



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109641920 A

(43)申请公布日 2019.04.16

(21)申请号 201780051791.2

(22)申请日 2017.08.01

(30)优先权数据

62/379,776 2016.08.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.02.22

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/044799 2017.08.01

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/038877 EN 2018.03.01

(71)申请人 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

(72)发明人 乔治·W·格里斯格拉伯

(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 李新红 王旭

(51)Int.Cl.

C07D 498/14(2006.01)

A61K 31/535(2006.01)

A61P 31/12(2006.01)

A61P 31/22(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

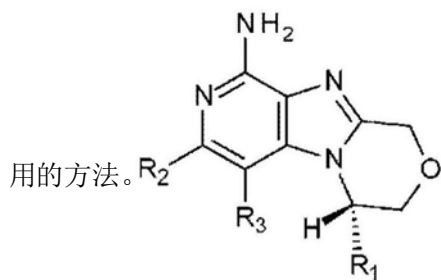
权利要求书3页 说明书27页

(54)发明名称

由胍基基团取代的稠合[1,2]咪唑并[4,5-c]环化合物

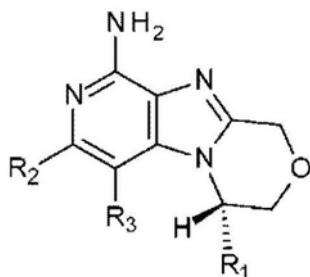
(57)摘要

本发明公开了在稠合环上由含有胍或取代胍部分的基团取代的稠合[1,2]咪唑并[4,5-c]环化合物(例如,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]蔡啶和6,7,8,9-四氢咪唑并[4,5-c]蔡啶)、含有所述化合物的药物组合物、以及制备所述化合物的方法。还公开了使用所述化合物作为免疫应答调节剂用于在动物中诱导细胞因子生物合成的方法以及在包括病毒和肿瘤疾病的疾病的治疗中使



式I

1. 一种式 (I) 的化合物:



式 I

其中:

R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>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;其中所述稠合的苯环、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者被一个或多个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)OCH<sub>2</sub>Ph、-C(O)O芳基、氨基、烷基氨基、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,其中所述烷基、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能够为未取代的或者被独立地选自烷基、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、腈基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基中的一个或多个取代基取代;

R<sub>1</sub>为-X-N(R<sub>4</sub>)-C(=N-R<sub>5</sub>)-N(H)R<sub>6</sub>;

X选自亚烷基、亚烯基和亚炔基,其中所述亚烷基、亚烯基和亚炔基基团中的任一者都能够任选地插入有一个或多个-O-基团;

R<sub>4</sub>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;其中所述烷基、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的任一者都能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基和腈基中的一个或多个取代基取代;

R<sub>5</sub>和R<sub>6</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、苄氧基亚烷基和-C(O)O烷基;其中所述烷基、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都能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈基、芳基、杂芳基和二烷基氨基中的一个或多个取代基取代;

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物或盐,其中R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>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,并且所述稠合的苯环、稠合的吡啶环或稠合的环己烯环为未取代的或者被一个且仅一个R基团取代。

3. 根据权利要求1至2中任一项所述的化合物或盐,其中R<sub>4</sub>为氢。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或盐,其中X为任选地插入有一个或多个-O-基团的亚烷基。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或盐,其中X为亚烷基。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或盐,其中X选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或盐,其中R选自羟基、Br、F、Cl、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。

8. 根据权利要求1至7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。

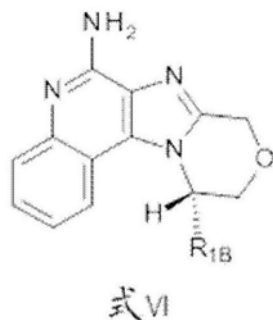
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_5$ 和 $\text{R}_6$ 独立地选自烷基、苯基和苯基亚烷基。

10. 根据权利要求1至8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。

11. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_5$ 为氢,并且 $\text{R}_6$ 为氢。

12. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或盐,其中 $\text{R}_4$ 为氢, $\text{R}_5$ 为氢,并且 $\text{R}_6$ 为氢。

13. 一种式VI的化合物:



其中:

$\text{R}_{1B}$ 为 $-\text{X}_B-\text{N}(\text{R}_{4B})-\text{C}(=\text{N}-\text{R}_{5B})-\text{N}(\text{H})\text{R}_{6B}$ ;

$\text{X}_B$ 选自亚烷基、亚烯基和亚炔基,其中所述亚烷基、亚烯基和亚炔基基团能够任选地插入有一个或多个-O-基团;

$\text{R}_{4B}$ 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;其中所述烷基、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都能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基和腈基中的一个或多个取代基取代;

$\text{R}_{5B}$ 和 $\text{R}_{6B}$ 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、苄氧基亚烷基和 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 烷基;其中所述烷基、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都能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈基、芳基、杂芳基和二烷基氨基的一个或多个取代基取代;

或其药学上可接受的盐。

14. 根据权利要求13所述的化合物或盐,其中R<sub>4B</sub>为氢。
15. 根据权利要求13至14中任一项所述的化合物或盐,其中X<sub>B</sub>为任选地插入有一个或多个-O-基团的亚烷基。
16. 根据权利要求13至15中任一项所述的化合物或盐,其中X<sub>B</sub>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>-、-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>-。
17. 根据权利要求13至16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、苯基和苯基亚烷基。
18. 根据权利要求13至17中任一项所述的化合物或盐,其中R<sub>5B</sub>和R<sub>6B</sub>独立地选自烷基、苯基和苯基亚烷基。
19. 根据权利要求13至18中任一项所述的化合物或盐,其中R<sub>5B</sub>为烷基,并且R<sub>6B</sub>为烷基。
20. 根据权利要求13至17中任一项所述的化合物或盐,其中R<sub>5B</sub>为氢,并且R<sub>6B</sub>为氢。
21. 根据权利要求13至17中任一项所述的化合物或盐,其中R<sub>4B</sub>为氢,R<sub>5B</sub>为氢,并且R<sub>6B</sub>为氢。
22. 一种诱导动物中IFN-α的生物合成的方法,所述方法包括向所述动物施用有效量的根据权利要求1所述的化合物或盐。
23. 一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的根据权利要求1所述的化合物或盐与药学上可接受的载体的组合。

## 由胍基基团取代的稠合[1,2]咪唑并[4,5-c]环化合物

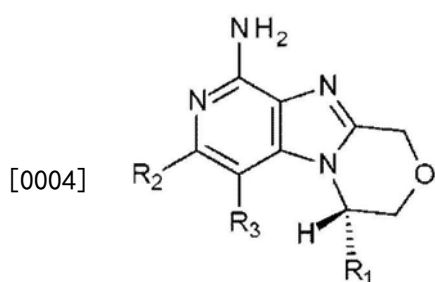
### 背景技术

[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、肿瘤和 $T_H2$ -介导的疾病;一些作为疫苗佐剂是有用的。

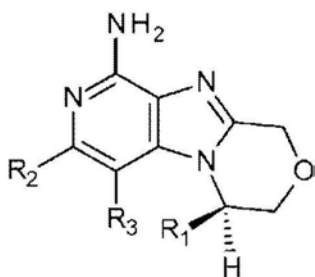
[0002] IRM化合物已基于以下双环和三环体系作出报道:1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(例如,美国专利号4,689,338);1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(例如美国专利号5,446,153);1H-咪唑并[4,5-c][1,5]萘啶-4-胺(例如美国专利号6,194,425);噻唑并[4,5-c]喹诺酮-4-胺和噁唑并[4,5-c]喹诺酮-4-胺(例如美国专利号6,110,929);6,7,8,9-1H-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(例如美国专利号5,352,784);2H-吡唑并[3,4-c]喹诺酮-4-胺(例如美国专利号7,544,697);以及N-1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] 本发明公开了能够用于在动物中诱导细胞因子生物合成的新型化合物。此类化合物具有下式I、VII和IX:

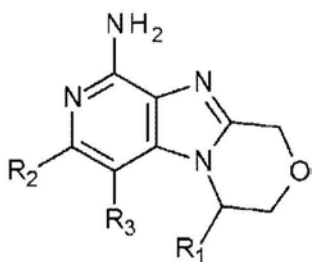


式I



式VII

[0005]



式IX

[0006] 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>如下所定义。式I、VII和IX的化合物的共同结构特征是包括胍基团或取代的胍基团作为R<sub>1</sub>的组成部分。

[0007] 此外,此类化合物的更具体示例包括下文所定义的式II-V的化合物及其盐,尤其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-X的化合物及其盐(如药学上可接受的盐)能够用作免疫应答调节剂。因此,该化合物能够用于治疗多种病症,诸如在免疫应答中响应于此类变化的病毒性疾病和肿瘤。

[0009] 本发明公开了包含有效量的式I-X的一种或多种化合物及其盐(尤其其药学上可接受盐)的药物组合物。本发明还公开了在动物中诱导细胞因子生物合成、治疗动物病毒性疾病,以及通过将式I-X的一种或多种化合物和/或其药学上可接受的盐施用给动物来治疗动物增生性疾病的方法。

[0010] 本发明提供了用于合成式I-X的化合物的方法。

[0011] 本公开的上述发明内容并非旨在描述本公开的每个公开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。在整个说明书的若干地方,通过示例列表提供指导,这些示例能够以各种组合使用。在每种情况下,所表述的列表只是作为代表性的组类,不应解释为穷举性的列表。

## 具体实施方式

[0012] 如本文所用,“一个”、“一种”、“该(所述)”“至少一个(种)”和“一个(种)或多个(种)”可互换使用,并且旨在包括单数和复数两种情况,除了在上下文中具体要求或明确要求只单数的情况。

[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的实施方案。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它实施方案是不可用的,且并非旨在将其它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”包括那些能够将治疗有效量的本公开的一种或多种化合物或其盐通过选定的施用途径递送至受试者的载体通常是受试者耐受的,并且具有可接受的毒性特征(优选在施用剂量下毒性最小或无毒性)。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)中并且能够被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性效果或预防性效果(诸如细胞因子诱导、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”意指在规定限制内每次出现的可变元素中的任一者可具有相同或不同的特性,而不管任何其他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”能够独立地选自特性“B”或特性“C”,则两次出现的“A”中每个在任何组合能够为“B”或“C”(例如“B,B”“B,C”;“C,B”;或“C,C”)。另选地,如果存在能够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”能够各自独立地选自特性“F”或特性“G”,则每次出现的“D”能够为“F”或“G”,并且同样地每次出现的“E”能够为“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,炔基基团含有2至14个碳原子。在一些实施方案中,这些基团具有总共至多14个碳原子、至多12个碳原子、至多10个碳原子、至多8个碳原子、至多6个碳原子、至多5个碳原子、至多4个碳原子、至多3个碳原子或至多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。环状基团能够为单环的或多环的,并且优选具有3至10个环碳原子。示例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”包括被一个或多个卤素原子取代的烷基基团,包括全氟化基团。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”是上文所定义的“烷基”、“烯基”和“炔基”的双自由基等同物。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, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 等)。又如,羟基亚烷基基团包含附接羟基基团的

亚烷基部分(例如,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 等)。再如, 芳基亚烷基基团包含附接芳基基团的亚烷基部分[例如,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 等]。

[0021] 碳原子任选地由一个或多个-O-基团“插入”的亚烷基基团是指在-O-的任一例上具有碳原子。示例包括 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{(OCH}_2\text{CH}_2-)$  $_{1-5}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-6}-\text{(OCH}_2\text{CH}_2-)$  $_{1-4}$ 等。

[0022] 烷基氨基基团的一些示例包括 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 等。应当理解, 二烷基氨基基团的两个烷基基团能够为相同或不同的烷基基团。二烷基氨基基团的示例包括: $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等。

[0023] 烷基氨基亚烷基基团的一些示例包括 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 等。

[0024] 苄氧基亚烷基基团的一些示例包括 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$ 等。

[0025]  $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 烷基的一些示例包括 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 等。

[0026] 如本文中所用的术语“芳基”包括碳环芳环或环系。芳基基团的示例包括苯基(在本文由缩写“Ph”表示)、萘基和二苯基。

[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。示例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-氧桥吡啶基(1-oxidopyridyl)、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、吲哚基和咪唑基。

[0028] 术语“亚芳基”、“-亚芳基-”、“亚杂芳基”和“-亚杂芳基-”为上文所定义的“芳基”和“杂芳基”基团的双自由基等同物。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的亚芳基部分(例如,  $-\text{Ph}-\text{CH}_3$ )。

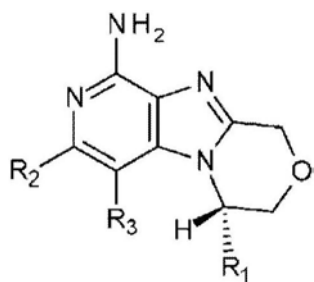
[0029] 术语“化合物”不仅包括如绘制或命名的具体结构式, 还包括其构型异构体、立体异构体(诸如对映体、非对映体和内消旋异构体), 以及任何前述物质中的一者或多者的组合, 除了在明确要求具体的异构体、对映体等的情况下。对于作为互变异构体存在的那些结构, 除非明确列举了单个互变异构体, 否则术语“化合物”旨在包括所有的互变异构体, 即使当仅绘制一个时也是如此。

[0030] 化合物的“盐”包括药学上可接受的盐, 诸如在Berge StephenM., “药学盐”, 《药物科学杂志》, 1977年, 第66卷, 第1-19页(Berge, StephenM., “Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, pages1-19)中所述的那些。例如, 能够通过使游离碱化合物(即, 不是盐形式)与无机酸或有机酸(诸如例如, 盐酸、硫酸、氢溴酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、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、帕莫酸、1-羟基-2-萘甲酸(xinafoic acid)、草酸等)反应来制备盐。典型的药学上可接受的盐包括盐酸盐和二盐酸盐。

[0031] 本公开提供了具有下式I的化合物:



[0032]



式I

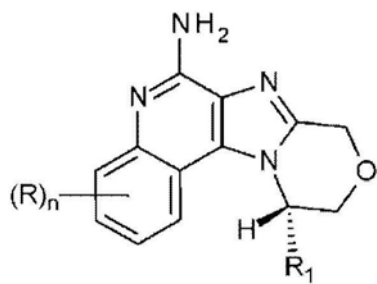
[0033]

其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>如下文所定义；及其药学上可接受的盐。

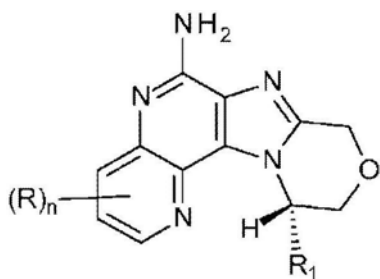
[0034]

式I的化合物的示例更具体地由下式II-V定义：

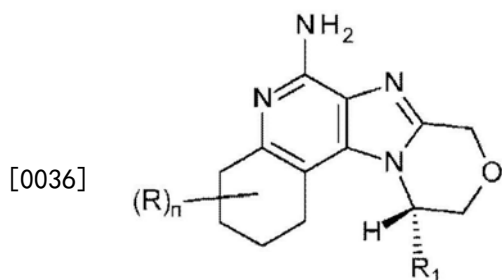
[0035]



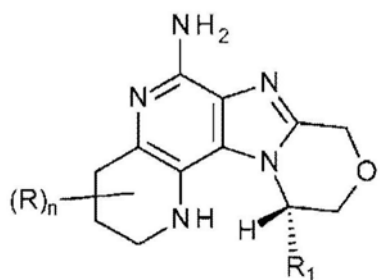
式II



式III



式IV



式V

[0037] 其中R、R<sub>1</sub>和n如下文所定义；及其盐，尤其其药学上可接受的盐。

[0038] 对于式I的化合物和盐（诸如药学上可接受的盐），R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>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者被一个或多个R基团取代。

[0039] 对于式I-V的化合物和盐（诸如药学上可接受的盐）：

[0040] R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、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能够为未取代的或者被独立地选自烷基、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、腈基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的一个或多个取代基取代；

[0041] n为0至2的整数；

[0042] R<sub>1</sub>为-X-N(R<sub>4</sub>)-C(=N-R<sub>5</sub>)-N(H)R<sub>6</sub>；

[0043] 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能够任选地插入有一个或多个-O-基团；

[0044]  $R_4$ 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的任一者能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基和腈基的一个或多个取代基取代；

[0045]  $R_5$ 和 $R_6$ 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-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基、苄氧基亚烷基和-C(=O)O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能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈基、芳基、杂芳基和二烷基氨基的一个或多个取代基取代。

[0046] 在式I的一些实施方案中， $R_2$ 和 $R_3$ 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。

[0047] 在式I的一些实施方案中， $R_2$ 和 $R_3$ 合在一起以形成稠合的苯环或稠合的环己烯环。

[0048] 在式I的一些实施方案中， $R_2$ 和 $R_3$ 合在一起以形成稠合的苯环或稠合的吡啶环。

[0049] 在式I的一些实施方案中， $R_2$ 和 $R_3$ 合在一起以形成稠合的苯环。

[0050] 在式I的一些实施方案中， $R_2$ 和 $R_3$ 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者被一个且仅一个R基团取代。

[0051] 在式I的一些实施方案中， $R_2$ 和 $R_3$ 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者被一个且仅一个R基团取代。

[0052] 在式II-V的一些实施方案中， $n$ 为0或1。

[0053] 在式II-V的一些实施方案中， $n$ 为0。

[0054] 在式I-V的一些实施方案中， $R$ 选自羟基、F、Cl、Br、-CF<sub>3</sub>、-O-C<sub>1-6</sub>烷基和-C<sub>1-6</sub>烷基。

[0055] 在式I-V的一些实施方案中， $R$ 选自羟基、F、Cl、Br、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

[0056] 在式I-V的一些实施方案中， $R$ 为-C(=O)OC<sub>1-4</sub>烷基。

[0057] 在式I-V的一些实施方案中， $R$ 选自-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Ph和-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

[0058] 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、-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。

[0059] 在式I-V的一些实施方案中， $R$ 选自烷基、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，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能够为未取代的或者被独立地选自烷基、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、腈基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的一个或多个取代基取代。

[0060] 在I-V的一些实施方案中， $R$ 选自芳基、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。

[0061] 在式I-V的一些实施方案中， $R_4$ 为氢、C<sub>1-8</sub>烷基或-CH<sub>2</sub>Ph。

- [0062] 在式I-V的一些实施方案中,  $R_4$ 为氢或 $C_{1-4}$ 烷基。
- [0063] 在式I-V的一些实施方案中,  $R_4$ 为氢。
- [0064] 在式I-V的一些实施方案中,  $R_4$ 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 $-CH_2CH_2-O-CH_3$ 。
- [0065] 在式I-V的一些实施方案中,  $R_4$ 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能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基和腈基的一个或多个取代基取代。
- [0066] 在式I-V的一些实施方案中, X为任选地插入有一个或多个 $-O-$ 基团的亚烷基。
- [0067] 在式I-V的一些实施方案中, X为任选地插入有一个或多个 $-O-$ 基团的 $C_{2-12}$ 亚烷基。
- [0068] 在式I-V的一些实施方案中, X为 $C_{2-8}$ 亚烷基。
- [0069] 在式I-V的一些实施方案中, X为 $C_{2-6}$ 亚烷基。
- [0070] 在式I-V的一些实施方案中, X为 $C_{2-5}$ 亚烷基。
- [0071] 在式I-V的一些实施方案中, X为任选地插入有一个或多个 $-O-$ 基团的 $C_{2-8}$ 亚烷基。
- [0072] 在式I-V的一些实施方案中, X选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ 。
- [0073] 在式I-V的一些实施方案中,  $R_5$ 和 $R_6$ 独立地选自氢、烷基、苯基和苯基亚烷基。
- [0074] 在式I-V的一些实施方案中,  $R_5$ 和 $R_6$ 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。
- [0075] 在式I-V的一些实施方案中,  $R_5$ 和 $R_6$ 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 $-(CH_2)_{2-6}-O-$ 亚烷基和卞氧基亚烷基; 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、卞氧基亚烷基基团中的任一者能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈基、芳基、杂芳基和二烷基氨基的一个或多个取代基取代。
- [0076] 在式I-V的一些实施方案中,  $R_5$ 和 $R_6$ 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 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 。
- [0077] 在式I-V的一些实施方案中,  $R_5$ 和 $R_6$ 独立地选自氢、烷基、 $-Ph$ 、 $-CH_2Ph$ 、 $-CH_2CH_2Ph$ 、 $-(CH_2)_{3-8}Ph$ 、 $-CH_2CH_2-O-Ph$ 、 $-(CH_2)_{3-8}O-Ph$ 、 $-CH_2CH_2-O-CH_2Ph$ 、 $-(CH_2)_{3-8}OCH_2Ph$ 和 $-(CH_2)_{2-8}-O-(CH_2)_{1-4}Ph$ , 其中Ph基团能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基和腈基的一个或多个取代基取代。
- [0078] 在式I-V的一些实施方案中,  $R_5$ 和 $R_6$ 独立地选自氢和 $-C(O)O$ 烷基。
- [0079] 在式I-V的一些实施方案中,  $R_5$ 为烷基, 并且 $R_6$ 为烷基。
- [0080] 在式I-V的一些实施方案中,  $R_5$ 为 $C_{1-8}$ 烷基, 并且 $R_6$ 为 $C_{1-8}$ 烷基。
- [0081] 在式I-V的一些实施方案中,  $R_5$ 为 $C_{1-4}$ 烷基, 并且 $R_6$ 为 $C_{1-4}$ 烷基。
- [0082] 在式I-V的一些实施方案中,  $R_5$ 为 $-C(O)OC(CH_3)_3$ , 并且 $R_6$ 为 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 。

[0083] 在式I-V的一些实施方案中, R<sub>5</sub>为氢, 并且R<sub>6</sub>为氢。

[0084] 在式I-V的一些实施方案中, R<sub>4</sub>为氢; R<sub>5</sub>为氢; 并且R<sub>6</sub>为氢。

[0085] 在式II-V的一些实施方案中, X为任选地插入有一个或多个-O-基团的亚烷基; n为0或1; R选自卤素、羟基、烷基、烷氧基和卤代烷基。

[0086] 在式I-V的一些实施方案中, X为亚烷基。

[0087] 在式I-V的一些实施方案中, X为任选地插入有一个或多个-O-基团的亚烷基; R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>独立地选自氢和烷基。

[0088] 在式I-V的一些实施方案中, X为任选地插入有一个或多个-O-基团的亚烷基; R<sub>5</sub>为烷基; R<sub>6</sub>为烷基。

[0089] 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。

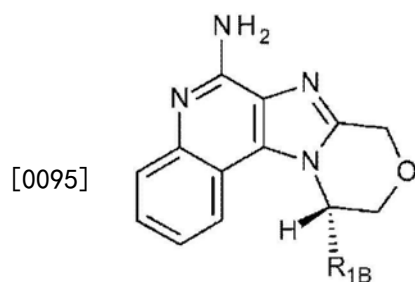
[0090] 在式I-V的一些实施方案中, X为任选地插入有一个或多个-O-基团的亚烷基; R<sub>5</sub>为氢; 并且R<sub>6</sub>为氢。

[0091] 在式I-V的一些实施方案中, X为亚烷基; R<sub>5</sub>为氢; 并且R<sub>6</sub>为氢。

[0092] 在式I-V的一些实施方案中, X为任选地插入有一个或多个-O-基团的亚烷基; R<sub>4</sub>为氢; R<sub>5</sub>为氢; 并且R<sub>6</sub>为氢。

[0093] 在式I-V的一些实施方案中, X为亚烷基; R<sub>4</sub>为氢; R<sub>5</sub>为氢; 并且R<sub>6</sub>为氢。

[0094] 本公开也提供了具有下式VI的化合物:



式VI

[0096] 其中R<sub>1B</sub>如下文所定义; 以及其盐, 通常是药学上可接受的盐。

[0097] 对于式VI的化合物和盐 (诸如药学上可接受的盐):

[0098] R<sub>1B</sub>为-X<sub>B</sub>-N(R<sub>4B</sub>)-C(=N-R<sub>5B</sub>)-N(H)R<sub>6B</sub>,

[0099] X<sub>B</sub>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能够任选地插入有一个或多个-O-基团;

[0100] R<sub>4B</sub>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的任一者能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基和腈基的一个或多个取代基取代;

[0101] R<sub>5B</sub>和R<sub>6B</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、卞氧基亚烷基和-C(O)O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-亚烷基和卞氧基亚烷基基团中的任一者能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈基、芳基、杂芳基和二烷基氨基的一个或多个取代基取代。

- [0102] 在式VI的一些实施方案中,  $R_{4B}$ 为氢、 $C_{1-8}$ 烷基或 $-CH_2Ph$ 。
- [0103] 在式VI的一些实施方案中,  $R_{4B}$ 为氢或 $C_{1-4}$ 烷基。
- [0104] 在式VI的一些实施方案中,  $R_{4B}$ 为氢。
- [0105] 在式VI的一些实施方案中,  $R_{4B}$ 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 $-CH_2CH_2-O-CH_3$ 。
- [0106] 在式VI的一些实施方案中,  $R_{4B}$ 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能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基和腈基的一个或多个取代基取代。
- [0107] 在式VI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。
- [0108] 在式VI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。
- [0109] 在式VI的一些实施方案中,  $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 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、 $-(CH_2)_{3-8}-O-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 和 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 。
- [0110] 在式VI的一些实施方案中,  $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 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基团能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基和腈基的一个或多个取代基取代。
- [0111] 在式VI的一些实施方案中,  $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 独立地选自氢和 $-C(O)O$ 烷基。
- [0112] 在式VI的一些实施方案中,  $R_{5B}$ 为烷基, 并且 $R_{6B}$ 为烷基。
- [0113] 在式VI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。
- [0114] 在式VI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。
- [0115] 在式VI的一些实施方案中,  $R_{5B}$ 为 $-C(O)OC(CH_3)_3$ , 并且 $R_{6B}$ 为 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 。
- [0116] 在式VI的一些实施方案中,  $R_{5B}$ 为氢, 并且 $R_{6B}$ 为氢。
- [0117] 在式VI的一些实施方案中,  $R_{4B}$ 为氢;  $R_{5B}$ 为氢; 并且 $R_{6B}$ 为氢。
- [0118] 在式VI的一些实施方案中,  $X_B$ 为任选地插入有一个或多个 $-O$ -基团的亚烷基。
- [0119] 在式VI的一些实施方案中,  $X_B$ 为任选地插入有一个或多个 $-O$ -基团的 $C_{2-12}$ 亚烷基。
- [0120] 在式VI的一些实施方案中,  $X_B$ 为任选地插入有一个或多个 $-O$ -基团的 $C_{2-8}$ 亚烷基。
- [0121] 在式VI的一些实施方案中,  $X_B$ 为 $C_{2-8}$ 亚烷基。
- [0122] 在式VI的一些实施方案中,  $X_B$ 为 $C_{2-6}$ 亚烷基。
- [0123] 在式VI的一些实施方案中,  $X_B$ 为 $C_{2-5}$ 亚烷基。
- [0124] 在式VI的一些实施方案中,  $X_B$ 选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ 。
- [0125] 在式VI的一些实施方案中,  $X_B$ 为任选地插入有一个或多个 $-O$ -基团的亚烷基。
- [0126] 在式VI的一些实施方案中,  $X_B$ 为亚烷基。
- [0127] 在式VI的一些实施方案中,  $X_B$ 为任选地插入有一个或多个 $-O$ -基团的亚烷基;  $R_{5B}$ 和

R<sub>6B</sub>独立地选自氢和烷基。

[0128] 在式VI的一些实施方案中, X<sub>B</sub>为亚烷基; R<sub>5B</sub>和R<sub>6B</sub>独立地选自氢和烷基。

[0129] 在式VI的一些实施方案中, X<sub>B</sub>为任选地插入有一个或多个-O-基团的亚烷基; R<sub>5B</sub>为烷基; R<sub>6B</sub>为烷基。

[0130] 在式VI的一些实施方案中, X<sub>B</sub>为任选地插入有一个或多个-O-基团的亚烷基; R<sub>5B</sub>为氢; 并且R<sub>6B</sub>为氢。

[0131] 在式VI的一些实施方案中, X<sub>B</sub>为亚烷基; R<sub>5B</sub>为氢; 并且R<sub>6B</sub>为氢。

[0132] 在式VI的一些实施方案中, X<sub>B</sub>为任选地插入有一个或多个-O-基团的亚烷基; R<sub>4B</sub>为氢; R<sub>5B</sub>为氢, 并且R<sub>6B</sub>为氢。

[0133] 在式VI的一些实施方案中, X<sub>B</sub>为亚烷基; R<sub>4B</sub>为氢; R<sub>5B</sub>为氢, 并且R<sub>6B</sub>为氢。

[0134] 在式VI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。

[0135] 本公开提供了一种在动物中诱导细胞因子生物合成的方法, 该方法包括将有效量的选自式I-VI的上述实施方案中的任一项的化合物或盐施用给动物。

[0136] 本公开提供了一种通过将有效量的选自式I-VI的上述实施方案中的任一项的化合物或盐施用给动物而在动物中诱导IFN- $\alpha$ 生物合成的方法。

[0137] 本公开提供了一种通过将有效量的选自式I-VI的上述实施方案中的任一项的化合物或盐施用给动物而在动物中诱导IFN- $\gamma$ 生物合成的方法。

[0138] 本公开提供了一种通过将有效量的选自式I-VI的上述实施方案中的任一项的化合物或盐施用给动物而在动物中诱导TNF- $\alpha$ 生物合成的方法。

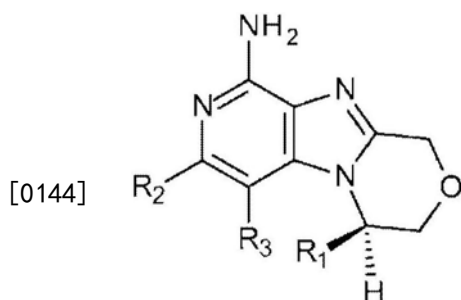
[0139] 本公开提供了一种通过将有效量的选自式I-VI的上述实施方案中的任一项的化合物或盐施用给动物而在动物中诱导IP-10生物合成的方法。

[0140] 本公开还提供了一种通过将有效量的选自式I-VI的上述实施方案中的任一项的化合物或盐施用给动物而治疗动物病毒性疾病的方法。

[0141] 本公开还提供了一种通过将有效量的选自式I-VI的上述实施方案中的任一项的化合物或盐施用给动物而治疗动物赘生性疾病的方法。

[0142] 式II-VI的化合物和药学上可接受盐为本公开的优选实施方案。

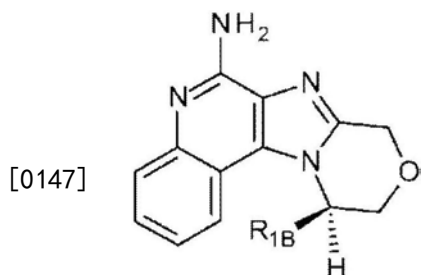
[0143] 本公开也提供了具有下式VII的化合物:



式VII

[0145] 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>如上式I的实施方案中的任一项中所定义的; 及其药学上可接受的盐。

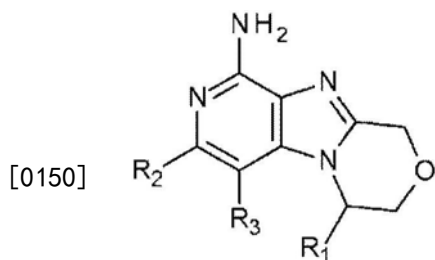
[0146] 本公开也提供了具有下式VIII的化合物:



式VIII

[0148] 其中R<sub>1B</sub>如上式VI的实施方案中的任一项中所定义的;及其药学上可接受的盐。

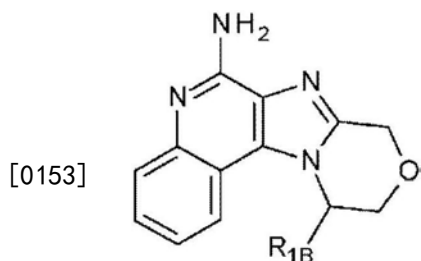
[0149] 本公开也提供了具有下式IX的化合物:



式IX

[0151] 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>如上式I的实施方案中的任一项中所定义的;及其药学上可接受的盐。

[0152] 本公开也提供了具有式X的化合物:



式X

[0154] 其中R<sub>1B</sub>如上式VI的实施方案中的任一项中所定义的;及其药学上可接受的盐。

[0155] 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,诸如美国密苏里州圣路易斯的西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich Company (St.Louis,MO)),或者易于使用本领域普通技术人员熟知的方法制得(例如通过通常描述于下列的方法制得:Louis F.Fieser和Mary Fieser,《有机合成试剂》,第1-26卷,纽约威利出版社(Louis F.Fieser and Mary Fieser,Reagents for Organic Synthesis,v.1-26,Wiley,New York);1995年的英格兰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,



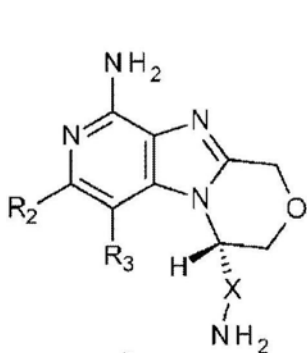
Comprehensive Organic Synthesis, v.1-8, Pergamon Press, Oxford, England, (1991)); 或Auf1. 编著的第4版的拜耳斯坦有机化学手册 (Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 4, Aufl.) (编辑) 德国柏林斯普林格出版社 (Springer-Verlag, Berlin, Germany), 包括增刊 (也可经由拜耳斯坦在线数据库获得)。

[0156] 具体地, 本公开的化合物能够使用用于制备含胍化合物的几种标准方法中的任一种制得。用于将氨基基团转化成胍的几种标准方法是本领域的普通技术人员已知的 (参见, Katritzky, 《ARKIVOC》, 2005年, 第iv卷, 第49-87页 (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); Bernatowicz, 《有机化学杂志》, 1992年, 第57卷, 第2497-2502页 (Bernatowicz, Journal of Organic Chemistry, 1992, 57, pages 2497-2502))。例如, 胺化合物 (诸如式XI、XII和XIII的那些) 能够与吡唑-1-甲脒盐酸盐 (CAS号4023-02-3) 或苯并三唑-1-甲脒对甲苯磺酸盐 (CAS号163853-10-9) 或三唑-1-甲脒盐酸盐 (CAS号19503-26-5) 反应以提供本公开的化合物。又如, 胺化合物 (诸如式XI、XII和XIII的那些) 能够与N,N'-双-BOC-吡唑-1-甲脒 (CAS号152120-54-2) 反应以形成双-Boc保护的胍。随后能够使用标准技术 (诸如用酸处理) 除去BOC保护基团, 以提供本公开的化合物 (参见Bernatowicz, 《四面体快报》, 1993年, 第34卷, 第3389-3392页 (Bernatowicz, Tetrahedron Letters, 1993, 34, pages 3389-3392))。

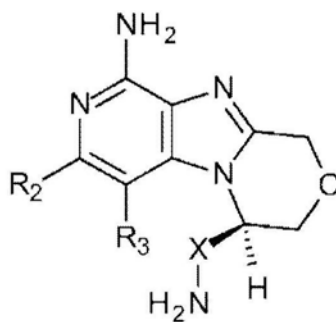
[0157] 胺化合物 (诸如式XI、XII和XIII的那些) 能够与活化的硫脲反应以提供本公开的化合物 (参见Maryanoff, 《有机化学杂志》, 1986年, 第51卷, 第1882-1884页 (Maryanoff, Journal of Organic Chemistry, 1986, 51, pages 1882-1884))。又如, 胺化合物 (诸如式XI、XII和XIII的那些) 能够与取代的碳二亚胺化合物反应以提供本公开的化合物 (例如, N,N'-二异丙基碳二亚胺 [CAS号693-13-0]、N,N'-二环己基碳二亚胺 [CAS号538-75-0]、N-乙基-N' (3-二甲基氨丙基) 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)。再如, 胺化合物 (诸如, 式XI、XII和XIII的那些) 能够与取代的吡唑-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Lee, 《生物有机化学与医药化学通讯》, 2000年, 第10卷, 第2771-2774页 (Lee, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2000, 10, pages 2771-2774); Lee, 《合成》, 1999年, 第1495-1499页 (Lee, Synthesis, 1999, pages 1495-1499); 以及国际专利公布W02005/051380 (Scobie) 的实施例62-65]。

[0158] 能够转化成本公开的胍化合物的中间体胺化合物如式XI-XIII中所示, 其中R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和X如上述实施方案中的任一项中所定义的。

[0159]

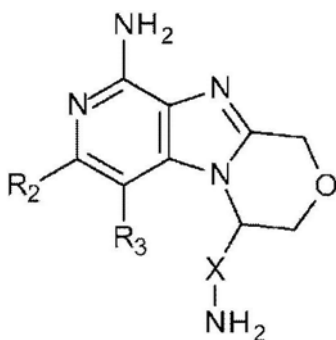


式XI



式XII

[0160]



式XIII

[0161] 可用于制备式XI-XIII的中间体胺的合成方法先前已经在美国专利号8,034,938 (Griesgraber, 参见反应方案I-XI; 实施例1的部分A-I; 实施例2的部分A-J; 实施例19; 以及实施例67-71) 中有所描述。

[0162] 非对称合成方法能够用于优选制备本公开的化合物为单个对映体。或者, 本公开的任何化合物的外消旋混合物 (或者本公开的任何化合物的合成前体) 能够被分解以提供对应的单个对映体。例如, 手性色谱法 (诸如手性HPLC) 能够用于将外消旋混合物分离成单个对映体。合适的色谱柱可商购获自例如宾夕法尼亚州威彻斯特的手性技术公司 (Chiral Technologies, Inc., West Chester, PA)。

[0163] 能够以 >60% ee、>70% ee、>80% ee、>90% ee、>92% ee、>95% ee、>96% ee、>97% ee、>98% ee、>99% ee、>99.5% ee、>99.8% ee 或 >99.9% ee 的对映体过量百分比 (% ee) 制备式I-VIII和XI-XII的化合物或盐的单个对映体。

[0164] 优选地, 以 >90% ee 的对映体过量百分比 (% ee) 制备式I-VIII和XI-XII的化合物或盐的单个对映体。

[0165] 更优选地, 以 >95% ee 的对映体过量百分比 (% ee) 制备式I-VIII和XI-XII的化合物或盐的单个对映体。

[0166] 还更优选地, 以 >98% ee 的对映体过量百分比 (% ee) 制备式I-VIII和XI-XII的化合物或盐的单个对映体。

[0167] 优选地, 以 >90% ee 的对映体过量百分比 (% ee) 制备式I的化合物或盐的单个对映体。

[0168] 更优选地, 以 >95% ee 的对映体过量百分比 (% ee) 制备式I的化合物或盐的单个对映体。

[0169] 还更优选地, 以 >98% ee 的对映体过量百分比 (% ee) 制备式I的化合物或盐的单

个对映体。

[0170] 优选地,以 $>90\%$  ee的对映体过量百分比(%ee)制备式II的化合物或盐的单个对映体。

[0171] 更优选地,以 $>95\%$  ee的对映体过量百分比(%ee)制备式II的化合物或盐的单个对映体。

[0172] 还更优选地,以 $>98\%$  ee的对映体过量百分比(%ee)制备式II的化合物或盐的单个对映体。

[0173] 优选地,以 $>90\%$  ee的对映体过量百分比(%ee)制备式VI的化合物或盐的单个对映体。

[0174] 更优选地,以 $>95\%$  ee的对映体过量百分比(%ee)制备式VI的化合物或盐的单个对映体。

[0175] 还更优选地,以 $>98\%$  ee的对映体过量百分比(%ee)制备式VI的化合物或盐的单个对映体。

[0176] 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。这种保护的需要将取决于特定官能团的性质和特定反应步骤的条件而变化。对于保护和去保护官能团的反应的概述能够见于T.W.Greene and P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley&Sons, New York, USA, 1991)。

[0177] 分离和纯化的常规方法和技术能够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。

[0178] 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)。

[0179] 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。具体地,应当理解,式I-X的化合物明确地包括所有互变异构体(无论是否明确绘制)。

[0180] 所公开的化合物的前药还能够通过将能够在生理条件下裂解的官能团连接至化合物来制备。通常,可裂解的官能团将通过多种机制(例如通过化学(如水解)或酶转化)在体内裂解以生成本公开的化合物。在T.Higuchi和W.Stella,“作为新型药物输送系统的前药”(T.Higuchi and W.Stella, “Prodrugs as Novel Delivery Systems”, ACS Symposium Series第14卷)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。

[0181] 对于本文给出的式I的化合物中的任一种,在式I实施方案的任一项中的变量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>、X中的每一者能够与式I实施方案的任一项中的其他变量中的任一者或更多者组合,如本领域的普通技术人员将理解。变量的所得组合中的每一个也为本公开的实施方案。

[0182] 对于本文给出的式II-V的化合物中的任一种,在式II-V实施方案的任一项中的变

量R、R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、n、X中的每一者能够与式II-V实施方案的任一项中的其他变量中的任一者或多者组合,如本领域的普通技术人员将理解。变量的所得组合中的每一个也为本公开的实施方案。

[0183] 对于本文给出的式VI的化合物中的任一种,在式VI实施方案的任一项中的变量R<sub>1B</sub>、R<sub>4B</sub>、R<sub>5B</sub>、R<sub>6B</sub>、X<sub>B</sub>中的每一者能够与式VI实施方案的任一项中的其他变量中的任一者或多者组合,如本领域的普通技术人员将理解。变量的所得组合中的每一个也为本公开的实施方案。

#### [0184] 药物组合物和生物活性

[0185] 还设想了本公开的药物组合物。本公开的药物组合物包含治疗有效量的(本文所述的)本公开的化合物或盐与药学上可接受的载体的组合。

[0186] 用于本公开的药物组合物中的化合物或盐的精确量将根据本领域技术人员已知的因素(诸如化合物或盐的物理和化学性质、载体的性质以及预期的给药方案)而变化。

[0187] 用于本公开的药物组合物中的化合物或盐的精确量将根据本领域技术人员已知的因素(诸如化合物或盐的物理和化学性质、载体的性质以及预期的给药方案)而变化。

[0188] 在一些实施方案中,本公开的组合物将包含足量的活性成分或前药以向受试者提供约100纳克/千克(ng/kg)至约50毫克/千克(mg/kg),优选约10微克/千克(μg/kg)至约5mg/kg剂量的化合物或盐。

[0189] 在一些实施方案中,本公开的组合物将包含足量的活性成分或前药以提供例如约0.01mg/m<sup>2</sup>至约5.0mg/m<sup>2</sup>的剂量(根据Dubois方法计算,其中受试者的体表面积(m<sup>2</sup>)使用受试者的体重来计算: $m^2 = (wt \text{ kg}^{0.425} \times \text{高度cm}^{0.725}) \times 0.007184$ ,虽然在一些实施方案中该方法可以通过施用剂量超出此范围的化合物或盐或组合物来执行。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0.1mg/m<sup>2</sup>至约2.0mg/m<sup>2</sup>的剂量,例如,约0.4mg/m<sup>2</sup>至约1.2mg/m<sup>2</sup>的剂量。

[0190] 药物组合物可包含本公开的化合物或盐的外消旋或非外消旋混合物。对于包含本公开的化合物或盐的非外消旋混合物的组合物,非外消旋混合物能够优选具有>60%ee、>70%ee、>80%ee、>90%ee、>92%ee、>95%ee、>96%ee、>97%ee、>98%ee、>99%ee、>99.5%ee、>99.8%ee或>99.9%ee的对映体过量百分比(%ee)。

[0191] 在一些实施方案中,药物组合物包含>60%ee、>70%ee、>80%ee、>90%ee、>95%ee、>96%ee、>97%ee、>98%ee、>99%ee、>99.5%ee、>99.8%ee或>99.9%ee的式I的化合物或盐。

[0192] 在一些实施方案中,药物组合物包含>90%ee的式I的化合物或盐。

[0193] 在一些实施方案中,药物组合物包含>95%ee的式I的化合物或盐。

[0194] 在一些实施方案中,药物组合物包含>98%ee的式I的化合物或盐。

[0195] 在一些实施方案中,药物组合物包含>60%ee、>70%ee、>80%ee、>90%ee、>95%ee、>96%ee、>97%ee、>98%ee、>99%ee、>99.5%ee、>99.8%ee或>99.9%ee的式II的化合物或盐。

[0196] 在一些实施方案中,药物组合物包含>90%ee的式II的化合物或盐。

[0197] 在一些实施方案中,药物组合物包含>95%ee的式II的化合物或盐。

[0198] 在一些实施方案中,药物组合物包含>98%ee的式II的化合物或盐。

[0199] 在一些实施方案中,药物组合物包含>60%ee、>70%ee、>80%ee、>90%ee、>92%ee、>95%ee、>96%ee、>97%ee、>98%ee、>99%ee、>99.5%ee、>99.8%ee或>99.9%ee的式VI的化合物或盐。

[0200] 在一些实施方案中,药物组合物包含>90%ee的式VI的化合物或盐。

[0201] 在一些实施方案中,药物组合物包含>95%ee的式VI的化合物或盐。

[0202] 在一些实施方案中,药物组合物包含>98%ee的式VI的化合物或盐。

[0203] 图II-VI的化合物和盐的药物组合物是本公开的优选实施方案。

[0204] 可使用多种剂型将本公开的化合物或盐施用于动物。能够使用的剂型包括例如片剂、锭剂、胶囊、肠胃外制剂、霜剂、膏剂、局部凝胶、气溶胶制剂、液体制剂(例如水性制剂)、透皮贴剂等。这些剂型能够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水性制剂中的一种或多种本公开的化合物或盐。

[0205] 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,该化合物或盐可用于以多种不同的方式增强免疫应答,从而使它们可用于治疗各种疾病。

[0206] 本文所述的化合物或盐能够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)组合施用。

[0207] 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多种不同的方式激活免疫应答,从而使它们可用于治疗各种疾病。因此,本公开的化合物或盐(式I-X的化合物或盐)为细胞因子生物合成和产生的激动剂,尤其为IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 和IP-10细胞因子生物合成和产生的激动剂。

[0208] 据信,本公开的化合物或盐能够诱导细胞因子产生的一种方式是通过激活免疫系统中的Toll样受体(TLR),尤其TLR-7和/或TLR-8,然而可能涉及其他机制。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主要用作TLR-7和/或TLR-8的激动剂,然而可能涉及其他途径或活动。

[0209] 本文所述的化合物或盐的施用能够诱导细胞中干扰素- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和IP-10的产生。其生物合成能够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。除了其他效应,这些细胞因子能够抑制病毒的产生和肿瘤细胞的生长,使得化合物或盐可用于病毒性疾病和增生性疾病的治疗。因此,本公开提供了一种通过向动物施用有效量的本公开的化合物或盐来在动物中诱导细胞因子生物合成的方法。施用化合物或盐用于诱导细胞因子产生的动物可患有下述一种或多种疾病或病症(例如,病毒性疾病或增生性疾病),并且化合物或盐的施用可提供治疗处理。另选地,可在动物获得疾病之前给动物施用化合物或盐,使得化合物或盐的施用可提供预防性治疗。

[0210] 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能够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生

成。此外,化合物或盐可能引起B淋巴细胞的增殖和分化。

[0211] 本文确定的化合物或盐或组合物可用作治疗剂的病症包括但不限于:

[0212] 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(如,鼻病毒或肠病毒)、正粘液病毒(如,流感病毒、禽流感病毒)、副粘病毒(如,副流感病毒、腮腺炎病毒、麻疹病毒和呼吸性合胞病毒(RSV))、冠状病毒(如,SARS)、乳多泡病毒(如,乳头瘤病毒,诸如引起生殖器疣、寻常疣或脚底疣的那些)、肝性DNA病毒(如,B型肝炎病毒)、黄病毒(如,C型肝炎病毒或登革热病毒)或逆转录病毒(如,慢病毒属诸如HIV)、伊波拉病毒感染而引起的疾病;

[0213] 赘生性疾病,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、塞扎里综合征、HPV相关的头颈部肿瘤(例如,HPV阳性口咽鳞状上皮细胞癌)、卡波西肉瘤、黑素瘤、鳞状上皮细胞癌、肾细胞癌、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、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、食管癌和其他癌症;

[0214]  $T_H2$ -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;

[0215] 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(如,增强伤口的愈合,包括长期伤口)。

[0216] 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。

[0217] 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相结合,这些材料诸如例如肿瘤抗原(例如MAGE-3、NY-ESO-1);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;等等。

[0218] 能够受益于本文确定的化合物、盐或组合物作为疫苗佐剂使用的疫苗的示例包括BCG疫苗、霍乱疫苗、鼠疫疫苗、伤寒疫苗、甲型肝炎疫苗、乙型肝炎疫苗、丙型肝炎疫苗、甲型流感疫苗、乙型流感疫苗、副流感病毒疫苗、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型流感嗜血杆菌疫苗、结核疫苗、脑膜炎球菌和肺炎球菌疫苗、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、乳头瘤病毒疫苗、黄热病疫苗、埃博拉病毒疫苗。

[0219] 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。

[0220] 本文确定的化合物、盐或组合物尤其可用于具有受损免疫功能的个体。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。

[0221] 有需要(患有疾病)的动物的上述疾病或疾病类型中的一种或多种(例如,病毒性疾病或赘生性疾病)可通过向动物施用治疗有效量的化合物、盐或组合物而得到治疗。

[0222] 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。疫苗佐剂能够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能够在单独的组合物中。

[0223] 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)。

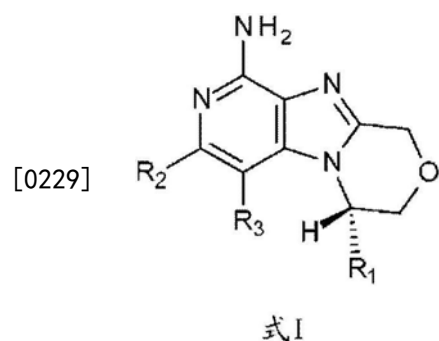
[0224] 在一个实施方案中,通过膀胱灌注(例如,使用导管施用)将有效量的本文所述的化合物、盐或组合物(诸如水性组合物)施用到患有至少一种膀胱肿瘤的动物的膀胱中。

[0225] 能够有效的诱导细胞因子生物合成的化合物或盐的量通常引起一种或多种细胞类型(诸如单核细胞、巨噬细胞、树枝状细胞和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)超过此类细胞因子的背景水平。精确剂量将根据本领域中已知的因素而变化,但剂量通常为约100ng/kg至约50mg/kg,优选约10 $\mu$ g/kg至约5mg/kg。在其他实施方案中,该量能够为例如约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),但是在其他实施方案中,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执行。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0.1mg/m<sup>2</sup>至约2.0mg/m<sup>2</sup>的剂量,例如,约0.4mg/m<sup>2</sup>至约1.2mg/m<sup>2</sup>的剂量。

[0226] 一种治疗动物病毒性感染的方法和治疗动物赘生性疾病的方法,该方法能够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能够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子,对于这种治疗有效的精确的量将会有差别,但通常为约100ng/kg至约50mg/kg,优选约10 $\mu$ g/kg至约5mg/kg的剂量。能够有效地治疗赘生性病症的化合物或盐的量能够为将引起肿瘤尺寸减小或肿瘤灶数目减少的量。精确的量将根据本领域已知的因素而变化,但通常为约100ng/kg至约50mg/kg,优选约10 $\mu$ g/kg至约5mg/kg。在其它实施方案中,该量通常为例如约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执行。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0.1mg/m<sup>2</sup>至约2.0mg/m<sup>2</sup>的剂量,例如,约0.4mg/m<sup>2</sup>至约1.2mg/m<sup>2</sup>的剂量。

[0227] 实施方案

[0228] 实施方案1为式(I)的化合物:



[0230] 其中：

[0231]  $R_2$ 和 $R_3$ 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者被一个或多个R基团取代；

[0232] R选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)OCH_2Ph$ 、 $-C(O)O$ 芳基、氨基、烷基氨基、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能够为未取代的或者被独立地选自烷基、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、氰基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的一个或多个取代基取代；

[0233]  $R_1$ 为 $-X-N(R_4)-C(=N-R_5)-N(H)R_6$ ；

[0234] 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能够任选地插入有一个或多个-O-基团；

[0235]  $R_4$ 选自氢、烷基、芳基亚烷基、烷氧基亚烷基、芳氧基亚烷基、 $\alpha$ 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、 $\alpha$ 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能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基和腈的一个或多个取代基取代；

[0236]  $R_5$ 和 $R_6$ 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- $(CH_2)_{2-6}-O$ -亚烷基、 $\alpha$ 氧基亚烷基和 $-C(O)O$ 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 $\alpha$ 氧基亚烷基基团中的任一者能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈基、芳基、杂芳基和二烷基氨基的一个或多个取代基取代；

[0237] 或其药学上可接受的盐。

[0238] 实施方案2为实施方案1的化合物或盐，其中 $R_2$ 和 $R_3$ 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。

[0239] 实施方案3为实施方案1至2中任一项的化合物或盐，其中 $R_2$ 和 $R_3$ 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者被一个且仅一个R基团取代。

[0240] 实施方案4为实施方案1至3中任一项的化合物或盐，其中 $R_2$ 和 $R_3$ 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者被一个且仅一个R基团取代。

[0241] 实施方案5为实施方案1至3中任一项的化合物或盐，其中 $R_2$ 和 $R_3$ 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者被一个且仅一个R基团取代。

[0242] 实施方案6为实施方案1至5中的任一项的化合物或盐，其中R选自羟基、Br、F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基和 $-C_{1-6}$ 烷基。

[0243] 实施方案7为实施方案1至5中任一项的化合物或盐，其中R选自羟基、Br、F、Cl、 $-$



CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

[0244] 实施方案8为实施方案1至5中任一项的化合物或盐,其中R为-C(O)OC<sub>1-4</sub>烷基。

[0245] 实施方案9为实施方案1至5中任一项的化合物或盐,其中R选自-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Ph和-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

[0246] 实施方案10为实施方案1至9中任一项的化合物或盐,其中R<sub>4</sub>为氢、烷基或-CH<sub>2</sub>Ph。

[0247] 实施方案11为实施方案1至10中任一项的化合物或盐,其中R<sub>4</sub>为氢、C<sub>1-8</sub>烷基或-CH<sub>2</sub>Ph。

[0248] 实施方案12为实施方案1至11中任一项的化合物或盐,其中R<sub>4</sub>为氢或C<sub>1-4</sub>烷基。

[0249] 实施方案13为实施方案1至9中任一项的化合物或盐,其中R<sub>4</sub>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>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、环戊基、环己基、-CH<sub>2</sub>(环戊基)、-CH<sub>2</sub>(环己基)和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>。

[0250] 实施方案14为实施方案1至9中任一项的化合物或盐,其中R<sub>4</sub>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、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>Ph和-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>Ph,其中Ph能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基和腈基的一个或多个取代基取代。

[0251] 实施方案15为实施方案1至14中任一项的化合物或盐,其中X为任选地插入有一个或多个-O-基团的亚烷基。

[0252] 实施方案16为实施方案1至15中任一项的化合物或盐,其中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>-、-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>。

[0253] 实施方案17为实施方案1至16中任一项的化合物或盐,其中R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>独立地选自氢、烷基、苯基和苯基亚烷基。

[0254] 实施方案18为实施方案1至17中任一项的化合物或盐,其中R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>独立地选自烷基、苯基和苯基亚烷基。

[0255] 实施方案19为实施方案1至18中任一项的化合物或盐,其中R<sub>5</sub>为烷基,并且R<sub>6</sub>为烷基。

[0256] 实施方案20为实施方案1至19中任一项的化合物或盐,其中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。

[0257] 实施方案21为实施方案1至20中任一项的化合物或盐,其中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。

[0258] 实施方案22为实施方案1至16中任一项的化合物或盐,其中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>。

[0259] 实施方案23为实施方案1至16中任一项的化合物或盐,其中R<sub>5</sub>和R<sub>6</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基团能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基和腈基的一个或多个取代基取代。

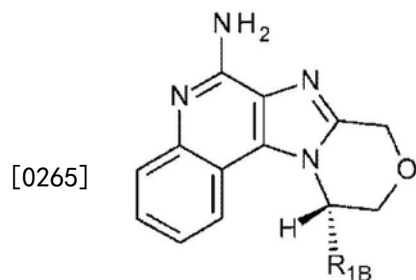
[0260] 实施方案24为实施方案1至17中任一项的化合物或盐,其中R<sub>5</sub>为氢并且R<sub>6</sub>为氢。

[0261] 实施方案25为实施方案1至17中任一项的化合物或盐,其中R<sub>4</sub>为氢,R<sub>5</sub>为氢并且R<sub>6</sub>为氢。

[0262] 实施方案26为实施方案1至25中任一项的化合物或盐,其中药学上可接受的盐为盐酸盐。

[0263] 实施方案27为实施方案1至25中任一项的化合物或盐,其中药学上可接受的盐为二盐酸盐。

[0264] 实施方案28为式VI的化合物:



式VI

[0266] 其中:

[0267] R<sub>1B</sub>为-X<sub>B</sub>-N(R<sub>4B</sub>)-C(=N-R<sub>5B</sub>)-N(H)R<sub>6B</sub>;

[0268] X<sub>B</sub>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能够任选地插入有一个或多个-O-基团;

[0269] R<sub>4B</sub>选自氢、烷基、芳基亚烷基、烷氧基亚烷基、芳氧基亚烷基、卞氧基亚烷基、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、卞氧基亚烷基、芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-亚烷基和环烷基亚烷基基团中的任一者能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基和腈的一个或多个取代基取代;

[0270] R<sub>5B</sub>和R<sub>6B</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、卞氧基亚烷基和-C(O)O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-亚烷基和卞氧基亚烷基基团中的任一者能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈基、芳基、杂芳基和二烷基氨基的一个或多个取代基取代;或其药学上可接受的盐。

[0271] 实施方案29为实施方案28的化合物或盐,其中R<sub>4B</sub>为氢、烷基或-CH<sub>2</sub>Ph。

[0272] 实施方案30为实施方案28至29中任一项的化合物或盐,其中R<sub>4B</sub>为氢、C<sub>1-8</sub>烷基或-CH<sub>2</sub>Ph。

[0273] 实施方案31为实施方案28至30中任一项的化合物或盐,其中R<sub>4B</sub>为氢或C<sub>1-4</sub>烷基。

[0274] 实施方案32为实施方案28的化合物或盐,其中R<sub>4B</sub>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>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、环戊基、环己基、-CH<sub>2</sub>(环戊基)、-CH<sub>2</sub>(环己基)和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>。

[0275] 实施方案33为实施方案28的化合物或盐,其中R<sub>4B</sub>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、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>Ph和-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>Ph,其中Ph能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基和腈基的一个或多个取代基取代。

[0276] 实施方案34为实施方案28至33中任一项的化合物或盐,其中X<sub>B</sub>为任选地插入有一

个或多个-O-基团的亚烷基。

[0277] 实施方案35为实施方案28至34中任一项的化合物或盐,其中 $X_B$ 选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

[0278] 实施方案36为实施方案28至35中任一项的化合物或盐,其中 $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 独立地选自氢、烷基、苯基和苯基亚烷基。

[0279] 实施方案37为实施方案28至36中任一项的化合物或盐,其中 $R_{5B}$ 和 $R_{6B}$ 独立地选自烷基、苯基和苯基亚烷基。

[0280] 实施方案38为实施方案28至37中任一项的化合物或盐,其中 $R_{5B}$ 为烷基,并且 $R_{6B}$ 为烷基。

[0281] 实施方案39为实施方案28至38中任一项的化合物或盐,其中 $R_{5B}$ 为 $C_{1-8}$ 烷基,并且 $R_{6B}$ 为 $C_{1-8}$ 烷基。

[0282] 实施方案40为实施方案28至39中任一项的化合物或盐,其中 $R_{5B}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基,并且 $R_{6B}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基。

[0283] 实施方案41为实施方案28至35中任一项的化合物或盐,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 $-(\text{CH}_2)_{2-6}-\text{O}-$ 亚烷基和卞氧基亚烷基;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 $-(\text{CH}_2)_{2-6}-\text{O}-$ 亚烷基和卞氧基亚烷基基团中的任一者能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、腈基、芳基、杂芳基和二烷基氨基的一个或多个取代基取代。

[0284] 实施方案42为实施方案28至35中任一项的化合物或盐,其中 $R_{5B}$ 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、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{3-8}-\text{O}-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0285] 实施方案43为实施方案28至35中任一项的化合物或盐,其中 $R_{5B}$ 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基团能够为未取代的或者由独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基和腈基的一个或多个取代基取代。

[0286] 实施方案44为实施方案28至35中任一项的化合物或盐,其中 $R_{5B}$ 为氢并且 $R_{6B}$ 为氢。

[0287] 实施方案45为实施方案28至35中任一项的化合物或盐,其中 $R_4$ 为氢, $R_{5B}$ 为氢并且 $R_{6B}$ 为氢。

[0288] 实施方案46为实施方案28至45中任一项的化合物或盐,其中药学上可接受的盐为盐酸盐。

[0289] 实施方案47为实施方案28至45中任一项的化合物或盐,其中药学上可接受的盐为二盐酸盐。

[0290] 实施方案48为一种诱导动物中 $\text{IFN-}\alpha$ 的生物合成的方法,该方法包括向动物施用有效量的实施方案1至47中任一项的化合物或盐。

[0291] 实施方案49为一种诱导动物中 $\text{IFN-}\gamma$ 的生物合成的方法,该方法包括向动物施用

有效量的实施方案1至47中任一项的化合物或盐。

[0292] 实施方案50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实施方案1至47中任一项的化合物或盐。

[0293] 实施方案51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实施方案1至47中任一项的化合物或盐。

[0294] 实施方案52为一种诱导动物中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实施方案1至47中任一项的化合物或盐。

[0295] 实施方案53为包含治疗有效量的实施方案1至47的化合物或盐与药学上可接受的载体的组合的药物组合物。

[0296] 实施方案54为实施方案1至5中任一项的化合物或盐,其中R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。

[0297] 实施方案55为实施方案1至5中任一项的化合物或盐,其中R选自烷基、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,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能够为未取代的或者被独立地选自烷基、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、腈基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的一个或多个取代基取代。

[0298] 实施方案56为实施方案1至5中任一项的化合物或盐,其中R选自芳基、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。

[0299] 实施方案57为实施方案1至2中任一项的化合物或盐,其中R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>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。

[0300] 实施方案58为实施方案1至9、56或57中任一项的化合物或盐,其中R<sub>1</sub>为-X-N(H)-C(=N-H)-NH<sub>2</sub>。

[0301] 实施方案59为实施方案28的化合物或盐,其中R<sub>1B</sub>为-X-N(H)-C(=N-H)-NH<sub>2</sub>。

[0302] 实施方案60为实施方案1至16、56或57中任一项的化合物或盐,其中R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>独立地选自氢和-C(O)O烷基。

[0303] 实施方案61为实施方案28至35中任一项的化合物或盐,其中R<sub>5B</sub>和R<sub>6B</sub>独立地选自氢和-C(O)O烷基。

[0304] 实施方案62为选自以下的化合物:

[0305] (11S)-1-{5-[6-氨基-10,11-二氢-8H-[1,4]噻并[4',3':1,2]咪唑并[4,5-c]喹啉-11-基]戊基}胍;

[0306] (11S)-1-{4-[6-氨基-10,11-二氢-8H-[1,4]噻并[4',3':1,2]咪唑并[4,5-c]喹啉-11-基]丁基}胍;

[0307] (11S)-1-{3-[6-氨基-10,11-二氢-8H-[1,4]噻并[4',3':1,2]咪唑并[4,5-c]喹啉-11-基]丙基}胍;

[0308] (11S)-1-{2-[6-氨基-10,11-二氢-8H-[1,4]噻并[4',3':1,2]咪唑并[4,5-c]喹啉-11-基]乙基}胍;

[0309] (11S)-1-{[6-氨基-10,11-二氢-8H-[1,4]噻并[4',3':1,2]咪唑并[4,5-c]喹啉-11-基]甲基}胍;

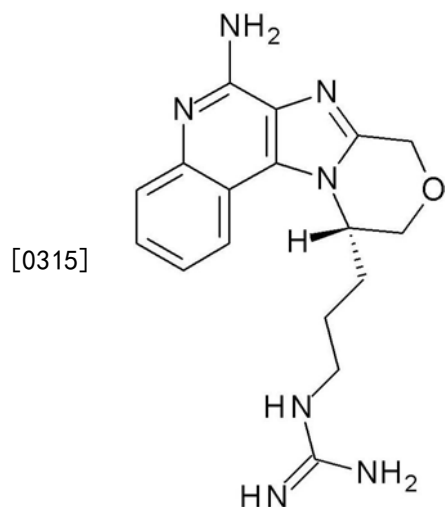
[0310] 或其药学上可接受的盐。

[0311] 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示例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。

[0312] 实施例

[0313] 实施例1

[0314] (11S)-1-{3-[6-氨基-10,11-二氢-8H-[1,4]噻并[4',3':1,2]咪唑并[4,5-c]喹啉-11-基]丙基}胍二盐酸盐



[0316] 将(11S)-11-(3-氨基丙基)-10,11-二氢-8H-[1,4]噻并[4',3':1,2]咪唑并[4,5-c]喹啉-6-胺二盐酸盐(329mg,0.889mmol,根据美国专利8,034,938的实施例2制备)溶解于5mL无水DMF中,并且添加N,N'-双-BOC-吡唑-1-甲脒(303mg,0.978mmol)。搅拌2天之后,接着在减压下浓缩反应混合物。将所得材料溶解于50mL二氯甲烷中并依次用水(2倍)和盐水洗涤。分离有机层,然后用硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。色谱法[SiO<sub>2</sub>,氯仿/(用NH<sub>4</sub>OH饱和的5%甲醇/氯仿)洗脱液]得到330mg的(11S)-3-{3-[6-氨基-10,11-二氢-8H-[1,4]噻并[4',3':1,2]咪唑并[4,5-c]喹啉-11-基]丙基}-1,2-(双-叔-丁氧基羰基)胍,作为白色固体。

[0317] 将固体溶解于5mL甲醇中,并添加5mL的1.2M HCl甲醇溶液。在70℃下一边搅拌一边加热该反应体系。5小时后,将第二5mL部分的1.2M HCl甲醇溶液加入反应混合物中,并且在70℃下持续加热过夜。将混合物冷却并在减压下浓缩,得到黄色固体。固体从甲醇和乙腈中结晶,得到128mg的(11S)-1-{3-[6-氨基-10,11-二氢-8H-[1,4]噻并[4',3':1,2]咪唑并[4,5-c]喹啉-11-基]丙基}胍二盐酸盐,作为白色晶体。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD,500MHz) 8.19 (d,J=7.7Hz,1H) 7.85 (dd,J=1.0,8.4Hz,1H) ,7.78 (m,1H) ,7.70 (m,1H) ,5.22 (d,J=16.1Hz,1H) ,5.11 (dt,J=2.2,10.1Hz,1H) ,5.04 (d,J=16.1Hz,1H) ,4.45 (d,J=12.6Hz,1H) ,4.20 (dd,J=2.0,12.6Hz,1H) ,3.26 (m,2H) ,2.24 (m,1H) ,2.03 (m,2H) ,1.81 (m,1H) 。

[0318] 人细胞中的细胞因子诱导

[0319] 从健康的人类捐赠者获得全血,并通过静脉穿刺到含有EDTA的Vacutainer试管或注射器中来收集。通过密度梯度离心法从全血纯化人外周血单核细胞(PBMC)。将Histopaque 1077 (15mL,美国密苏里州圣路易斯的西格玛公司(Sigma,St.Louis,MO))转移到6个50mL无菌聚丙烯锥形管中。用15-25mL在Hank平衡盐溶液(HBSS)(纽约州格兰德艾兰的Gibco生命技术公司(Gibco,Life Technology,Grand Island NY))中以1:2稀释的血液覆盖Histopaque。然后将试管在20℃、1370rpm下离心30分钟,无制动器(400Xg,GH 3.8A转子)。

[0320] 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,并且然后在1090rpm、20℃下离心10分钟,带制动器(270Xg,GH3.8A转子)。离心完成之后,将细胞重悬浮于2-3mL的ACK Red血液细胞裂解缓冲液(氯化钾铵溶液,Gibco生命技术公司(Gibco,Life Technology))中并在20℃下温育2-5分钟。接下来,将HBSS(40mL)加入细胞中,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5mLAIM-V®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。

[0321] 通过用Miltenyi FACS仪器(加利福尼亚州圣地亚哥的美天旎生物技术公司(Miltenyi Biotec Inc.,San Diego,CA))计数或通过使用血球计来确定活细胞的数量。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)。然后将十微升稀释的细胞施加至血球计,并且通过显微镜法确定活PBMC的数量。

[0322] 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)转移到PBMC中以实现10、1、0.1、0.01、0.001、0.0001微摩尔的最终化合物浓度。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、1微摩尔、0.1微摩尔、0.01微摩尔、0.001微摩尔、0.0001微摩尔浓度的咪喹莫特。然后将板在37℃/5%CO<sub>2</sub>下培养21-24小时。通过在96孔板上在2100rpm、23℃下离心10分钟来收集无细胞上清液。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。

[0323] 通过ELISA(人IFN- $\alpha$ ,pan特异性,俄亥俄州辛辛那提的Mabtech公司(Mabtech,Cincinnati,OH))测量IFN- $\alpha$ 细胞因子水平(pg/mL),根据制造商的说明书,通过多重珠分析(磁珠,明尼苏达州明尼阿波利斯的R&D Systems公司(R&D Systems Minneapolis,MN))测量IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 和IP-10细胞因子水平(pg/mL)。

[0324] 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,每种化合物的最小有效浓度(微摩尔)经确定为在大于用阴性对照孔所观察到的至少2倍的水平(皮克/毫升)下诱导测量的细胞因子响应的化合物的最低浓度。结果示于表1中。

[0325] 表1:

[0326]

	MEC 诱导细胞因子(微摩尔)			
化合物	IFN- $\alpha$	IFN- $\gamma$	TNF- $\alpha$	IP-10
实施例 1	1.0	1.0	NT	NT

[0327] NT=未测试

[0328] 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示例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。