

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2020年4月23日 (23.04.2020)



(10) 国际公布号  
**WO 2020/078455 A1**

(51) 国际专利分类号:

C07D 239/95 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)  
C07D 413/04 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01) A61P 31/20 (2006.01)  
C07D 475/04 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)

GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/111897

(22) 国际申请日: 2019年10月18日 (18.10.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201811221301.1 2018年10月19日 (19.10.2018) CN  
201910161144.8 2019年3月4日 (04.03.2019) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发有限公司(MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江北新区高新路9号商务办公楼218室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 孙飞(SUN, Fei); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 蔡哲(CAI, Zhe); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 丁照中(DING, Charles Z.); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 陈曙辉(CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所(SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

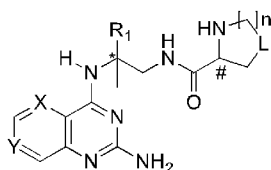
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: TLR8 AGONIST

(54) 发明名称: TLR8激动剂



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to a structurally novel TLR8 (Toll-like receptor 8) agonist and, in particular, to a compound thereof of formula (I), a pharmaceutically acceptable salt and an isomer thereof.

(57) 摘要: 本发明公开了一类结构新颖的 TLR8(Toll样受体8)激动剂, 具体公开了式(I)所示化合物、其药学上可接受的盐或其异构体。

WO 2020/078455 A1

## TLR8 激动剂

本申请主张如下优先权：

CN201811221301.1，申请日 2018 年 10 月 19 日；

CN201910161144.8，申请日 2019 年 3 月 4 日。

## 5 技术领域

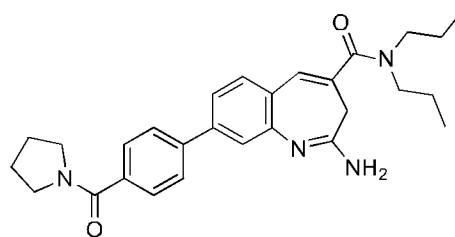
本发明涉及结构新颖的 TLR8（Toll 样受体 8）激动剂，具体涉及式 (I) 所示化合物、异构体或其药学上可接受的盐，以及式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐在治疗病毒感染相关疾病中的应用。

## 背景技术

Toll 样受体（Toll-like receptors, TLR）是参与非特异性免疫（天然免疫）的一类重要蛋白质分子，也是连接非特异性免疫和特异性免疫的桥梁。TLR 是单个的跨膜非催化性蛋白质，主要表达于一系列免疫细胞如树突细胞、巨噬细胞、单核细胞、T 细胞、B 细胞、NK 细胞等。Toll 样受体可以识别来源于微生物的具有保守结构的分子，当微生物突破机体的物理屏障，如皮肤、粘膜等时，TLR 可以识别它们并激活机体产生免疫细胞应答。如 TLR1，-2，-4，-5 和 -6 主要识别胞外的刺激，如细菌的脂多糖，脂肽、鞭毛蛋白等，而 TLR3，-7，-8，和 -9 在细胞内涵体中起作用，吞噬和包膜溶解后结合它们的配体，可识别微生物的核酸等。

在 TLR 不同亚型中，TLR8 具有独特的功能：TLR8 主要表达于单核细胞，巨噬细胞和髓样树突细胞中。TLR8 的信号通路可以被细菌单链 RNA，小分子激动剂和 microRNAs 活化。激活 TLR8 后导致产生 Th1 极性细胞因子，如 IL-12，IL-18，TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  和各种共刺激因子如 CD80，CD86。这些细胞因子能激活和放大先天免疫和适应性免疫应答，并在涉及抗病毒、抗感染、自身免疫、肿瘤等疾病方面提供有益的治疗方案。例如，关于乙型肝炎，活化肝内抗原呈递细胞和其它免疫细胞上的 TLR8 可以激活 IL-12 等细胞因子，从而能激活被病毒耗尽的特异性 T 细胞和 NK 细胞，从而重建肝内的抗病毒免疫。

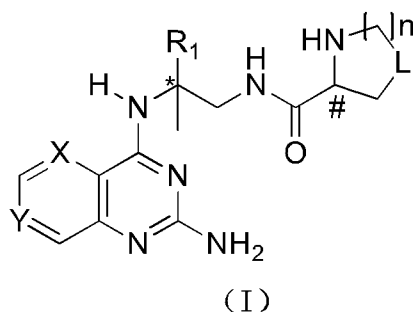
VentiRX 制药公司的选择性 TLR8 激动剂 VTX-2337 首次在临床上用于不同肿瘤的评价，VTX-2337 给药方式为皮下注射。吉利德科学公司报道了可以口服的 TLR8 激动剂 GS-9688，目前处于临床 2 期，用于慢性乙肝感染的治疗，但其结构没有公布。



VTX-2337

## 发明内容

本发明提供式 (I) 所示化合物、异构体及其药学上可接受的盐，



其中,

带“\*”碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在;

带“#”碳原子为手性碳原子, 以 (S) 单一对映体形式或富含 (S) 对映体形式存在;

5 X 选自 CH 和 N;

Y 选自 CR<sub>2</sub> 和 N;

n 选自 0、1、2 和 3;

L 选自 -O- 和 -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-;

R<sub>1</sub> 选自 C<sub>1-6</sub> 烷基, 所述 C<sub>1-6</sub> 烷基任选被 1、2 或 3 个 R<sub>a</sub> 取代;

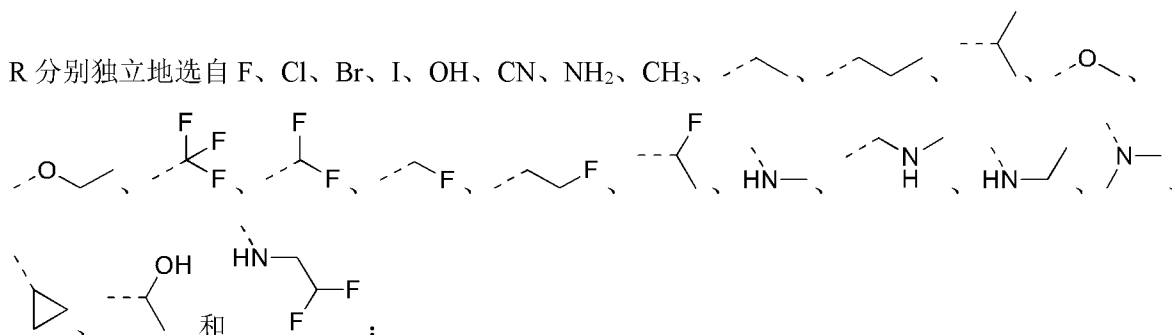
10 R<sub>2</sub> 选自 H、CN、NH<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基-O-、NHR<sub>b</sub>、N(R<sub>c</sub>)<sub>2</sub>、C<sub>3-6</sub> 环烷基、-C(=O)R<sub>d</sub>、-C(=O)-O-R<sub>e</sub>、-O-C(=O)-R<sub>e</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>f</sub>、-S(=O)R<sub>g</sub>;

R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 分别独立地选自 H、卤素和 C<sub>1-3</sub> 烷基, 所述 C<sub>1-3</sub> 烷基任选被 1、2 或 3 个 R<sub>h</sub> 取代;

或者, R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 连接形成一个 3-6 元饱和环, 所述 3-6 元饱和环任选被 1、2 或 3 个 R<sub>i</sub> 取代;

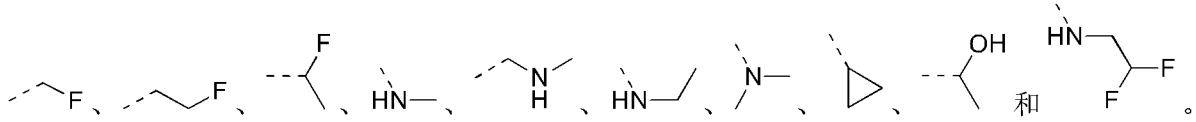
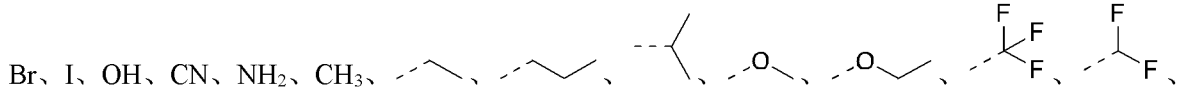
R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>、R<sub>d</sub>、R<sub>e</sub>、R<sub>f</sub>、R<sub>g</sub>、R<sub>h</sub> 和 R<sub>i</sub> 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、

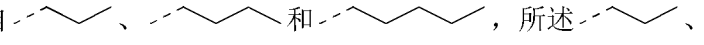
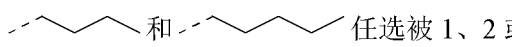
15 C<sub>1-6</sub> 杂烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基, 所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 杂烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;




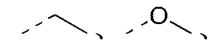


在本发明的一些方案中，上述 R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>、R<sub>d</sub>、R<sub>e</sub>、R<sub>f</sub>、R<sub>g</sub>、R<sub>h</sub> 和 R<sub>i</sub> 分别独立地选自 F、Cl、



5 在本发明的一些方案中，上述 R<sub>1</sub> 选自 ，所述  任选被 1、2 或 3 个 R<sub>a</sub> 取代。

在本发明的一些方案中，上述 R<sub>1</sub> 选自 。

在本发明的一些方案中，上述 R<sub>2</sub> 选自 H、CN、F、Cl、Br、I、CH<sub>3</sub>、

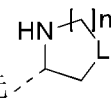
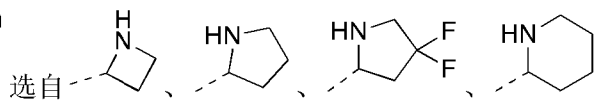


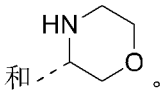
10 -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>；。

在本发明的一些方案中，上述 R<sub>2</sub> 选自 H 和 F。

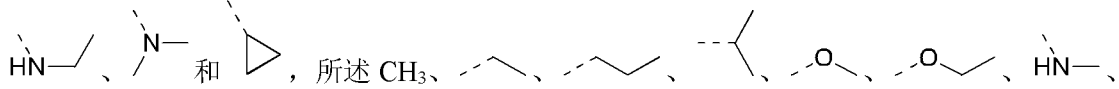
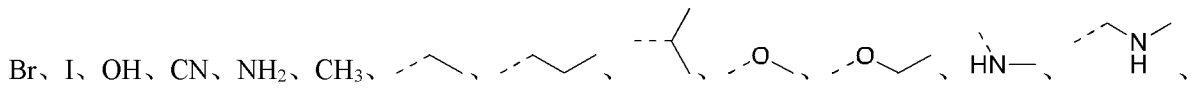
在本发明的一些方案中，上述 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 分别独立地选自 H、F、Cl、Br 和 CH<sub>3</sub>，所述 CH<sub>3</sub> 任选被 1、2 或 3 个 R<sub>h</sub> 取代。

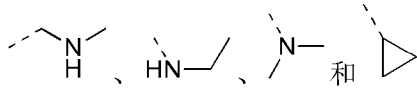
在本发明的一些方案中，上述 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 分别独立地选自 H 和 F。

15 在本发明的一些方案中，上述结构单元  选自 

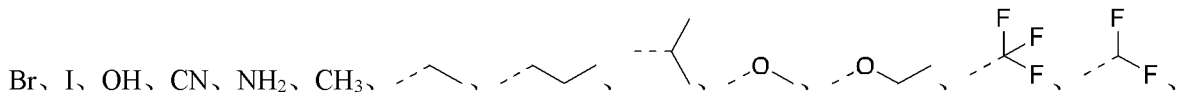


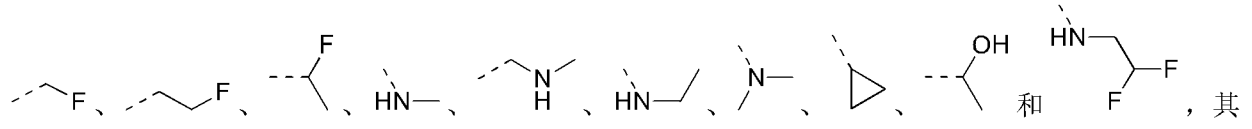
在本发明的一些方案中，上述 R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>、R<sub>d</sub>、R<sub>e</sub>、R<sub>f</sub>、R<sub>g</sub>、R<sub>h</sub> 和 R<sub>i</sub> 分别独立地选自 F、Cl、

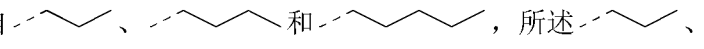
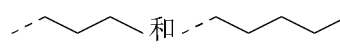


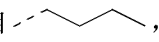
20  任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其他变量如本发明所定义。

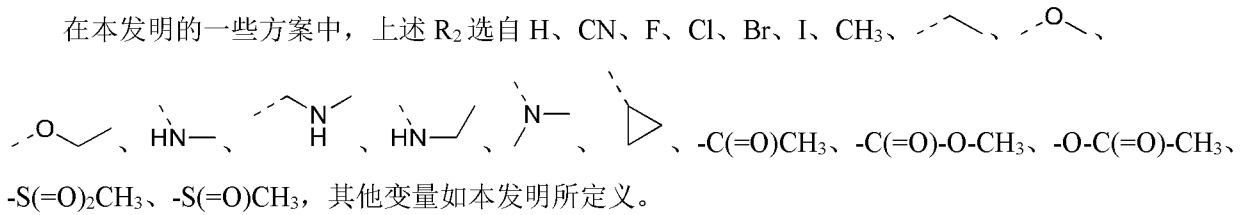
在本发明的一些方案中，上述 R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>、R<sub>d</sub>、R<sub>e</sub>、R<sub>f</sub>、R<sub>g</sub>、R<sub>h</sub> 和 R<sub>i</sub> 分别独立地选自 F、Cl、



，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R<sub>1</sub> 选自 ，所述  任选被 1、2 或 3 个 R<sub>a</sub> 取代，其他变量如本发明所定义。

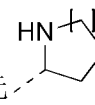
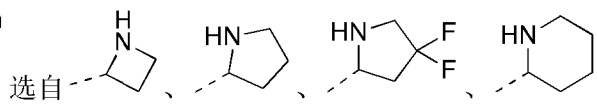
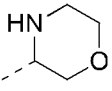
5 在本发明的一些方案中，上述 R<sub>1</sub> 选自 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R<sub>2</sub> 选自 H、CN、F、Cl、Br、I、CH<sub>3</sub>、，其他变量如本发明所定义。

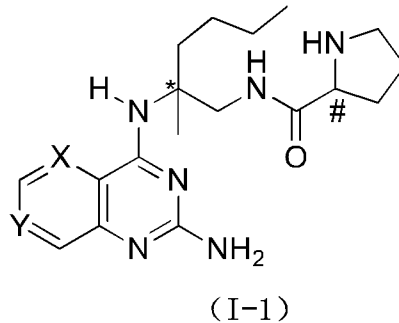
在本发明的一些方案中，上述 R<sub>2</sub> 选自 H 和 F，其他变量如本发明所定义。

10 在本发明的一些方案中，上述 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 分别独立地选自 H、F、Cl、Br 和 CH<sub>3</sub>，所述 CH<sub>3</sub> 任选被 1、2 或 3 个 R<sub>b</sub> 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 分别独立地选自 H 和 F，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述结构单元  选自  和 ，其他变量如本发明所定义。

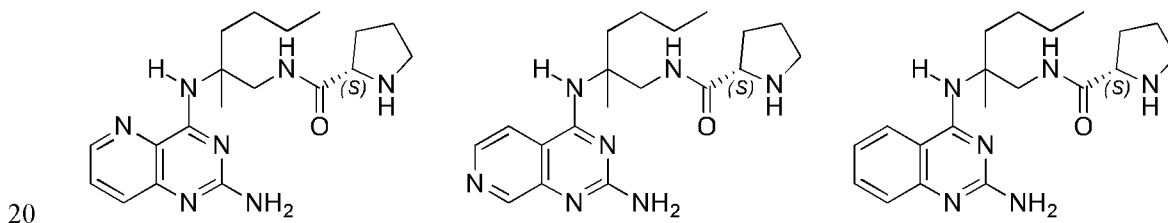
15 在本发明的一些方案中，上述化合物、异构体及其药学上可接受的盐，其选自

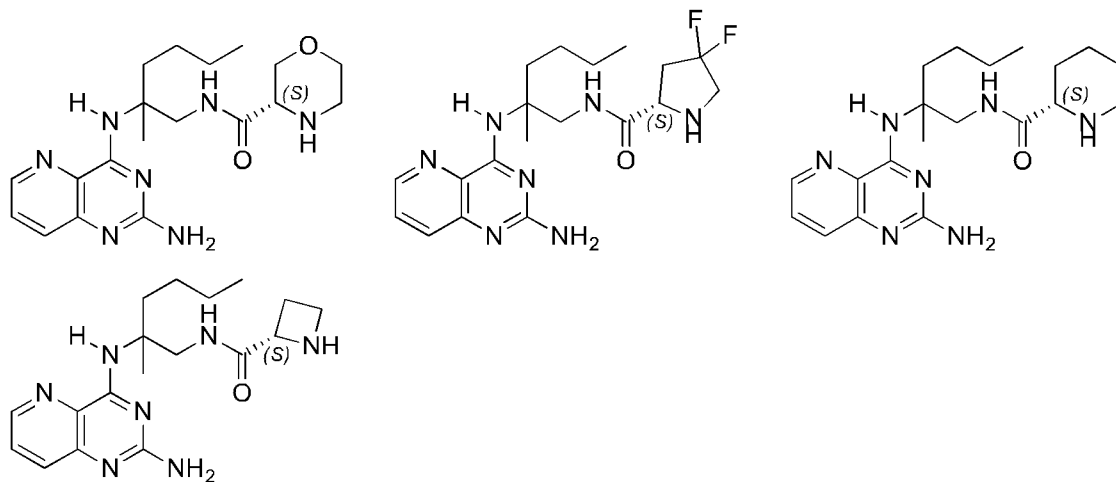


其中，

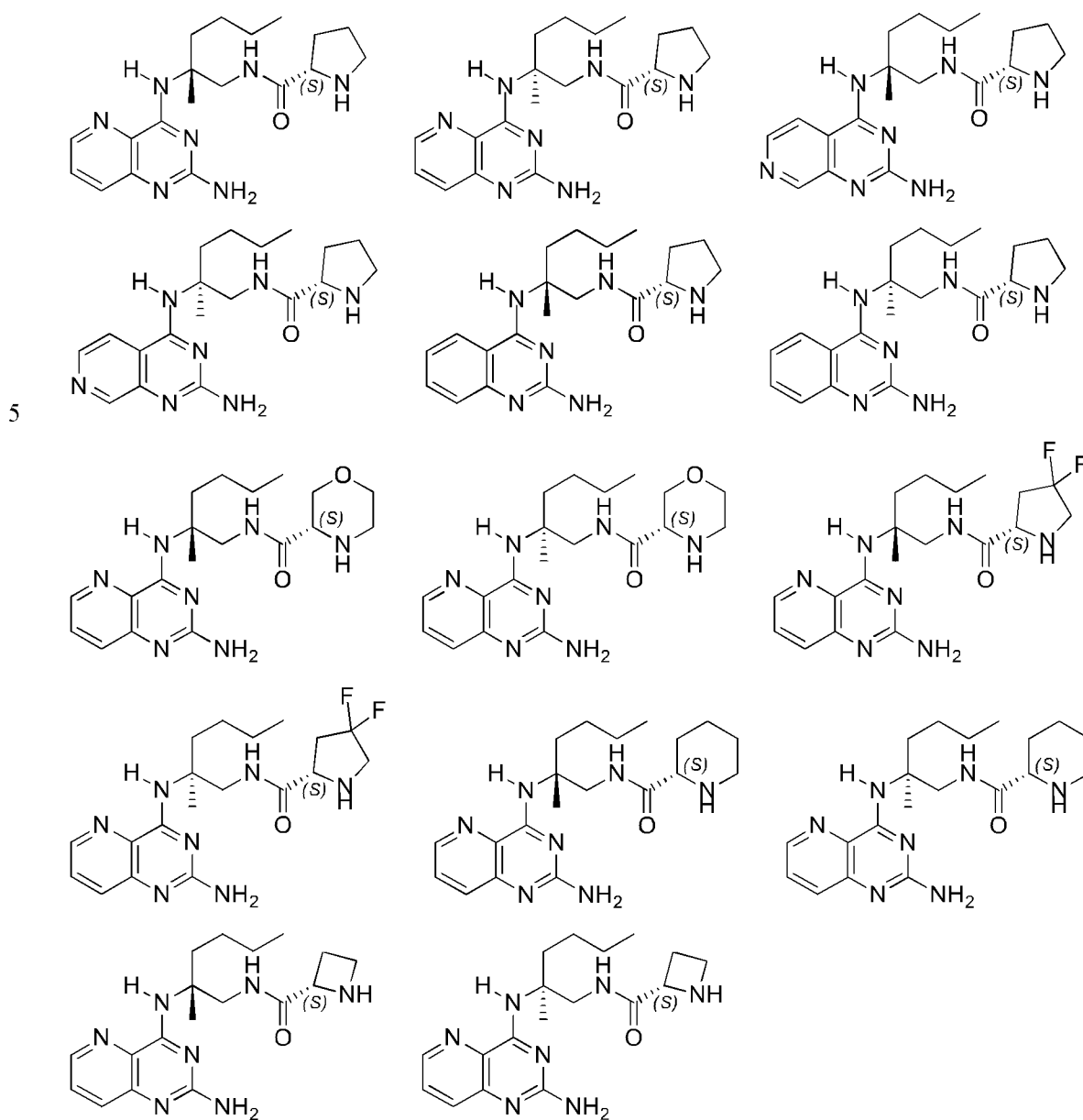
“\*”、“#”、X 和 Y 如上述所定义。

本发明还提供下式化合物、异构体及其药学上可接受的盐





本发明还提供下式化合物、异构体及其药学上可接受的盐，其选自



本发明还提供上述化合物、异构体及其药学上可接受的盐在制备治疗乙型肝炎病毒药物中的应用。

本发明还有一些技术方案是由上述各变量任意组合而来。

## 技术效果

本发明的化合物具有良好的 TLR8 激动活性和特异选择性，对 TLR8 通路特异性细胞因子（IL-12p40、IFN- $\gamma$ ）展示出理想的诱导活性。

### 5 定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

10 这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包  
15 括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、  
20 扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与  
25 化学计量的适当的碱或酸反应来制备。











本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(R)- 和 (S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括  
30 在本发明的范围之内。

除非另有说明，术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明，术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

35 除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明，“(+)”表示右旋，“(-)”表示左旋，“(±)”表示外消旋。

除非另有说明，用楔形实线键(  )和楔形虚线键(  )表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键(  )和直形虚线键(  )表示立体中心的相对构型，用波浪线(  )表示楔形实线键(  )或楔形虚线键(  )，或用波浪线(  )表示直形实线键(  )或直形虚线键(  )。

5 除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大于等于 70%，或者大于等于 80%，或者大于等于 90%，或者大于等于 95%，或者大于等于 96%，或者大于等于 97%，或者大于等于 98%，或者大于等于 99%，或者大于等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。

10 除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为 90%，另一种异构体或对映体的含量为 10%，则异构体或对映体过量 (ee 值) 为 80%。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来  
15 制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚（<sup>3</sup>H），碘-125  
20 （<sup>125</sup>I）或 C-14（<sup>14</sup>C）。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述  
25 事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

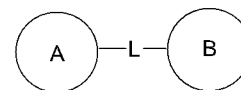
30 当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CRR)<sub>0</sub>-，表示该连接基团为单键。

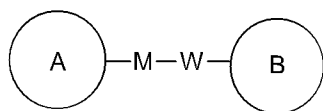
35 当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示

该结构实际上是 A-Z。

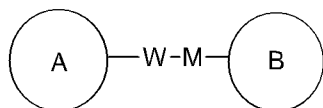
当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时，这种取代基可以通过其任何原子相键合，例如，吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。



5 当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如，中连接基团 L 为 -M-W-，此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成



，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成



。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

10 除非另有规定，环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“5-7 元环”是指环绕排列 5-7 个原子的“环”。

除非另有规定，“3-6 元饱和环”表示由 3 至 6 个环原子组成的环烷基、杂环烷基。所述的环包括单环，也包括螺环、并环和桥环等双环或多环体系。除非另有规定，该环任选地包含 1、2 或 3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子。所述 3-6 元环包括 3-6 元、3-5 元、4-6 元、4-5 元、5-6 元环等。术语“环”还包括含有至少一个环的环系，其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

15 除非另有规定，术语“C<sub>1-6</sub> 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C<sub>1-6</sub> 烷基包括 C<sub>1-5</sub>、C<sub>1-4</sub>、C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-2</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>6</sub> 和 C<sub>5</sub> 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C<sub>1-6</sub> 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）、丁基（包括 *n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基）、戊基（包括 *n*-戊基，异戊基和新戊基）、  
20 己基等。

除非另有规定，术语“C<sub>1-3</sub> 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C<sub>1-3</sub> 烷基包括 C<sub>1-2</sub> 和 C<sub>2-3</sub> 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C<sub>1-3</sub> 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）等。

25 术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合，表示由一定数目碳原子和至少一个杂原子或杂原子团组成的，稳定的直链或支链的烷基原子团或其组合物。在一些实施方案中，杂原子选自 B、O、N 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮杂原子任选地被季铵化。在另一些实施方案中，杂原子团选自 -C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)、-S(=O)<sub>2</sub>-、-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(H)- 和 -S(=O)N(H)-。在一些实施方案中，所述杂烷基为 C<sub>1-6</sub> 杂烷基；在另一些实施方案中，所述杂烷基为 C<sub>1-3</sub> 杂烷基。杂原子或杂原子团可以位于杂烷基的任何内部位置，包括该烷基与分子其余部分的连接位置，但术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”（或硫代烷氧基）属于惯用表达，是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。杂烷基的实例包括但不限于 -OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、  
30

-OCH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-SCH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(=O)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、和。至多两个杂原子可以是连续的，例如-CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>。

除非另有规定，“C<sub>3-6</sub>环烷基”表示由3至6个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环和双环体系，所述C<sub>3-6</sub>环烷基包括C<sub>3-5</sub>、C<sub>4-5</sub>和C<sub>5-6</sub>环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C<sub>3-6</sub>环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定，术语“3-6元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由3至6个环原子组成的饱和环状基团，其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即NO和S(O)<sub>p</sub>，p是1或2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“3-6元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述3-6元杂环烷基包括4-6元、5-6元、4元、5元和6元杂环烷基等。3-6元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡喃基、哌啶基（包括1-哌啶基、2-哌啶基和3-哌啶基等）、哌嗪基（包括1-哌嗪基和2-哌嗪基等）、吗啉基（包括3-吗啉基和4-吗啉基等）、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

除非另有规定，本发明术语“5-6元杂芳环”和“5-6元杂芳基”可以互换使用，术语“5-6元杂芳基”表示由5至6个环原子组成的具有共轭π电子体系的单环基团，其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子，其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即NO和S(O)<sub>p</sub>，p是1或2）。5-6元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述5-6元杂芳基包括5元和6元杂芳基。所述5-6元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基（包括N-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基等）、吡唑基（包括2-吡唑基和3-吡唑基等）、咪唑基（包括N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和5-咪唑基等）、噁唑基（包括2-噁唑基、4-噁唑基和5-噁唑基等）、三唑基（1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和4H-1,2,4-三唑基等）、四唑基、异噁唑基（3-异噁唑基、4-异噁唑基和5-异噁唑基等）、噻唑基（包括2-噻唑基、4-噻唑基和5-噻唑基等）、呋喃基（包括2-呋喃基和3-呋喃基等）、噻吩基（包括2-噻吩基和3-噻吩基等）、吡啶基（包括2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基等）、吡嗪基或嘧啶基（包括2-嘧啶基和4-嘧啶基等）。

除非另有规定，C<sub>n-n+m</sub>或C<sub>n</sub>-C<sub>n+m</sub>包括n至n+m个碳的任何一种具体情况，例如C<sub>1-12</sub>包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、和C<sub>12</sub>，也包括n至n+m中的任何一个范围，例如C<sub>1-12</sub>包括C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-9</sub>、C<sub>3-6</sub>、C<sub>3-9</sub>、C<sub>3-12</sub>、C<sub>6-9</sub>、C<sub>6-12</sub>、和C<sub>9-12</sub>等；同理，n元至n+m元表示环上原子数为n至n+m个，例如3-12元环包括3元环、4元环、5元环、6元环、7元环、8元环、9元环、10元环、11元环、和12元环，也包括n至n+m中的任何一个范围，例如3-12元环包括3-6元环、3-9元环、5-6元环、5-7元环、6-7元环、6-8元环、和6-10元环等。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方

式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw® 软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

缩略词清单

Pd/C	Pd/C 催化剂，钯含量 10 w%
DCM	二氯甲烷
NH <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	氨水，含量 25%~28%
THF	四氢呋喃
Boc	叔丁氧羰基，是一种胺保护基团
Cbz	苄氧羰基，是一种胺保护基团
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
TFA	三氟乙酸
DCM	二氯甲烷
PE	石油醚
DMSO	二甲亚砜
EtOH	乙醇
MeOH	甲醇
HOAc	乙酸
HATU	2-(7-氧化苯并三氮唑)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲六氟磷酸盐
EDCI	1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐
HOBt	1-羟基苯并三唑
Boc <sub>2</sub> O	二叔丁基二碳酸酯
CbzCl	氯甲酸苄酯
DIPEA	二异丙基乙基胺
SiO <sub>2</sub>	100-200 目硅胶粉，用于柱层析
IPA	异丙醇
psi	磅力/平方英寸，压力单位
SFC	超临界流体色谱
<i>p</i> -HPLC	制备高效液相色谱，用于化合物的纯化
<i>p</i> -TLC	制备薄层色谱，用于化合物的纯化

5

化合物经手工或者 ChemDraw® 软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

本发明所使用的溶剂可经市售获得且不需要进一步纯化。反应一般是在惰性氮气下、无水溶剂中进行的。质子核磁共振数据记录在 Bruker Avance III 400 (400 MHz) 分光仪上，化学位移以四甲基硅烷高场处的 (ppm) 表示。质谱是在安捷伦 1200 系列加 6110 (&1956A) 上测定。LC/MS 或 Shimadzu MS

包含一个 DAD: SPD-M20A (LC) 和 Shimadzu Micromass 2020 检测器。质谱仪配备有一个正或负模式下操作的电喷雾离子源 (ESI)。

用配有 Shimadzu SIL-20A 自动进样器和日本岛津 DAD: SPD-M20A 探测器的岛津 LC20AB 系统进行高效液相色谱分析, 采用 Xtimate C18 (3m 填料, 规格为 2.1×300 mm) 色谱柱。0-60AB\_6 分钟的方法: 应用线性梯度, 以 100%A (A 为 0.0675% TFA 的水溶液) 开始洗脱, 并以 60% B (B 为 0.0625% TFA 的 MeCN 溶液) 结束洗脱, 整个过程为 4.2 分钟, 然后以 60% B 洗脱 1 分钟。将色谱柱再平衡 0.8 分钟达到 100: 0, 总运行时间为 6 分钟。10-80AB\_6 分钟的方法: 应用线性梯度, 以 90%A (A 为 0.0675% TFA 的水溶液) 开始洗脱, 并以 80% B (B 为 0.0625% TFA 的乙腈溶液) 结束洗脱, 整个过程为 4.2 分钟, 然后以 80% B 洗脱 1 分钟。将色谱柱再平衡 0.8 分钟达到 90: 10, 总运行时间为 6 分钟。柱温为 50°C, 流速为 0.8 mL/min。二极管阵列检测器扫描波长为 200-400 nm。

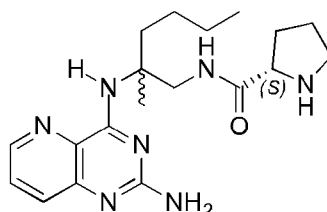
在 Sanpont-group 的硅胶 GF254 上进行薄层色谱分析 (TLC), 常用紫外光灯照射检出斑点, 在某些情况下也采用其他方法检视斑点, 在这些情况下, 用碘 (10g 硅胶中加入约 1g 碘并彻底混合而成)、香草醛 (溶解大约 1g 香草醛于 100 mL 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 中制得)、茚三酮 (从 Aldrich 购得) 或特殊显色剂 (彻底混合 25g (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>·4H<sub>2</sub>O、5 g (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(IV) (NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>、450 mL H<sub>2</sub>O 和 50 mL 浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 而制得) 展开薄层板, 检视化合物。采用 Still, W.C.; Kahn, M.; and Mitra, M. Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923-2925. 中所公开技术的类似方法, 在 Silicycle 的 40-63μm (230-400 目) 硅胶上进行快速柱色谱。快速柱色谱或薄层色谱的常用溶剂是二氯甲烷/甲醇、乙酸乙酯/甲醇和己烷/乙酸乙酯的混合物。

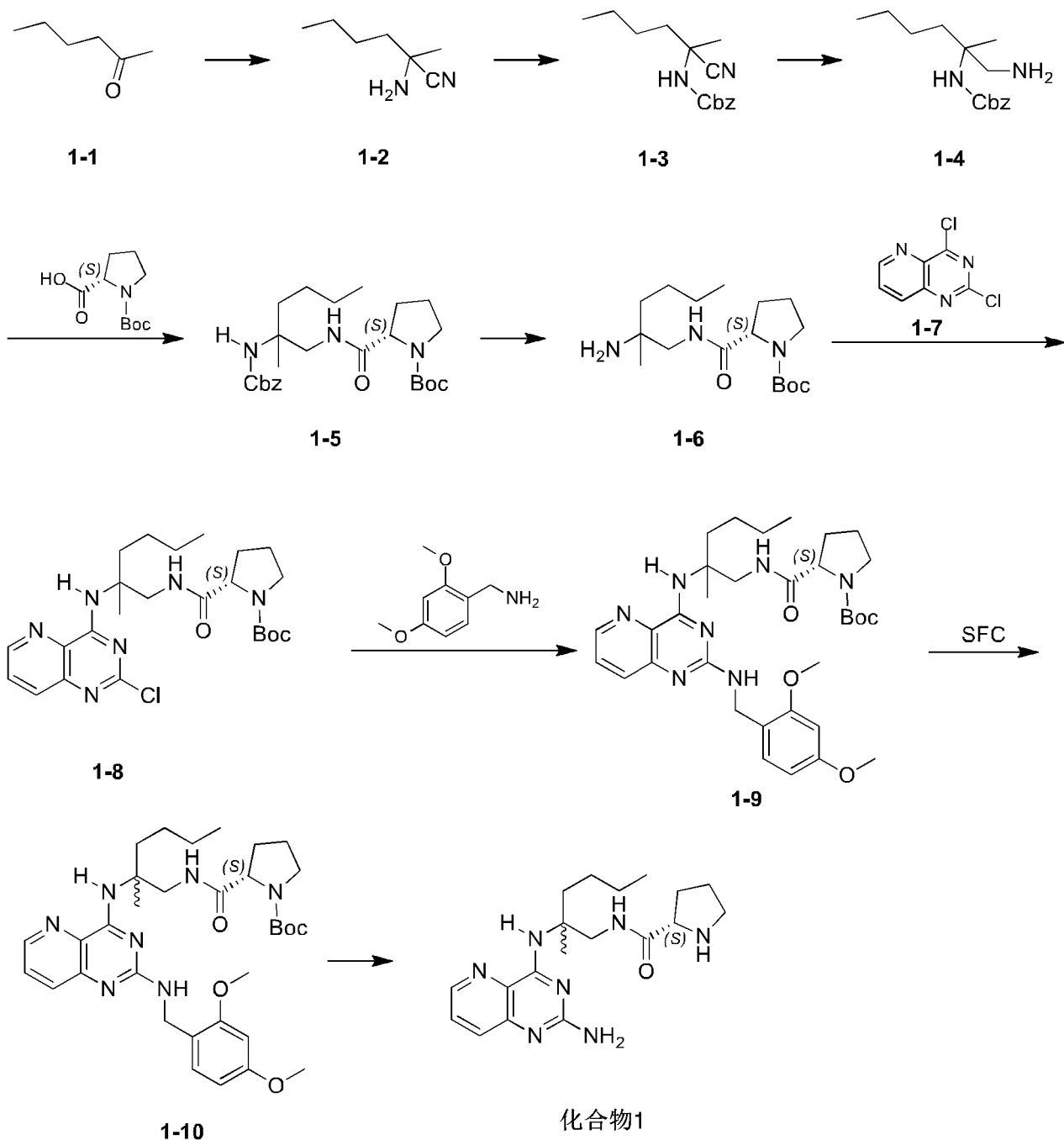
在使用 Gilson UV/VIS-156 检测器的 Gilson-281 Prep LC 322 系统上进行制备色谱分析, 所采用的色谱柱为 Agella Venusil ASB Prep C18 (5 m 填料, 规格为 150 × 21.2 mm)、Phenomenex Gemini C18 (5 m 填料, 规格为 150 × 30 mm)、Boston Symmetrix C18 (5 m 填料, 规格为 150 × 30 mm) 或 Phenomenex Synergi C18 (4 m 填料, 规格为 150 × 30 mm)。在流速约为 25 mL/min 时, 用低梯度的乙腈/水 (水中含有 0.05% HCl、0.25% HCOOH 或 0.5% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) 洗脱化合物, 总运行时间为 8-15 分钟。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述, 但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明, 其中也公开了其具体实施方式, 对本领域的技术人员而言, 在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进行将是显而易见的。

### 实施例 1





- 步骤 A: 将  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (111.16 克, 539.14 毫摩尔, 122.15 毫升), 氰化钠 (9.58 克, 195.47 毫摩尔) 溶于水 (28.00 毫升) 中, 然后冰浴冷却到 15 摄氏度下滴加乙酸 (12.23 克, 203.67 毫摩尔, 11.65 毫升)。加完后, 然后在 15 摄氏度下滴加 1-10 (20.00 克, 199.68 毫摩尔, 24.69 毫升)。反应体系在 35 摄氏度下搅拌 12 小时, 反应液用 150 毫升 DCM 萃取三次。合并的有机相用 100 毫升食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到产物 1-1。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.69 - 1.64 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 5H), 1.44 - 1.36 (m, 2H), 0.96 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)。
- 10 步骤 B: 将 1-1 (22.00 克, 174.33 毫摩尔), 碳酸钾 (72.28 克, 522.98 毫摩尔) 溶于四氢呋喃 (200.00 毫升) 和  $\text{H}_2\text{O}$  (40.00 毫升) 中, 然后在零摄氏度下将 CbzCl (38.66 克, 226.62 毫摩尔, 32.22 毫升) 滴加进去。反应体系在 25 摄氏度下搅拌 8 小时。反应体系加乙酸乙酯 (100 毫升) 和水 (50 毫升) 并分液。将有机相分开, 用 100 毫升食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到粗品。粗品用硅胶柱

纯化 (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc=1/0 至 20/1), 得到产物 1-3。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 - 7.33 (m, 5H), 5.23 - 5.11 (m, 2H), 4.93 (br s, 1H), 2.00 - 1.80 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.54 - 1.35 (m, 4H), 1.00 - 0.92 (m, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 261.3[M+H]<sup>+</sup>。

5 步骤 C: 将 1-3 (37.00 克, 120.81 毫摩尔) 和无水氯化钴 (31.37 克, 241.62 毫摩尔) 溶于甲醇 (400.00 毫升), 在氮气保护下, 将硼氢化钠 (22.85 克, 604.05 毫摩尔) 于 2 个小时内在 5-15°C 下分批加入到反应液。反应体系在 15 摄氏度下搅拌 1 小时, 然后加入氨水 (20%, 500 毫升) 和乙酸乙酯 (1000 毫升) 并分液。水相再用 500 毫升乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相用 300 毫升食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到 1-4。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31 - 7.20 (m, 5H), 5.04 - 4.90 (m, 3H), 2.87 - 2.57 (m, 2H), 1.67 - 1.41 (m, 2H), 1.31 - 1.08 (m, 7H), 0.82 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 265.2  
10 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 D: 将 Boc-L-脯氨酸 (894.99 毫克, 4.16 毫摩尔), HATU (1.73 克, 4.54 毫摩尔) 溶于乙腈 (10 毫升), 加入 DIPEA (977.77 毫克, 7.56 毫摩尔)。然后向混合液中加入 1-4 (1 克, 3.78 毫摩尔)。反应液在 15 摄氏度搅拌 0.5 小时。向反应体系加水 (30 毫升) 和二氯甲烷 (50 毫升) 并分液。有机相用 50 毫升食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到粗品。粗品用硅胶柱纯化 (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc = 20/1 到  
15 1/1), 得到 1-5。

步骤 E: 将 1-5 (1.7 克, 3.68 毫摩尔) 溶于甲醇 (50 毫升), 在氮气保护下加入 Pd/C (303.57 毫克)。反应液用氢气置换 3 次。反应体系在氢气 (15 psi) 氛围下于 25°C 搅拌 12 小时。反应液过滤并减压除去溶剂, 得到 1-6。

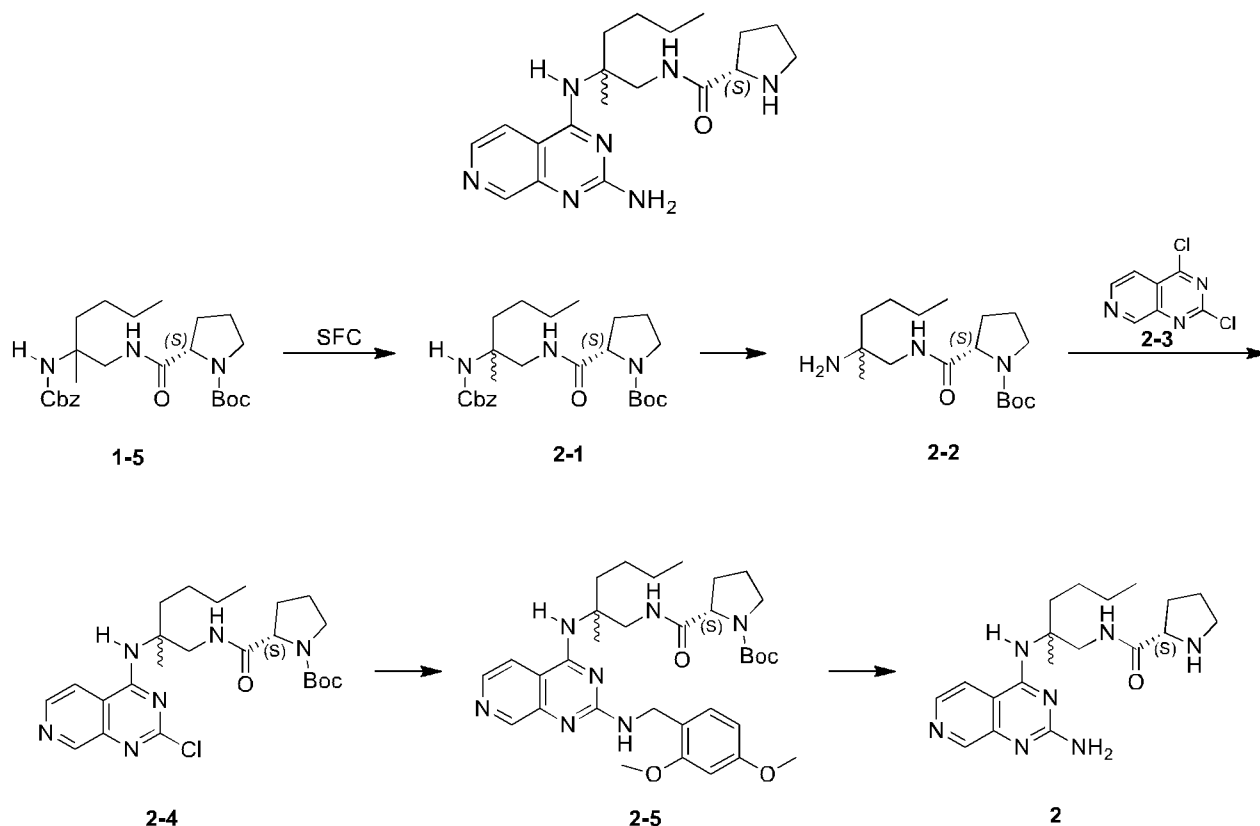
步骤 F: 向化合物 1-6 (900 毫克, 2.75 毫摩尔), 1-7 (3.5 克, 5.25 毫摩尔) 的四氢呋喃 (10 毫升)  
20 混合液中加入 DIPEA (1.07 毫克, 8.25 毫摩尔)。反应液加热至 70 摄氏度并搅拌 12 小时。反应液减压浓缩得粗品 1-8。LCMS (ESI) m/z: 491.3 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 G: 将 1-8 (357 毫克, 727.05 微摩尔) 和 2,4 二甲氧基苄胺 (729.40 毫克, 4.36 毫摩尔) 溶于无水二氧六环 (8 mL), 然后加入 DIPEA (281.90 毫克, 2.18 毫摩尔)。反应液在氮气保护性升温至 120 摄氏度搅拌 12 小时。反应液减压除去溶剂后加乙酸乙酯 (30 毫升) 溶解, 然后用 0.5 N 的稀盐酸调节 pH  
25 (6~7)。用乙酸乙酯萃取三次, 每次 20 毫升, 合并有机相后用饱和食盐水 (50 毫升) 洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得产物 1-9。LCMS (ESI) m/z: 622.6 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 H: 将 1-9 (580 毫克, 932.82 微摩尔) 通过 SFC 拆分 (分离柱: DAICEL CHIRALPAK AD (规格: 250mm\*30mm, 粒径 10μm); 流动相: [0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, IPA] 40%-40%, 3.5 min) 得到 1-10 (保留时间 = 2.276 min, ee 值: 100%)。LCMS (ESI) m/z: 622.4 [M+H]<sup>+</sup>。

30 步骤 I: 将 1-10 (220 毫克, 353.83 微摩尔) 溶于 TFA (5 毫升) 中, 室温下搅拌反应 30 分钟。然后减压浓缩得粗品, 再经过 *p*-HPLC 纯化得化合物 1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.64 (dd, *J* = 1.2, 4.4 Hz, 1H), 8.59 (br t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 2.52 - 2.36 (m, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 1H), 2.12 - 1.90 (m, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.47 - 1.27 (m, 4H), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LCMS (ESI)  
35 m/z: 372.3 [M+H]<sup>+</sup>。

## 实施例 2



5 步骤 A: 将 1-5 (2 克, 4.33 毫摩尔) 通过 SFC 拆分 (分离柱: DAICEL CHIRALPAK AD-H (规格: 250mm\*30mm, 粒径 5 $\mu$ m); 流动相: [0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, EtOH] 25%-25%, 1.8 min) 得到单一构型 2-1 (保留时间=1.283 min, ee 值: 100%)。

10 步骤 B: 将 2-1 (600 毫克, 1.30 毫摩尔) 溶于甲醇 (20 毫升), 在氮气保护下加入 Pd/C (60 毫克)。反应液用氢气置换数次。反应体系在氢气 (15 psi) 氛围下于 25°C 搅拌 12 小时。反应液过滤并减压除去溶剂, 得到 2-2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7.73 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 4.17 (dd, J=2.9, 8.3 Hz, 1H), 3.42 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 1H), 3.14 - 3.10 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 1H), 1.92 - 1.73 (m, 3H), 1.48 - 1.36 (m, 9H), 1.28 (br s, 6H), 0.98 - 0.86 (m, 6H)。

15 步骤 C: 向化合物 2-2 (83 毫克, 253.47 微摩尔) 和 2-3 (50.70 毫克, 253.47 微摩尔) 的 THF (4 毫升) 混合液中加入 DIPEA (65.52 毫克, 506.93 微摩尔)。反应液加热至 70 摄氏度并搅拌 12 小时。反应液减压浓缩得粗品 2-4。LCMS (ESI) m/z: 492.1 [M+H]<sup>+</sup>。

20 步骤 D: 将 2-4 (124 毫克, 252.53 微摩尔) 和 2,4-二甲氧基苄胺 (168.90 毫克, 1.01 毫摩尔) 溶于无水二氧六环 (5 mL), 然后加入 DIPEA (65.27 毫克, 505.07 微摩尔)。反应液在氮气保护下升温至 120 摄氏度搅拌 14 小时。反应液倒入 10 毫升水中, 用乙酸乙酯 (10 毫升) 萃取两次, 合并有机相后用饱和食盐水 (10 毫升) 洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。残余物用 p-TLC 纯化得化合物 2-5。

LCMS (ESI) m/z: 622.7 [M+H]<sup>+</sup>。

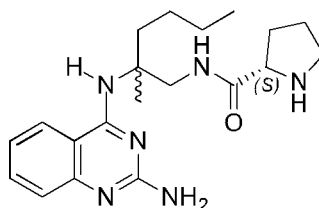
步骤 E: 将 2-5 (60 毫克, 96.50 微摩尔) 溶于 TFA (2 毫升) 中, 室温下搅拌反应 14 小时。然后减压浓缩得粗品, 再经过 p-HPLC 纯化得化合物 2。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.95 (br s, 1H), 8.85 (br t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 8.67 (br d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.44 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.38 (br d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.46 - 3.32 (m, 2H), 2.57 - 2.42 (m, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 1.89 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.44 - 1.27 (m, 4H), 0.96 - 0.86 (m, 3H)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 372.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5

### 实施例 3

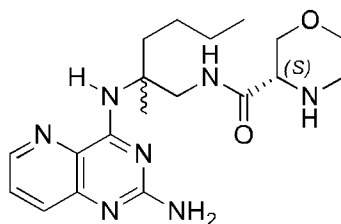
实施例 3 可参照实施例 2 的制备方法制得。在实施例 2 的步骤 C 中，用 2,4-二氯喹唑啉替代 2-3。

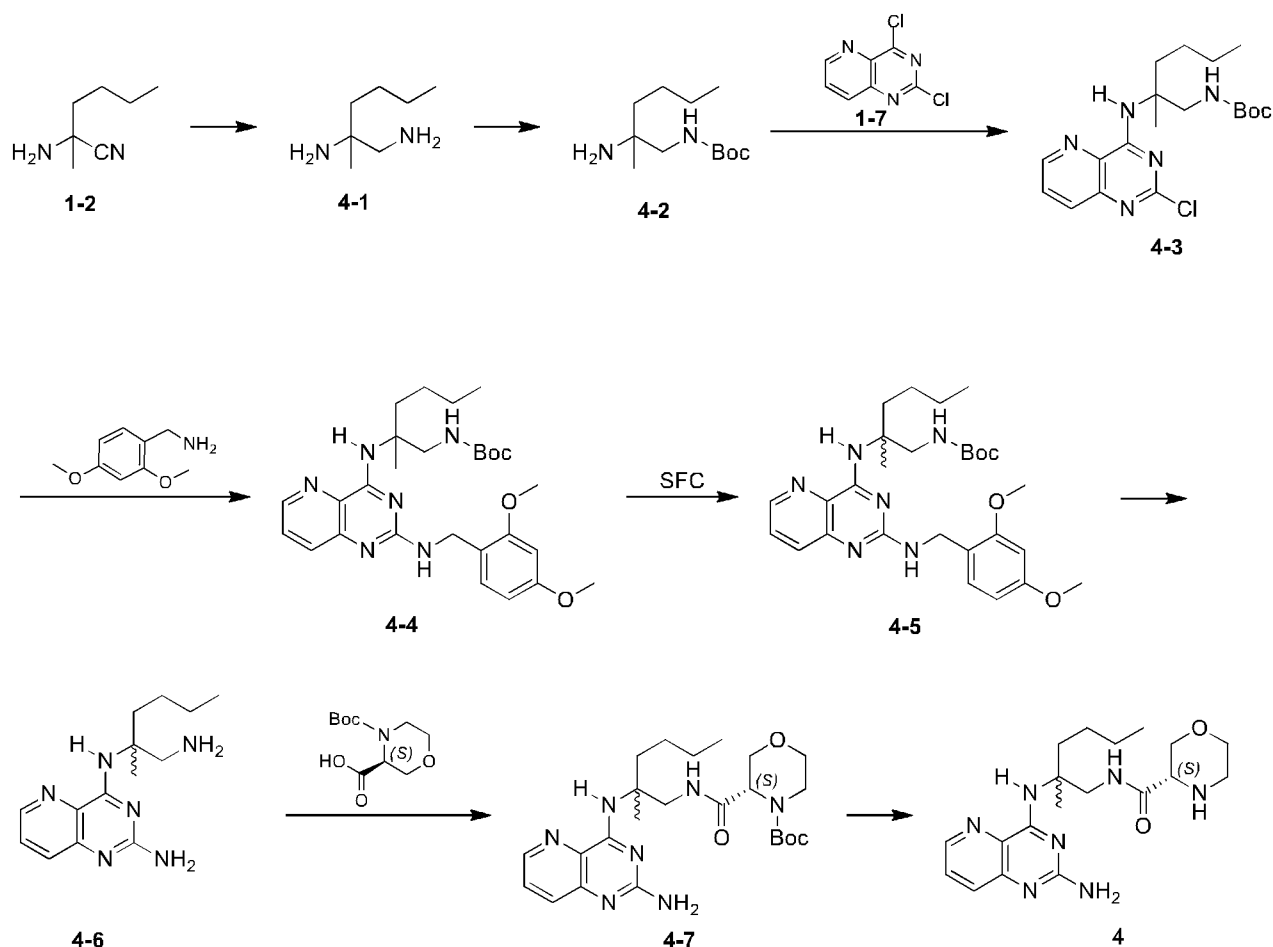


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.15 - 7.76 (m, 1H), 7.56 (br d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.23 - 7.04 (m, 1H), 3.93 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 3.82 - 3.64 (m, 1H), 3.42 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 2H), 2.26 - 1.66 (m, 6H), 1.52 (s, 3H), 1.33 (br s, 4H), 0.91 (s, 3H)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 371.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

### 实施例 4





步骤 A: 在氮气保护下, 向 1-2(50 克, 396.20 毫摩尔)的甲醇(300 毫升)溶液中加入盐酸甲醇溶液(4 摩尔/升, 198.10 毫升)和二氧化铂(1 克, 4.40 毫摩尔)。反应液用氢气置换数次, 然后在氢气氛围 (50 psi) 下于 25 摄氏度搅拌 32 小时。反应液通过硅藻土过滤并用甲醇(200 毫升)洗涤, 滤液在 45 摄氏度下减压浓缩得到化合物 4-1。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{D}_2\text{O-d}_6$ )  $\delta$  3.30-3.22 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.31-1.23 (m, 4H), 0.851 (m, 3H)

步骤 B: 将 4-1 (6 克, 29.53 毫摩尔)溶于水(30 毫升), 然后加入碳酸氢钠(6.20 克, 73.84 毫摩尔), 温度保持在 0 到 5 摄氏度滴加  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (5.37 克, 24.61 毫摩尔)的甲醇溶液(20 毫升), 温度保持在 0 到 5 摄氏度搅拌 2 小时, 然后在 25 摄氏度搅拌 12 小时。反应液加水(30 毫升)和乙酸乙酯(50 mL)分液, 水相用乙酸乙酯/异丙醇(3:1)萃取 2 次, 每次 50 毫升。合并有机相后用饱和食盐水 (30 毫升) 洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品。粗品用硅胶柱纯化 ( $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc = 1/1 到 0/1) 得到 4-2。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  6.70 (br t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 2.87 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.30-1.18 (m, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.89-0.83 (m, 3H)

步骤 C: 向 4-2 (2.2 克, 9.55 毫摩尔)和 DIPEA(4.4 克, 34.05 毫摩尔)的 THF(40 mL)溶液中加入 1-7(13.89 克, 69.44 毫摩尔), 反应升温至 70 摄氏度搅拌 12 小时。反应液加水(50 毫升)和乙酸乙酯(100 毫升)分液。有机相分离, 用饱和食盐水 (30 毫升) 洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品。粗品用硅胶柱纯化 ( $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc = 10/1 到 0/1), 得到 4-3。

LCMS (ESI)  $m/z$ : 394.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 D: 将 4-3 (1.23 克, 3.11 毫摩尔), 2,4-二甲氧基苄胺 (2.53 克, 15.13 毫摩尔), DIPEA (1.12 克, 9.34 毫摩尔) 溶于二氧六环 (15 毫升), 氮气置换 3 次, 然后反应液在氮气保护下于 100 摄氏度搅拌 12 小时。反应液减压浓缩除去溶剂, 残余物加乙酸乙酯 (20 毫升) 并用稀盐酸 (1 摩尔/升, 20 毫升\*2) 洗涤。有机相用饱和食盐水洗涤 (20 毫升) 一次, 无水硫酸钠干燥后过滤浓缩。将残余物 (0.95 克) 通过 SFC 拆分 (分离柱: DAICEL CHIRALCEL OD (规格: 250mm\*30mm, 粒径 10 $\mu$ m); 流动相: [0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, IPA] 35%-35%, 4.1 min) 得到单一构型 4-5; 保留时间=1.681 min, ee 值: 99%)。

步骤 E: 将 4-5 (420 毫克, 353.83 微摩尔) 溶于 TFA (2 毫升) 中, 28 摄氏度下搅拌反应 30 分钟。然后减压浓缩得粗品, 再经过 *p*-HPLC 纯化得化合物 4-6。

步骤 F: 将 4-6 溶于二氯甲烷 (4 毫升) 中, 然后冰浴冷却至 10 摄氏度下加入 EDCI (40.06 毫克, 208.99 微摩尔), HOBt (28.24 毫克, 208.99 微摩尔) 和 DIPEA (102.99 毫克, 796.16 微摩尔, 138.68 毫升)。混合物在 10 摄氏度下搅拌 0.5 小时后, 冷却至 -10 摄氏度, 然后加入 (S)-N-Boc-2-羧酸吗啉 (100 毫克, 199.04 微摩尔)。反应体系在 -10 摄氏度下搅拌 1 小时。将反应液倒入 20 毫升水中, 用 15 毫升二氯甲烷萃取两次。合并的有机相用 20 毫升水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到粗品。粗品经 *p*-TLC (EA:MeOH=20/1) 得到化合物 4-7。

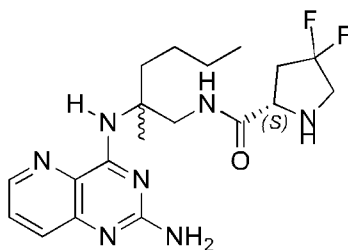
15 LCMS (ESI) *m/z*: 488.5[M+H]<sup>+</sup>。

步骤 G: 将化合物 4-7 溶于三氟乙酸 (1 毫升) 和二氯甲烷 (1 毫升) 的混合溶剂中, 反应体系在 20-25 摄氏度下搅拌 0.5 小时。减压除去溶剂得到粗品。粗品经 *p*-HPLC 纯化得到化合物 4。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.39 (dd, *J* = 1.5, 4.3 Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 4.2, 8.5 Hz, 1H), 3.98 - 3.44 (m, 7H), 3.00 - 2.81 (m, 2H), 2.22 - 2.07 (m, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 1H), 1.55 - 1.30 (m, 7H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。LCMS (ESI) *m/z*: 388.1[M+H]<sup>+</sup>

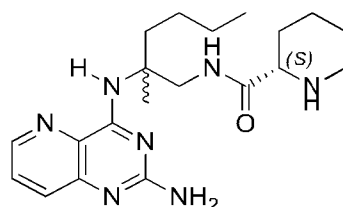
实施例 5, 6, 7 可参照实施例 4 的制备方法制得。在实施例 4 的步骤 F 中, 用其它 Boc 保护的氨基酸分别替代 (S)-N-Boc-2-吗啉羧酸。

### 实施例 5



25 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.38 (dd, *J* = 1.5, 4.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 4.2, 8.5 Hz, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 2H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.29 - 3.04 (m, 1H), 3.09 (ddd, *J* = 10.8, 12.6, 16.0 Hz, 1H), 2.67 - 2.50 (m, 1H), 2.36 (dq, *J* = 6.2, 14.5 Hz, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.86 - 1.65 (m, 1H), 1.51 - 1.27 (m, 7H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 0.98 - 0.84 (m, 3H)。LCMS (ESI) *m/z*: 408.1[M+H]<sup>+</sup>

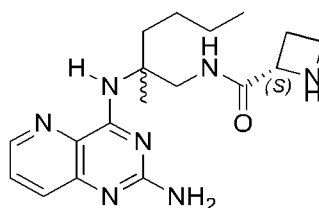
### 实施例 6



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.37 (dd, *J* = 1.5, 4.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 1H), 7.55 (dd, *J* = 4.2, 8.5 Hz, 1H), 3.86 - 3.61 (m, 2H), 3.26 (dd, *J* = 2.9, 10.2 Hz, 1H), 3.06 (br d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.56 (m, 4H), 1.55 - 1.29 (m, 10H), 0.99 - 0.88 (m, 3H)。LCMS (ESI) *m/z*:

5 386.1[M+H]<sup>+</sup>

### 实施例 7



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.38 (dd, *J* = 1.5, 4.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 4.2, 8.5 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.58 (m, 2H), 2.65 (m, *J* = 4.3, 8.9, 11.2 Hz, 1H), 2.38 - 2.10 (m, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.53 - 1.28 (m, 8H), 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LCMS (ESI)

10 *m/z*: 358.1[M+H]<sup>+</sup>

### 实验例 1: 人 Toll 样受体 7 (TLR7) 和人 Toll 样受体 8 (TLR8) 体外受体结合活性筛选实验

本实验所用的 HEK-Blue™ hTLR7 (货号: hkb-hltr7) 和 HEK-Blue™ hTLR8 (货号: hkb-hltr8) 细胞株购于 InvivoGen 公司。这两个细胞株由人胚肾 293 细胞系稳定共转染 hTLR7 或 hTLR8 和诱导表达分泌型碱性磷酸酶 (SEAP) 报告基因所构建的, 其中分泌型胚胎碱性磷酸酶 (SEAP) 报告基因由 IFN-β 启动子调控。该启动子与 NF-κB 和 AP-1 结合位点融合, hTLR7 或 hTLR8 激动剂会激活 NF-κB 和 AP-1, 并诱导分泌型碱性磷酸酶 (SEAP) 的表达和分泌。用 QUANTI-Blue™ 试剂检测 SEAP 表达量, 以此来鉴定化合物对 hTLR7 和 hTLR8 受体的激动活性。

#### 实验步骤:

1. 化合物按 3 倍梯度加入到细胞板中, 共 10 个浓度, 每个浓度双复孔。阴性对照孔每孔加入 1 微升 DMSO。
2. 从 CO<sub>2</sub> 培养箱取出 T150 培养的细胞, 弃去细胞培养上清, 用杜氏磷酸盐缓冲液 (DPBS) 清洗细胞一次, 加入约 10 mL 培养液, 然后轻拍细胞培养瓶使细胞脱壁, 然后用移液器将细胞团轻轻吹打均匀。细胞计数, 并将细胞悬液用培养液调整到 500, 000 细胞/毫升。然后在含有化合物的 96 孔板中每孔加入 100 微升稀释后的细胞 (50, 000 细胞/孔)。
3. 将化合物和细胞在 37°C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱共孵育 24 小时。
4. 化合物活性检测: 取 20 微升诱导后每个孔的细胞上清液, 加入到含有 180 μL QUANTI-Blue™ 试剂的细胞培养板中, 37°C 孵育 1 小时之后, 用多功能酶标仪检测每孔在 650 纳米的光密度吸收值 (OD<sub>650</sub>)。

5. 细胞活性检测：按照 ATPlite 1Step 说明书方法操作，荧光素酶信号（RLU）用多功能酶标仪检测。
6. 数据分析：化合物活性：OD650 值用 GraphPad Prism 软件分析，并拟合化合物剂量效应曲线，计算化合物的 EC<sub>50</sub> 值（半数最大效应浓度）。

**实验结果：**如表 1 所示。

5

表 1

受试化合物	人 TLR8 EC <sub>50</sub> (μM)	人 TLR7 EC <sub>50</sub> (μM)
化合物 1	0.002	>15
化合物 2	0.006	>15
化合物 3	0.032	>15
化合物 4	0.014	>15
化合物 5	0.106	>15
化合物 6	0.018	>15
化合物 7	0.015	>15

结论：本发明实施例展示出理想的 TLR8 激动剂活性，且在 TLR8 和 TLR7 之间的具有 TLR8 的特异选择性。

### 实验例 2：外周血单个核细胞实验方案

- 10 TLR8 是固有免疫系统感受外源性的病原体的一类受体，能够识别外源的病毒单链 RNA，引起一系列细胞因子，如 TNF-α, IL-12, IFN-γ 的释放以引起抗病毒免疫反应；TLR7 是另外一类固有免疫系统感受外源性的病原体的一类受体，被激活后主要产生 IFN-α 等抗病毒细胞因子。本实验使用 TLR8 激动剂的潜在化合物刺激人外周血单个核细胞（hPBMC），通过检测上述 TNF-α, IL-12p40, IFN-γ 和 IFN-α 的水平来反映化合物对 TLR8 受体的活化作用和 TLR8/TLR7 的选择性。

#### 15 实验步骤：

1. 采集健康志愿者新鲜血液，EDTA-K2 抗凝管（货号：BD-8516542）抗凝；
2. Ficoll 密度梯度离心，分离中间云雾层的 hPBMC 细胞，含 10% 血清的 RPMI1640（来源：Gibco，货号：224400-089）培养液洗 2 次，培养液重悬至 10ml，Vi-cell 细胞计数仪计数，调整细胞悬液浓度至 2x10<sup>6</sup>/mL；
- 20 3. 用 DMSO 将化合物溶解至 100mM，并分别用 DMSO 稀释至 50mM, 2mM，分别作为初始浓度，依次做 X3 稀释，即取前一浓度样本 5μL+10μLDMSO；稀释 8 个梯度；再分别用培养基稀释 500 倍，配成化合物工作液；
4. U 底 96 孔板中，每孔加入 hPBMC 悬液 100μL，以及化合物工作液 100μL，终浓度依次为 2000nM, 666.7nM, 222.2nM, 74.1nM, 24.7nM, 8.2nM, 2.7nM, 0.9nM，孵育 24 小时，收上清-
- 25 20℃冻存，待检测 TNF-α, IFN-gamma, IL-12p40 细胞因子；另一组化合物样本终浓度依次为 50μM, 16.7μM, 5.6μM, 1.9μM, 0.6μM, 0.2μM, 0.1μM, 0.02μM，孵育 24 小时，收上清-20℃冻

存，待检测 IFN-alpha 细胞因子；

5. 流式细胞小球微阵列术（CBA）检测上清中 IL-12p40, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ；酶联免疫法（ELISA）检测细胞上清中 IFN- $\alpha$ 。

6. 数据分析：化合物活性：EC<sub>50</sub> 值（半数最大效应浓度）用 GraphPad Prism 软件分析，并拟合化合物剂量效应曲线，计算化合物的 EC<sub>50</sub> 值。

**实验结果：**如表 2 所示。

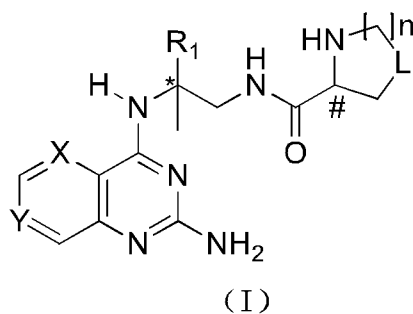
表 2

受试化合物	IL-12p40 EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IFN-gamma EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	TNF-alpha EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IFN-alpha EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
化合物 1	0.006	0.015	0.030	>50

结论：本发明的实施例具有理想的 TLR8 通路特异性细胞因子 IL-12p40, TNF-alpha 和 IFN-gamma 诱导活性，对 TLR7 通路特异性细胞因子 IFN-alpha 的诱导活性相对较低，展示出理想的对 TLR8 通路激动特异选择性。

## 权利要求

1. 式 (I) 所示化合物、异构体及其药学上可接受的盐,



其中,

5 带“\*”碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在;

带“#”碳原子为手性碳原子, 以 (S) 单一对映体形式或富含 (S) 对映体形式存在;

X 选自 CH 和 N;

Y 选自 CR<sub>2</sub> 和 N;

n 选自 0、1、2 和 3;

10 L 选自 -O- 和 -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-;

R<sub>1</sub> 选自 C<sub>1-6</sub> 烷基, 所述 C<sub>1-6</sub> 烷基任选被 1、2 或 3 个 R<sub>a</sub> 取代;

R<sub>2</sub> 选自 H、CN、NH<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基-O-、NHR<sub>b</sub>、N(R<sub>c</sub>)<sub>2</sub>、C<sub>3-6</sub> 环烷基、-C(=O)R<sub>d</sub>、-C(=O)-O-R<sub>e</sub>、-O-C(=O)-R<sub>e</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>f</sub>、-S(=O)R<sub>g</sub>;

R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 分别独立地选自 H、卤素和 C<sub>1-3</sub> 烷基, 所述 C<sub>1-3</sub> 烷基任选被 1、2 或 3 个 R<sub>h</sub> 取代;

15 或者, R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 连接形成一个 3-6 元饱和环, 所述 3-6 元饱和环任选被 1、2 或 3 个 R<sub>i</sub> 取代;

R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>、R<sub>d</sub>、R<sub>e</sub>、R<sub>f</sub>、R<sub>g</sub>、R<sub>h</sub> 和 R<sub>i</sub> 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 杂烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基, 所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 杂烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、NH<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>、, ,

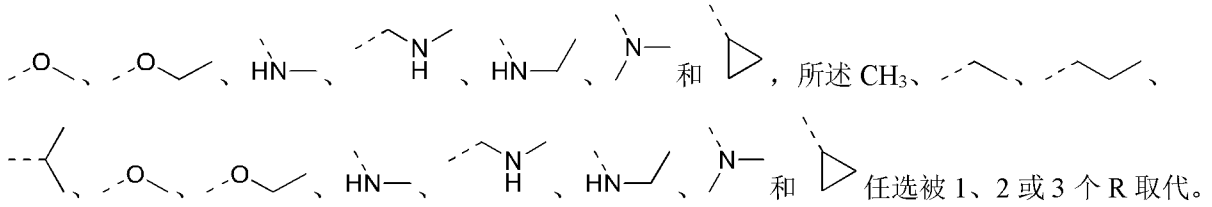
20 , , , , , , , , , ,

, 和

所述 C<sub>1-6</sub> 杂烷基、3-6 元杂环烷基和 5-6 元杂芳基分别包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -NH-、-O-、-S- 和 N 的杂原子或杂原子团。

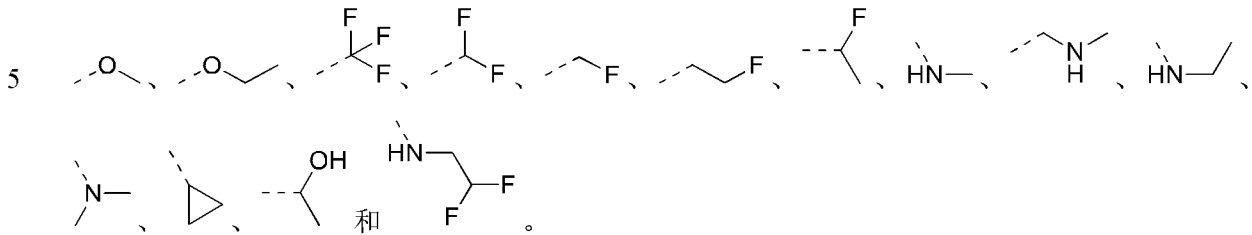
2. 根据权利要求 1 所述的化合物、异构体及其药学上可接受的盐, 其中, R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>、R<sub>d</sub>、R<sub>e</sub>、R<sub>f</sub>、

25 R<sub>g</sub>、R<sub>h</sub> 和 R<sub>i</sub> 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、NH<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>、,



3. 根据权利要求 2 所述的化合物、异构体及其药学上可接受的盐，其中，R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>、R<sub>d</sub>、R<sub>e</sub>、R<sub>f</sub>、

R<sub>g</sub>、R<sub>h</sub> 和 R<sub>i</sub> 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、NH<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>、、、、



4. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的化合物、异构体及其药学上可接受的盐，其中，R<sub>1</sub> 选自

、 和 ，所述 、 和 任选被 1、2 或 3 个 R<sub>a</sub> 取代。

10 5. 根据权利要求 4 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，R<sub>1</sub> 选自 。

6. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的化合物、异构体及其药学上可接受的盐，其中，R<sub>2</sub> 选自 H、

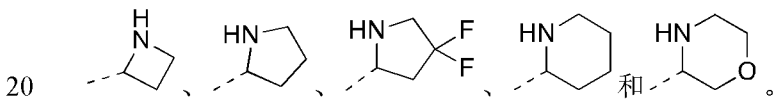
CN、F、Cl、Br、I、CH<sub>3</sub>、、、、NH-、、、、、  
 C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)-O-CH<sub>3</sub>、-O-C(=O)-CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物、异构体及其药学上可接受的盐，其中，R<sub>2</sub> 选自 H 和 F。

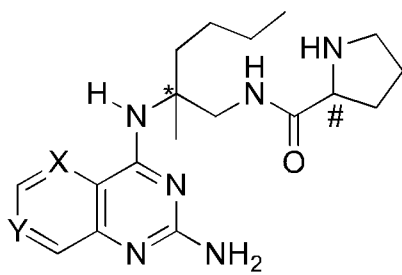
15 8. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的化合物、异构体及其药学上可接受的盐，其中，R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 分别独立地选自 H、F、Cl、Br 和 CH<sub>3</sub>，所述 CH<sub>3</sub> 任选被 1、2 或 3 个 R<sub>h</sub> 取代。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物、异构体及其药学上可接受的盐，其中，R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 分别独立地选自 H 和 F。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物、异构体及其药学上可接受的盐，其中，结构单元 选自



11. 根据权利要求 1-10 任意一项所述的化合物、异构体及其药学上可接受的盐，其选自

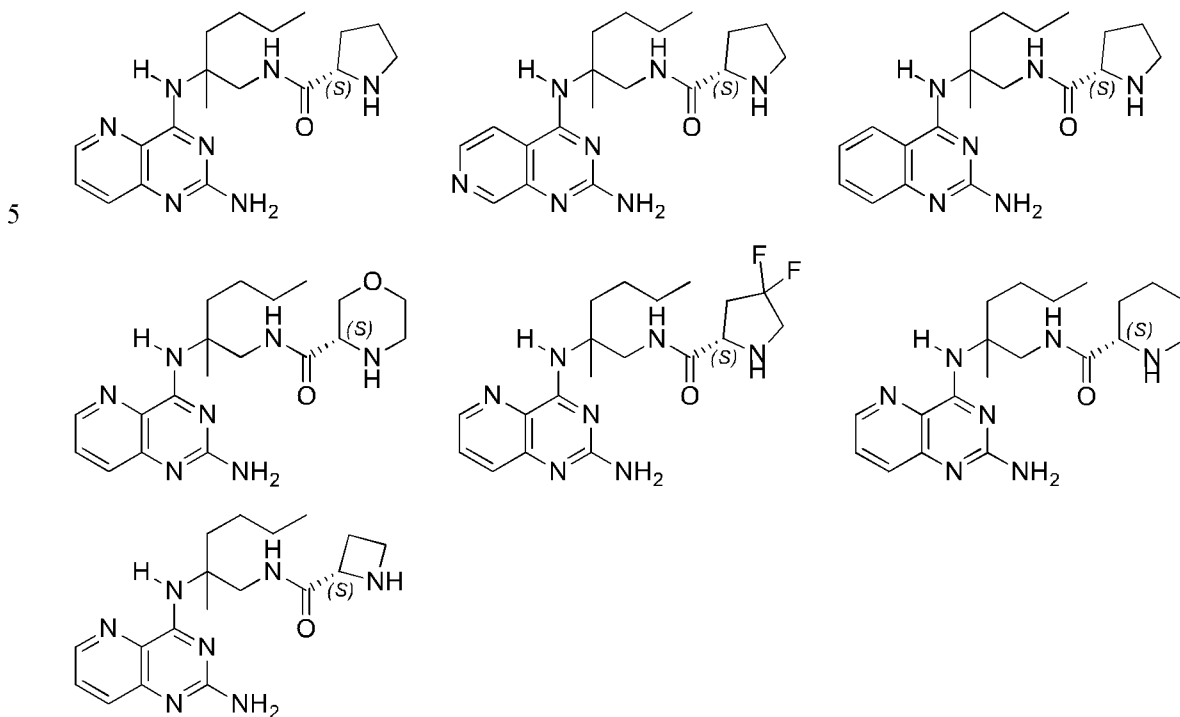


(I-1)

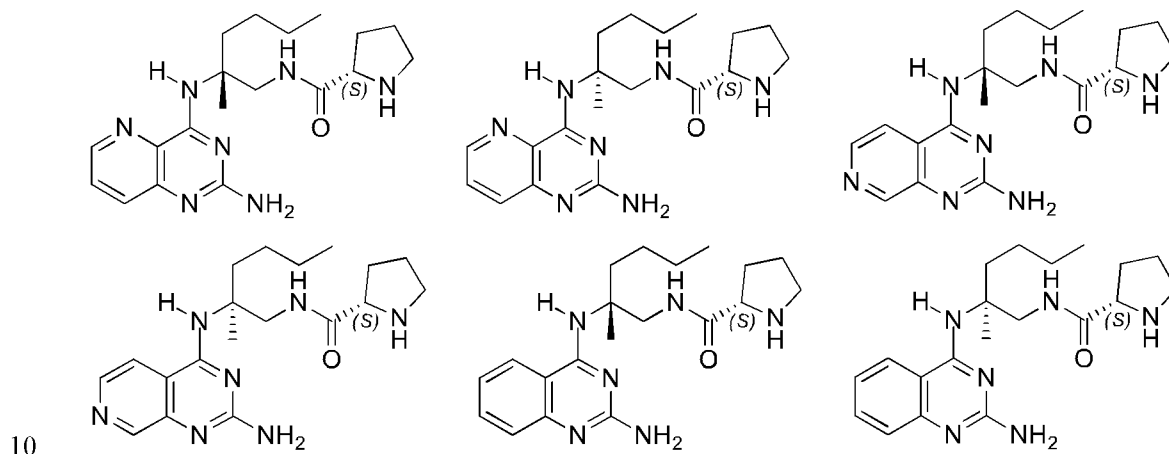
其中,

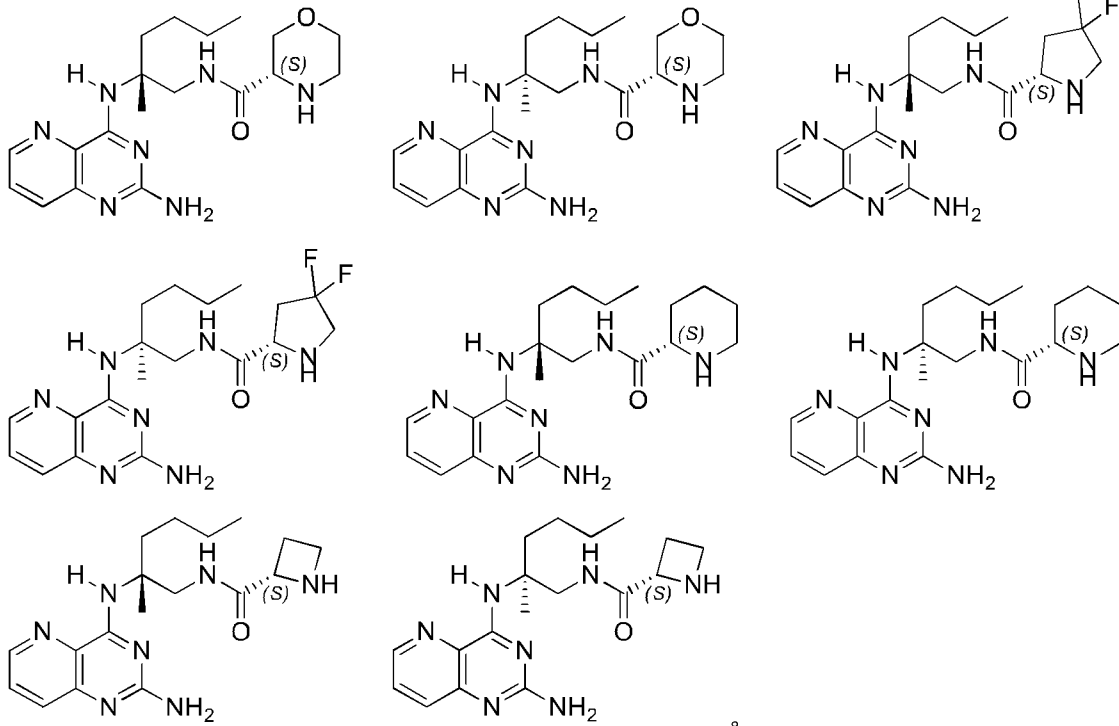
“\*”、“#”、X 和 Y 如权利要求 1-10 所定义。

12. 下式化合物、异构体及其药学上可接受的盐



13. 下式化合物、异构体及其药学上可接受的盐，其选自





14. 根据根据权利要求 1-13 任意一项所述的化合物、异构体及其药学上可接受的盐在制备治疗乙型肝炎病毒药物中的应用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/111897

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 239/95(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 413/04(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 475/04(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 31/18(2006.01)i; A61P 31/20(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D239, C07D401; C07D413; C07D475		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) VEN; CNABS, CNKI, STN (Reg, Caplus, Marpat): 啞啞啞, Toll, TLR, 啞啞, search for structural formula of claim 1		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 9663474 B2 (JANSSEN SCIENCES IRELAND UC) 30 May 2017 (2017-05-30) entire document	1-14
A	WO 2018107200 A1 (BETA THERAPEUTICS PTY LTD.) 21 June 2018 (2018-06-21) entire document	1-14
A	SOLOMON, V.R. et al. "Design, Synthesis of 4-Aminoquinoline-Derived Thiazolidines and Their Antimalarial Activity and Heme Polymerization Inhibition Studies" <i>Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry</i> , Vol. 28, No. (3), 31 December 2013 (2013-12-31), ISSN: 1475-6366, pages 619-626	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>09 December 2019</b>		Date of mailing of the international search report <b>19 January 2020</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China</b> Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer  Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2019/111897**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
US	9663474	B2	30 May 2017	DK 2925729 T3	22 January 2018
				AU 2013346793 B2	08 March 2018
				EP 2925729 B1	18 October 2017
				CN 105051018 B	20 September 2019
				CL 2015001265 A1	28 August 2015
				CN 105051018 A	11 November 2015
				US 2017349557 A1	07 December 2017
				EA 201590931 A1	29 January 2016
				IL 237864 A	31 August 2017
				BR 112015011036 A2	11 July 2017
				US 2019330160 A1	31 October 2019
				MX 361585 B	11 December 2018
				SG 11201503042Q A	29 June 2015
				NZ 706226 A	27 September 2019
				JP 2015537020 A	24 December 2015
				JP 6297055 B2	20 March 2018
				AU 2013346793 A1	09 April 2015
				ES 2655843 T3	21 February 2018
				EP 2925729 A1	07 October 2015
				PH 12015500983 A1	03 August 2015
				CA 2886635 A1	22 May 2014
				KR 20150083842 A	20 July 2015
				US 10253003 B2	09 April 2019
				WO 2014076221 A1	22 May 2014
				PL 2925729 T3	30 April 2018
				UA 118341 C2	10 January 2019
				MX 2015006197 A	10 August 2015
				PH 12015500983 B1	03 August 2015
				US 2015284339 A1	08 October 2015
WO	2018107200	A1	21 June 2018	EP 3555051 A1	23 October 2019
				KR 20190093214 A	08 August 2019
				IL 267238 D0	29 August 2019
				AU 2017376817 A1	11 July 2019
				CA 3046997 A1	21 June 2018
				CN 110291073 A1	27 September 2019

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 239/95(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 413/04(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 475/04(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 31/18(2006.01)i; A61P 31/20(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D239, C07D401; C07D413; C07D475</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>VEN;CNABS, CNKI, STN(Reg, Caplus, Marpat):啞啞啞, To11, TLR, 啞啞, 权利要求1的结构式检索</p>														
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>US 9663474 B2 (JANSSEN SCIENCES IRELAND UC) 2017年 5月 30日 (2017-05-30) 全文</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2018107200 A1 (BETA THERAPEUTICS PTY LTD) 2018年 6月 21日 (2018-06-21) 全文</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Solomon, V. Raja等. "Design, synthesis of 4-aminoquinoline-derived thiazolidines and their antimalarial activity and heme polymerization inhibition studies" Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 第28卷, 第3期, 2013年 12月 31日 (2013-12-31), ISSN: 1475-6366, 第619-626页</td> <td>1-14</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	US 9663474 B2 (JANSSEN SCIENCES IRELAND UC) 2017年 5月 30日 (2017-05-30) 全文	1-14	A	WO 2018107200 A1 (BETA THERAPEUTICS PTY LTD) 2018年 6月 21日 (2018-06-21) 全文	1-14	A	Solomon, V. Raja等. "Design, synthesis of 4-aminoquinoline-derived thiazolidines and their antimalarial activity and heme polymerization inhibition studies" Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 第28卷, 第3期, 2013年 12月 31日 (2013-12-31), ISSN: 1475-6366, 第619-626页	1-14
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
A	US 9663474 B2 (JANSSEN SCIENCES IRELAND UC) 2017年 5月 30日 (2017-05-30) 全文	1-14												
A	WO 2018107200 A1 (BETA THERAPEUTICS PTY LTD) 2018年 6月 21日 (2018-06-21) 全文	1-14												
A	Solomon, V. Raja等. "Design, synthesis of 4-aminoquinoline-derived thiazolidines and their antimalarial activity and heme polymerization inhibition studies" Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 第28卷, 第3期, 2013年 12月 31日 (2013-12-31), ISSN: 1475-6366, 第619-626页	1-14												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>														
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&amp;" 同族专利的文件</p>														
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2019年 12月 9日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 1月 19日</p>													
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>授权官员</p> <p>刘芳</p> <p>电话号码 (86-10)62086357</p>													

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/111897

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
US	9663474	B2	2017年 5月 30日	DK	2925729	T3	2018年 1月 22日
				AU	2013346793	B2	2018年 3月 8日
				EP	2925729	B1	2017年 10月 18日
				CN	105051018	B	2019年 9月 20日
				CL	2015001265	A1	2015年 8月 28日
				CN	105051018	A	2015年 11月 11日
				US	2017349557	A1	2017年 12月 7日
				EA	201590931	A1	2016年 1月 29日
				IL	237864	A	2017年 8月 31日
				BR	112015011036	A2	2017年 7月 11日
				US	2019330160	A1	2019年 10月 31日
				MX	361585	B	2018年 12月 11日
				SG	11201503042Q	A	2015年 6月 29日
				NZ	706226	A	2019年 9月 27日
				JP	2015537020	A	2015年 12月 24日
				JP	6297055	B2	2018年 3月 20日
				AU	2013346793	A1	2015年 4月 9日
				ES	2655843	T3	2018年 2月 21日
				EP	2925729	A1	2015年 10月 7日
				PH	12015500983	A1	2015年 8月 3日
				CA	2886635	A1	2014年 5月 22日
				KR	20150083842	A	2015年 7月 20日
				US	10253003	B2	2019年 4月 9日
				WO	2014076221	A1	2014年 5月 22日
				PL	2925729	T3	2018年 4月 30日
				UA	118341	C2	2019年 1月 10日
				MX	2015006197	A	2015年 8月 10日
				PH	12015500983	B1	2015年 8月 3日
				US	2015284339	A1	2015年 10月 8日
WO	2018107200	A1	2018年 6月 21日	EP	3555051	A1	2019年 10月 23日
				KR	20190093214	A	2019年 8月 8日
				IL	267238	D0	2019年 8月 29日
				AU	2017376817	A1	2019年 7月 11日
				CA	3046997	A1	2018年 6月 21日
				CN	110291073	A1	2019年 9月 27日