和药物化学通讯第2771-2774页(Lee, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2000, 10, pages 2771-2774); 1999年Lee的合成的第1495-1499页(Lee, Synthesis, 1999, pages 1495-1499); 和国际专利公开W02005/051380 (Scobie)的实施例62-65]。

[0264] 作为另一个示例, 胺化合物(诸如式XIX-XXXI的那些)可与N,N'-双-BOC-吡唑-1-甲脒(CAS号152120-54-2)反应以形成二-Boc取代的胍(参见1999年第34期Bernatowicz的四面体通讯第3389-3392页(Bernatowicz, Tetrahedron Letters, 1993, 34, pages 3389-3392))。

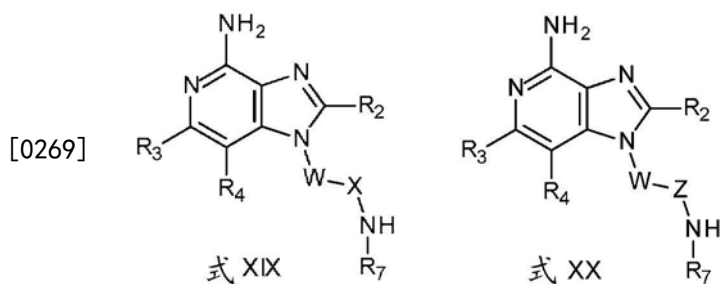
[0265] 先前已经描述了用于制备式XIX-XXXI的中间体胺的通用合成方法, 并且许多中间体胺化合物为已知的化合物。用于制备中间体胺化合物的参考文献通过引用并入本文, 并且包括美国专利号7,799,800 (Wightman, 参见实施例1部分A-J)、美国专利号7,115,622 (Crooks, 参见反应方案II、III、V和实施例1-3、5、67-69)、美国专利号7,579,359 (Krepiski, 参见反应方案VI和VII)、美国专利申请2013/0230578 (Wightman, 参见实施例1部分A-D)、美国专利号7,163,947 (Griesgraber, 参见方案VII和实施例14部分A-F)、美国专利号6,069,149 (Nanba, 参见实施例5、10、12、17、20-21、28、33、39)、美国专利号8,728,486 (David, 参见化合物7c和7d)、美国专利号7,968,563 (Kshirsagar)、美国专利号8,088,790 (Kshirsagar, 参见方案IV, 实施例8部分A-D, 实施例56部分A-D, 实施例62部分A-E)、美国专利号8,168,802 (Hays)、美国专利号9,034,336 (Ferguson)、美国专利号7,884,207 (Stoermer, 参见方案VII, 实施例286部分A-B, 实施例339部分A-D)。

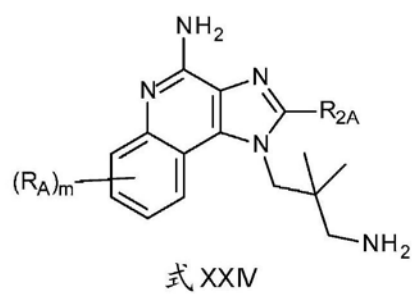
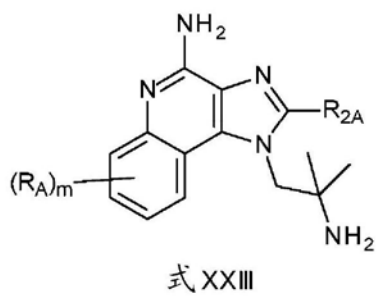
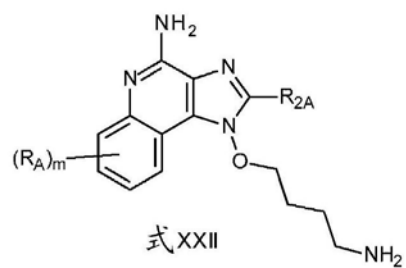
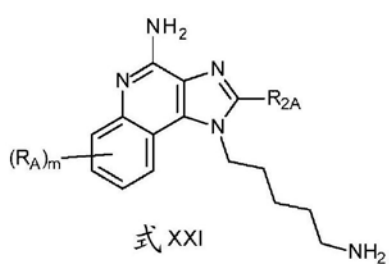


[0266] 可转化为本公开的胍化合物的中间体胺化合物的一些示例在式XIX-XXXI中示出, 其中 $R_2$ 、 $R_{2A}$ 、 $R_{2B}$ 、 $R_{2C}$ 、 $R_3$ 、 $R_{3C}$ 、 $R_4$ 、 $R_{4C}$ 、 $R_7$ 、 $R_{7B}$ 、 $R_A$ 、 $R_C$ 、 $V$ 、 $W$ 、 $X$ 、 $X_B$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $Z_B$ 、 $m$ 、 $J$ 、 $K$ 、 $q$ 可如上述实施方案中任一项所定义。

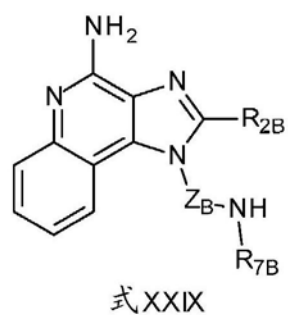
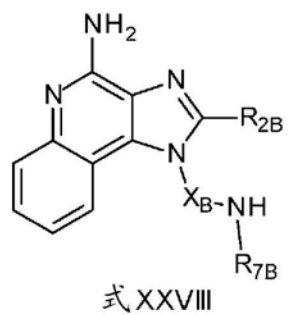
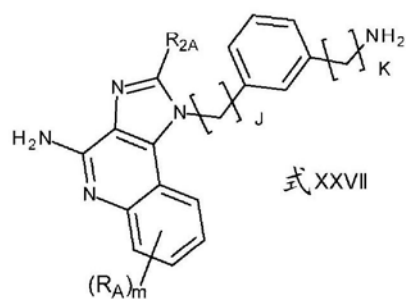
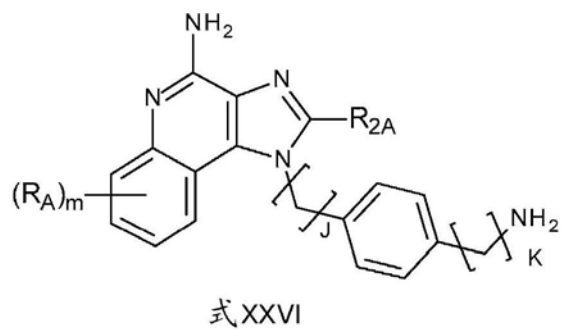
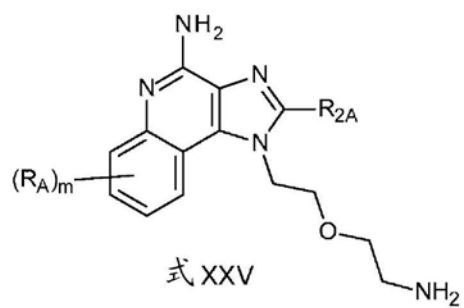
[0267] 在本公开的化合物的制备中, 本领域普通技术人员应当理解, 在中间体化合物的其它官能团反应的同时保护特定官能团可能是必要的。这种保护的需要根据特定官能团的性质和具体反应步骤的条件而变化。关于保护和去保护官能团的反应的综述可参见1991年美国纽约的John Wiley&Sons公司出版的T.W.Greene和P.G.M.Wuts的有机合成中的保护基团(T.W.Greene and P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley&Sons, New York, USA, 1991)。

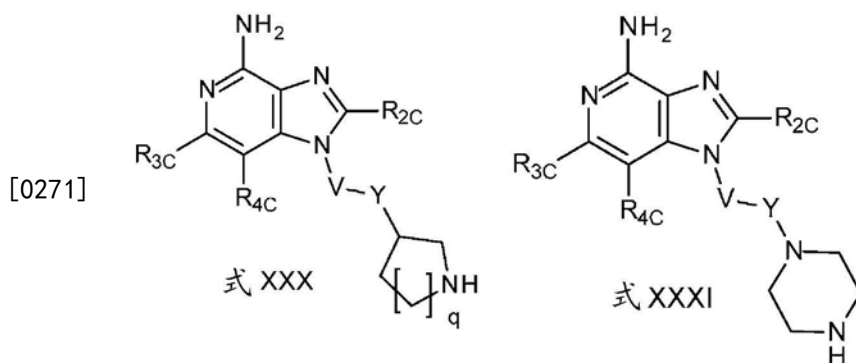
[0268] 分离和纯化的常规方法和技术可用于分离在本公开的制剂中使用的IRM化合物。此类技术可包括, 例如, 所有类型的色谱法(高效液相色谱法(HPLC)、使用诸如硅胶的常见吸收剂的柱色谱法, 和薄层色谱法)、重结晶和微分(即液-液)萃取技术。





[0270]





[0272] 应当理解,对于式I-V和XIII,当“Q”为共价键时,形成的所得环为环丙烷环;当“Q为-CH<sub>2</sub>-”时,形成的所得环为环丁烷环;当“Q为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-”时,形成的所得环为环己烷环;当“Q为-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-”时,形成的所得环为四氢吡喃环。

[0273] 无论是否明确指出,当基团(或取代基或变型)在本文所述的任意式中存在超过一次时,独立地选择每个基团(或取代基或变型)。例如,对于含有“-X-亚芳基-X-”的式,每个“X”基团是独立选择的。

[0274] 为了简单和方便,应当理解,本公开的化合物中的一些化合物可以某种异构体形式绘制,但实际上所有的立体异构体[即构型异构体(例如E,Z异构体)、构象异构体(例如旋转异构体)、非对应体、对映体]明确地包括在本公开的范围(内)(不管是否明确地绘制)。

[0275] 具体地,应当理解,对于式I-XVIII的化合物,明确地包括所有立体异构体(不管是否明确地描绘)[即构型异构体(例如E,Z异构体)、构象异构体(例如旋转异构体)、非对应体、对映体]。

[0276] 本公开的化合物或盐可以不同的互变异构形式存在,并且应当理解所有这些形式明确地包括在本公开的范围(内)。具体地,应当理解,对于式I-的化合物,明确地包括所有的互变异构体(无论是否明确地描绘)。

[0277] 所公开的化合物的前药还可通过将可在生理条件下裂解的官能团附接至化合物来制备。典型地,可裂解的官能团将通过各种机制(如通过化学(例如水解)或酶促转化)在体内裂解以产生本公开的化合物。在ACS系列研讨会的14卷中的T.Higuchi和W.Stella的“作为新型药物输送系统的前药”(T.Higuchi and W.Stella,“Prodrugs as Novel Delivery Systems”,vol.14 of the ACS Symposium Series)和1987年美国制药协会和佩加蒙出版社的Edward B.Roche编著的药物设计中的生物可逆载体(Bioreversible Carriers in Drug Design,ed.Edward B.Roche,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987)中提供了关于前药使用的讨论。

[0278] 如本领域普通技术人员将理解的,对于本文示出的式I的化合物中的任一者,式I实施方案中的任一项中的变量R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、Q、W、X、Z中的每一个可与式I实施方案中的任一项中的其它变量中的一个或多个进行组合。变量的所得组合中的每一个也为本公开的实施方案。

[0279] 如本领域普通技术人员将理解的,对于本文示出的式II-V化合物中的任一者,式II-V实施方案中的任一项中的变量R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、n、Q、W、X、Z中的每一个可与式II-V实施方案中的任一项中的其它变量中的一个或多个进行组合。变量的所得组合中的每一个也为本公开的实施方案。

[0280] 如本领域普通技术人员将理解的,对于本文示出的式VI-XII化合物中的任一者,式VI-XII实施方案中的任一项中的变量 $R_A$ 、 $R_{2A}$ 、 $R_{5A}$ 、 $R_{6A}$ 、 $m$ 、 $J$ 、 $K$ 中的每一个可与式VI-XII实施方案中的任一项中的其它变量中的一个或多个进行组合。变量的所得组合中的每一个也为本公开的实施方案。

[0281] 如本领域普通技术人员将理解的,对于本文示出的式XIII化合物中的任一者,式XIII实施方案中的任一项中的变量 $R_{1B}$ 、 $R_{2B}$ 、 $R_{5B}$ 、 $R_{6B}$ 、 $R_{7B}$ 、 $X_B$ 、 $Z_B$ 中的每一个可与式XIII实施方案中的任一项中的其它变量中的一个或多个进行组合。变量的所得组合中的每一个也为本公开的实施方案。

[0282] 如本领域普通技术人员将理解的,对于本文示出的式XIV化合物中的任一者,式XIV实施方案中的任一项中的变量 $R_C$ 、 $R_{1C}$ 、 $R_{2C}$ 、 $R_{3C}$ 、 $R_{4C}$ 、 $R_{5C}$ 、 $R_{6C}$ 、 $V$ 、 $Y$ 、 $q$ 、 $t$ 中的每一个可与式XIV实施方案中的任一项中的其它变量中的一个或多个进行组合。变量的所得组合中的每一个也为本公开的实施方案。

[0283] 如本领域普通技术人员将理解的,对于本文示出的式XV-XVIII化合物中的任一者,式XV-XVIII实施方案中的任一项中的变量 $R_C$ 、 $R_{1C}$ 、 $R_{2C}$ 、 $R_{5C}$ 、 $R_{6C}$ 、 $V$ 、 $Y$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $t$ 中的每一个可与式XV-XVIII实施方案中的任一项中的其它变量中的一个或多个进行组合。变量的所得组合中的每一个也为本公开的实施方案。

[0284] 药物组合物和生物活性

[0285] 还涵盖本公开的药物组合物。本公开的药物组合物含有治疗有效量的本公开的化合物或盐(本文描述的)与药学上可接受的载体的结合。

[0286] 用于本公开的药物组合物中的化合物或盐的确切量将根据本领域技术人员已知的因素而变化,诸如化合物或盐的物理和化学性质、载体的性质和预期的给药方案。

[0287] 用于本公开的药物组合物中的化合物或盐的确切量将根据本领域技术人员已知的因素而变化,诸如化合物或盐的物理和化学性质、载体的性质和预期的给药方案。

[0288] 在一些实施方案中,本公开的组合物将含有足够的活性成分或前药以向受试者提供约100纳克每千克( $\text{ng/kg}$ )至约50毫克每千克( $\text{mg/kg}$ ),优选约10微克每千克( $\mu\text{g/kg}$ )至约5 $\text{mg/kg}$ 的剂量的化合物或盐。

[0289] 在一些实施方案中,本公开的组合物将含有足够的活性成分或前药以提供例如根据Dubois方法计算的约0.01 $\text{mg/m}^2$ 至约5.0 $\text{mg/m}^2$ 的剂量,其中受试者的体表面积( $\text{m}^2$ )是使用受试者的体重计算的: $\text{m}^2 = (\text{重量kg}^{0.425} \times \text{身高cm}^{0.725}) \times 0.007184$ ,尽管在一些实施方案中,该方法可通过施用超出这个范围的剂量的化合物或盐或组合物来进行。在这些实施方案的一些中,该方法包括施用足够的化合物以向受试者提供约0.1 $\text{mg/m}^2$ 至约2.0 $\text{mg/m}^2$ 的剂量,例如,约0.4 $\text{mg/m}^2$ 至约1.2 $\text{mg/m}^2$ 的剂量。

[0290] 可使用多种剂型将本公开的化合物或盐施用于动物。可使用的剂型包括例如片剂、锭剂、胶囊剂、肠胃外制剂、乳膏剂、软膏剂、局部用凝胶剂、气溶胶制剂、液体制剂(例如含水制剂)、透皮贴剂等。这些剂型可使用常规方法用常规药学上可接受的载体和添加剂制备,常规方法通常包括使活性成分与载体结合的步骤。优选的剂型具有溶解在含水制剂中的一种或多种本公开的化合物或盐。

[0291] 本文公开的化合物或盐在根据实施例的描述进行的实验中诱导某些细胞因子的产生。这些结果表明化合物或盐可用于以许多不同的方式增强免疫应答,使它们可用于治

疗多种障碍。

[0292] 本文所述的化合物或盐可作为治疗方案中的单一治疗剂施用,或者本文所述的化合物或盐可彼此组合或与其它活性剂(包括另外的免疫应答调节剂、抗病毒剂、抗生素、蛋白质、肽、寡核苷酸、抗体等)结合施用。

[0293] 本文所述的化合物或盐在根据下述测试进行的实验中诱导细胞因子(例如,IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IP-10)的产生。这些结果表明本公开的化合物或盐可用于以许多不同的方式激活免疫应答,使得它们可用于治疗多种障碍。因此,本公开的化合物或盐(式I-XVIII的化合物或盐)为细胞因子生物合成和产生的激动剂,特别是IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 和IP-10细胞因子生物合成和产生的激动剂。

[0294] 据信,本公开的化合物或盐(式I-XVIII)诱导细胞因子产生的一种方式是通过免疫系统中Toll样受体(TLR)的活化,特别是TLR-7和/或TLR-8,然而也可能涉及其它机制。据信在用于细胞因子诱导的免疫系统途径(即机制)中,本公开的化合物或盐(式I-XVIII)主要用作TLR-7和/或TLR-8的激动剂,然而可能涉及其它途径或活性。

[0295] 本文所述的化合物或盐的施用可诱导细胞中干扰素- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和IP-10的产生。其生物合成可由本公开的化合物或盐诱导的细胞因子包括IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IP-10和多种其它细胞因子。除了其它效应,这些细胞因子可抑制病毒的产生和肿瘤细胞的生长,使得该化合物或盐可用于治疗病毒性疾病和肿瘤疾病。因此,本公开提供了通过向动物施用有效量的本公开的化合物或盐来诱导动物中的细胞因子生物合成的方法。施用化合物或盐以诱导细胞因子产生的动物可具有下述一种或多种疾病、障碍或病症,例如病毒性疾病或肿瘤疾病,并且化合物或盐的施用可提供治疗性处理。另选地,可在动物获得疾病之前将化合物或盐施用给动物,使得化合物或盐的施用可提供预防性治疗。

[0296] 除了诱导细胞因子产生的能力外,本文所述的化合物或盐还可影响固有免疫应答的其它方面。例如,可刺激自然杀伤细胞的活性,可能是由于细胞因子的诱导而产生的效应。化合物或盐还可激发巨噬细胞,这继而刺激了一氧化氮的分泌和另外的细胞因子的产生。此外,化合物或盐可能引起B淋巴细胞的增殖和分化。

[0297] 本文所确定的化合物或盐或组合物可用作治疗的病症包括但不限于:

[0298] 病毒性疾病诸如例如由腺病毒、疱疹病毒(例如,HSV-I、HSV-II、CMV或VZV)、痘病毒(例如,正痘病毒诸如天花或牛痘或传染性软疣)、小核糖核酸病毒(例如,鼻病毒或肠病毒)、正粘液病毒(例如,流感病毒、禽流感)、副粘病毒(例如,副流感病毒、腮腺炎病毒、麻疹病毒和呼吸道合胞病毒(RSV))、冠状病毒(例如,SARS)、乳多泡病毒(例如,乳头瘤病毒,诸如引起生殖器疣、寻常疣或足底疣的那些)、肝性DNA病毒(例如,B型肝炎病毒)、黄病毒(例如,丙型肝炎病毒或登革热病毒)或逆转录病毒(例如,慢病毒诸如HIV)、埃博拉病毒感染而引起的疾病;

[0299] 肿瘤疾病诸如膀胱癌、宫颈异常、光化性角化病、基底细胞癌、皮肤T细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿、Sezary综合征、HPV相关头颈癌(例如HPV阳性口咽鳞状细胞癌)、卡波西肉瘤、黑素瘤、鳞状细胞癌、肾细胞癌、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、毛细胞白血病、食管癌和其它癌症;

[0300]  $T_H2$ -介导的、特应性疾病诸如特应性皮炎或湿疹、嗜曙红细胞过多、哮喘、过敏症、过敏性鼻炎和奥门 (Ommen's) 综合征;

[0301] 与伤口修复相关的疾病诸如例如抑制瘢痕疙瘩形成和其它类型的瘢痕化 (例如, 增强伤口的愈合, 包括长期伤口);

[0302] 寄生虫病包括但不限于疟疾、利什曼病、隐孢子虫病、弓形体病和锥体虫感染。

[0303] 此外, 本文所述的化合物、盐或组合物可用作疫苗佐剂, 用于与增加体液和/或细胞介导的免疫应答的任何材料, 诸如例如肿瘤抗原 (例如MAGE-3、NY-ESO-1) 相结合; 活病毒、细菌或寄生虫免疫原; 灭活的病毒、原生动物、真菌或细菌免疫原; 类毒素; 毒素; 多糖; 蛋白质; 糖蛋白; 肽; 细胞疫苗; DNA疫苗; 自体疫苗; 重组蛋白; 等。

[0304] 可从使用本文中确定的化合物、盐或组合物作为疫苗佐剂中受益的疫苗的示例包括BCG疫苗、霍乱疫苗、鼠瘟疫苗、伤寒疫苗、A型肝炎疫苗、B型肝炎疫苗、C型肝炎疫苗、A型流感疫苗、B型流感疫苗、副流感疫苗、脊髓灰质炎疫苗、狂犬病疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、风疹疫苗、黄热病疫苗、破伤风疫苗、白喉疫苗、b流感嗜血杆菌疫苗、结核疫苗、脑膜炎球菌疫苗和肺炎球菌疫苗、腺病毒疫苗、HIV疫苗、水痘疫苗、巨细胞病毒疫苗、登革热疫苗、猫白血病疫苗、鸡瘟疫苗、HSV-1疫苗和HSV-2疫苗、猪瘟疫苗、日本脑炎疫苗、呼吸道合胞病毒疫苗、轮状病毒疫苗、乳头状瘤病毒疫苗、黄热病疫苗、埃博拉病毒疫苗。

[0305] 当与结肠直肠癌、头颈癌、乳腺癌、肺癌和黑素瘤相关的肿瘤抗原结合使用时, 本文确定的化合物、盐或组合物可特别用作疫苗佐剂。

[0306] 本文确定的化合物、盐或组合物可特别用于具有受损的免疫功能的个体。例如, 化合物、盐或组合物可用于治疗在例如移植患者、癌症患者和HIV患者中的细胞介导的免疫抑制之后出现的机会性感染和肿瘤。

[0307] 一种或多种上述疾病或上述类型的疾病, 例如病毒性疾病或肿瘤疾病, 可通过向动物施用治疗有效量的化合物、盐或组合物以治疗有需要的 (患有该疾病的) 动物。

[0308] 还可通过施用有效量的本文所述的化合物、盐或组合物作为疫苗佐剂来给动物接种疫苗。在一个实施方案中, 给动物接种疫苗的方法包括将有效量的本文所述的化合物、盐或组合物作为疫苗佐剂施用于动物。疫苗佐剂可通过将它们各自包含在相同的组合物中与增加一种或多种体液和细胞介导的免疫应答的物质共同施用。另选地, 疫苗佐剂和增加体液和/或细胞介导的免疫应答的物质可在单独的组合物中。

[0309] 当向动物施用有效量以治疗膀胱癌、宫颈异常、光化性角化病、基底细胞癌、生殖器疣、疱疹病毒感染或皮肤T细胞淋巴瘤时, 本文确定的化合物或盐或组合物可能是特别有用的。对于这些病症, 本公开的化合物、盐或组合物的施用优选是局部的 (即, 直接施用于肿瘤、病变、疣或感染组织等的表面)。

[0310] 在一个实施方案中, 将本文所述的化合物、盐或组合物的有效量 (诸如含水组合物) 通过膀胱内灌注 (例如, 使用导管施用) 施用于具有至少一个膀胱肿瘤的动物的膀胱中。

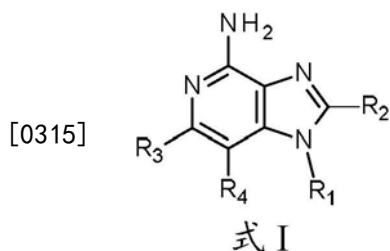
[0311] 有效的诱导细胞因子生物合成的量的化合物或盐通常会引引起一种或多种细胞类型, 诸如单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和B细胞产生一定量的一种或多种细胞因子, 诸如例如,  $IFN-\alpha$ 、 $IFN-\gamma$ 、 $TNF-\alpha$  和 IP-10, 该量增加 (诱导) 超过这种细胞因子的背景水平。精确的剂量将根据本领域已知的因素而变化, 但通常为约100ng/kg至约50mg/kg, 优选地约10 $\mu$ g/kg至约5mg/kg的剂量。在其它实施方案中, 该量可为例如约0.01mg/m<sup>2</sup>至约5.0mg/m<sup>2</sup> (根据

如上所述的Dubois方法计算),但是在其它实施方案中,细胞因子生物合成的诱导可通过施用剂量超出此范围的化合物或盐来进行。在这些实施方案的一些中,该方法包括施用足够的化合物或盐或组合物以向受试者提供约 $0.1\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $2.0\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量,例如,约 $0.4\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $1.2\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。

[0312] 治疗动物病毒感染的方法和/或治疗动物肿瘤疾病的方法可包括向动物施用有效量的本文所述的至少一种化合物或盐。与未治疗的对照动物相比,治疗或抑制病毒性感染的有效量可为将引起一种或多种病毒感染的临床表现,诸如病毒病变、病毒载量、病毒复制的速率以及死亡率减少的量。根据在本领域中已知的因素,对于这种治疗有效的精确的量将会有差别,但通常为约 $100\text{ng}/\text{kg}$ 至约 $50\text{mg}/\text{kg}$ ,优选地约 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约 $5\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量。能够有效地治疗肿瘤病症的化合物或盐的量可为将引起肿瘤尺寸或肿瘤灶数目减低的量。精确的量将根据本领域已知的因素而变化,但通常为约 $100\text{ng}/\text{kg}$ 至约 $50\text{mg}/\text{kg}$ ,优选地约 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约 $5\text{mg}/\text{kg}$ 。在其它实施方案中,该量通常为例如约 $0.01\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $5.0\text{mg}/\text{m}^2$ (根据如上所述的Dubois方法计算),但是在一些实施方案中,细胞因子生物合成的诱导可通过施用剂量超出此范围的化合物或盐来进行。在这些实施方案的一些中,该方法包括施用足够的化合物或盐或组合物以向受试者提供约 $0.1\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $2.0\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量,例如,约 $0.4\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $1.2\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量。

[0313] 实施方案

[0314] 实施方案1为式(I)的化合物:



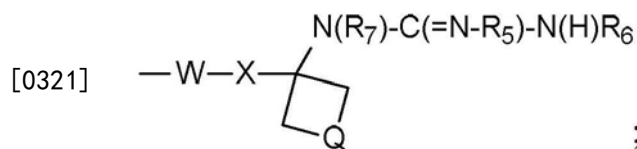
[0316] 其中:

[0317]  $R_3$ 和 $R_4$ 合在一起以形成稠合的苯环、稠合的吡啶环、稠合的环己烯环或稠合的四氢吡啶环;其中稠合的苯环、稠合的吡啶环、稠合的环己烯环或稠合的四氢吡啶环为未取代的或被一个或多个R基团取代;

[0318] R选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OCH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 芳基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、芳基亚烷氧基、芳氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、杂芳基亚烷氧基和杂芳氧基,其中烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、芳基亚烷氧基、芳氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、杂芳基亚烷氧基和杂芳氧基基团可以为未取代的或被一个或多个独立地选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟基亚烷基、烷氧基亚烷基、芳基亚烷氧基和腈中的取代基取代;

[0319]  $R_1$ 选自 $-\text{W}-\text{X}-\text{N}(\text{R}_7)-\text{C}(=\text{N}-\text{R}_5)-\text{N}(\text{H})\text{R}_6$ ,

[0320]  $-\text{W}-\text{Z}-\text{N}(\text{R}_7)-\text{C}(=\text{N}-\text{R}_5)-\text{N}(\text{H})\text{R}_6$ ,和



[0322] W选自共价键、-O-和-NH-；

[0323] X选自亚烷基、亚烯基和亚炔基，其中亚烷基、亚烯基和亚炔基基团中的任一者可任选地被一个或多个-O-基团间断；

[0324] Z选自：

[0325] -X-亚芳基-X-，

[0326] -X-亚杂芳基-X-，

[0327] -X-亚芳基-，和

[0328] -X-亚杂芳基-；

[0329]  $R_2$ 选自氢、烷基、烯基、炔基、-O-烷基、羟基亚烷基、烷氧基亚烷基、烷基氨基亚烷基、羟基、-CH<sub>2</sub>-NH-O-烷基和-CH<sub>2</sub>NHC(O)-烷基；

[0330]  $R_7$ 选自氢、烷基、芳基亚烷基、烷氧基亚烷基、芳氧基亚烷基、苄氧基亚烷基、芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基和环烷基亚烷基，其中烷基、芳基亚烷基、烷氧基亚烷基、芳氧基亚烷基、苄氧基亚烷基、芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基和环烷基亚烷基基团中任一者可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基和腈的取代基取代；

[0331] Q选自键、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-和-OCH<sub>2</sub>-；

[0332]  $R_5$ 和 $R_6$ 独立地选自氢、-C(O)-O-烷基、烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基和苄氧基亚烷基；其中烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基和苄氧基亚烷基基团中的任一者可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈、芳基、杂芳基和二烷基氨基中的取代基取代；前提条件是 $R_5$ 和 $R_6$ 不都为氢；

[0333] 或其药学上可接受的盐。

[0334] 实施方案2为根据实施方案1所述的化合物或盐，其中 $R_3$ 和 $R_4$ 合在一起以形成稠合的苯环、稠合的吡啶环或稠合的环己烯环。

[0335] 实施方案3为根据实施方案1至2中任一项所述的化合物或盐，其中 $R_3$ 和 $R_4$ 合在一起以形成稠合的苯环、稠合的吡啶环或稠合的环己烯环，并且其中稠合的苯环、稠合的吡啶环或稠合的环己烯环为未取代的或被一个且仅一个R基团取代。

[0336] 实施方案4为根据实施方案1至3中任一项所述的化合物或盐，其中 $R_3$ 和 $R_4$ 合在一起以形成稠合的苯环或稠合的环己烯环，并且其中稠合的苯环或稠合的环己烯环为未取代的或被一个且仅一个R基团取代。

[0337] 实施方案5为根据实施方案1至3中任一项所述的化合物或盐，其中 $R_3$ 和 $R_4$ 合在一起以形成稠合的苯环或稠合的吡啶环，并且其中稠合的苯环或稠合的吡啶环为未取代的或被一个且仅一个R基团取代。

[0338] 实施方案6为根据实施方案1至5中任一项所述的化合物或盐，其中R选自羟基、F、Cl、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-O-C<sub>1-6</sub>烷基和-C<sub>1-6</sub>烷基。



[0339] 实施方案7为根据实施方案1至5中任一项所述的化合物或盐,其中R选自羟基、F、Cl、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0340] 实施方案8为根据实施方案1至5中任一项所述的化合物或盐,其中R为 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基。

[0341] 实施方案9为根据实施方案1至5中任一项所述的化合物或盐,其中R选自: $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2-\text{CH}_2\text{Ph}$ 和 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0342] 实施方案10为根据实施方案1至9中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_7$ 为氢、烷基或 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 。

[0343] 实施方案11为根据实施方案1至10中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_7$ 为氢、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基或 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 。

[0344] 实施方案12为根据实施方案1至11中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_7$ 为氢或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。

[0345] 实施方案13为根据实施方案1至9中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_7$ 选自氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环戊基、环己基、 $-\text{CH}_2$ (环戊基)、 $-\text{CH}_2$ (环己基)和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 。

[0346] 实施方案14为根据实施方案1至9中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_7$ 选自氢、烷基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{2-6}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{Ph}$ ,其中Ph可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基和腈的取代基取代。

[0347] 实施方案15为根据实施方案1至14中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_1$ 选自 $-\text{W}-\text{X}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{N}-\text{R}_5)-\text{N}(\text{H})\text{R}_6$ 和 $-\text{W}-\text{Z}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{N}-\text{R}_5)-\text{N}(\text{H})\text{R}_6$ 。

[0348] 实施方案16为根据实施方案1至15中任一项所述的化合物或盐,其中W为共价键或 $-\text{O}-$ 。

[0349] 实施方案17为根据实施方案1至16中任一项所述的化合物或盐,其中X为任选地被一个或多个 $-\text{O}-$ 基团间断的亚烷基。

[0350] 实施方案18为根据实施方案1至17中任一项所述的化合物或盐,其中X选自 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2-)_{1-5}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{2-6}-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2-)_{1-4}$ 。

[0351] 实施方案19为根据实施方案1至18中任一项所述的化合物或盐,其中Z为 $-\text{C}_{1-5}$ 亚烷基-亚芳基- $\text{C}_{1-5}$ 亚烷基-或 $-\text{C}_{1-5}$ 亚烷基-亚杂芳基- $\text{C}_{1-5}$ 亚烷基-。

[0352] 实施方案20为根据实施方案1至19中任一项所述的化合物或盐,其中Z为 $-\text{CH}_2-$ 亚苯基- $\text{CH}_2-$ 。

[0353] 实施方案21为根据实施方案1至20中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_2$ 选自氢、烷基、烷氧基亚烷基、烷基氨基亚烷基和羟基亚烷基。

[0354] 实施方案22为根据实施方案1至21中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_2$ 选自氢、

$\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。

[0355] 实施方案23为根据实施方案1至22中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_2$ 选自氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

[0356] 实施方案24为根据实施方案1至20中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_2$ 为 $-\text{CH}_2\text{NHOCCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)}$ 环丙基。

[0357] 实施方案25为根据实施方案1至24中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_5$ 和 $\text{R}_6$ 独立地选自氢、烷基、苯基和苯基亚烷基,并且其中 $\text{R}_5$ 和 $\text{R}_6$ 不都为氢。

[0358] 实施方案26为根据实施方案1至25中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_5$ 和 $\text{R}_6$ 独立地选自烷基、苯基和苯基亚烷基。

[0359] 实施方案27为根据实施方案1至26中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_5$ 为烷基并且 $\text{R}_6$ 为烷基。

[0360] 实施方案28为根据实施方案1至27中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_5$ 为 $\text{C}_{1-8}$ 烷基并且 $\text{R}_6$ 为 $\text{C}_{1-8}$ 烷基。

[0361] 实施方案29为根据实施方案1至28中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_5$ 为 $\text{C}_{1-4}$ 烷基并且 $\text{R}_6$ 为 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。

[0362] 实施方案30为根据实施方案1至24中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_5$ 和 $\text{R}_6$ 独立地选自烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基- $(\text{CH}_2)_{2-6}$ -O-亚烷基和苄氧基亚烷基;其中烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基- $(\text{CH}_2)_{2-6}$ -O-亚烷基和苄氧基亚烷基基团中的任一者可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈、芳基、杂芳基和二烷基氨基中的取代基取代。

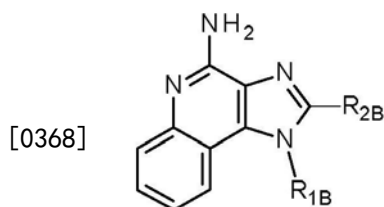
[0363] 实施方案31为根据实施方案1至24中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_5$ 和 $\text{R}_6$ 独立地选自氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{5-9}\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基、环戊基、环己基、 $-\text{CH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2$ -环戊基、 $-\text{CH}_2$ -环己基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -O- $\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{3-8}$ -O- $\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;其中 $\text{R}_5$ 和 $\text{R}_6$ 不都为氢。

[0364] 实施方案32为根据实施方案1至24中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_5$ 和 $\text{R}_6$ 独立地选自氢、烷基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -O-Ph、-Ph、 $-(\text{CH}_2)_{3-8}\text{Ph}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{3-8}$ -O-Ph、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -O- $\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{3-8}$ -O- $\text{CH}_2\text{Ph}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{2-8}$ -O- $(\text{CH}_2)_{1-4}\text{Ph}$ ,其中Ph基团可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基和腈中的取代基取代;其中 $\text{R}_5$ 和 $\text{R}_6$ 不都为氢。

[0365] 实施方案33为根据实施方案1至32中任一项所述的化合物或盐,其中药学上可接受的盐为盐酸盐。

[0366] 实施方案34为根据实施方案1至33中任一项所述的化合物或盐,其中药学上可接受的盐为二盐酸盐。

[0367] 实施方案35为式XIII的化合物:

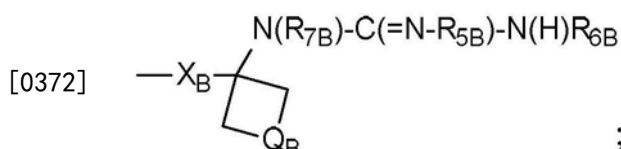


式 XIII

[0369] 其中：

[0370]  $R_{1B}$ 选自  $-X_B-N(R_{7B})-C(=N-R_{5B})-N(H)R_{6B}$ ，

[0371]  $-Z_B-N(R_{7B})-C(=N-R_{5B})-N(H)R_{6B}$ ，和



[0373]  $X_B$ 选自亚烷基、亚烯基和亚炔基，其中亚烷基、亚烯基和亚炔基基团可任选地被一个或多个-O-基团间断；

[0374]  $Z_B$ 选自：

[0375]  $-X_B$ -亚芳基- $X_B$ -，

[0376]  $-X_B$ -亚杂芳基- $X_B$ -，

[0377]  $-X_B$ -亚芳基-，和

[0378]  $-X_B$ -亚杂芳基-；

[0379]  $R_{2B}$ 选自氢、烷基、烯基、炔基、-O-烷基、羟基亚烷基、烷氧基亚烷基、烷基氨基亚烷基、羟基、 $-\text{CH}_2\text{-NH-O-}$ 烷基和 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)-}$ 烷基；

[0380]  $R_{7B}$ 选自氢、烷基、芳基亚烷基、烷氧基亚烷基、芳氧基亚烷基、苄氧基亚烷基、芳基- $(\text{CH}_2)_{2-6}$ -O-亚烷基和环烷基亚烷基，其中烷基、芳基亚烷基、烷氧基亚烷基、芳氧基亚烷基、苄氧基亚烷基、芳基- $(\text{CH}_2)_{2-6}$ -O-亚烷基和环烷基亚烷基基团中任一者可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基和腈中的取代基取代；

[0381]  $Q_B$ 选自键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{OCH}_2-$ ；

[0382]  $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 独立地选自氢、-C(O)-O-烷基、烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基- $(\text{CH}_2)_{2-6}$ -O-亚烷基和苄氧基亚烷基；其中烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基- $(\text{CH}_2)_{2-6}$ -O-亚烷基和苄氧基亚烷基基团中的任一者可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈、芳基、杂芳基和二烷基氨基中的取代基取代；前提条件是 $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 不都为氢；

[0383] 或其药学上可接受的盐。

[0384] 实施方案36为根据实施方案35所述的化合物或盐，其中 $R_{7B}$ 为氢、烷基或 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 。

[0385] 实施方案37为根据实施方案35至36中任一项所述的化合物或盐，其中 $R_{7B}$ 为氢、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基或 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 。

[0386] 实施方案38为根据实施方案35至37中任一项所述的化合物或盐，其中 $R_{7B}$ 为氢或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。

[0387] 实施方案39为根据实施方案35所述的化合物或盐,其中 $R_{7B}$ 选自氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、环戊基、环己基、 $-CH_2$ (环戊基)、 $-CH_2$ (环己基)和 $-CH_2CH_2-O-CH_3$ 。

[0388] 实施方案40为根据实施方案35所述的化合物或盐,其中 $R_{7B}$ 选自氢、烷基、 $-CH_2Ph$ 、 $-CH_2CH_2Ph$ 、 $-CH_2CH_2-O-Ph$ 、 $-CH_2CH_2-O-CH_2Ph$ 和 $-(CH_2)_{2-6}-O-(CH_2)_{1-6}Ph$ ,其中Ph可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基和腈的取代基取代。

[0389] 实施方案41为根据实施方案35至40所述的化合物或盐,其中 $R_{1B}$ 选自 $-X_B-N(H)-C(=N-R_{5B})-N(H)-R_{6B}$ 和 $-Z_B-N(H)-C(=N-R_{5B})-N(H)-R_{6B}$ 。

[0390] 实施方案42为根据实施方案35至41中任一项所述的化合物或盐,其中 $X_B$ 为任选地被一个或多个-O-基团间断的亚烷基。

[0391] 实施方案43为根据实施方案35至42中任一项所述的化合物或盐,其中 $X_B$ 选自 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_{2-4}-O(CH_2CH_2-)_{1-5}$ 和 $-(CH_2)_{2-6}-O(CH_2CH_2-)_{1-4}$ 。

[0392] 实施方案44为根据实施方案35至43中任一项所述的化合物或盐,其中 $Z_B$ 为 $-C_{1-5}$ 亚烷基-亚芳基- $-C_{1-5}$ 亚烷基-或 $-C_{1-5}$ 亚烷基-亚杂芳基- $-C_{1-5}$ 亚烷基-。

[0393] 实施方案45为根据实施方案25至44中任一项所述的化合物或盐,其中 $Z_B$ 为 $-CH_2-$ 亚苯基- $-CH_2-$ 。

[0394] 实施方案46为根据实施方案35至45中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{2B}$ 选自氢、烷基、烷氧基亚烷基、烷基氨基亚烷基和羟基亚烷基。

[0395] 实施方案47为根据实施方案35至46中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{2B}$ 选自氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2NHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 和 $-CH_2CH_2OH$ 。

[0396] 实施方案48为根据实施方案35至47中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{2B}$ 选自氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 和 $-CH_2CH_2OCH_3$ 。

[0397] 实施方案49为根据实施方案35至45中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_2$ 为 $-CH_2NHOCH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_3$ 或 $-CH_2NHC(O)$ 环丙基。

[0398] 实施方案50为根据实施方案35至49中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 独立地选自氢、烷基、苯基和苯基亚烷基,并且其中 $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 不都为氢。

[0399] 实施方案51为根据实施方案35至50中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 独立地选自烷基、苯基和苯基亚烷基。

[0400] 实施方案52为根据实施方案35至51中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{5B}$ 为烷基并且 $R_{6B}$ 为烷基。

[0401] 实施方案53为根据实施方案35至52中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{5B}$ 为 $C_{1-8}$ 烷基并且 $R_{6B}$ 为 $C_{1-8}$ 烷基。

[0402] 实施方案54为根据实施方案1至53中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{5B}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基并且 $R_{6B}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基。

[0403] 实施方案55为根据实施方案35至49中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 独

立地选自烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基和苄氧基亚烷基；其中烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基和苄氧基亚烷基基团中的任一者可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈、芳基、杂芳基和二烷基氨基中的取代基取代。

[0404] 实施方案56为根据实施方案35至49中任一项所述的化合物或盐，其中R<sub>5B</sub>和R<sub>6B</sub>独立地选自氢、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5-9</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、环丙基、环戊基、环己基、-CH<sub>2</sub>-环丙基、-CH<sub>2</sub>-环戊基、-CH<sub>2</sub>-环己基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3-8</sub>-O-CH<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；其中R<sub>5B</sub>和R<sub>6B</sub>不都为氢。

[0405] 实施方案57为根据实施方案35至49中任一项所述的化合物或盐，其中R<sub>5B</sub>和R<sub>6B</sub>独立地选自氢、烷基、-CH<sub>2</sub>Ph、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-Ph、-Ph、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3-8</sub>Ph、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3-8</sub>-O-Ph、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>Ph、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3-8</sub>-O-CH<sub>2</sub>Ph和-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>Ph，其中Ph基团可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基和腈中的取代基取代；并且其中R<sub>5B</sub>和R<sub>6B</sub>不都为氢。

[0406] 实施方案58为根据实施方案35至57中任一项所述的化合物或盐，其中药学上可接受的盐为盐酸盐。

[0407] 实施方案59为根据实施方案35至58中任一项所述的化合物或盐，其中药学上可接受的盐为二盐酸盐。

[0408] 实施方案60为一种诱导动物中IFN-α的生物合成的方法，该方法包括向动物施用有效量的根据实施方案1至59中任一项所述的化合物或盐。

[0409] 实施方案61为一种诱导动物中IFN-γ的生物合成的方法，该方法包括向动物施用有效量的根据实施方案1至59中任一项所述的化合物或盐。

[0410] 实施方案62为一种诱导动物中TNF-α的生物合成的方法，该方法包括向动物施用有效量的根据实施方案1至59中任一项所述的化合物或盐。

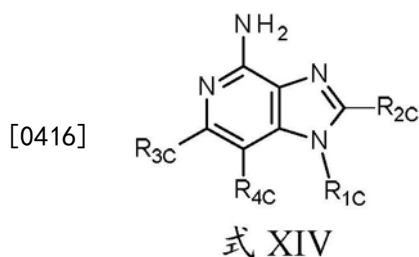
[0411] 实施方案63为一种诱导动物中IP-10的生物合成的方法，该方法包括向动物施用有效量的根据实施方案1至59中任一项所述的化合物或盐。

[0412] 实施方案64为一种诱导动物中的细胞因子生物合成的方法，该方法包括向动物施用有效量的根据实施方案1至59中任一项所述的化合物或盐。

[0413] 实施方案65为一种药物组合物，该药物组合物包含治疗有效量的根据实施方案1所述的化合物或盐并与药学上可接受的载体结合。

[0414] 实施方案66为一种药物组合物，该药物组合物包含治疗有效量的根据实施方案1至59中任一项所述的化合物或盐并与药学上可接受的载体结合。

[0415] 实施方案67为一种式XIV的化合物：

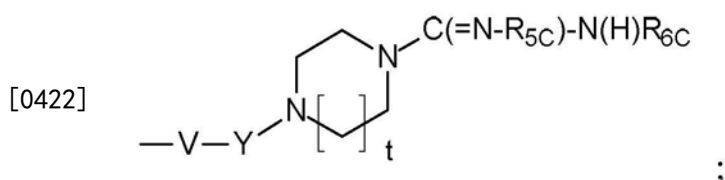
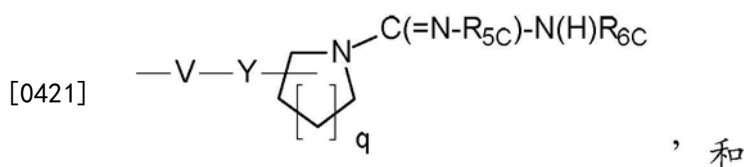


[0417] 其中：

[0418]  $R_{3C}$ 和 $R_{4C}$ 合在一起以形成稠合的苯环、稠合的吡啶环、稠合的环己烯环或稠合的四氢吡啶环；其中稠合的苯环、稠合的吡啶环、稠合的环己烯环或稠合的四氢吡啶环为未取代的或被一个或多个 $R_C$ 基团取代；

[0419]  $R_C$ 选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代亚烷基、-C(O)-O-烷基、-C(O)-OCH<sub>2</sub>Ph、-C(O)-O-芳基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、芳基亚烷氧基、芳氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、杂芳基亚烷氧基和杂芳氧基，其中烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、芳基亚烷氧基、芳氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、杂芳基亚烷氧基和杂芳氧基基团可以为未取代的或被一个或多个独立地选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟基亚烷基、烷氧基亚烷基、芳基亚烷氧基和腈中的取代基取代；

[0420]  $R_{1C}$ 选自：



[0423] V选自共价键、-O-和-NH-；

[0424] Y选自亚烷基、亚烯基和亚炔基，其中亚烷基、亚烯基和亚炔基基团中的任一者可任选地被一个或多个-O-基团间断；

[0425]  $R_{2C}$ 选自氢、烷基、烯基、炔基、-O-烷基、羟基亚烷基、烷氧基亚烷基、烷基氨基亚烷基、羟基、-CH<sub>2</sub>-NH-O-烷基和-CH<sub>2</sub>NHC(O)-烷基；

[0426]  $R_{5C}$ 和 $R_{6C}$ 独立地选自氢、-C(O)-O-烷基、烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基和苄氧基亚烷基；其中烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基和苄氧基亚烷基基团中的任一者可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈、芳基、杂芳基和二烷基氨基中的取代基取代；前提条件是 $R_{5C}$ 和 $R_{6C}$ 不都为氢；

[0427] q为0至5的整数；

[0428] t为1至4的整数；

[0429] 或其药学上可接受的盐。

[0430] 实施方案68为根据实施方案67所述的化合物或盐,其中 $R_{3C}$ 和 $R_{4C}$ 合在一起以形成稠合的苯环、稠合的吡啶环或稠合的环己烯环。

[0431] 实施方案69为根据实施方案67至68中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{3C}$ 和 $R_{4C}$ 合在一起以形成稠合的苯环、稠合的吡啶环或稠合的环己烯环,并且其中稠合的苯环、稠合的吡啶环或稠合的环己烯环为未取代的或被一个且仅一个 $R_C$ 基团取代。

[0432] 实施方案70为根据实施方案67至69中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{3C}$ 和 $R_{4C}$ 合在一起以形成稠合的苯环或稠合的环己烯环,并且其中稠合的苯环或稠合的环己烯环为未取代的或被一个且仅一个 $R_C$ 基团取代。

[0433] 实施方案71为根据实施方案67至69中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{3C}$ 和 $R_{4C}$ 合在一起以形成稠合的苯环或稠合的吡啶环,并且其中稠合的苯环或稠合的吡啶环为未取代的或被一个且仅一个 $R_C$ 基团取代。

[0434] 实施方案72为根据实施方案67至71中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_C$ 选自羟基、F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基和 $-C_{1-6}$ 烷基。

[0435] 实施方案73为根据实施方案67至72中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_C$ 选自羟基、F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 和 $-CH(CH_3)_2$ 。

[0436] 实施方案74为根据实施方案67至71中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_C$ 为 $-C(O)OC_{1-4}$ 烷基。

[0437] 实施方案75为根据实施方案67至71中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_C$ 选自 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CO_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CO_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CO_2-CH_2Ph$ 和 $-CO_2CH_2CH(CH_3)_2$ 。

[0438] 实施方案76为根据实施方案67至75中任一项所述的化合物或盐,其中V为共价键并且Y为任选地被一个或多个-O-基团间断的亚烷基。

[0439] 实施方案77为根据实施方案67至76中任一项所述的化合物或盐,其中-V-Y-为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ 。

[0440] 实施方案78为根据实施方案67至76中任一项所述的化合物或盐,其中-V-Y-为 $-O-C_{1-7}$ 亚烷基-或 $-C_{1-8}$ 亚烷基-。

[0441] 实施方案79为根据实施方案67至78中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{2C}$ 选自氢、烷基、烷氧基亚烷基、烷基氨基亚烷基和羟基亚烷基。

[0442] 实施方案80为根据实施方案67至79中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{2C}$ 选自氢、烷基和烷氧基亚烷基。

[0443] 实施方案81为根据实施方案67至80中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{2B}$ 选自氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 和 $-CH_2CH_2OCH_3$ 。

[0444] 实施方案82为根据实施方案67至79中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{2C}$ 选自氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2NHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 和 $-CH_2CH_2OH$ 。

[0445] 实施方案83为根据实施方案67至78中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_2$ 为 $-CH_2NHOCH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_3$ 或 $-CH_2NHC(O)$ 环丙基。

[0446] 实施方案84为根据实施方案67至83中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{5C}$ 和 $R_{6C}$ 独立地选自氢、烷基、苯基和苯基亚烷基,并且其中 $R_{5C}$ 和 $R_{6C}$ 不都为氢。

[0447] 实施方案85为根据实施方案67至84中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{5C}$ 和 $R_{6C}$ 独立地选自烷基、苯基和苯基亚烷基。

[0448] 实施方案86为根据实施方案67至85中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{5C}$ 为烷基并且 $R_{6C}$ 为烷基。

[0449] 实施方案87为根据实施方案67至86中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{5C}$ 为 $C_{1-8}$ 烷基并且 $R_{6C}$ 为 $C_{1-8}$ 烷基。

[0450] 实施方案88为根据实施方案67至87中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{5C}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基并且 $R_{6C}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基。

[0451] 实施方案89为根据实施方案67至83中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{5C}$ 和 $R_{6C}$ 独立地选自烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基- $(CH_2)_{2-6}$ -O-亚烷基和苄氧基亚烷基;其中烷基、环烷基、芳基、芳基亚烷基、芳氧基亚烷基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳氧基亚烷基、环烷基亚烷基、芳基- $(CH_2)_{2-6}$ -O-亚烷基和苄氧基亚烷基基团中的任一者可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈、芳基、杂芳基和二烷基氨基中的取代基取代。

[0452] 实施方案90为根据实施方案67至83中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{5C}$ 和 $R_{6C}$ 独立地选自氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_{5-9}CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、环丙基、环戊基、环己基、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环戊基、 $-CH_2$ -环己基、 $-CH_2CH_2-O-CH_3$ 、 $-(CH_2)_{3-8}-O-CH_3$ 和 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ;其中 $R_{5C}$ 和 $R_{6C}$ 不都为氢。

[0453] 实施方案91为根据实施方案67至83中任一项所述的化合物或盐,其中 $R_{5C}$ 和 $R_{6C}$ 独立地选自氢、烷基、 $-CH_2Ph$ 、 $-CH_2CH_2Ph$ 、 $-CH_2CH_2-O-Ph$ 、 $-Ph$ 、 $-(CH_2)_{3-8}Ph$ 、 $-(CH_2)_{3-8}-O-Ph$ 、 $-CH_2CH_2-O-CH_2Ph$ 、 $-(CH_2)_{3-8}-O-CH_2Ph$ 和 $-(CH_2)_{2-8}-O-(CH_2)_{1-4}Ph$ ,其中Ph基团可以为未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基和腈中的取代基取代;并且其中 $R_{5C}$ 和 $R_{6C}$ 不都为氢。

[0454] 实施方案92为根据实施方案67所述的化合物或盐,其中V选自共价键和-O-;Y为任选地被一个或多个-O-基团间断的亚烷基;q为1至2的整数;t为1; $R_{2C}$ 选自氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 和 $-CH_2CH_2OCH_3$ 。

[0455] 实施方案93为根据实施方案67至92中任一项所述的化合物或盐,其中药学上可接受的盐为盐酸盐。

[0456] 实施方案94为根据实施方案66至92中任一项所述的化合物或盐,其中药学上可接受的盐为二盐酸盐。

[0457] 实施方案95为一种药物组合物,该药物组合物包含治疗有效量的根据实施方案67至94中任一项所述的化合物或盐并与药学上可接受的载体结合。

[0458] 实施方案96为一种诱导动物中的细胞因子生物合成的方法,该方法包括向动物施用有效量的根据实施方案67至94中任一项所述的化合物或盐。

[0459] 实施方案97为一种诱导动物中IFN- $\alpha$ 的生物合成的方法,该方法包括向动物施用



有效量的根据实施方案67至94中任一项所述的化合物或盐。

[0460] 实施方案98为一种诱导动物中IFN- $\gamma$ 的生物合成的方法,该方法包括向动物施用有效量的根据实施方案67至94中任一项所述的化合物或盐。

[0461] 实施方案99为一种诱导动物中TNF- $\alpha$ 的生物合成的方法,该方法包括向动物施用有效量的根据实施方案67至94中任一项所述的化合物或盐。

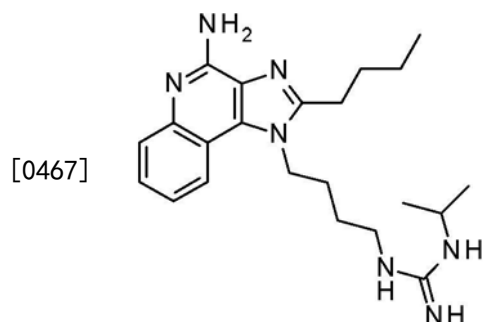
[0462] 实施方案100为一种诱导动物中IP-10的生物合成的方法,该方法包括向动物施用有效量的根据实施方案67至94中任一项所述的化合物或盐。

[0463] 本公开的目标和优点通过本文提供的实施例进一步说明。这些实施例中所述的具体材料及其量以及其它条件和细节仅是例示性的并且不旨在受到限制。本领域的普通技术人员在仔细阅读本公开的全部内容后,将能够使用除了实施例中具体描述的材料和条件之外的材料和条件。

[0464] 实施例:

[0465] 实施例1

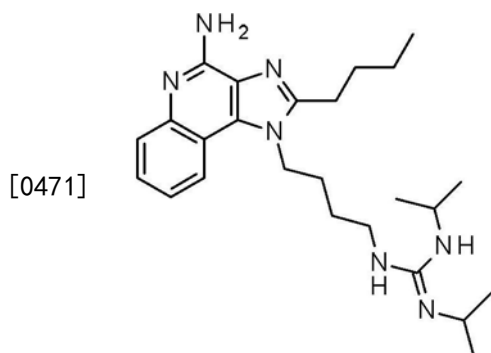
[0466] 1-[4-(4-氨基-2-丁基-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]-3-异丙基-胍二盐酸盐



[0468] 将1-(4-氨基丁基)-2-丁基-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(2.14g,6.88mmol)悬浮于12mL无水DMF中,并在氮气氛下搅拌。然后加入二异丙基乙胺(1.32mL,7.65mmol)和N-异丙基吡唑-1-甲脒盐酸盐(1.44g,7.65mmol),并且将反应混合物搅拌3天。然后减压浓缩反应混合物,以提供棕色浆料。将浆料与乙腈一起研磨,以提供棕色固体。层析( $\text{SiO}_2$ ,氯仿-甲醇-水-乙酸洗脱液80:18:2:0.1,梯度为50:40:10:0.1)提供泡沫。将泡沫从1N盐酸溶液中浓缩,然后用乙醇浓缩以提供固体。将固体溶解于最少量的甲醇中,并且然后加入乙腈来沉淀。通过过滤分离所得固体并且干燥,以提供1-[4-(4-氨基-2-丁基-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]-3-异丙基-胍二盐酸盐,为灰白色粉末,熔点210 $^{\circ}\text{C}$ -216 $^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,500MHz) 8.26(m,1H),7.83(m,1H),7.74(m,1H),7.66(m,1H),4.67(t,J=7.7,2H),3.70(m,1H),3.28(t,J=6.9,2H),3.11(t,J=7.7Hz,2H),2.04-1.95(m,4H),1.86-1.79(m,2H),1.62-1.54(m,2H),1.17(d,J=6.4Hz,6H),1.05(t,J=7.4Hz,3H)。

[0469] 实施例2

[0470] 1-[4-(4-氨基-2-丁基-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]-2,3-二异丙基-胍二盐酸盐



[0472] 将1-(4-氨基丁基)-2-丁基-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(1.00g, 3.22mmol) 悬浮于12mL无水DMF中,并在氮气氛下搅拌。加入二异丙基碳二亚胺(0.51mL, 3.3mmol),并且将反应混合物加热至100℃并搅拌2天。然后减压浓缩反应混合物,以提供棕色浆料。层析(SiO<sub>2</sub>, 氯仿-甲醇-水-乙酸洗脱液80:18:2:0.1,梯度为50:40:10:0.1)提供泡沫。将泡沫从1N盐酸溶液中浓缩,然后用乙醇浓缩以提供固体。从乙腈-甲醇中结晶提供1-[4-(4-氨基-2-丁基-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]-2,3-二异丙基-胍二盐酸盐,为白色晶体,熔点172℃-174℃。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 500MHz) 8.30 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 4.74 (t, J=7.6, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.34 (t, J=7.0, 2H), 3.12 (t, J=7.7Hz, 2H), 2.04-1.95 (m, 4H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.4Hz, 12H), 1.05 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0473] 在人类细胞中的细胞因子诱导

[0474] 从健康的人供体获得全血,并且通过静脉穿刺收集到真空采血管或含有EDTA的注射器中。通过密度梯度离心法从全血纯化人外周血单核细胞(PBMC)。将中性粒细胞分离液1077(15mL, 圣密苏里州圣路易斯西格玛(Sigma, St. Louis, MO))转移到6×50mL无菌聚丙烯锥形管中。用Hank's平衡盐溶液(HBSS)(纽约州格兰德岛乌拉圭源,生命技术(Gibco, Life Technology, Grand Island NY))以1:2稀释血液15mL-25mL以覆盖中性粒细胞分离液。然后将管在20℃、1370rpm下离心30分钟,无制动器(400Xg, GH 3.8A转子)。

[0475] 收集含有PBMC的界面(血沉棕黄层)并置于新的无菌50mL锥形聚丙烯离心管中。将PBMC与等体积的HBSS(距离界面约20mL和约20mL HBSS)混合,并且然后以1090rpm, 10分钟, 20℃,带制动器(270Xg, GH3.8A转子)离心。完成离心后,将细胞重悬浮于2mL-3mL ACK红血细胞裂解缓冲液(氯化铵钾溶液, 乌拉圭源,生命技术(Gibco, Life Technology))中并在20℃下温育2分钟-5分钟。接下来,将HBSS(40mL)加入到细胞中,并将样品在20℃下以270Xg离心10分钟。倾析上清液,并将细胞沉淀物重悬浮于5mL AIM V<sup>®</sup>培养基(乌拉圭源,生命技术(Gibco, Life Technology))中。通过BD Falcon 70微米尼龙细胞过滤器(加利福尼亚州圣何塞生物科学事业(BD Biosciences, San Jose, CA))过滤细胞溶液除去细胞聚集体和碎片。

[0476] 通过用Miltenyi FACS仪器(加利福尼亚州圣地亚哥免疫磁珠公司(Miltenyi Biotec Inc., San Diego, CA))或通过使用血球计来测定活细胞的数量。为了用血球计测定细胞活力,将细胞在0.4%台盼蓝和HBSS中稀释1/10(具体地,将50微升台盼蓝+40微升HBSS+10微升细胞溶液加入微量离心管并混合)。然后将10微升稀释的细胞施加于血球计,并通过显微镜测定活PBMC的数量。

[0477] 然后将PBMC样品以每孔 $8 \times 10^5$ 个细胞的浓度重悬浮于96孔板中的0.1mL AIM-V培

培养基中。将每种化合物溶解在DMSO中以产生3mM原液。然后用AIM-V培养基进一步稀释原液以制备系列稀释液。然后将稀释的化合物(100微升)转移至PBMC以获得10微摩尔每升、1微摩尔每升、0.1微摩尔每升、0.01微摩尔每升、0.001微摩尔每升、0.0001微摩尔每升的最终化合物浓度。板也有阳性对照和阴性对照两者。阴性对照孔只含有AIM-V培养基,其中没有实施例化合物。阳性对照孔含有连续稀释至10微摩尔每升、1微摩尔每升、0.1微摩尔每升、0.01微摩尔每升、0.001微摩尔每升、0.0001微摩尔每升浓度的咪喹莫特。然后将板在37℃/5%CO<sub>2</sub>下培养21小时-24小时。通过在96孔板上在2100rpm,23℃下离心10分钟收集无细胞上清液。然后将约160微升的上清液保存在NUNC 96孔板中,盖上压盖,并且储存于-80℃直至进行细胞因子分析。

[0478] 根据制造商的说明通过ELISA (人IFN-α, 俄亥俄州辛辛那提Mabtech公司的泛特定 (pan specific, Mabtech, Cincinnati, OH)) 测定IFN-α细胞因子水平 (pg/mL), 通过多重珠测定 (磁珠, 明尼苏达州明尼阿波利斯的R&D Systems (R&D Systems Minneapolis, MN)) 测量IFN-γ、TNF-α和IP-10细胞因子水平 (pg/mL)。

[0479] 分析数据以确定在测定中观察到特定细胞因子的诱导的每种化合物的最小有效浓度 (MEC)。具体地, 将每种化合物的最小有效浓度 (微摩尔每升) 确定为以比观察到的阴性对照孔高至少2倍的水平 (象形图/mL) 诱导测量的细胞因子应答的化合物的最低浓度。此结果示于表1中。

[0480] 表1:

化合物	MEC 诱导细胞因子 (微摩尔每升)			
	IFN-α	IFN-γ	TNF-α	IP-10
实施例 1	0.01	0.1	0.1	0.001
实施例 2	0.1	1	10	0.1
咪喹莫特	10	10	10	10

[0482] NT=未测试

[0483] 本文引用的专利、专利文献和出版物的全部公开内容均全文以引用方式并入本文,如同每个文件都单独引用一样。在不脱离本发明范围和实质的前提下,对本发明的各种变型和更改对本领域的普通技术人员将显而易见。应当理解,本发明并非意图不当地限制于本文所示出的例示性实施方案和实施例,并且上述实施例和实施方案仅以举例的方式提出,而且本发明的范围旨在仅受下面本文所示出的权利要求书的限制。