



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I671300 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：106129087

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 28 日

(51)Int. Cl.：

C07D473/24 (2006.01)**A61K31/522 (2006.01)****A61P31/20 (2006.01)****A61P37/04 (2006.01)**

(30)優先權：2016/08/29

世界智慧財產權組織

PCT/CN2016/097140

2017/07/12

世界智慧財產權組織

PCT/CN2017/092653

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：高璐 GAO, LU (CN)；梁春根 LIANG, CHUNGEN (CN)；賁紅英 YUN, HONGYING (CN)；鄭秀芳 ZHENG, XIUFANG (CN)；王劍平 WANG, JIANPING (CN)；苗坤 MIAO, KUN (CN)；張博 ZHANG, BO (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2010/0143301A1

審查人員：傅玉妃

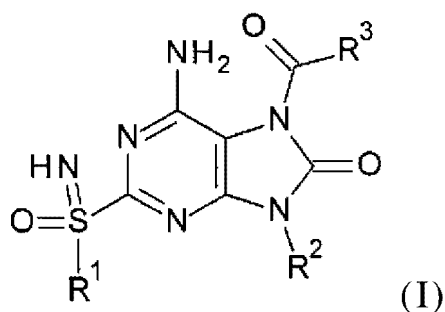
申請專利範圍項數：22 項 圖式數：7 共 170 頁

(54)名稱

用於治療及預防病毒感染之新穎 7-經取代磺醯亞胺基嘌呤酮化合物及衍生物

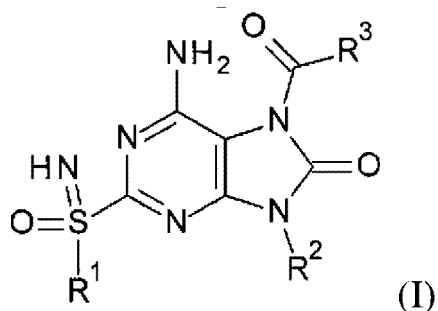
(57)摘要

本發明係關於式(I)之化合物，



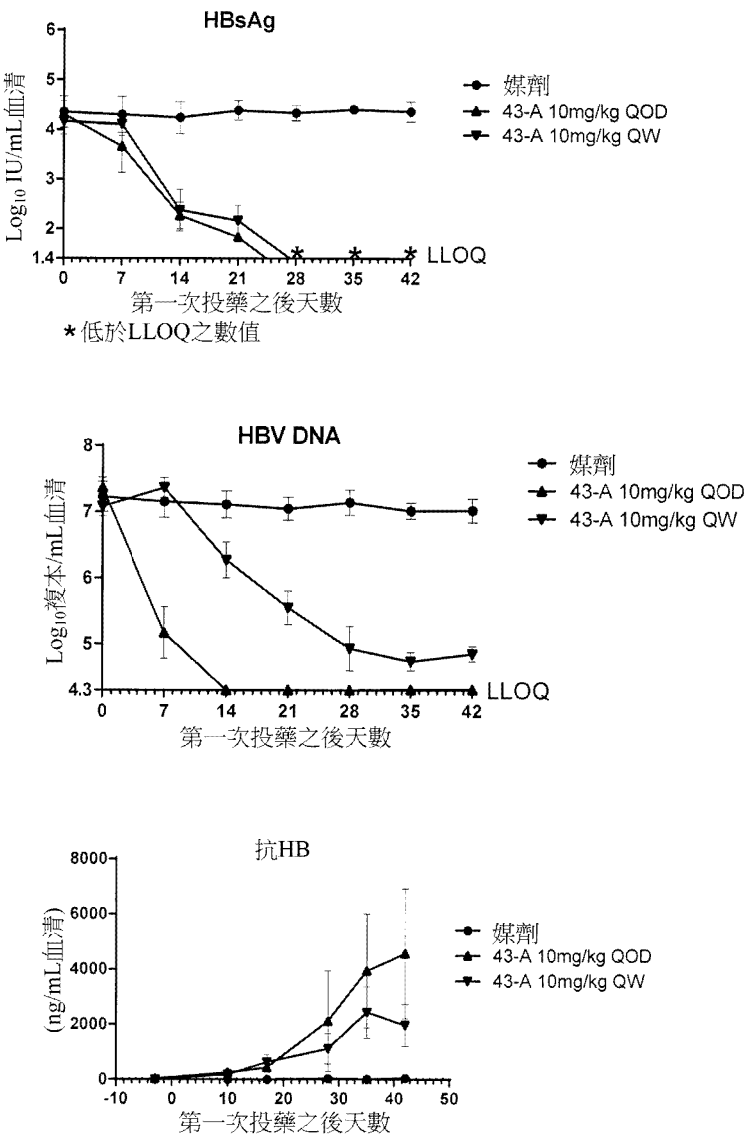
，其中 R¹、R² 及 R³ 如本文所描述；及其前藥或醫藥學上可接受之鹽、其對映異構體或非對映異構體；及包括該等化合物之組合物；及使用該等化合物之方法。

The present invention relates to compounds of formula (I),



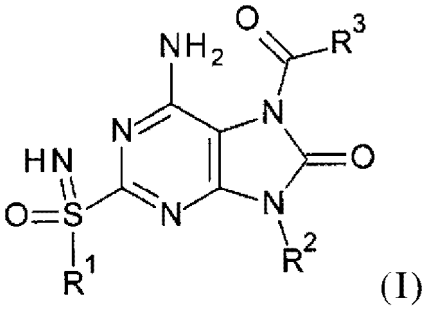
, wherein R¹, R² and R³ are as described herein, and their prodrugs or pharmaceutically acceptable salt, enantiomer or diastereomer thereof, and compositions including the compounds and methods of using the compounds.

指定代表圖：



【圖4】

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

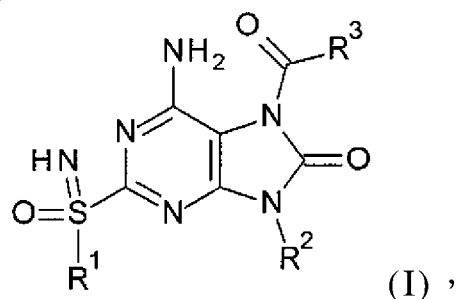
用於治療及預防病毒感染之新穎7-經取代磺醯亞胺醯基嘌呤酮化合物及衍生物

【英文發明名稱】

NOVEL 7-SUBSTITUTED SULFONIMIDOYLPURINONE
COMPOUNDS AND DERIVATIVES FOR THE TREATMENT AND
PROPHYLAXIS OF VIRUS INFECTION

【技術領域】

本發明係關於式(I)之化合物，



其中 R^1 至 R^3 在下文中描述，或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

【先前技術】

鐸樣受體(Toll-like receptor ; TLR)偵測大範圍之保守性病原體相關分子模式(pathogen-associated molecular pattern ; PAMP)。其起到感測侵入之病原體及隨後啟動先天性免疫反應之重要作用。在人類中存在TLR家族之10個已知成員，其為具有細胞外白胺酸富集域及含有保守性鐸/介白素(IL)-1受體(TIR)域之細胞質尾之I型跨膜蛋白。在此家族內，TLR3、TLR7、TLR8及TLR9位於內體中。TLR7可藉由結合至特定小分子配位體(亦即，TLR7促效劑)或其天然配位體(亦即，單股RNA、ssRNA)而活

化。在ssRNA與TLR7結合後，感信呈其二聚形式之受體經歷結構改變，導致隨後在其細胞質域處募集銜接子蛋白，該域包括髓樣分化原初反應基因88 (MyD88)。在經由MyD88路徑啟動受體信號級聯後，細胞質轉錄因子，諸如干擾素調控因子7 (IRF-7)及核因子 κ B (NF- κ B)經活化。隨後此等轉錄因子易位至細胞核且啟動例如IFN- α 及其他抗病毒細胞介素基因之多個基因之轉錄。TLR7主要在漿細胞樣細胞上且亦在B細胞上表現。經改變之免疫細胞反應性可能有助於減小慢性病毒感染期間之先天性免疫反應。促效劑誘導之TLR7活化可能因此代表一種用於治療慢性病毒感染之新穎途徑。(D. J Connolly 及 L. AJ O'Neill, *Current Opinion in Pharmacology* 2012, 12:510-518 ; P. A. Roethle 等人, *J. Med. Chem.* 2013, 56, 7324-7333)。

慢性HBV感染之現行療法係基於兩種不同類型之藥物：傳統的抗病毒核苷(核苷酸)類似物及更近的聚乙二醇化IFN- α (PEG-IFN- α)。經口核苷(核苷酸)類似物藉由抑制HBV複製起作用。此為長期治療過程，在此期間通常出現抗藥性。作為替代選項，聚乙二醇化IFN- α (PEG-IFN- α)已用於在有限治療持續時間內治療一些慢性感染HBV患者。儘管其已至少在較小百分比之HBV患者中達成HBeAg之血清轉化，但不良作用使其耐受性較差。值得注意的是，在兩種當前療法之情況下，定義為HBsAg血清轉化之功能性治癒極其罕見。因此，迫切需要針對功能性治癒來治療HBV患者之新一代治療性選項。使用口服TLR7促效劑之治療代表一種用以提供更大功效且具備更好耐受性之有前景的解決方案。聚乙二醇化IFN- α (PEG-IFN- α)目前用於治療慢性HBV且其係利用抗病毒核苷(核苷酸)類似物之潛在長期治療之替代方案。在慢性HBV患者之一子集中，PEG-

IFN- α 療法在有限持續時間治療之後可誘導對病毒之持續免疫控制。然而，用干擾素療法達成血清轉化之HBV患者之百分比比較低(對於HBeAg陽性患者，至多27%)，且該治療典型地耐受性較差。此外，使用PEG-IFN- α 及核苷(核苷酸)治療，功能性治癒(定義為HBsAg損失及血清轉化)亦極其不常見。鑒於此等限制，迫切需要改良之治療選擇方案以治療慢性HBV且誘導慢性HBV之功能治癒。利用口服小分子TLR7促效劑之治療為有前景的途徑，其具有提供更大功效及耐受性之潛能(T. Asselah等人，Clin Liver Dis 2007, 11, 839-849)。

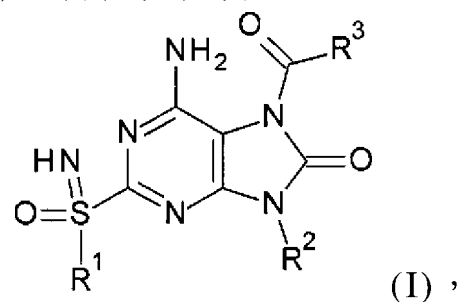
事實上，出於治療目的，已考慮若干經鑑別之TLR7促效劑。迄今為止，咪喹莫特(Imiquimod) (ALDARATM)為美國FDA批准之TLR7促效劑藥物，其用於局部使用以治療人類乳突狀瘤病毒之皮膚病灶。已分別地針對用於治療人類生殖器疱疹及化學療法難治性轉移性黑素瘤評估TLR7/8雙促效劑雷西莫特(resiquimod) (R-848)及TLR7促效劑852A。ANA773係口服前藥TLR7促效劑，經研發用於治療患有慢性C型肝炎病毒(chronic hepatitis C virus; HCV)感染及慢性B型肝炎感染之患者。GS-9620係可用於口服的TLR7促效劑。階段Ib研究證明，利用GS-9620之治療為安全的、良好耐受的且在患有慢性B型肝炎之患者中產生劑量依賴性ISG15 mRNA誘導(E. J. Gane等人，Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis (11月1日至5日，Washington, D.C.) 2013, Abst 946)。因此，存在對於研發出有效且安全的TLR7促效劑作為新的HBV治療以提供更多治療解決方案或替換現有部分有效之治療的尚未滿足的較高臨床需求。

【發明內容】

本發明提供一系列具有鐸樣受體促效活性之新穎6-胺基-2-磺醯亞胺

醯基-9-取代-7-取代-嘌呤-8-酮化合物及其前藥。本發明亦提供此類化合物藉由使鐸樣受體，諸如TLR7受體活化來誘導SEAP水準提高之生物活性，在人類肝細胞存在下使前藥代謝轉換為親本化合物；及此類化合物及包含此等化合物之其醫藥組合物及其前藥用以治療或預防如HBV或HCV之感染性疾病之治療或預防用途。本發明亦提供具有優良活性之化合物。另外，式(I)之化合物亦顯示出良好溶解性及PK分佈。

本發明係關於式(I)之新穎化合物，



其中

R^1 係 C_{1-6} 烷基；

R^2 係苯甲基，該苯甲基未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及 C_{1-6} 烷基之取代基取代；

R^3 係 $-NR^4R^5$ ，其中

R^4 係 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；

R^5 係 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2NCOOC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷氧基} C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷氧基羰基}(C_{1-6} \text{ 烷基}) \text{ 胺基} C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷氧基羰基}(\text{ 苯基}) C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷氧基羰基} C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷氧基羰基氧基} C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷基羰基}(C_{1-6} \text{ 烷基}) \text{ 胺基} C_{1-6} \text{ 烷基}$ 或吡咯啉基胺甲醯基氧基 C_{1-6} 烷基；或

R^4 及 R^5 與其所連接之氮一起形成雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體；

其限制條件為不包括

6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7-(吡咯啉-1-羰基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-7-(哌啶-1-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-7-(嗎啉-4-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-7-(3,3-二甲基吡咯啉-1-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

1-[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]吡咯啉-2-甲酸乙酯；

6-胺基-7-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基)-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-7-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-7-(3,3-二氟吡咯啉-1-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-7-(3-氟-3-甲基-吡咯啉-1-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

及其對映異構體或非對映異構體。

本發明亦關於其製造、基於根據本發明之化合物之藥劑及其生產以及作為TLR7促效劑之式(I)之化合物之用途。因此，式(I)之化合物適用於利用鐸樣受體促效作用治療或預防HBV及/或HCV感染。

【圖式簡單說明】

圖1實例41-B之單晶X射線繞射。

圖2實例42-A之單晶X射線繞射。

圖3實例43-B之單晶X射線繞射。

圖4顯示用媒劑、實例43-A以10 mg/kg QOD及QW處理感染AAV-HBV的小鼠歷時42日之HBV DNA、HBsAg及抗HB抗體之水準。結果呈現為平均值 $\pm$ SEM。LLOQ：定量之下限。

圖5顯示用媒劑、實例41-A以1 mg/kg QOD、3 mg/kg QOD、10 mg/kg QOD及10 mg/kg QW處理感染AAV-HBV的小鼠歷時42日之HBV DNA水準、HBsAg水準及抗HB抗體水準。結果呈現為平均值 $\pm$ SEM。LLOQ：定量之下限。

圖6顯示用媒劑、實例42-A以1 mg/kg QOD、3 mg/kg QOD及10 mg/kg QOD處理感染AAV-HBV的小鼠歷時42日之HBV DNA水準、HBsAg水準及抗HB抗體水準。結果呈現為平均值 $\pm$ SEM。LLOQ：定量之下限。

圖7顯示用媒劑、實例41-B以1 mg/kg QOD、3 mg/kg QOD及10 mg/kg QOD處理感染AAV-HBV的小鼠歷時42日之HBV DNA水準、HBsAg水準及抗HB抗體水準。結果呈現為平均值 $\pm$ SEM。LLOQ：定量之下限。

【實施方式】

本發明係關於具有活體內鐸樣受體促效活性之新穎磺醯亞胺醯基嘌呤酮衍生物，以及其製造、含有該等衍生物之醫藥組合物及其用作藥劑之潛能。

除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與本發

明所屬領域之一般技術者通常所理解相同之含義。此外，闡述以下定義以說明且定義用於描述本發明之不同術語之意義及範疇。

定義

術語「C₁₋₆烷基」表示含有1至6，尤其1至4個碳原子之飽和直鏈或分支鏈烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基及其類似者。特定「C₁₋₆烷基」基團為甲基、乙基及正丙基。

術語「C₁₋₆烷氧基」表示式C₁₋₆烷基-O-之基團。C₁₋₆烷氧基之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基及第三丁氧基。特定「C₁₋₆烷氧基」基團係甲氧基、乙氧基及異丙氧基。更特定C₁₋₆烷氧基係乙氧基。

術語「鹵素」及「鹵基」在本文中可互換使用且表示氟、氯、溴或碘。

術語「雜環基」表示具有3至10個環原子之單價飽和或部分不飽和單環或雙環系統，其包含1至5個選自N、O及S之環雜原子，其餘環原子為碳。在特定實施例中，雜環基係具有4至7個環原子之單價飽和單環系統，其包含1、2或3個選自N、O及S之環雜原子，其餘環原子為碳。單環飽和雜環烷基之實例為氮丙啶基、環氧乙烷基、吡啶基、環氧丙烷基、吡咯啶基、二甲基吡咯啶基、乙氧基羰基吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫-噻吩基、吡唑啶基、咪唑啶基、噁唑啶基、異噁唑啶基、噻唑啶基、哌啶基、四氫哌喃基、四氫硫哌喃基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、二氧硫代嗎啉基、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、高哌嗪基或氧氮雜環庚烷基。單環飽和雜環基可另外經一至三個獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷氧基羰基之取代基取代。經取代單環飽和雜環基之實例係4-甲基哌嗪基、二甲

基吡咯啉基、乙氧基羰基吡咯啉基、二氟吡咯啉基、氟(甲基)吡咯啉基。雙環飽和雜環基之實例係氮雜雙環[3.2.1]辛基、奎寧環基、氧雜氮雜雙環[3.2.1]辛基、氮雜雙環[3.3.1]壬基、氧雜氮雜雙環[3.3.1]壬基、硫雜氮雜雙環[3.3.1]壬基、氮雜螺[3.3]庚基及氧雜氮雜螺[3.3]庚基。部分不飽和雜環基之實例係二氫呋喃基、咪唑啉基、二氫噁唑基、四氫吡啶基及二氫哌喃基。

呈單獨或組合形式之術語「羰基」係指基團-C(O)-。

術語「C₁₋₆烷基羰基」係指基團C₁₋₆烷基-C(O)-，其中「C₁₋₆烷基」如上文所定義。特定「C₁₋₆烷基羰基」基團係乙醯基。

術語「對映異構體」表示化合物之兩種立體異構體，其為彼此之不可重疊鏡像。

術語「非對映異構體」表示具有兩個或兩個以上對掌性中心且其分子並不為彼此之鏡像之立體異構體。非對映異構體具有不同物理特性，例如熔點、沸點、光譜特性及反應性。

術語「醫藥學上可接受之鹽」表示不為在生物或其他方面不合需要之鹽。醫藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽及鹼加成鹽。

術語「醫藥學上可接受之酸加成鹽」表示由無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸及選自脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類有機酸之有機酸，諸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、順丁烯二酸、丙二酸(malonic acid)、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、天冬胺酸、抗壞血酸、麩胺酸、鄰胺基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、雙羧萘酸(embonic acid)、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸及水楊酸形成之彼等醫藥

學上可接受之鹽。

術語「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」表示由有機鹼或無機鹼形成之彼等醫藥學上可接受之鹽。可接受之無機鹼之實例包括鈉鹽、鉀鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽及鋁鹽。衍生自醫藥學上可接受之無毒性有機鹼之鹽包括一級胺、二級胺及三級胺、取代胺(包括天然存在之取代胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙胺基乙醇、三羥甲基胺基甲烷、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普魯卡因(procaine)、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、*N*-乙基哌啶及聚胺樹脂之鹽。

通式(I)之化合物及其含有一個或若干個對掌性中心之前藥可呈外消旋體、非對映異構體混合物或光學活性單一異構體形式存在。外消旋體可根據已知方法分離成對映異構體。特定言之，可藉由結晶分離之非對映異構體鹽藉由與光活性酸，諸如D-或L-酒石酸、杏仁酸、蘋果酸、乳酸或樟腦磺酸反應而由外消旋混合物形成。

術語「前藥」表示在投與後被個體例如藉由生物流體或酶活體內代謝成化合物之藥理學活性形式以便產生所需藥理學作用之化合物之形式或衍生物。前藥描述於例如 Richard B. Silverman 之「The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action」，Academic Press, San Diego, 2004，第8章前藥及藥物遞送系統(Chapter 8 Prodrugs and Drug Delivery Systems)，第497-558頁中。

「醫藥活性代謝物」意指經由指定化合物或其鹽之體內代謝產生之藥理學活性產物。在進入身體後，大多數藥物為用於可改變其物理特性及

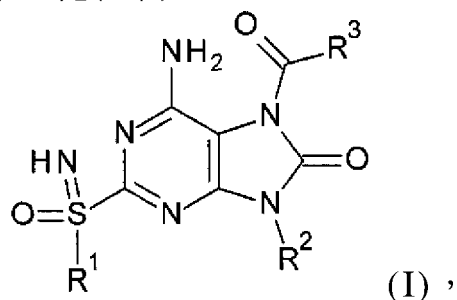
生物作用之化學反應之受質。通常影響本發明化合物之極性之此等代謝轉換改變藥物在身體內分佈且自身體排出之方式。然而，在一些情況下，藥物代謝係治療效果所需的。

術語「治療有效量」表示當將本發明之化合物或分子投與個體時實現以下作用之量：(i)治療或預防本文所描述之特定疾病、病況或病症，(ii)減輕、改善或消除本文所描述之特定疾病、病況或病症之一或多種症狀，或(iii)預防或延遲本文所描述之特定疾病、病況或病症之一或多種症狀發作。治療有效量將視化合物、正治療之疾病病狀、治療之疾病之嚴重程度、個體之年齡及相對健康狀況、投與之途徑及形式、主治醫療或獸醫從業者之判斷及其他因素而變化。

術語「醫藥組合物」表示待向有需要之哺乳動物，例如人類投與之包含治療有效量之有效藥劑成份以及醫藥學上可接受之賦形劑的混合物或溶液。

TLR7促效劑及前藥

本發明係關於式(I)之化合物，



其中

R^1 係 C_{1-6} 烷基；

R^2 係苯甲基，該苯甲基未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及 C_{1-6} 烷基之取代基取代；

R^3 係 $-NR^4R^5$ ，其中

R^4 係 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；

R^5 係 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2NCOOC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷氧基} C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷氧基羰基}(C_{1-6} \text{ 烷基}) \text{ 胺基} C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷氧基羰基}(\text{ 苯基}) C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷氧基羰基} C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷氧基羰基氧基} C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷基羰基}(C_{1-6} \text{ 烷基}) \text{ 胺基} C_{1-6} \text{ 烷基}$ 或吡咯啉基胺甲醯基氧基 C_{1-6} 烷基；或

R^4 及 R^5 與其所連接之氮一起形成雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體；

其限制條件為不包括

6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7-(吡咯啉-1-羰基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-7-(哌啶-1-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-7-(嗎啉-4-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-7-(3,3-二甲基吡咯啉-1-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

1-[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]吡咯啉-2-甲酸乙酯；

6-胺基-7-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基)-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-7-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-7-(3,3-二氟吡咯啉-1-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺基)

嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-7-(3-氟-3-甲基-吡咯啉-1-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

及其對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例為(ii)式(I)之化合物，其中

R^1 係 C_{1-6} 烷基；

R^2 係苯甲基，該苯甲基未經取代或經鹵素或 C_{1-6} 烷基取代；

R^3 係吡啶基；

經 C_{1-6} 烷基取代之哌嗪基；

經哌啶基取代之哌啶基；

吡咯啉基；或

$-NR^4R^5$ ，其中

R^4 係 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；

R^5 係 $(C_{1-6} \text{烷基})_2NCOOC_{1-6} \text{烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{烷氧基} C_{1-6} \text{烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{烷氧基羰基}(C_{1-6} \text{烷基}) \text{胺基} C_{1-6} \text{烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{烷氧基羰基}(\text{苯基}) C_{1-6} \text{烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{烷氧基羰基} C_{1-6} \text{烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{烷氧基羰基氧基} C_{1-6} \text{烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{烷基羰基}(C_{1-6} \text{烷基}) \text{胺基} C_{1-6} \text{烷基}$ 或吡咯啉基胺甲醯基氧基 $C_{1-6} \text{烷基}$ ；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例係(iii)式(I)之化合物，其中

R^1 係乙基或丙基；

R^2 係苯甲基、溴苯甲基、氯苯甲基、氟苯甲基或甲基苯甲基；

R^3 係吡啶基；

4-甲基哌嗪基；

哌啶基哌啶基；

吡咯啶基；或

-NR⁴R⁵，其中

R⁴係甲基、乙基、丙基或甲氧乙基；

R⁵係乙醯基(甲基)胺基乙基、丁基、丁基(甲基)胺甲醯基氧基乙基、二乙基胺甲醯基氧基乙基、乙氧基羰基(甲基)胺基乙基、乙氧基羰基乙基、乙氧基羰基異丁基、乙氧基羰基異戊基、乙氧基羰基甲基、乙氧基羰基氧基乙基、乙氧基羰基(苯基)乙基、乙基、異丁基、異丙氧基羰基異戊基、異丙氧基羰基(苯基)乙基、異丙基、甲氧基羰基(甲基)胺基乙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、丙基、丙基(甲基)胺甲醯基氧基乙基、吡咯啶基胺甲醯基氧基乙基、第三丁氧基羰基(甲基)胺基乙基、第三丁氧基羰基乙基、第三丁氧基羰基異戊基或第三丁氧基羰基(苯基)乙基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例係(iii-1)式(I)之化合物，其中

R¹係乙基或丙基；

R²係苯甲基、氯苯甲基、氟苯甲基或甲基苯甲基；

R³係吡啶基；

4-甲基哌嗪基；

哌啶基哌啶基；

吡咯啶基；或

-NR⁴R⁵，其中

R⁴係甲基、乙基、丙基或甲氧乙基；

R⁵係乙醯基(甲基)胺基乙基、丁基、丁基(甲基)胺甲醯基氧基乙基、

二乙基胺甲醯基氧基乙基、乙氧基羰基(甲基)胺基乙基、乙氧基羰基乙基、乙氧基羰基異丁基、乙氧基羰基異戊基、乙氧基羰基甲基、乙氧基羰基氧基乙基、乙氧基羰基(苯基)乙基、乙基、異丁基、異丙氧基羰基異戊基、異丙氧基羰基(苯基)乙基、異丙基、甲氧基羰基(甲基)胺基乙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、丙基、丙基(甲基)胺甲醯基氧基乙基、吡咯啉基胺甲醯基氧基乙基、第三丁氧基羰基(甲基)胺基乙基、第三丁氧基羰基乙基、第三丁氧基羰基異戊基或第三丁氧基羰基(苯基)乙基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例係(iv)式(I)之化合物，其中 R^3 係吡啶基、4-甲基哌嗪基、哌啶基哌啶基、吡咯啉基、乙醯基(甲基)胺基乙基(甲基)胺基、雙(甲氧基乙基)胺基、丁基(乙基)胺基、丁基(甲基)胺基、丁基(甲基)胺甲醯基氧基乙基(甲基)胺基、二乙基胺甲醯基氧基乙基(甲基)胺基、乙氧基羰基(甲基)胺基乙基(甲基)胺基、乙氧基羰基乙基(甲基)胺基、乙氧基羰基異丁基(甲基)胺基、乙氧基羰基異戊基(甲基)胺基、乙氧基羰基甲基(甲基)胺基、乙氧基羰基氧基乙基(甲基)胺基、乙氧基羰基(苯基)乙基(甲基)胺基、乙基(甲基)胺基、異丁基(甲基)胺基、異丙氧基羰基異戊基(甲基)胺基、異丙氧基羰基(苯基)乙基(甲基)胺基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基羰基(甲基)胺基乙基(甲基)胺基、甲氧基乙基(乙基)胺基、甲氧基乙基(甲基)胺基、甲氧基乙基(丙基)胺基、甲氧基丙基(甲基)胺基、丙基(乙基)胺基、丙基(甲基)胺基、丙基(甲基)胺甲醯基氧基乙基(甲基)胺基、吡咯啉基胺甲醯基氧基乙基(甲基)胺基、第三丁氧基羰基(甲基)胺基乙基(甲基)胺基、第三丁氧基羰基乙基(甲基)胺基、第三丁氧基羰基異戊基(甲基)胺基或第三丁氧基羰基(苯基)乙基(甲基)胺基；或其醫藥學上可接受之

鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例係(v)式(I)之化合物，其中 R^1 係乙基。

本發明之另一實施例係(vi)式(I)之化合物，其中 R^2 係經鹵素或 C_{1-6} 烷基取代之苯甲基。

本發明之另一實施例係(vii)式(I)之化合物，其中 R^2 係溴苯甲基、氯苯甲基、氟苯甲基或甲基苯甲基。

本發明之另一實施例係(vii-1)式(I)之化合物，其中 R^2 係氯苯甲基、氟苯甲基或甲基苯甲基。

本發明之另一實施例係(viii)式(I)之化合物，其中 R^2 係溴苯甲基、氯苯甲基或氟苯甲基。

本發明之另一實施例係(viii-1)式(I)之化合物，其中 R^2 係氯苯甲基或氟苯甲基。

本發明之另一實施例係(ix)式(I)之化合物，其中 R^3 係 $-NR^4R^5$ ，其中 R^4 係 C_{1-6} 烷基， R^5 係 C_{1-6} 烷基。

本發明之另一實施例係(x)式(I)之化合物，其中 R^3 係丙基(甲基)胺基或乙基(甲基)胺基。

本發明之另一實施例係(xi)式(I)之化合物，其中

R^1 係 C_{1-6} 烷基；

R^2 係苯甲基，該苯甲基係經鹵素或 C_{1-6} 烷基取代；

R^3 係 $-NR^4R^5$ ，其中 R^4 係 C_{1-6} 烷基， R^5 係 C_{1-6} 烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例係(xii)式(I)之化合物，其中

R^1 係乙基；

R^2 係甲基苯甲基、溴苯甲基、氯苯甲基或氟苯甲基；

R^3 係丙基(甲基)胺基或乙基(甲基)胺基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例係(xii-1)式(I)之化合物，其中

R^1 係乙基；

R^2 係甲基苯甲基、氯苯甲基或氟苯甲基；

R^3 係丙基(甲基)胺基或乙基(甲基)胺基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例係(xiii)特定式(I)之化合物為以下：

6-胺基-9-苯甲基-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-苯甲基-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-苯甲基-N-乙基-8-側氧基-N-丙基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-苯甲基-7-[4-(1-哌啶基)哌啶-1-羰基]-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-N-乙基-N-(2-甲氧基乙基)-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-苯甲基-N-丁基-N-乙基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-苯甲基-N-(2-甲氧基乙基)-8-側氧基-N-丙基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-苯甲基-*N,N*-雙(2-甲氧基乙基)-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-7-(吡啶-1-羰基)-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-*N*-異丙基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-苯甲基-7-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-*N*-(3-甲氧基丙基)-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-苯甲基-*N*-異丁基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-7-甲醯胺；

2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酸乙酯；

3-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]丙酸乙酯；

3-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]丙酸第三丁酯；

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]丙酸乙酯；

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-4-甲基-戊酸第三丁酯；

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-4-甲基-戊酸第三丁酯；

基]-甲基-胺基]-4-甲基-戊酸異丙酯；

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸乙酯；

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-4-甲基-戊酸乙酯；

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-3-苯基-丙酸乙酯；

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-3-苯基-丙酸異丙酯；

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-3-苯基-丙酸第三丁酯；

N-[2-[乙醯基(甲基)胺基]乙基]-6-胺基-9-苯甲基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺；

N-[2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸甲酯；

N-[2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯；

N-[2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸乙酯；

N-丁基-*N*-甲基-胺基甲酸2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酯；

吡咯啉-1-甲酸2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酯；

N-甲基-*N*-丙基-胺基甲酸2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酯；

N,N-二乙基胺基甲酸2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酯；

碳酸2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酯乙酯；

6-胺基-*N*-丁基-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側氧基-2-[*S(S)*-丙基磺醯亞胺基]嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-丁基-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側氧基-2-[*S(S)*-丙基磺醯亞胺基]嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-乙基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-2[*S(S)*-丙基磺醯亞胺基]-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-2[*S(R)*-丙基磺醯亞胺基]-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[*S(S)*-丙基磺醯亞胺基]-9-(對甲苯基甲基)-7-(吡咯啉-1-羰基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-2-[*S(R)*-丙基磺醯亞胺基]-9-(對甲苯基甲基)-7-(吡咯啉-1-羰基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基-8-側氧基-2-[*S(S)*-丙基磺醯亞胺基]-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基-8-側氧基-2-[*S(R)*-丙基磺醯亞胺基]

基]-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-乙基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-丁基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-[*S*(*R*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-[*S*(*S*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-乙基-2-[*S*(*S*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-乙基-2-[*S*(*R*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[*S*(*S*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[*S*(*R*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-乙基-2-[*S*(*S*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-乙基-2-[*S*(*R*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[*S*(*S*)-乙基磺醯亞胺基]-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[S(R)-乙基磺醯亞胺基]-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-N-乙基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-N-乙基-2-[S(S)-(乙基磺醯亞胺基)]-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-N-乙基-2-[S(R)-(乙基磺醯亞胺基)]-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-(乙基磺醯亞胺基)-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[S(R)-乙基磺醯亞胺基]-9-[(4-溴苯基)甲基]-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[S(S)-乙基磺醯亞胺基]-9-[(4-溴苯基)甲基]-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-N-乙基-2-(乙基磺醯亞胺基)-N-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-N-乙基-2-[S(S)-(乙基磺醯亞胺基)]-N-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；及

6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-N-乙基-2-[S(R)-(乙基磺醯亞胺基)]-N-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例係(xiv)更特定式(I)之化合物為以下：

6-胺基-9-苯甲基-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌

吟-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-[S(R)-乙基磺醯亞胺醯基]-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-[S(S)-乙基磺醯亞胺醯基]-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-N-乙基-2-[S(S)-乙基磺醯亞胺醯基]-N-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-N-乙基-2-[S(R)-乙基磺醯亞胺醯基]-N-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺

6-胺基-2-[S(S)-乙基磺醯亞胺醯基]-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[S(R)-乙基磺醯亞胺醯基]-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-N-乙基-2-[S(S)-乙基磺醯亞胺醯基]-N-甲基-8-側氧基-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-N-乙基-2-[S(R)-乙基磺醯亞胺醯基]-N-甲基-8-側氧基-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-(乙基磺醯亞胺醯基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[S(S)乙基磺醯亞胺醯基]-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[S(R)乙基磺醯亞胺醯基]-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-乙基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-乙基-2-[*S(S)*-(乙基磺醯亞胺基)]-9-[(4-氟苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-乙基-2-[*S(R)*-(乙基磺醯亞胺基)]-9-[(4-氟苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-(乙基磺醯亞胺基)-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[*S(R)*-乙基磺醯亞胺基]-9-[(4-溴苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[*S(S)*-乙基磺醯亞胺基]-9-[(4-溴苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-*N*-乙基-2-(乙基磺醯亞胺基)-*N*-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

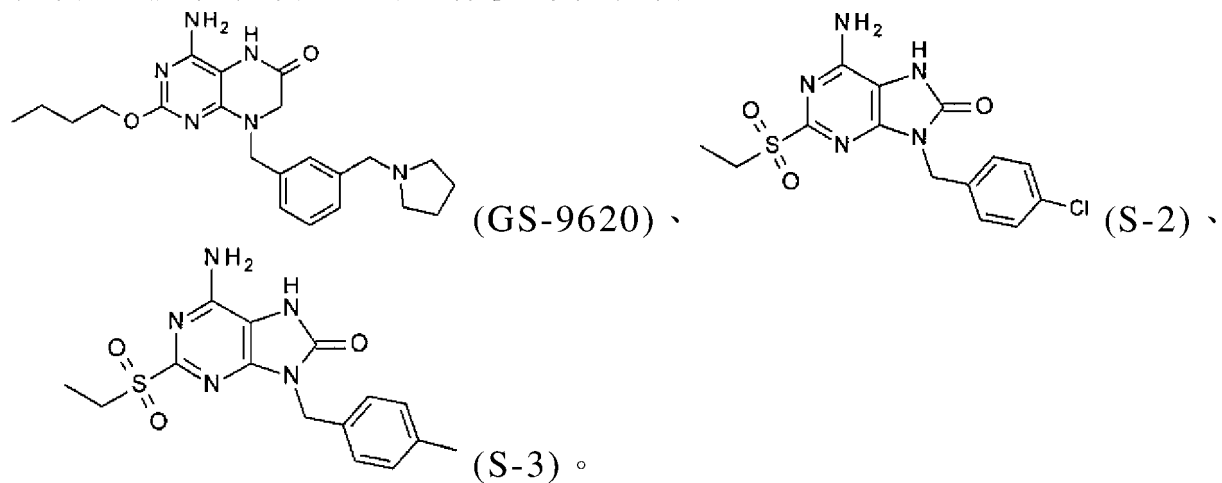
6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-*N*-乙基-2-[*S(S)*-(乙基磺醯亞胺基)]-*N*-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；及

6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-*N*-乙基-2-[*S(R)*-(乙基磺醯亞胺基)]-*N*-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

在一些實施例中，本發明之化合物經測試且與以下參考化合物比較。作為致力於發現及研發TLR7促效劑用於治療肝病之最成功的生物醫藥公司，Gilead具有最先進的TLR7促效劑流水線與前沿化合物，諸如已進入II期研究之GS-9620。在本申請案中，作為實例49之揭示於

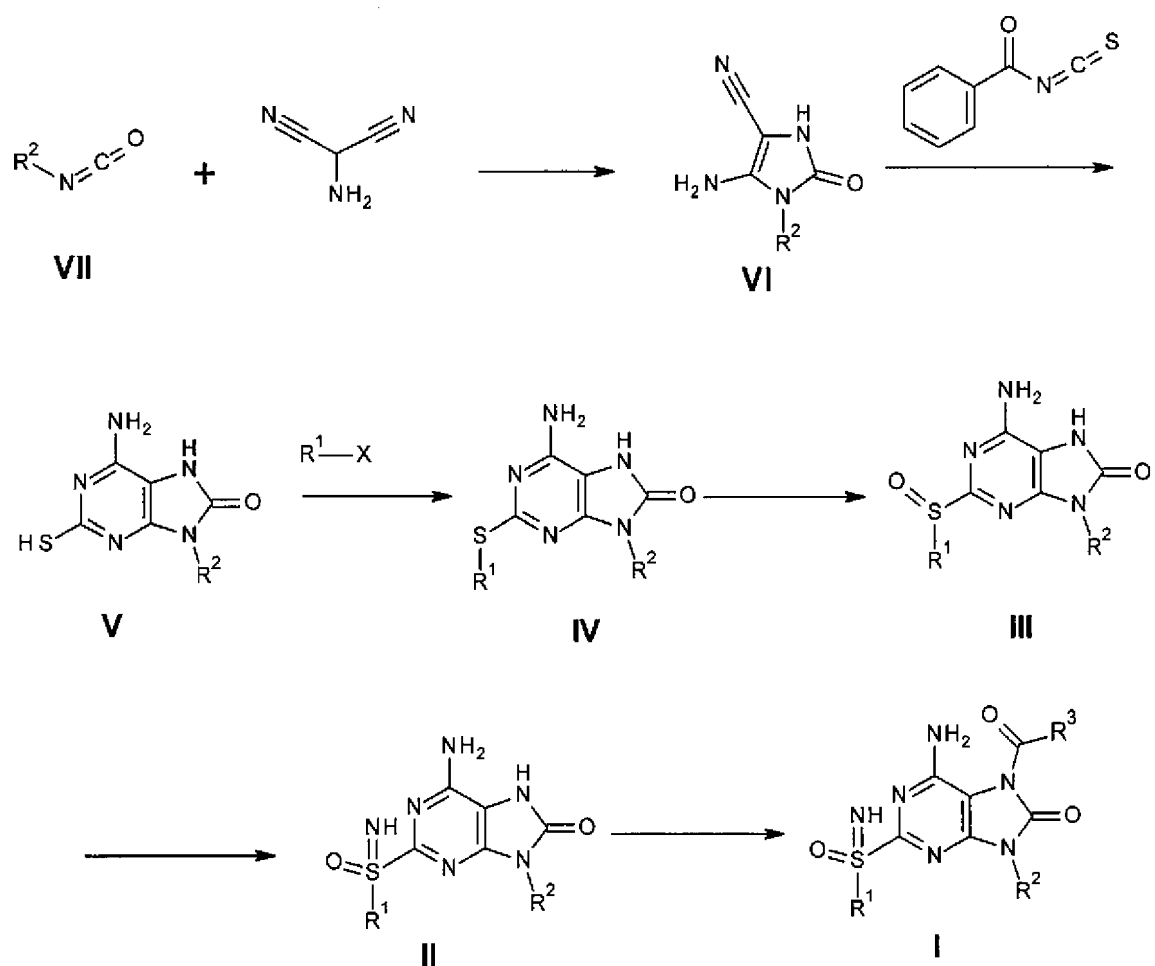
US20100143301中之Gilead化合物**GS-9620**、揭示於JP1999193282中之化合物**S-2**及化合物**S-3**均選作參考化合物：



合成

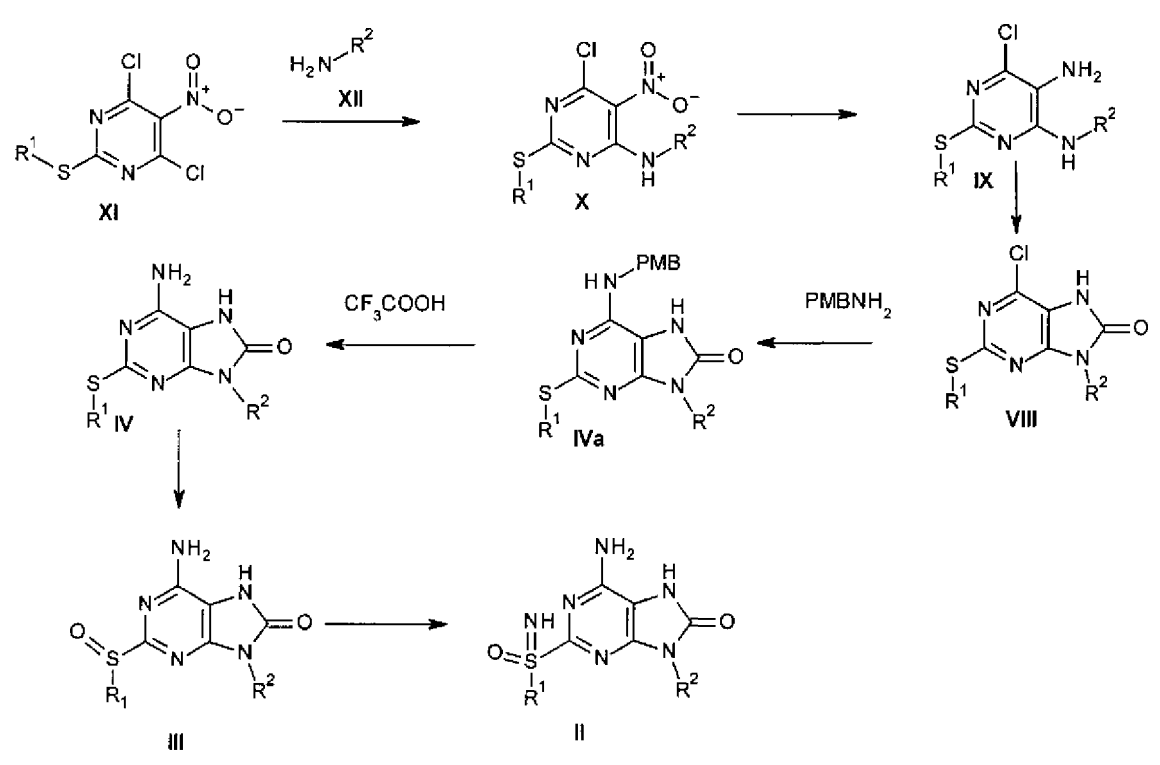
本發明之化合物可藉由任何習知手段製備。用於合成此等化合物之適合的方法以及其起始材料提供於以下流程及實例中。除非另外規定，否則所有取代基，尤其 R^1 至 R^5 ，如上文所定義。此外且除非另外明確陳述，否則所有反應、反應條件、縮寫及符號均具有有機化學一般技術者熟知之意義。

流程1



藉由異氰酸酯**VII**與胺基丙二腈對甲苯磺酸酯之環化來製備式**VI**之化合物。隨後藉由在無機鹼(諸如NaOH或KOH)存在下使式**VI**之化合物與苯甲醯基異硫氰酸酯反應來合成雙環**V**。在鹼(諸如K₂CO₃、NaH或Cs₂CO₃)存在下用烷基鹵使雙環**V**烷基化生成式**IV**之化合物。藉由用氧化劑(諸如間氯過氧苯甲酸、脲-過氧化氫加合物及HIO₄)氧化式**IV**之化合物來製備式**III**之化合物。藉由用亞胺化試劑(諸如在酸中之疊氮化鈉，該酸係例如伊通氏(Eaton's)試劑或PPA)亞胺化式**III**之化合物獲得式**II**之化合物。藉由在混合鹼(諸如吡啶與三乙胺、吡啶與DIPEA、DMAP與三乙胺或DMAP與DIPEA)存在下使式**II**之化合物與胺甲醯氯反應獲得式**I**之化合物。

流程2

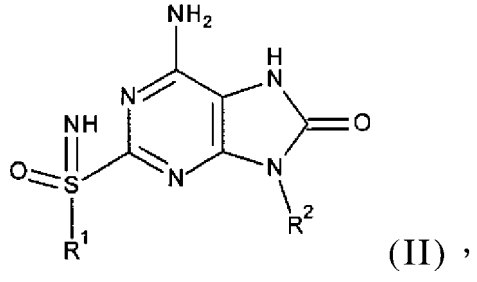


式II之化合物亦可如流程2製備。

藉由使式**XI**之化合物與R²NH₂反應製備式**X**之化合物。用還原劑(諸如在AcOH中之鋅或鐵粉)還原化合物**X**生成式**IX**之化合物。用環化試劑(諸如光氣、羰基二咪唑、碳酸二乙酯及三光氣)環化式**IX**之化合物得到式**VIII**之化合物。藉由用PMBNH₂處理式**VIII**之化合物製備式**IVa**之化合物。藉由用酸(諸如CF₃COOH)去除式**IVa**之化合物的保護基，隨後用氧化劑(諸如間氯過氧苯甲酸、脲-過氧化氫加合物及HIO₄)氧化來製備式**III**之化合物。藉由用亞胺化試劑(諸如酸中疊氮化鈉，該酸係例如伊通氏試劑或PPA)亞胺化式**III**之化合物獲得式**II**之化合物。

本發明亦關於式(I)之化合物之製備過程，其包含以下之反應：

式(II)之化合物，



在混合鹼存在下與胺甲醯氯之反應；

其中 R^1 及 R^2 如上文所定義。

在以上步驟中，混合鹼可為例如吡啶與三乙胺、吡啶與DIPEA、DMAP與三乙胺或DMAP與DIPEA。

根據以上過程製造之式(I)之化合物亦係本發明之目標。

醫藥組合物及投藥

另一實施例提供含有本發明之化合物及治療惰性之載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組合物或藥劑；以及使用本發明之化合物製備此類組合物及藥劑之方法。在一個實例中，可藉由在環境溫度下在適當pH值下且以所需純度與生理學上可接受之載劑(亦即，在用於蓋倫投藥劑型(galenical administration form)中之劑量及濃度下對接受者無毒之載劑)混合來調配式(I)之化合物。調配物之pH值主要取決於化合物之特定用途及濃度，但較佳為約3至約8範圍內之任何數值。在一個實例中，式(I)之化合物在乙酸鹽緩衝液中在pH 5下調配。在另一實施例中，式(I)之化合物係無菌的。化合物可例如以固體或非晶組合物形式、以冷凍乾燥調配物或以水溶液形式儲存。

組合物以與良好醫學實踐一致之方式調配、給藥及投與。在此情形中考慮之因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症起因、藥劑遞送部位、投藥方法、投藥時程及醫學從業者已知之其他因素。待投與化合物之「有效量」將由此類考慮因素決定且係活化TLR7受體且使得產生可用於(但不限於)治療或預防B型及/或C型肝炎病毒感染患者之INF- α 及其他細胞介素時所必需之最小量。

在一個實例中，非經腸投與之本發明化合物之醫藥學上有效量之每

次劑量將為按患者體重計每日約0.1至50 mg/kg或者約0.1至30 mg/kg範圍內，而所用化合物之典型初始範圍為0.3至15毫克/公斤/日。在另一實施例中，諸如錠劑及膠囊之口服單位劑型較佳含有約20至約1000 mg本發明之化合物。

本發明之化合物可藉由任何適合方式投與，包括口服、局部(包括經頰及舌下)、經直腸、經陰道、經皮、非經腸、皮下、腹膜內、肺內、皮內、鞘內及硬膜外及鼻內，且若需要用於局部治療則在病灶內投與。非經腸輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投與。

本發明之化合物可呈任何方便的投與形式投與，例如錠劑、散劑、膠囊、溶液、分散液、懸浮液、糖漿、噴霧劑、栓劑、凝膠、乳液、貼片等。此類組合物可含有醫藥製劑中習知之組分，例如稀釋劑、載劑、pH調節劑、甜味劑、增積劑及其他活性劑。

藉由混合本發明之化合物與載劑或賦形劑來製備典型調配物。適合載劑及賦形劑已為熟習此項技術者所熟知且詳細描述於，例如Ansel, Howard C.，等人，**Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004；Gennaro, Alfonso R.，等人**Remington: The Science and Practice of Pharmacy**. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000；及Rowe, Raymond C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005中。調配物亦可包括一或多種緩衝劑、穩定劑、界面活性劑、濕潤劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、不透光劑、滑動劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、調味劑、稀釋劑及其他使得藥物(亦即本發明化合物或其醫藥組合物)美觀呈現或幫

助製造醫藥產品(亦即藥劑)之已知添加劑。

適合的口服劑型之實例為含有約20至1000 mg本發明之化合物混配有約30至90 mg無水乳糖、約5至40 mg交聯羧甲纖維素鈉、約5至30 mg聚乙烯吡咯啉酮(PVP) K30及約1至10 mg硬脂酸鎂的錠劑。首先將粉末狀成分混合在一起，且隨後與PVP之溶液混合。可將所得組合物乾燥、粒化、與硬脂酸鎂混合且使用習知設備壓縮成錠劑形式。可藉由將例如20至1000 mg本發明之化合物溶解於適合緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝液)中，必要時添加張力調節劑(例如鹽，諸如氯化鈉)，來製備氣霧劑調配物之實例。溶液可例如使用0.2微米過濾器過濾以移除雜質及污染物。

因此，實施例包括包含式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或對映異構體或非對映異構體之醫藥組合物。

在另一實施例中，包括包含式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或對映異構體或非對映異構體以及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物。

另一實施例包括包含式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或對映異構體或非對映異構體之醫藥組合物，其用於治療B型肝炎病毒感染。

適應症及治療方法

本發明提供用於治療或預防有需要之患者之B型肝炎病毒感染及/或C型肝炎病毒感染之方法。

本發明另外提供將治療有效量之式(I)之化合物或其他本發明之化合物引入至患者之血流中用於治療及/或預防B型及/或C型肝炎病毒感染之方法。

本發明之方法尤其充分適用於人類患者。特定言之，本發明之方法

及劑量可適用於(但不限於) **HBV**及/或**HCV**感染患者。本發明之方法及劑量亦適用於正在進行其他抗病毒治療之患者。本發明之預防方法尤其適用於處於病毒感染風險下之患者。此等患者包括(但不限於)健康護理工作者，例如醫生、護士、安寧療護人員；軍事人員；教師；幼兒護理工作者；旅行至或生活在外國地區，尤其第三世界地區之患者，包括社會援助工作者、傳教士及外交官。最後，方法及組合物包括治療難治性患者或對治療具有抗性(諸如對逆轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑等具有抗性)之患者。

另一實施例包括一種在需要此類治療之哺乳動物中治療或預防**B**型肝炎病毒感染及/或**C**型肝炎病毒感染之方法，其中該方法包含向該哺乳動物投與治療有效量之式(I)之化合物或其對映異構體、非對映異構體、前藥或醫藥學上可接受之鹽。

實例

參考以下實例將更充分理解本發明。然而，其不應解釋為限制本發明之範疇。

縮寫

aq.	水溶液
BSA：	<i>N, O</i> -雙(三甲基矽烷基)乙醯胺
CDI：	<i>N,N'</i> -羰基二咪唑
DIEPA：	<i>N,N</i> -二乙基丙胺
DBU：	1,8-二氮雜雙環十一-7-烯
DPPA：	二苯基磷醯基疊氮化物
EC ₅₀ ：	促效劑之莫耳濃度，其產生50%之對該促效劑之最大可能反應。

EDC：	<i>N</i> 1-((乙基亞胺基)亞甲基)- <i>N</i> 3, <i>N</i> 3-二甲基丙烷-1,3-二胺
EtOAc或EA：	乙酸乙酯
HATU：	(3-氧化六氟磷酸1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑并[4,5- <i>b</i>]吡錠)
hr(s)：	小時
HPLC：	高效液相層析
HOBt：	<i>N</i> -羥基苯并三唑
MS (ESI)：	質譜(電噴霧離子化法)
m-CPBA：	3-氯過苯甲酸
MTEB：	甲基第三丁基醚
NMP：	<i>N</i> -甲基吡咯啉酮
obsd.	觀測值
PE：	石油醚
PMB：	對甲氧基苯甲基
PPA：	多磷酸
QOD	每隔一日
QW	一週一次
RT或rt：	室溫
sat.	飽和
TFA：	三氟乙酸
TEA：	三乙胺
V/V	體積比

一般實驗條件

使用以下儀器中之一者藉由急驟層析純化中間體及最終化合物：

i) Biotage SP1系統及Quad 12/25 Cartridge模組. ii) ISCO combi-flash層析儀。矽膠品牌及微孔尺寸：i) KP-SIL 60 Å，粒徑：40-60 μm；ii) CAS登記號：Silica Gel: 63231-67-4，粒徑：47-60微米之矽膠；iii) 購自Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd之ZCX，微孔：200-300或300-400。

藉由製備型HPLC在逆相管柱上，使用X Bridge™ Perp C₁₈ (5 μm，OBD™ 30×100 mm)管柱或SunFire™ Perp C₁₈ (5 μm，OBD™ 30×100 mm)管柱純化中間體及最終化合物。

LC/MS光譜使用Waters UPLC-SQD Mass獲得。標準LC/MS條件如下(運行時間3分鐘)：

酸性條件：A：於H₂O中之0.1%甲酸及1%乙腈；B：於乙腈中之0.1%甲酸；

鹼性條件：A：於H₂O中之0.05% NH₃·H₂O；B：乙腈。

質譜(Mass spectra；MS)：通常僅報導指示母核質量之離子，且除非另外陳述，否則所引述之質量離子為陽性質量離子(M+H)⁺。

使用Bruker Avance 400 MHz獲得NMR光譜。

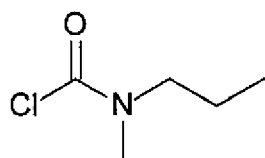
所有涉及空氣敏感性試劑之反應均在氬氣氛圍下進行。除非另外指出，否則試劑按照來自市售供應商之原樣使用而無需進一步純化。

製備實例

中間體之製備

中間體AA

氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲鹽

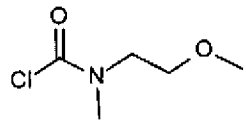


AA

向在0℃下之*N*-甲基丙-1-胺(5 g，68.4 mmol)與碳酸氫鈉(11.5 g，137 mmol) 於DCM (70 mL)中之混合物中逐滴添加於DCM (30 mL)中之碳酸雙(三氯甲基)酯(8.11 g，27.3 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時且過濾。將濾液真空濃縮。所獲得的氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(7.2 g，中間體**AA**)不經進一步純化即用於下一步驟。

中間體AB

氯化*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基-胺甲醯

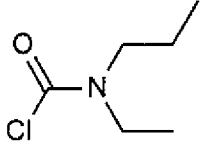


AB

類似於**中間體AA**藉由使用2-甲氧基-*N*-甲基-乙胺而非*N*-甲基丙-1-胺來製備**中間體AB**。獲得氯化*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基-胺甲醯(8 g，**中間體AB**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

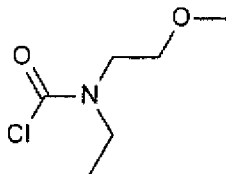
中間體AC

氯化*N*-乙基-*N*-丙基-胺甲醯

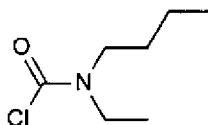


AC

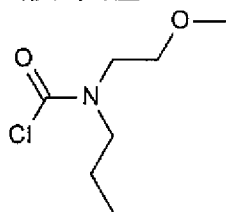
類似於**中間體AA**藉由使用*N*-乙基丙-1-胺而非*N*-甲基丙-1-胺來製備**中間體AC**。獲得呈黃色油狀之氯化*N*-乙基-*N*-丙基-胺甲醯(12.6 g，**中間體AC**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

中間體AD**氯化*N*-乙基-*N*-(2-甲氧基乙基)胺甲醯****AD**

類似於**中間體AA**藉由使用*N*-乙基-2-甲氧基乙胺而非*N*-甲基丙-1-胺來製備**中間體AD**。獲得呈淡黃色油狀之粗氯化*N*-乙基-*N*-(2-甲氧基乙基)胺甲醯(2.5 g，**中間體AD**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

中間體AE**氯化*N*-丁基-*N*-乙基-胺甲醯****AE**

類似於**中間體AA**藉由使用*N*-丁-1-胺(5 g)而非*N*-甲基丙-1-胺來製備**中間體AE**。獲得呈淡黃色油狀之粗氯化*N*-丁基-*N*-乙基-胺甲醯(6.3 g，**中間體AE**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

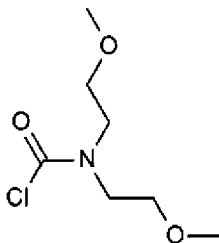
中間體AF**氯化*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-丙基-胺甲醯****AF**

類似於**中間體AA**藉由使用*N*-(2-甲氧基乙基)丙-1-胺(2 g，17.1 mmol)而非*N*-甲基丙-1-胺來製備**中間體AF**。獲得呈淡黃色油狀之粗氯化

N-(2-甲氧基乙基)-*N*-丙基-胺甲醯(2.5 g，**中間體AF**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

中間體AG

氯化*N,N*-雙(2-甲氧基乙基)胺甲醯

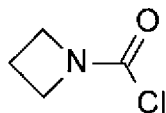


AG

類似於**中間體AA**藉由使用雙(2-甲氧基乙基)胺(2 g，15 mmol)而非*N*-甲基丙-1-胺來製備**中間體AG**。獲得呈淡黃色油狀之粗氯化*N,N*-雙(2-甲氧基乙基)胺甲醯(2.6 g，**中間體AG**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

中間體AH

氯化吡啶-1-羰基

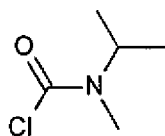


AH

類似於**中間體AA**藉由使用吡啶鹽酸鹽(10.7 g，107 mmol)及碳酸氫鈉(3當量)而非*N*-甲基丙-1-胺及碳酸氫鈉(2當量)來製備**中間體AH**。獲得呈淡黃色油狀之粗氯化吡啶-1-羰基(1.5 g，**中間體AH**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

中間體AI

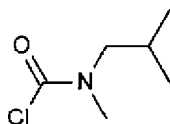
氯化*N*-異丙基-*N*-甲基-胺甲醯

**AI**

類似於**中間體AA**藉由使用*N*-甲基丙-2-胺(5 g, 19.4 mmol)而非*N*-甲基丙-1-胺來製備**中間體AI**。獲得呈黃色油狀之粗氯化*N*-異丙基-*N*-甲基-胺甲醯(8.6 g, **中間體AI**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

中間體AL

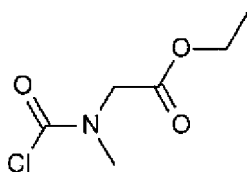
氯化*N*-異丁基-*N*-甲基-胺甲醯

**AL**

類似於**中間體AA**藉由使用*N*-2-二甲基丙-1-胺(4.8 g)而非*N*-甲基丙-1-胺來製備**中間體AL**。獲得呈淡黃色油狀之粗氯化*N*-異丁基-*N*-甲基-胺甲醯(8.1 g, **中間體AL**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

中間體AP

2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酸乙酯

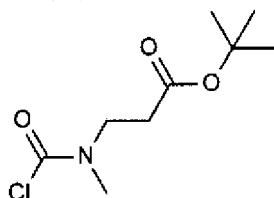
**AP**

在0°C下向三光氣(728 mg, 2.45 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中逐滴添加2-(甲胺基)乙酸乙酯鹽酸鹽(1.3 g, 8.46 mmol)及吡啶(1 mL)於DCM (5 mL)中之溶液。反應混合物變為橙色且出現黃色沈澱物，隨後使其升溫至室溫。在攪拌1小時之後，向反應混合物中添加HCl水溶液(0.1*N*, 25 mL)，分離有機層，將其用0.1*N* HCl (10 mL)洗滌兩次、用鹽

水(10 mL)洗滌、經 Na_2SO_4 脫水且真空濃縮，得到呈淡黃色油狀之粗2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酸乙酯(2.0 g，中間體AP)且不經進一步純化即用於下一步驟。

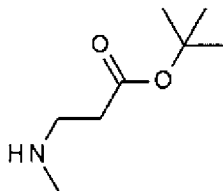
中間體AR

3-[氯羰基(甲基)胺基]丙酸第三丁酯



AR

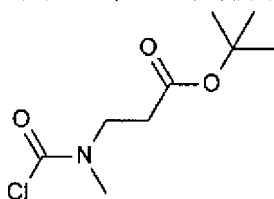
步驟1：3-(甲胺基)丙酸第三丁酯(化合物AR-1)之製備



AR-1

在 -45°C 下向丙烯酸第三丁酯(3 g)於DMF (40mL)中之溶液中添加甲胺鹽酸鹽(4.74 g，70 mmol)及DBU (21.4 g，140 mmol)。隨後使反應溫度升溫至 -10°C 。在相同溫度下攪拌反應混合物2.5小時。添加 Et_2O (200 mL)且將所得混合物用鹽水(50 mL)洗滌四次。將經分離的有機層經 Na_2SO_4 脫水且真空濃縮，得到呈淡黃色油狀之3-(甲胺基)丙酸第三丁酯(3.5 g，化合物AR-1)。

步驟2：3-[氯羰基(甲基)胺基]丙酸第三丁酯(中間體AR)之製備



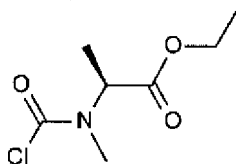
AR

類似於中間體AP藉由使用3-(甲胺基)丙酸第三丁酯(3.4 g，化合物

AR-1)而非2-(甲胺基)乙酸乙酯鹽酸鹽來製備**中間體AR**。獲得粗3-[氯羰基(甲基)胺基]丙酸第三丁酯(3.5 g，**中間體AR**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

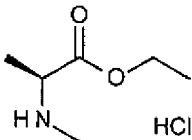
中間體AS

(2S)-2-[氯羰基(甲基)胺基]丙酸乙酯



AS

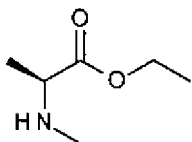
步驟1：(2S)-2-(甲胺基)丙酸乙酯鹽酸鹽(化合物AS-1)之製備



AS-1

在0℃下在0.5小時內 將SOCl₂ (1.50 g，12.61 mmol)逐滴添加至(2S)-2-(甲胺基)丙酸(1 g，9.70 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液。在25℃將反應混合物攪拌15.5小時，隨後用EA (20 mL)稀釋，用H₂O (5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌。將有機層經Na₂SO₄脫水且真空濃縮。獲得呈黃色油狀之(2S)-2-(甲胺基)丙酸乙酯鹽酸鹽(1.8 g，化合物**AS-1**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

步驟2：(2S)-2-(甲胺基)丙酸乙酯(化合物AS-2)之製備

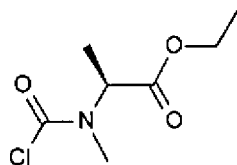


AS-2

用10 wt% 水性NaHCO₃將(2S)-2-(甲胺基)丙酸乙酯鹽酸鹽(1.8 g，化合物**AS-1**)於EA (10 mL)中之溶液調節為pH=8。將反應混合物在室溫下

攪拌0.5小時。將有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 脫水且真空濃縮。獲得呈黃色油狀之(2*S*)-2-(甲胺基)丙酸乙酯(620 mg，化合物**AS-2**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

步驟3：(2*S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]丙酸乙酯(中間體AS**)之製備**

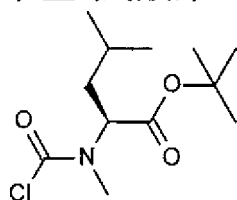


AS

類似於**中間體AP**藉由使用(2*S*)-2-(甲胺基)丙酸乙酯(260 mg，化合物**AS-2**)而非2-(甲胺基)乙酸乙酯鹽酸鹽來製備**中間體AS**。獲得呈黃色油狀之粗(2*S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]丙酸乙酯(200 mg，**中間體AS**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

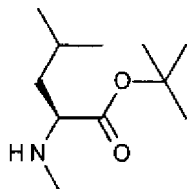
中間體AT

(2*S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-4-甲基-戊酸第三丁酯



AT

步驟1：(2*S*)-4-甲基-2-(甲胺基)戊酸第三丁酯(化合物AT-1**)之製備**

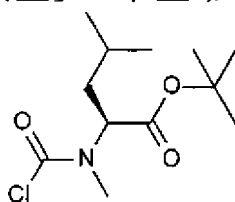


AT-1

在-78℃下將2-甲基丙烯(25 g，446 mmol)鼓泡至DCM (50 mL)中。隨後在0℃下將2-甲基丙烯溶液中添加至(2*S*)-4-甲基-2-(甲胺基)戊酸鹽酸鹽(500 mg，2.75 mmol)與 H_2SO_4 (3.68 g，2 mL，37.5 mmol)於二噁烷(20

mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下於密封管內攪拌18小時。將反應溶液倒入至冰冷的KOH水溶液(8.4 g 於水(30mL)中)中且將所得混合物用DCM (50 mL)萃取兩次。將經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌兩次，經Na₂SO₄脫水且真空濃縮，得到呈淡黃色油狀之粗產物(2*S*)-4-甲基-2-(甲胺基)戊酸第三丁酯(化合物AT-1)。

步驟2：(2*S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-4-甲基-戊酸第三丁酯(中間體AT)之製備

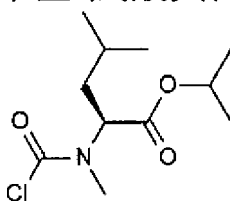


AT

類似於**中間體AP**藉由使用(2*S*)-4-甲基-2-(甲胺基)戊酸第三丁酯(300 mg，化合物AT-1)而非2-(甲胺基)乙酸乙酯鹽酸鹽來製備**中間體AT**。獲得呈淡黃色油狀之粗(2*S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-4-甲基-戊酸第三丁酯(350 mg，**中間體AT**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

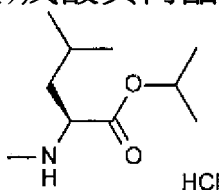
中間體AU

(2*S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-4-甲基-戊酸異丙酯



AU

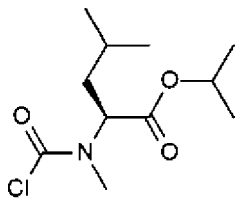
步驟1：(2*S*)-4-甲基-2-(甲胺基)戊酸異丙酯鹽酸鹽(化合物AU-1)之製備



AU-1

在室溫下向(*S*)-4-甲基-2-(甲胺基)戊酸鹽酸鹽(0.5 g)於*i*-PrOH (7.8 g, 10 mL)中之溶液中逐滴添加亞硫醯二氯(655 mg, 402 μ L)。將所得混合物攪拌且回流持續16小時且隨後真空濃縮。將殘餘物用NaHCO₃ (30 mL)飽和水溶液鹼化且用DCM (50 mL)萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水且真空濃縮。將殘餘物用HCl/EtOAc (10 mL, 1 mmol/mL)成鹽且濃縮，得到呈白色固體之(*2S*)-4-甲基-2-(甲胺基)戊酸異丙酯鹽酸鹽(510 mg, 化合物AU-1)。

步驟2：(*2S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-4-甲基-戊酸異丙酯(中間體AU)之製備

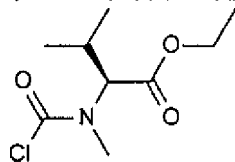


AU

類似於中間體AP藉由使用(*2S*)-4-甲基-2-(甲胺基)戊酸異丙酯鹽酸鹽(500 mg, 化合物AU-1)而非2-(甲胺基)乙酸乙酯鹽酸鹽來製備中間體AU。獲得呈淡黃色油狀之粗(*2S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-4-甲基-戊酸異丙酯(650 mg, 中間體AU)且不經進一步純化即用於下一步驟。

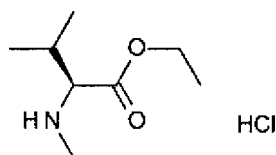
中間體AV

(*2S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-3-甲基-丁酸乙酯



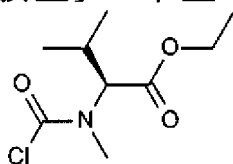
AV

步驟1：(*2S*)-3-甲基-2-(甲胺基)丁酸乙酯鹽酸鹽(化合物AV-1)之製備

**AV-1**

在室溫下向(2*S*)-3-甲基-2-(甲胺基)丁酸(1.0 g, 7.6 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中逐滴添加亞硫酰氯(2.45 g, 21 mmol)。將所得混合物攪拌且回流持續16小時且隨後真空濃縮。將殘餘物用NaHCO₃ (30 mL)飽和水溶液鹼化且用DCM (50 mL)萃取兩次。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水且真空濃縮。將殘餘物溶解於HCl/EtOAc (10 mL, 1 m)中且濃縮，得到呈白色固體之(2*S*)-3-甲基-2-(甲胺基)丁酸乙酯鹽酸鹽(1.9 g, 化合物AV-1)。

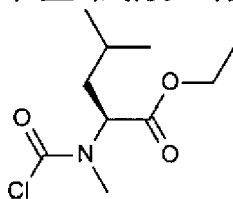
步驟2：(2*S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-3-甲基-丁酸乙酯(中間體AV)之製備

**AV**

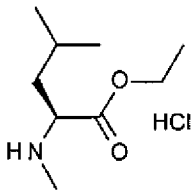
類似於**中間體AP**藉由使用(2*S*)-3-甲基-2-(甲胺基)丁酸乙酯鹽酸鹽(500 mg, 化合物AV-1)而非2-(甲胺基)乙酸乙酯鹽酸鹽來製備**中間體AV**。獲得呈淡黃色油狀之粗(2*S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-3-甲基-丁酸乙酯(600 mg, **中間體AV**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

中間體AW

(2*S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-4-甲基-戊酸乙酯

**AW**

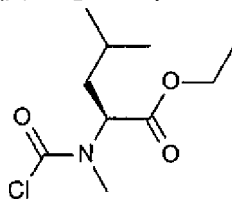
步驟1：(2S)-4-甲基-2-(甲胺基)戊酸乙酯鹽酸鹽(化合物AW-1)之製備



AW-1

在室溫下向(2S)-4-甲基-2-(甲胺基)戊酸(1 g, 6.9 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中逐滴添加亞硫醯氯(1.07 g, 8.3 mmol)。將所得混合物在回流下攪拌持續16小時且隨後真空濃縮。將殘餘物用NaHCO₃ (30 mL)飽和水溶液鹼化且用DCM (50 mL)萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水且真空濃縮。將殘餘物用HCl/EtOAc (10 mL, 1 mmol/mL)成鹽且濃縮得到呈白色固體之(2S)-4-甲基-2-(甲胺基)戊酸乙酯鹽酸鹽(1.8 g, 化合物AW-1)。

步驟2：(2S)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-4-甲基-戊酸乙酯(中間體AW)之製備



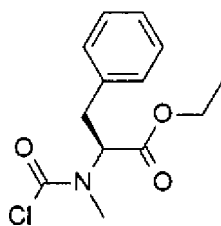
AW

類似於**中間體AP**藉由使用(2S)-4-甲基-2-(甲胺基)戊酸乙酯鹽酸鹽(610 mg, **AW-1**)而非2-(甲胺基)乙酸乙酯鹽酸鹽來製備**中間體AW**。獲得呈淡黃色油狀之粗(2S)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-4-甲基-戊酸乙酯(280 mg, **中間體AW**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

中間體AX

(2S)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-3-苯基-丙酸乙酯

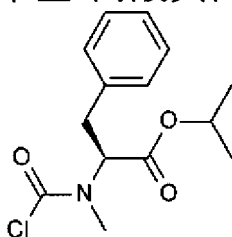
對掌性

**AX**

類似於**中間體AP**藉由使用(*S*)-2-(甲胺基)-3-苯基丙酸乙酯而非2-(甲胺基)乙酸乙酯鹽酸鹽來製備**中間體AX**。獲得呈淡黃色油狀之粗(*2S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-3-苯基-丙酸乙酯(200 mg，**中間體AX**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

中間體AY

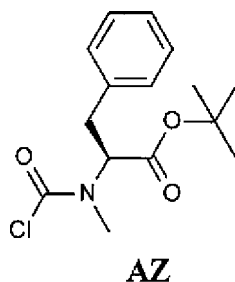
(*2S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-3-苯基-丙酸異丙酯

**AY**

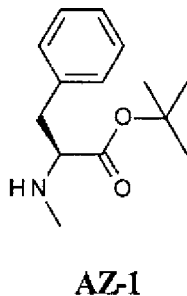
類似於**中間體AP**藉由使用(*2S*)-2-(甲胺基)-3-苯基-丙酸異丙酯(190 mg)而非2-(甲胺基)乙酸乙酯鹽酸鹽來製備**中間體AY**。獲得呈淡棕色油狀之粗(*2S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-3-苯基-丙酸異丙酯(220 mg，**中間體AY**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

中間體AZ

(*S*)-2-((氯羰基)(甲基)胺基)-3-苯基丙酸第三丁酯

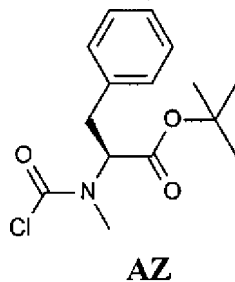


步驟1：(2S)-2-(甲胺基)-3-苯基-丙酸第三丁酯(化合物AZ-1)之製備



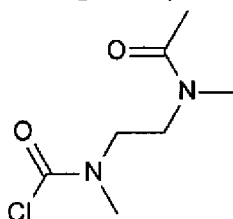
在-78℃下將2-甲基丙烯(25 g，446 mmol)鼓泡至DCM (50 mL)中。隨後在0℃下將2-甲基丙烯溶液中添加至(S)-2-(甲胺基)-3-苯基丙酸(500 mg)與H₂SO₄ (3.68 g，2 mL)於二噁烷(20 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下於密封管內攪拌18小時。將反應溶液倒入至冰冷KOH水溶液(8.4 g 於水(30mL)中)中且將所得混合物用DCM (50 mL)萃取兩次。將有機層用鹽水(30 mL)洗滌2次，經Na₂SO₄脫水且真空濃縮，得到呈淡黃色油狀之(2S)-2-(甲胺基)-3-苯基-丙酸第三丁酯(710 mg，化合物AZ-1)。

步驟2：(S)-2-((氯羧基)(甲基)胺基)-3-苯基丙酸第三丁酯(中間體AZ)之製備



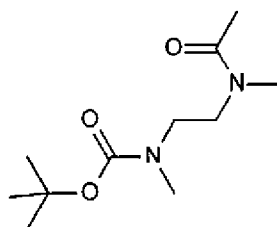
類似於中間體AP藉由使用(2S)-2-(甲胺基)-3-苯基-丙酸第三丁酯(化合物AZ-1)而非2-(甲胺基)乙酸乙酯鹽酸鹽來製備中間體AZ。獲得呈淡黃色油狀之粗(2S)-2-[(氯羧基)(甲基)胺基]-3-苯基丙酸第三丁酯(360 mg，中間體AZ)且不經進一步純化即用於下一步驟。

中間體BA

氯化*N*-[2-[乙醯基(甲基)胺基]乙基]-*N*-甲基-胺甲醯

BA

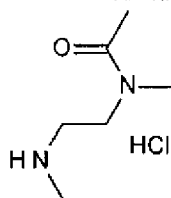
步驟1：*N*-[2-[乙醯基(甲基)胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(化合物BA-1)之製備



BA-1

在0℃下向甲基(2-(甲胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(1.13 g, 6 mmol)於吡啶(10 mL)中之溶液中逐滴添加乙酸酐(3.06 g, 30 mmol)。隨後將溶液在室溫下攪拌0.5小時。真空移除溶劑且將殘餘物於EtOAc (50 mL)與NaHCO₃飽和水溶液(25 mL)之間分配。將有機層分離，用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水且真空濃縮，得到呈黃色油狀之*N*-[2-[乙醯基(甲基)胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(1.28 g, 化合物BA-1)。

步驟2：*N*-甲基-*N*-(2-(甲胺基)乙基)乙醯胺鹽酸鹽(化合物BA-2)之製備

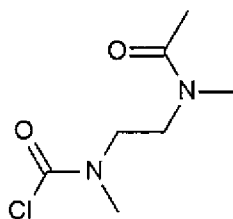


BA-2

在室溫下將*N*-[2-[乙醯基(甲基)胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(1.1 g, 化合物BA-1)於HCl/EtOAc(10 mL, 於EtOAc中之1N HCl)中之

混合物攪拌2小時，隨後將混合物過濾。將收集之固體用EtOAc (5 mL)洗滌三次且真空乾燥，得到呈白色固體之粗*N*-甲基-*N*-(2-(甲胺基)乙基)乙醯胺鹽酸鹽(460 mg，化合物**BA-2**)。

步驟3：氯化*N*-[2-[乙醯基(甲基)胺基]乙基]-*N*-甲基-胺甲醯(中間體BA**)之製備**

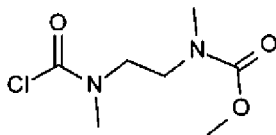


BA

類似於中間體**AP**藉由使用*N*-甲基-*N*-(2-(甲胺基)乙基)乙醯胺鹽酸鹽(200 mg，化合物**BA-2**)而非2-(甲胺基)乙酸乙酯鹽酸鹽來製備中間體**BA**。獲得粗氯化*N*-[2-[乙醯基(甲基)胺基]乙基]-*N*-甲基-胺甲醯(300 mg，中間體**BA**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

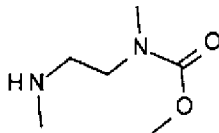
中間體BB

N-[2-[氯羰基(甲基)胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸甲酯



BB

步驟1：*N*-甲基-*N*-[2-(甲胺基)乙基]胺基甲酸甲酯(化合物BB-1**)之製備**

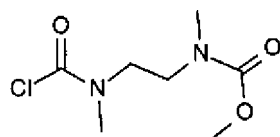


BB-1

在-70℃下在1小時內將氯甲酸甲酯(1.92 g)逐滴添加至*N,N'*-二甲基乙烷-1,2-二胺(10 g)於THF (40 mL)中之溶液。將混合物在25℃下攪拌15小

時且隨後過濾且用水及鹽水洗滌。將有機層乾燥且濃縮，得到黃色殘餘物，將殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈無色油狀之*N*-甲基-*N*-[2-(甲胺基)乙基]胺基甲酸甲酯(2 g，化合物**BB-1**)。

步驟2：*N*-[2-[氯羰基(甲基)胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸甲酯(中間體**BB**)之製備

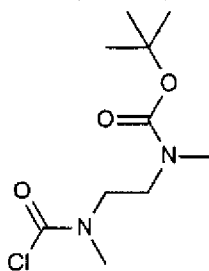


BB

類似於中間體**AP**藉由使用*N*-甲基-*N*-[2-(甲胺基)乙基]胺基甲酸甲酯(2.0 g，化合物**BB-1**)而非2-(甲胺基)乙酸乙酯鹽酸鹽來製備中間體**BB**。獲得粗*N*-[2-[氯羰基(甲基)胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸甲酯(2.2 g，中間體**BB**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

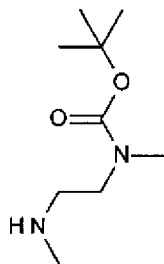
中間體BC

N-[2-[氯羰基(甲基)胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯



BC

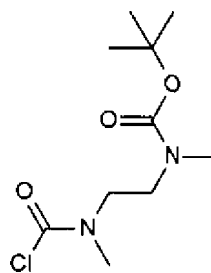
步驟1：*N*-甲基-*N*-[2-(甲胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(化合物**BC-1**)之製備



BC-1

在0°C下經1小時將Boc₂O(10 g, 10.6 mL, 45.8 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液逐滴添加至*N,N'*-二甲基乙烷-1,2-二胺(40.4 g)於DCM (300 mL)中之溶液中。反應混合物在室溫下攪拌18小時。將有機層用NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水且真空濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色油狀之*N*-甲基-*N*-[2-(甲胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(6.8 g, 化合物BC-1)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.34 (br. s., 2H), 2.89 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

步驟2：*N*-[2-[氯羰基(甲基)胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(中間體BC)之製備

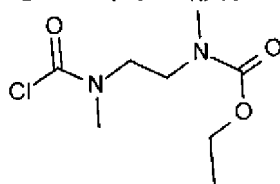


BC

類似於中間體AP藉由使用*N*-甲基-*N*-[2-(甲胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(1.15 g, 化合物BC-1)而非2-(甲胺基)乙酸乙酯鹽酸鹽來製備中間體BC。獲得粗*N*-[2-[氯羰基(甲基)胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(1.3 g, 中間體BC)且不經進一步純化即用於下一步驟。

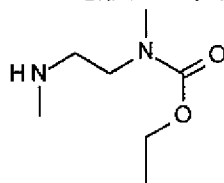
中間體BD

N-[2-[氯羰基(甲基)胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸乙酯



BD

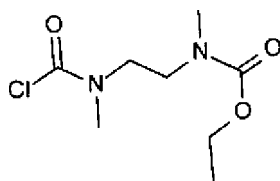
步驟1：N-甲基-N-[2-(甲胺基)乙基]胺基甲酸乙酯(化合物BD-1)之製備



BD-1

在-70℃下將氯甲酸乙酯(2.58 g)在1小時內逐滴添加至*N,N'*-二甲基乙烷-1,2-二胺(10 g)於DCM (40 mL)中之溶液中。將反應混合物在25℃下攪拌15小時且隨後過濾且用水及鹽水洗滌。將有機層脫水且真空濃縮。藉由管柱層析純化黃色殘餘物，得到呈無色油狀之*N*-甲基-*N*-[2-(甲胺基)乙基]胺基甲酸乙酯(2 g，化合物BD-1)。

步驟2：N-[2-[氯羰基(甲基)胺基]乙基]-N-甲基-胺基甲酸乙酯(中間體BD)之製備

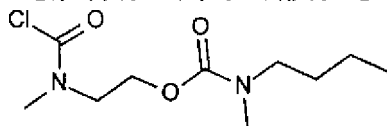


BD

類似於中間體AA藉由使用*N*-甲基-*N*-[2-(甲胺基)乙基]胺基甲酸乙酯(化合物BD-1)而非2-(甲胺基)乙酸乙酯鹽酸鹽來製備中間體BD。獲得粗*N*-[2-[氯羰基(甲基)胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸乙酯(2.2 g，中間體BD)且不經進一步純化即用於下一步驟。

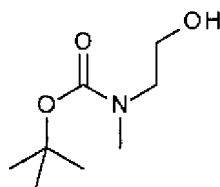
中間體BE

N-丁基-N-甲基-胺基甲酸2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酯



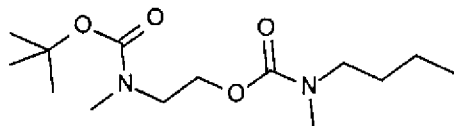
BE

步驟1：N-(2-羥乙基)-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯(化合物BE-1)之製備

**BE-1**

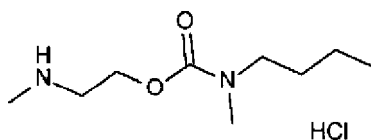
在25℃下向2-(甲胺基)乙醇(10 g, 133.14 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加Boc₂O (34.87 g, 159.77 mmol)。將混合物在25℃下攪拌16小時且隨後濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈無色油狀之*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(20 g, 化合物**BE-1**)。

步驟2：*N*-丁基-*N*-甲基-胺基甲酸2-[第三丁氧基羰基(甲基)胺基]乙酯(化合物**BE-2**)之製備

**BE-2**

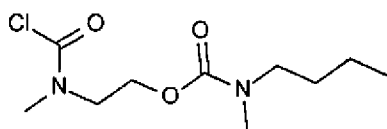
在-10℃下向*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(880 mg, 化合物**BE-1**)與Et₃N (1 g, 10.08 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液在1小時內逐滴添加氯化*N*-丁基-*N*-甲基-胺甲鹽(903 mg, 7.04 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌15小時且隨後過濾且用水及鹽水洗滌。將有機層脫水且濃縮，得到呈無色油狀之*N*-丁基-*N*-甲基-胺基甲酸2-[第三丁氧基羰基(甲基)胺基]乙酯(2 g, 化合物**BE-2**)。

步驟3：*N*-丁基-*N*-甲基-胺基甲酸2-(甲胺基)乙酯鹽酸鹽(化合物**BE-3**)之製備

**BE-3**

向*N*-丁基-*N*-甲基-胺基甲酸2-[第三丁氧基羰基(甲基)胺基]乙酯(1 g，化合物**BE-2**)之溶液中添加HCl/EA (40 mL，1M)。將反應混合物在0°C下攪拌0.5小時且升溫至25°C且攪拌另外15.5小時。將反應混合物濃縮，得到呈無色油狀之*N*-丁基-*N*-甲基-胺基甲酸2-(甲胺基)乙酯鹽酸鹽(400 mg，化合物**BE-3**)。

步驟4：*N*-丁基-*N*-甲基-胺基甲酸2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酯(中間體**BE**)之製備

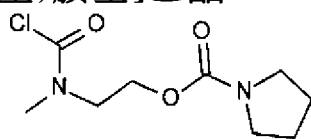


BE

類似於中間體**AP**藉由使用*N*-丁基-*N*-甲基-胺基甲酸2-(甲胺基)乙酯鹽酸鹽(374 mg，化合物**BE-3**)而非2-(甲胺基)乙酸乙酯鹽酸鹽來製備中間體**BE**。獲得粗*N*-丁基-*N*-甲基-胺基甲酸2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酯(330 mg，中間體**BE**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

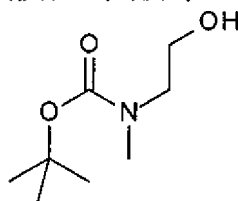
中間體BF

吡咯啉-1-甲酸2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酯



BF

步驟1：*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(化合物**BF-1**)之製備

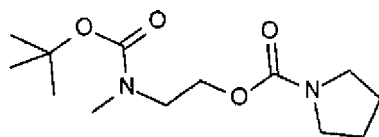


BF-1

在25°C下向2-(甲胺基)乙醇(10 g，133.14 mmol)於DCM (10 mL)中

之溶液中添加Boc₂O (34.87 g, 159.77 mmol)。在25℃下攪拌混合物16小時。將反應混合物濃縮，得到殘餘物，藉由管柱層析將其純化，得到呈無色油狀之*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(20 g, 化合物BF-1)。

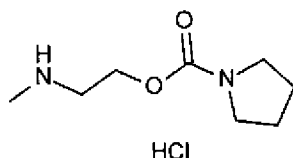
步驟2：吡咯啉-1-甲酸2-[第三丁氧基羰基(甲基)胺基]乙酯(化合物BF-2)之製備



BF-2

在0℃下向*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(300 mg, 1.71 mmol, 化合物BF-1)與Et₃N (578 mg, 5.71 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中逐滴添加氯化吡咯啉-1-羰基(458 mg, 3.4 mmol)歷時0.5小時且隨後在25℃下攪拌15.5小時。在過濾之後，將濾液用水及鹽水洗滌。將有機層脫水且濃縮，得到呈無色油狀之吡咯啉-1-甲酸2-[第三丁氧基羰基(甲基)胺基]乙酯(335 mg, 化合物BF-2)。

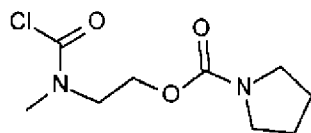
步驟3：吡咯啉-1-甲酸2-(甲胺基)乙酯鹽酸鹽(化合物BF-3)之製備



BF-3

將吡咯啉-1-甲酸2-[第三丁氧基羰基(甲基)胺基]乙酯(335 mg, 化合物BF-2)添加至於EA(12.3 mL, 1M)中之HCl中，且將混合物在0℃下攪拌0.5小時且隨後在25℃下攪拌另外15.5小時。將反應混合物濃縮，得到呈無色油狀之吡咯啉-1-甲酸2-(甲胺基)乙酯鹽酸鹽(300 mg, 化合物BF-3)。

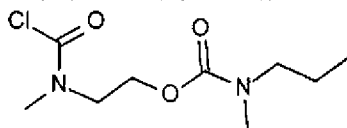
步驟4：吡咯啉-1-甲酸2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酯(中間體BF)之製備

**BF**

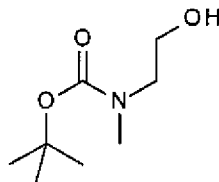
類似於中間體**AP**藉由使用吡咯啉-1-甲酸2-(甲胺基)乙酯鹽酸鹽(299 mg，化合物**BF-3**)而非2-(甲胺基)乙酸乙酯鹽酸鹽來製備中間體**BF**。獲得粗吡咯啉-1-甲酸2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酯(230 mg，中間體**BF**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

中間體**BG**

N-甲基-*N*-丙基-胺基甲酸2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酯

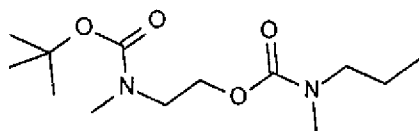
**BG**

步驟1：*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(化合物**BG-1**)之製備

**BG-1**

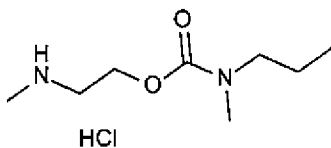
在25℃下向2-(甲胺基)乙醇(10 g，133.14 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加Boc₂O (34.87 g，159.77 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌16小時，隨後濃縮得到殘餘物，藉由管柱層析將其純化，得到呈無色油狀之*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(20 g，化合物**BG-1**)。

步驟2：*N*-甲基-*N*-[2-[甲基(丙基)胺甲醯基]氧基乙基]胺基甲酸第三丁酯(化合物**BG-2**)之製備

**BG-2**

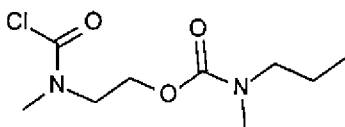
在0℃下向*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(265 mg，化合物**BG-1**)與Et₃N (1 mL，5.71 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中逐滴添加氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(410 mg，1.83 mmol)歷時0.5小時。將反應混合物在25℃下攪拌15.5小時且隨後過濾且將濾液用水和鹽水洗滌。將有機層脫水且濃縮，得到呈無色油狀之*N*-甲基-*N*-[2-[甲基(丙基)胺甲醯基]氧基乙基]胺基甲酸第三丁酯(380 mg，化合物**BG-2**)。

步驟3：*N*-甲基-*N*-丙基-胺基甲酸2-(甲胺基)乙酯鹽酸鹽(化合物**BG-3**)之製備

**BG-3**

將*N*-甲基-*N*-[2-[甲基(丙基)胺甲醯基]氧基乙基]胺基甲酸第三丁酯(380 mg，化合物**BG-2**)添加至於EA中之HCl (13.7 mL，1M)中。將混合物在0℃下攪拌0.5小時。隨後將混合物在25℃下攪拌另外15.5小時且濃縮，得到呈無色油狀之*N*-甲基-*N*-丙基-胺基甲酸2-(甲胺基)乙酯鹽酸鹽(300 mg，化合物**BG-3**)。

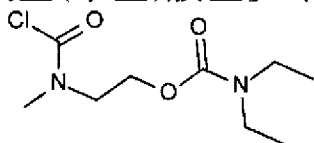
步驟4：*N*-甲基-*N*-丙基-胺基甲酸2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酯(中間體**BG**)之製備

**BG**

類似於中間體AP藉由使用*N*-甲基-*N*-丙基-胺基甲酸2-(甲胺基)乙酯鹽酸鹽(330 mg，化合物BG-3)而非2-(甲胺基)乙酸乙酯鹽酸鹽來製備中間體BG。獲得*N*-甲基-*N*-丙基-胺基甲酸2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酯(300 mg，中間體BG)且不經進一步純化即用於下一步驟。

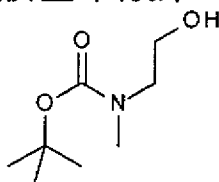
中間體BH

N,N-二乙基胺基甲酸2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酯



BH

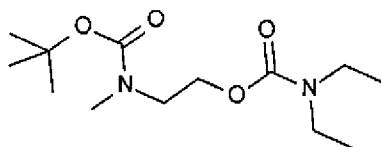
步驟1：*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(化合物BH-1)之製備



BH-1

在25°C下向2-(甲胺基)乙醇(10 g，133.14 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加Boc₂O (34.87 g，159.77 mmol)。將混合物在25°C下攪拌16小時且隨後濃縮，藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈無色油狀之*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(20 g，化合物BH-1)。

步驟2：*N,N*-二乙基胺基甲酸2-[第三丁氧基羰基(甲基)胺基]乙酯(化合物BH-2)之製備

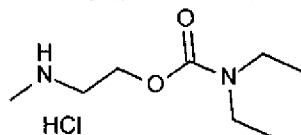


BH-2

在0°C下向*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(200 mg，1.14 mmol，化合物BH-1)與Et₃N (578 mg，5.71 mmol)於DCM (5 mL)中之溶

液中逐滴添加氯化*N,N*-二乙基胺甲鹽(248 mg, 1.83 mmol)歷時0.5小時且在25°C下攪拌15.5小時。在過濾之後，將濾液用水及鹽水洗滌。將有機層脫水且濃縮，得到呈無色油狀之*N,N*-二乙基胺基甲酸2-[第三丁氧基羰基(甲基)胺基]乙酯(313 mg, 化合物BH-2)。

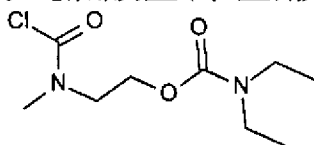
步驟3：*N,N*-二乙基胺基甲酸2-(甲胺基)乙酯鹽酸鹽(化合物BH-3)之製備



BH-3

將*N,N*-二乙基胺基甲酸2-[第三丁氧基羰基(甲基)胺基]乙酯(436 mg, 1.77 mmol, 化合物BH-2)添加至存於EA中之HCl中(17 mL, 1M)。將混合物在0°C下攪拌0.5小時。隨後將混合物在25°C下攪拌另外15.5小時且濃縮，得到呈無色油狀之*N,N*-二乙基胺基甲酸2-(甲胺基)乙酯鹽酸鹽(230 mg, 化合物BH-3)。

步驟4：*N,N*-二乙基胺基甲酸2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酯(中間體BH)之製備

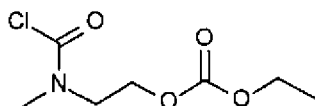


BH

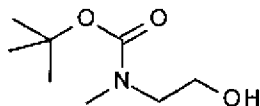
類似於中間體AP藉由使用*N,N*-二乙基胺基甲酸2-(甲胺基)乙酯鹽酸鹽(274 mg, 化合物BH-3)而非2-(甲胺基)乙酸乙酯鹽酸鹽來製備中間體BH。獲得粗*N,N*-二乙基胺基甲酸2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酯(250 mg, 中間體BH)且不經進一步純化即用於下一步驟。

中間體BI

碳酸2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酯乙酯

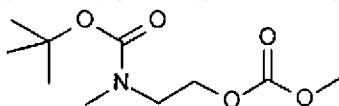
**BI**

步驟1：*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(化合物**BI-1**)之製備

**BI-1**

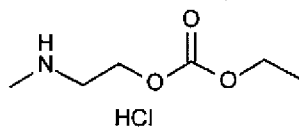
在25°C下向2-(甲胺基)乙醇(1 g, 13.31 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加Boc₂O (3.49 g, 15.98 mmol)。將反應混合物在25°C下攪拌16小時，隨後濃縮得到粗產物，藉由管柱層析將其純化，得到呈無色油狀之*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(1.6 g, 化合物**BI-1**)。

步驟2：碳酸2-[第三丁氧基羰基(甲基)胺基]乙酯甲酯(化合物**BI-2**)之製備

**BI-2**

在-10°C下向*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(1 g, 化合物**BI-1**)、DMAP (0.1 g)及吡啶(1.15 g, 11.41 mmol)於EA (20 mL)中之溶液中逐滴添加氯甲酸甲酯(1.21 g, 11.15 mmol)。將混合物在-10°C下攪拌1小時。將反應混合物過濾且將濾液用5%檸檬酸及鹽水洗滌。將有機層脫水且濃縮，得到呈無色油狀之甲基碳酸2-[第三丁氧基羰基(甲基)胺基]乙酯(1.22 g, 化合物**BI-2**)。

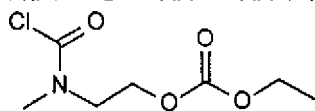
步驟3：碳酸乙酯2-(甲胺基)乙酯鹽酸鹽(化合物**BI-3**)之製備

**BI-3**

將碳酸2-[第三丁氧基羰基(甲基)胺基]乙酯甲酯(1.22 g, 4.94

mmol，化合物**BI-2**)添加至存於EA中之HCl (10 mL，40 mmol)中，且將混合物在0℃下攪拌0.5小時且在25℃下攪拌另外15.5小時。將反應混合物濃縮，得到碳酸乙酯2-(甲胺基)乙酯鹽酸鹽(1.06 g，化合物**BI-3**)。

步驟4：碳酸2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酯乙酯(中間體BI)之製備



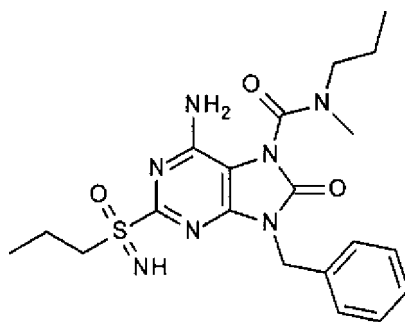
BI

類似於中間體**AP**藉由使用碳酸乙基2-(甲胺基)乙酯鹽酸鹽(150 mg，中間體**BI-3**)而非2-(甲胺基)乙酸乙酯鹽酸鹽來製備中間體**BI**。獲得粗碳酸2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酯乙酯(145 mg，中間體**BI**)且不經進一步純化即用於下一步驟。

製備實例

實例1

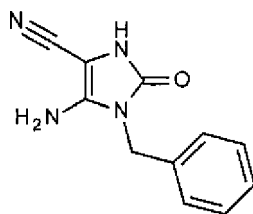
6-胺基-9-苯甲基-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺



1

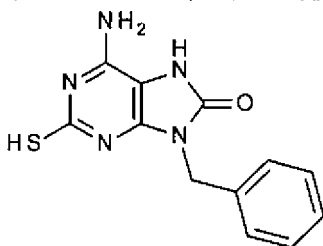
方法A：

步驟1：4-胺基-3-苯甲基-2-側氧基-1H-咪唑-5-甲腈(化合物1a)之製備

**1a**

在室溫下向胺基丙二腈對甲苯磺酸酯(25 g, 98.5 mmol, TCI, 目錄號: A1119-25G)於無水THF(100 mL)中之溶液中添加異氰酸苯甲酯(13.2 g, 98.5 mmol)及TEA (10.2 g, 79.0 mmol)。在室溫下攪拌24小時之後, 將反應真空濃縮且將殘餘物在EtOAc (500 mL)與水(250 mL)之間分配。將經分離的有機層用鹽水(50 mL)洗滌兩次, 且用氫氧化鈉溶液(50 mL, 1N)萃取兩次。將經合併的氫氧化鈉溶液層用10 wt%硫酸氫鈉溶液中和且用EtOAc萃取。將經分離的有機層用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且真空濃縮。將殘餘物在2-異丙氧基丙烷中濕磨且隨後過濾懸浮液, 得到呈黃色固體狀之4-胺基-3-苯甲基-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(15 g, 化合物**1a**)。產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 215。

步驟2: 6-胺基-9-苯甲基-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1b**)之製備

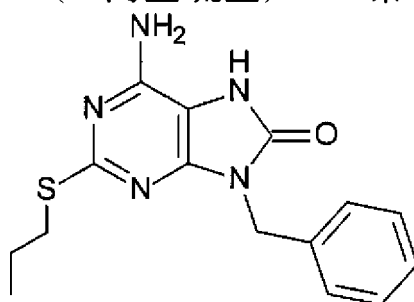
**1b**

向4-胺基-3-苯甲基-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(15.0 g, 70.0 mmol, 化合物**1a**)於THF (700 mL)中之溶液中逐滴添加苯甲醯基異硫氰酸酯(28.6 g, 175.1 mmol, TCI, 目錄號: A11596-100G)。在室溫下攪拌12小時之後, 將反應混合物真空濃縮。將殘餘物在乙醚(100 mL)中濕磨且藉由過濾

收集所得沈澱。

向所獲得的沈澱物於THF (700 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(70 mL, 2 N)。將混合物回流持續50小時，且隨後用10 wt%硫酸氫鈉水溶液酸化至pH=3。藉由過濾收集所得沈澱，得到呈黃色固體狀之粗6-胺基-9-苯甲基-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(8.1 g, 化合物**1b**)。產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 274。

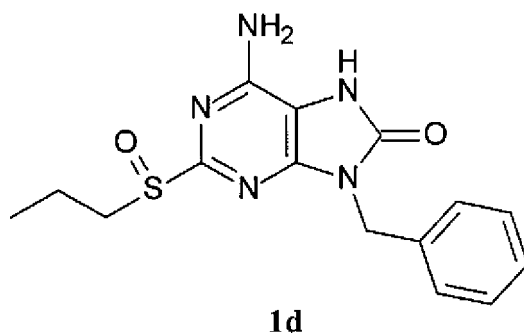
步驟3：6-胺基-9-苯甲基-2-(2-丙基硫基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物1c**)之製備**



1c

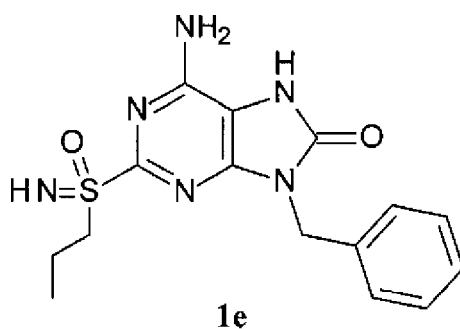
向6-胺基-9-苯甲基-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(5.46 g, 20.0 mmol, 化合物**1b**)於DMF中之溶液中添加碳酸鉀(2.76 g, 20.0 mmol)。且隨後將存於DMF (5.0 mL) 中之1-溴丙烷(2.44 g, 20.0 mmol, TCI, 目錄號：B0638-500G)緩慢添加至先前溶液中。在室溫下攪拌12小時之後，將反應混合物倒入水(200 mL)中，隨後用10 wt%硫酸氫鈉水溶液酸化且用EtOAc(100 mL)萃取兩次。將有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水且真空濃縮，得到粗產物，藉由矽膠急驟層析將粗產物純化，得到呈白色固體之6-胺基-9-苯甲基-2-(2-丙基硫基)-7*H*-嘌呤-8-酮(4.8 g, 化合物**1c**)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 316。

步驟4：6-胺基-9-苯甲基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物1d**)之製備**



向化合物6-胺基-9-苯甲基-2-(2-丙基硫基)-7*H*-嘌呤-8-酮(2.7 g, 8.7 mmol, 化合物**1c**)於DCM/MeOH (500 mL, V/V=1:1)中之懸浮液中添加3-氯過苯甲酸(2.15 g, 8.7 mmol, 70%純度, Aldrich, 目錄號: 273031-100G)。將反應混合物攪拌2小時之後, 在真空中將反應混合物之體積減小至約50 mL。藉由過濾收集所得沈澱, 用甲醇洗滌且脫水, 得到呈白色固體之6-胺基-9-苯甲基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(1.0 g, 化合物**1d**)。產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 332。

步驟5: 6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物1e**)之製備**



在50℃下向6-胺基-9-苯甲基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(1.52 g, 4.6 mmol, 化合物**1d**)於伊通氏試劑(40 mL, 五氧化磷, 於甲磺酸中7.5 wt%, Aldrich, 目錄號: 380814-100ML)中之溶液中添加疊氮化鈉(360 mg, 5.5 mmol)。在此溫度下攪拌30分鐘之後, 將反應混合物冷卻至室溫且倒入至飽和碳酸氫鈉水溶液中。將反應混合物用*n*-BuOH (100

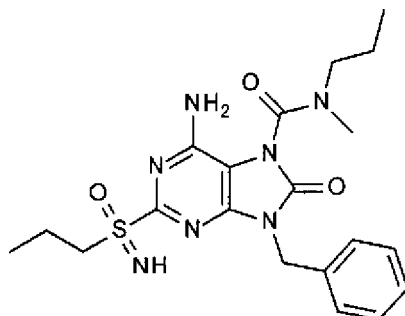
mL)萃取兩次，且將有機相真空濃縮。藉由prep-HPLC (製備型高效液相層析)將殘餘物進行純化，得到呈白色固體狀之6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮(1.2 g，化合物**1e**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.65 (br. s., 1H), 7.26-7.37 (m, 5H), 6.98 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.33 (t, *J* = 7.53 Hz, 2H), 1.55-1.74 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.53 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M⁺H)⁺] : 347。

藉由對掌性HPLC分離化合物**1e**得到呈白色固體狀之化合物**1e-A** (較慢溶離，500 mg)及化合物**1e-B** (較快溶離，490 mg)。(分離條件：甲醇 5%-40% (0.05%DEA)/CO₂，於ChiralPak AS-3管柱上。)

化合物**1e-A**：¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 10.56 (s, 1H), 7.21 - 7.46 (m, 5H), 7.03 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.25 - 3.33 (m, 2H), 1.59 - 1.67 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

化合物**1e-B**：¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 10.57 (s, 1H), 7.23 - 7.39 (m, 5H), 6.97 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.31 - 3.30 (m, 2H), 1.49 - 1.74 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

步驟6：6-胺基-9-苯甲基-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺(實例1)之製備



1

在室溫下向6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮

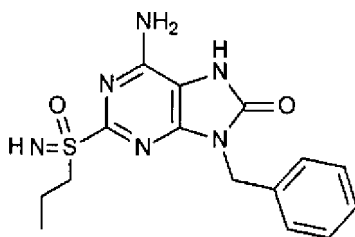
(300 mg, 化合物**1e**)、吡啶(329 mg, 4.2 mmol)及DIPEA (538 mg, 4.2 mmol)於NMP (5 mL)中之溶液中添加氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲鹽(564 mg, 4.2 mmol, 中間體**AA**)。將混合物在室溫下攪拌10小時。將反應混合物濃縮且將殘餘物藉由prep-HPLC純化, 得到呈白色固體狀之6-胺基-9-苯甲基-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺(108 mg, 實例**1**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.45 - 7.24 (m, 5H), 6.89 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.36 - 3.34 (m, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 3H), 1.74 - 1.52 (m, 4H), 1.01 - 0.72 (m, 6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 446。

使用異丙醇5%-40% (0.05%DEA)/CO₂於ChiralPak AD-3管柱上藉由對掌性HPLC分離實例**1**得到呈白色固體狀之實例**1-A** (較慢溶離, 50 mg) 及實例**1-B** (較快溶離, 40 mg)。

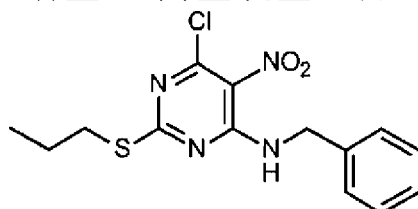
實例**1-A**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.44-7.24 (m, 5H), 6.89 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 3H), 1.74-1.52 (m, 4H), 1.00-0.72 (m, 6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 446。

實例**1-B**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.45-7.26 (m, 5H), 6.88 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.10-3.01 (m, 3H), 1.77-1.52 (m, 4H), 1.02-0.67 (m, 6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 446。

方法**B**: 製備6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1e**)之替代方法

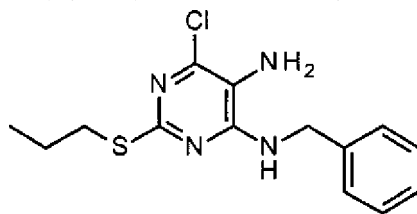
**1e**

步驟1：N-苯甲基-6-氯-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物1f)之製備

**1f**

在-78℃下將於THF (200 mL)中之苯基甲胺(60.0 g，559.5 mmol)緩慢添加至4,6-二氯-5-硝基-2-丙基硫基嘧啶(150.0g，559.5 mmol)與DIPEA (108.5 g，839.2 mmol)於THF (1.5 L)中之溶液中。在添加之後，將混合物升溫至25℃，且在此溫度下攪拌16小時。將所得混合物用EA (1 L)稀釋，用水(400 mL)洗滌三次且用鹽水(500 mL)洗滌。將經分離的有機相經 Na₂SO₄脫水，過濾且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之N-苯甲基-6-氯-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(180.0 g，化合物**1f**)且不經進一步純化即用於下一步驟。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]：339.1。

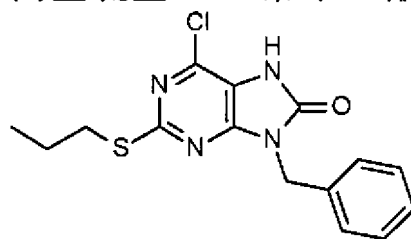
步驟2：N4-苯甲基-6-氯-2-丙基硫基-嘧啶-4,5-二胺(化合物1g)之製備

**1g**

在25℃下向N-苯甲基-6-氯-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(180 g，化合物**1f**)與HOAc (319 g，5.31 mol)於THF (3.0 L)中之溶液中緩慢添加Zn (174 g，2.66 mol)。在添加之後，在25℃下攪拌混合物16小時。將反應

過濾且將濾液用NaHCO₃ (800 mL)飽和水溶液鹼化，用EA (400 mL)萃取三次，經Na₂SO₄脫水且真空濃縮。藉由矽膠層析法純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之*N*4-苯甲基-6-氯-2-丙基硫基-嘓啶-4,5-二胺(125 g，化合物**1g**)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]：309.1。

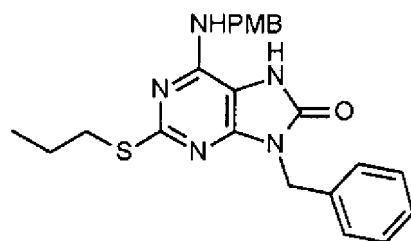
步驟3：9-苯甲基-6-氯-2-丙基硫基-7*H*-嘓啶-8-酮(化合物1h**)之製備**



1h

在80℃下將*N*-苯甲基-6-氯-2-(丙基硫基)嘓啶-4,5-二胺(72.0 g，233.1 mmol，化合物**1g**)與CDI (75.2 g，233.1 mmol)於THF (800 mL)中之溶液攪拌16小時。將所得混合物用EA (400 mL)稀釋，接著用水(200 mL)洗滌兩次且用鹽水(200 mL)洗滌。將經分離的有機層經Na₂SO₄脫水，真空濃縮。將殘餘物用MTBE (200 mL)洗滌，得到呈白色固體狀之9-苯甲基-6-氯-2-丙基硫基-7*H*-嘓啶-8-酮(58.0 g，化合物**1h**)，且不經進一步純化即用於下一步驟。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]：335.1。

步驟4：9-苯甲基-6-[(4-甲氧基苯基)甲胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘓啶-8-酮(化合物1i**)之製備**

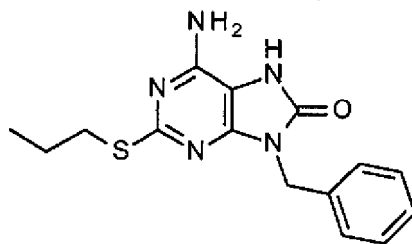


1i

在120℃下將9-苯甲基-6-氯-2-丙基硫基-7*H*-嘓啶-8-酮(58.0 g，化合物**1h**)與PMBNH₂ (54.7 g，398.42 mmol)於*n*-BuOH (600 mL)中之溶液攪

拌20小時。將反應濃縮且將殘餘物用MTBE (400 mL)洗滌，得到呈白色固體狀之9-苯甲基-6-[(4-甲氧基苯基)甲胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮 (75 g，化合物**1i**)且不經進一步純化即用於下一步驟。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]：436.2。

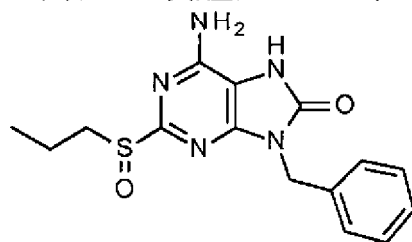
步驟5：6-胺基-9-苯甲基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物1c**)之製備**



1c

在80℃下將存於TFA (200 mL)中之9-苯甲基-6-[(4-甲氧基苯基)甲胺基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(87.0 g，化合物**1i**)攪拌16小時。將所得反應混合物濃縮，用飽和NaHCO₃水溶液(600 mL)鹼化。藉由過濾收集所得沈澱且用(PE/DCM=2:1，400 mL)洗滌，得到呈白色固體狀之6-胺基-9-苯甲基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(38.0 g，化合物**1c**)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]：316.1。

步驟6：6-胺基-9-苯甲基-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物1d**)之製備**

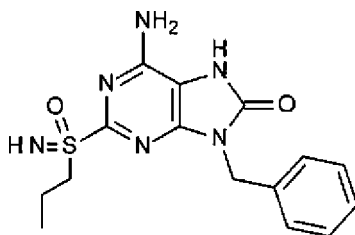


1d

在0℃下將*m*-CPBA (22.98 g，113.2 mmol)於THF (50 mL)中之溶液逐滴加入6-胺基-9-苯甲基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(35.0 g，化合物**1c**)於THF (200 mL)中之懸浮液中。在添加之後，將反應混合物在25℃下攪拌0.5小時。過濾混合物且用MeCN (400 mL)、MTBE (500 mL)洗滌，得

到呈白色固體狀之6-胺基-9-苯甲基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(35.1 g，化合物**1d**)，將其不經進一步純化即用於下一步驟。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]：332.1。

步驟7：6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物1e**)之製備**

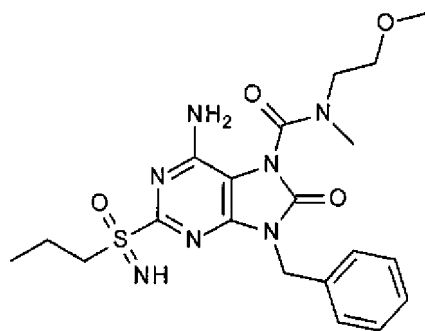


1e

在60℃下向6-胺基-9-苯甲基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(34.0 g，化合物**1d**)於伊通氏試劑(170.0 mL，於甲磺酸中7.5 wt%)中之溶液中緩慢添加NaN₃ (15.34 g，253.97 mmol)。隨後將混合物在60℃下攪拌30分鐘。將所得反應混合物冷卻至25℃，倒入至冰冷NH₃·H₂O (500 mL，1 mol/L)中，用*n*-BuOH(100 mL)萃取四次且真空濃縮。將殘餘物藉由*prep*-HPLC純化，得到6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(10g，化合物**1e**)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.65 (br. s., 1H), 7.26-7.37 (m, 5H), 6.98 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.33 (t, *J* = 7.53 Hz, 2H), 1.55-1.74 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.53 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M⁺H)⁺]：347。

實例2

6-胺基-9-苯甲基-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺



2

類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用氯化*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基-胺甲醯(**中間體AB**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-苯甲基-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺(120 mg, **實例2**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.27-7.39 (m, 5H), 6.89 (br. s., 1H), 6.78 (br. s., 1H), 5.00 (s, 2H), 4.16 (br. d, J = 4 Hz, 1H), 3.62 (br. dd, J = 4, 12 Hz, 2H), 3.28-3.42 (m, 6H), 3.12 (d, J = 12 Hz, 3H), 3.05 (s, 1H), 1.58-1.72 (m, 2H), 0.93 (t, J = 8 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 462。

使用甲醇5%-40% (0.05%DEA)/CO₂於ChiralPak OJ-3管柱上藉由對掌性HPLC分離**實例2**之化合物，得到呈白色固體狀之**實例2-A**(較快溶離，33 mg)及**實例2-B**(較慢溶離，46 mg)。

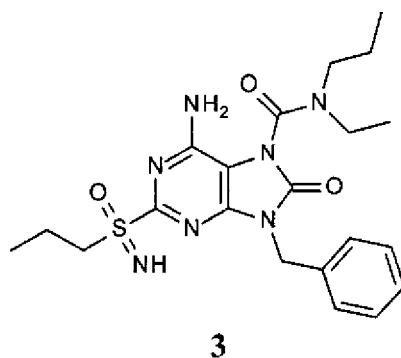
實例2-A：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.27-7.39 (m, 5H), 6.89 (br. s., 1H), 6.78 (br. s., 1H), 5.00 (s, 2H), 4.16 (br. d, J = 4 Hz, 1H), 3.62 (br. dd, J = 4, 12 Hz, 2H), 3.28-3.42 (m, 6H), 3.12 (d, J = 12 Hz, 3H), 3.05 (s, 1H), 1.58-1.72 (m, 2H), 0.93 (t, J = 8 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 462。

實例2-B：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.27-7.39 (m,

5H), 6.89 (br. s., 1H), 6.78 (br. s., 1H), 5.00 (s, 2H), 4.16 (br. d, $J = 4$ Hz, 1H), 3.62 (br. dd, $J = 4, 12$ Hz, 2H), 3.28-3.42 (m, 6H), 3.12 (d, $J = 12$ Hz, 3H), 3.05 (s, 1H), 1.58-1.72 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 8$ Hz, 3H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 462 。

實例3

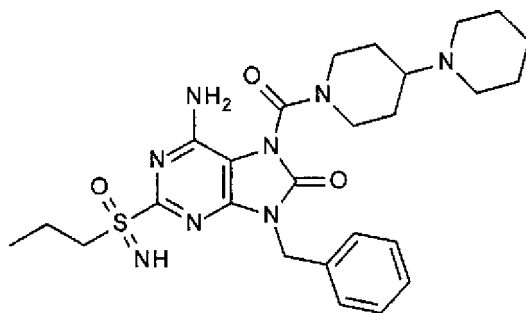
6-胺基-9-苯甲基-*N*-乙基-8-側氧基-*N*-丙基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺



類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用氯化*N*-乙基-*N*-丙基-胺甲醯(中間體**AC**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(中間體**AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-苯甲基-*N*-乙基-8-側氧基-*N*-丙基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺(51 mg, **實例3**)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.27-7.39 (m, 5H), 6.85 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.20 (br. d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.13-3.54 (m, 4H), 1.46-1.72 (m, 4H), 1.30-1.39 (m, 1H), 1.00-1.26 (m, 6H), 0.81-0.95 (m, 5H), 0.73 (t, $J = 8$ Hz, 1H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 474 。

實例4

6-胺基-9-苯甲基-7-[4-(1-哌啶基)哌啶-1-羰基]-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮

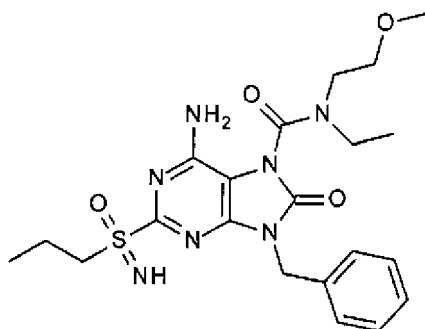


4

類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用氯化(1,4'-聯哌啶)-1'-羰基而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色粉末狀之6-胺基-9-苯甲基-7-[4-(1-哌啶基)哌啶-1-羰基]-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮(55 mg, **實例4**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.39 - 7.27 (m, 5H), 6.97 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.20 (br. s., 2H), 3.85 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.43 - 3.15 (m, 3H), 2.96 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.56 (m, 4H), 1.83 (m, 1H), 1.79 - 1.54 (m, 4H), 1.50 (br. s., 4H), 1.45 - 1.33 (m, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 541.2。

實例5

6-胺基-9-苯甲基-*N*-乙基-*N*-(2-甲氧基乙基)-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺



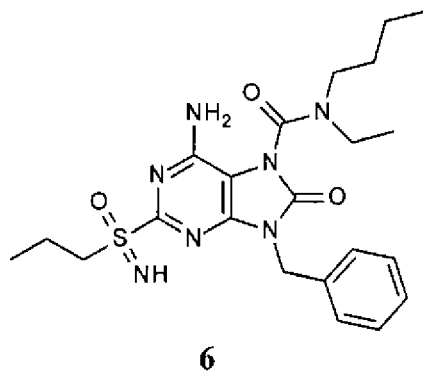
5

類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用氯化*N*-乙基-*N*-(2-甲氧基乙基)胺甲醯(**中間體AD**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色粉末狀之6-胺基-9-苯甲基-*N*-乙基-*N*-(2-甲氧基乙

基)-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺(34 mg, **實例5**)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.39 - 7.28 (m, 5H), 6.89 (br. s., 1H), 6.74 (br. s., 1H), 4.99 (s, 2H), 4.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.67 (br. s., 2H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.50 - 3.34 (m, 4H), 3.29 (s, 1H), 3.11 (s, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 2H), 1.23 - 1.07 (m, 3H), 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。 MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 476.3。

實例6

6-胺基-9-苯甲基-N-丁基-N-乙基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺

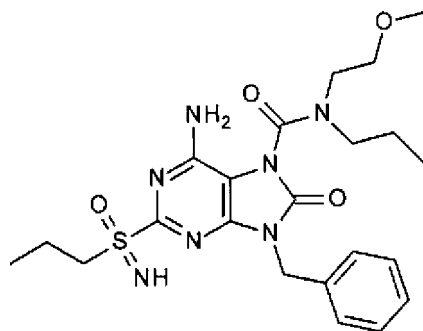


類似於**實例1**之方法**A**步驟**6**藉由使用氯化N-丁基-N-乙基-胺甲醯(中間體**AE**)而非氯化N-甲基-N-丙基-胺甲醯(中間體**AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-苯甲基-N-丁基-N-乙基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺(51 mg, **實例6**)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.27-7.39 (m, 5H), 6.85 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.20 (br. d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.13-3.54 (m, 4H), 1.46-1.72 (m, 4H), 1.30-1.39 (m, 1H), 1.00-1.26 (m, 6H), 0.81-0.95 (m, 5H), 0.73 (t, $J = 8$ Hz, 1H)。 MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 474。

實例7

6-胺基-9-苯甲基-N-(2-甲氧基乙基)-8-側氧基-N-丙基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺

基)嘌呤-7-甲醯胺

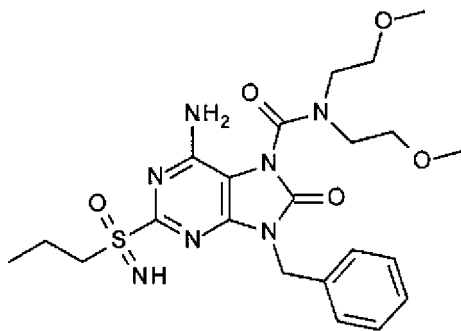


7

類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用氯化*N*-乙基-*N*-(2-甲氧基乙基)胺甲醯(**中間體AF**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色粉末狀之6-胺基-9-苯甲基-*N*-(2-甲氧基乙基)-8-側氧基-*N*-丙基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺(35 mg, **實例7**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.40 - 7.28 (m, 5H), 6.89 (br. s., 1H), 6.75 (br. s., 1H), 5.00 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 3.77 (br. s., 1H), 3.67 (br. s., 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.42 - 3.27 (m, 5H), 3.23 - 3.02 (m, 3H), 1.66-1.38 (m, 4H), 0.96 - 0.70 (m, 6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 490.5。

實例8

6-胺基-9-苯甲基-*N,N*-雙(2-甲氧基乙基)-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺



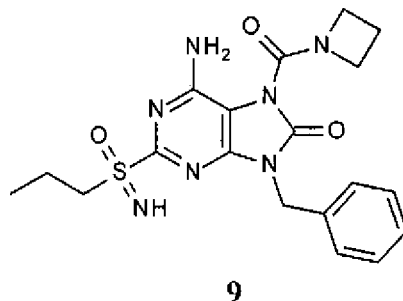
8

類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用氯化雙(2-甲氧基乙基)胺甲醯(**中**

間體**AG**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(中間體**AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色粉末狀之6-胺基-9-苯甲基-*N,N*-雙(2-甲氧基乙基)-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺(35 mg, 實例**8**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.40 - 7.28 (m, 5H), 6.83 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 3.71 (br. s., 3H), 3.52 - 3.27 (m, 11H), 3.09 (s, 3H), 1.73 - 1.59 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 506。

實例9

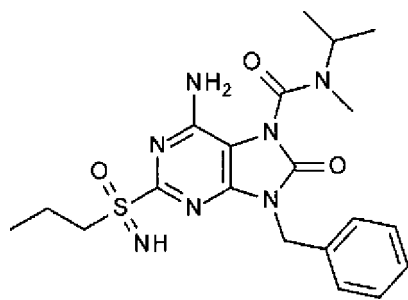
6-胺基-7-(吡啶-1-羰基)-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮



類似於實例**1**之方法**A**步驟**6**藉由使用氯化吡啶-1-羰基(中間體**AH**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(中間體**AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色粉末狀之6-胺基-7-(吡啶-1-羰基)-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮(120 mg, 實例**9**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.02 - 7.43 (m, 7H), 4.99 (s, 2H), 4.31 (t, *J* = 7.65 Hz, 2H), 4.08 - 4.23 (m, 3H), 3.34 - 3.41 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.56 - 1.73 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.40 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 430。

實例10

6-胺基-9-苯甲基-*N*-異丙基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺

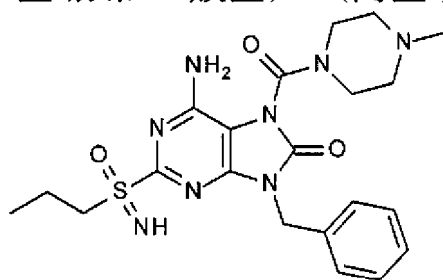


10

類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用氯化*N*-異丙基-*N*-甲基-胺甲醯(**中間體AI**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-苯甲基-*N*-異丙基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺(97 mg, **實例10**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.27-7.39 (m, 5H), 6.87 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.38-4.45 (m, 1H), 4.09-4.21 (m, 1H), 3.29-3.43 (m, 2H), 2.89-2.95 (m, 3H), 1.58-1.73 (m, 2H), 1.21 (br d, *J* = 8 Hz, 6H), 0.93 (t, *J* = 8 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 446。

實例11

6-胺基-9-苯甲基-7-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮



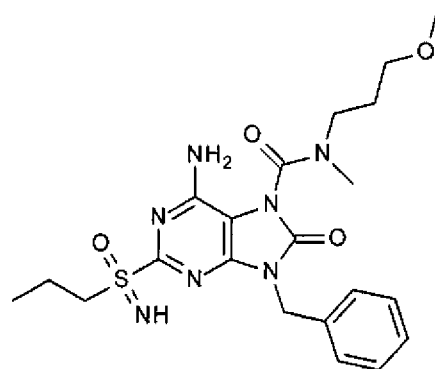
11

類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用氯化4-甲基哌嗪-1-羰基而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈黃色固體狀之6-胺基-9-苯甲基-7-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮(59.5 mg, **實例11**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.39 - 7.31 (m, 5H), 6.99 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.58 - 3.49 (m,

6H), 2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.66 - 1.61 (m, 2H), 0.95 - 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 473 。

實例12

6-胺基-9-苯甲基-*N*-(3-甲氧基丙基)-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺

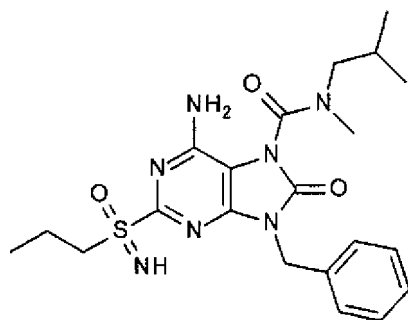


12

類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用氯化*N*-(3-甲氧基丙基)-*N*-甲基-胺甲醯而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-苯甲基-*N*-(3-甲氧基丙基)-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺(92.2 mg, **實例12**)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.23 - 7.45 (m, 5H), 6.94 (s., 2H), 4.93-5.08 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.30 - 3.62 (m, 6H), 3.25 (s, 3H), 3.02 - 3.10 (m, 3H), 1.74 - 1.90 (m, 2H), 1.55 - 1.77 (m, 2H), 0.98 - 0.82 (m, 3H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 476.3 。

實例13

6-胺基-9-苯甲基-*N*-異丁基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺

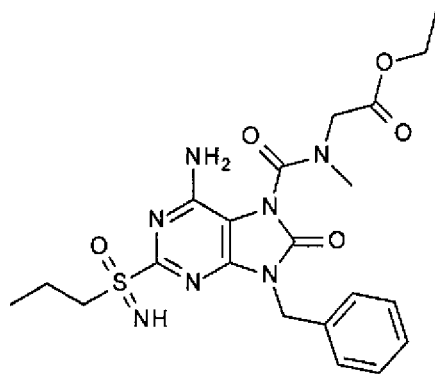


13

類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用氯化*N*-異丁基-*N*-甲基-胺甲醯(中間體**AL**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(中間體**AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-苯甲基-*N*-異丁基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺(64 mg, **實例13**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.27-7.40 (m, 5H), 6.89 (br. s., 2H), 5.00 (s, 2H), 4.16 (br. s., 1H), 3.25-3.44 (m, 4H), 3.07 (s, 2H), 3.03 (s, 1H), 1.87-2.09 (m, 1H), 1.57-1.74 (m, 2H), 0.75-0.99 (m, 9H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 460。

實例14

2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酸乙酯



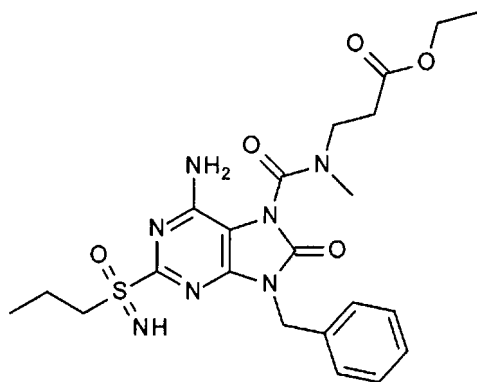
14

類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用2-((氯羰基)(甲基)胺基)乙酸乙酯(中間體**AP**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(中間體**AA**)來製備標題化合物。獲得呈淡黃色粉末狀之2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酸乙酯。

亞胺鹽基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酸乙酯(38 mg, **實例14**)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.41 - 7.27 (m, 5H), 6.82 (br. s., 1H), 5.04 - 4.95 (m, 2H), 4.35 (br. s., 1H), 4.28 (br. s., 1H), 4.23 - 4.16 (m, 2H), 4.08 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.43 - 3.28 (m, 3H), 3.15 (s, 2H), 3.08 (s, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。 MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 490。

實例15

3-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺鹽亞胺鹽基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]丙酸乙酯

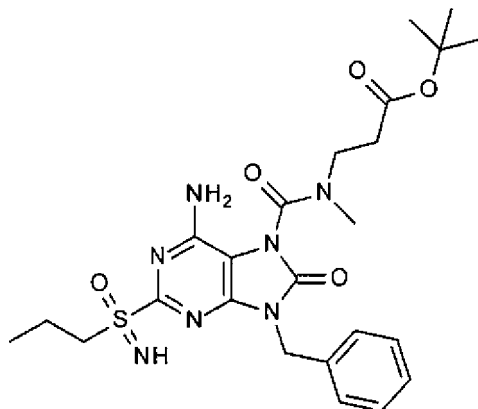


15

類似於**實例1**之方法**A步驟6**藉由使用3-((氯羰基)(甲基)胺基)丙酸乙酯而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲鹽(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色粉末狀之3-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺鹽亞胺鹽基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]丙酸乙酯(35 mg, **實例15**)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.43 - 7.26 (m, 5H), 6.93 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.67 (br. s., 2H), 3.40 - 3.29 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.71 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.74 - 1.56 (m, 2H), 1.27 - 1.05 (m, 3H), 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。 MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 504。

實例16

3-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]丙酸第三丁酯

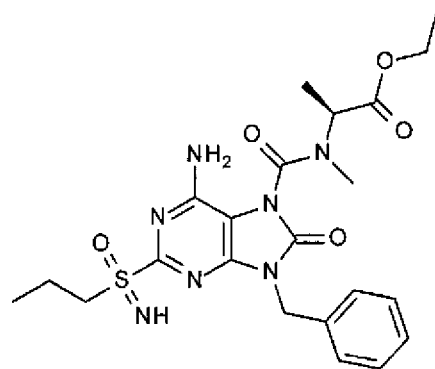


16

類似於實例1之方法A步驟6藉由使用3-[氯羰基(甲基)胺基]丙酸第三丁酯(中間體AR)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(中間體AA)來製備標題化合物。獲得呈白色粉末狀之3-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]丙酸第三丁酯(60 mg, 實例16)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.41 - 7.27 (m, 5H), 6.93 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.64 (br. s., 2H), 3.51 - 3.33 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.62 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.34 (s, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 532。

實例17

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]丙酸乙酯

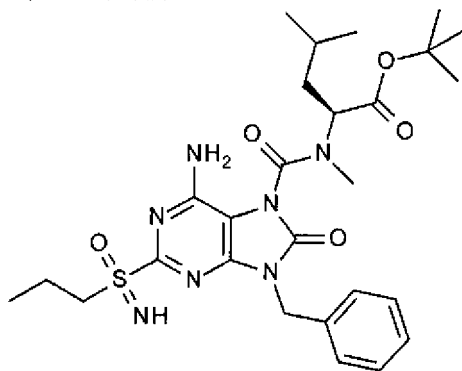


17

類似於**實例1**之方法**A**步驟**6**藉由使用(2*S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]丙酸乙酯(**中間體AS**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈黃色固體狀之(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]丙酸乙酯(34.1 mg, **實例17**)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.22 - 7.49 (m, 5 H), 6.78 (br. s., 2H), 4.93 - 5.08 (m, 2H), 4.75 (br. s., 1H), 3.96 - 4.29 (m, 3H), 3.30 - 3.46 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.93 (br. s., 1H), 1.55 - 1.77 (m, 2H), 1.48 (d, *J* = 7.16 Hz, 3H), 1.09 - 1.29 (m, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.44 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 504.2。

實例18

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-4-甲基-戊酸第三丁酯



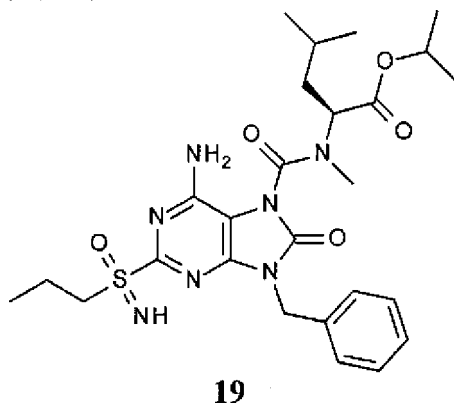
18

類似於**實例1**之方法**A**步驟**6**藉由使用(2*S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-4-甲

基-戊酸第三丁酯(**中間體AT**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色固體狀之(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-4-甲基-戊酸第三丁酯(22 mg, **實例18**)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.42 - 7.27 (m, 5H), 6.78 (br. s., 2H), 5.05 - 4.96 (m, 2H), 4.78 (br. s., 1H), 4.33 (br. s., 1H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.75 - 1.54 (m, 4H), 1.44 (s, 8H), 1.33 - 1.11 (m, 2H), 0.99 - 0.82 (m, 9H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 574.3。

實例19

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-4-甲基-戊酸異丙酯

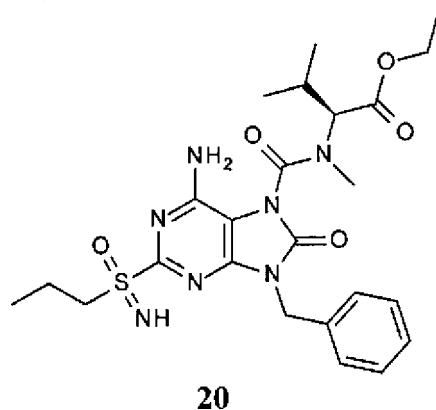


類似於**實例1**之方法**A**步驟**6**藉由使用(2*S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-4-甲基-戊酸異丙酯(**中間體AU**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色粉末狀之(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-4-甲基-戊酸異丙酯(43 mg, **實例19**)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.43 - 7.27 (m, 5H), 6.75 (br. s., 2H), 5.05 - 4.94 (m, 3H), 4.88 (br. s., 1H), 4.19 (br. s., 1H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.91 (br. s., 1H), 1.77 - 1.56 (m,

4H), 1.25 - 1.16 (m, 6H), 0.99 - 0.83 (m, 9H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 560.3 。

實例20

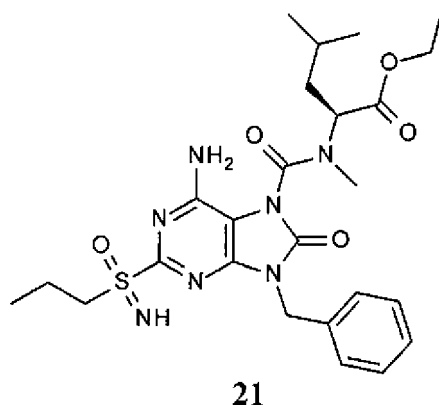
(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸乙酯



類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用(2*S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-3-甲基-丁酸乙酯(**中間體AV**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色粉末狀之(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸乙酯(51.5 mg, **實例20**)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.23 - 7.51 (m, 5H), 6.76 (br. s., 2H), 5.01 (br. s., 2H), 4.42 (br. s., 1H), 3.97 - 4.26 (m, 3H), 3.34 - 3.45 (m, 2H), 3.12 (br. s., 3H), 2.24 (br. s., 1H), 1.65 (br. s., 2H), 1.13 - 1.29 (m, 3H), 0.88 - 1.10 (m, 9H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [M+H⁺] : 532.2 。

實例21

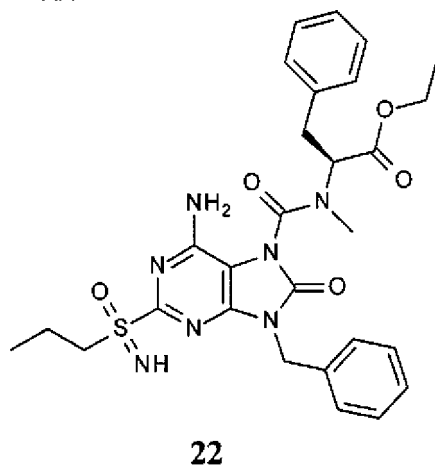
(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-4-甲基-戊酸乙酯



類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用(2*S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-4-甲基-戊酸乙酯(**中間體AW**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色粉末狀之(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-4-甲基-戊酸乙酯(17.3 mg, **實例21**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.26 - 7.45 (m, 5H), 6.73 (br. s., 2H), 4.91 - 5.09 (m, 3H), 4.06 - 4.25 (m, 3H), 3.34 - 3.45 (m, 2H), 3.04 (br. s., 3H), 1.93 (br. s., 1H), 1.54 - 1.78 (m, 4H), 1.22 (t, *J* = 7.09 Hz, 3H), 0.77 - 1.01 (m, 9H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 546.3。

實例22

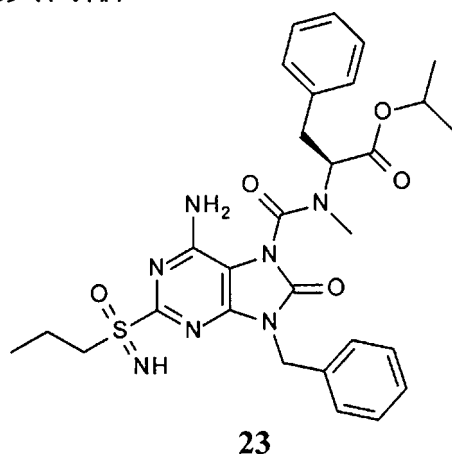
(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-3-苯基-丙酸乙酯



類似於**實例1**之方法**A**步驟**6**藉由使用(2*S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-3-苯基-丙酸乙酯(**中間體AX**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色粉末狀之(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-3-苯基-丙酸乙酯(30 mg, **實例22**)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.42 - 7.16 (m, 10H), 4.97 (s, 3H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.35 - 3.15 (m, 6H), 3.10 - 2.90 (m, 3H), 1.71 - 1.46 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 4H), 0.97 - 0.85 (m, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 580。

實例23

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-3-苯基-丙酸異丙酯

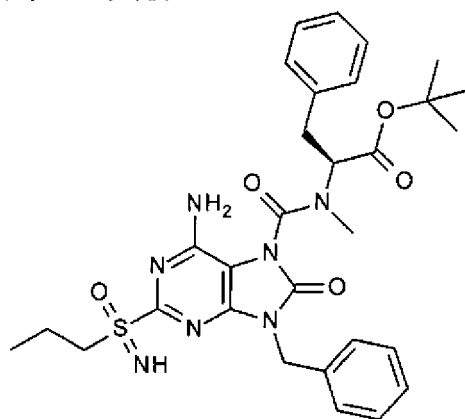


類似於**實例1**之方法**A**步驟**6**藉由使用(2*S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-3-苯基-丙酸異丙酯(**中間體AY**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色粉末狀之(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-3-苯基-丙酸異丙酯(22 mg, **實例23**)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.35 - 7.01 (m, 10H), 5.02-4.89 (m, 3H), 3.37-3.17 (m, 3H), 3.02 - 3.09 (m, 3H), 3.10 - 2.90 (m, 3H), 1.66 - 1.62 (m, 2H), 1.22 - 1.11 (m, 8H), 0.92 (t, *J* = 7.4

Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 594。

實例24

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-3-苯基-丙酸第三丁酯

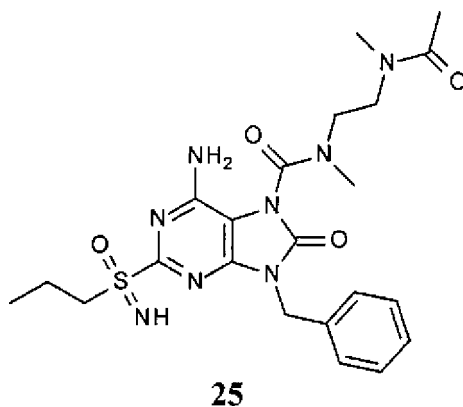


24

類似於實例1之方法A步驟6藉由使用(2*S*)-2-[氯羰基(甲基)胺基]-3-苯基-丙酸第三丁酯(中間體AZ)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(中間體AA)來製備標題化合物。獲得呈白色粉末狀之(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]-3-苯基-丙酸第三丁酯(34 mg, 實例24)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.42 - 7.16 (m, 10H), 5.03 - 4.90 (m, 3H), 3.68 - 3.24 (m, 5H), 3.24 - 3.09 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.99 - 0.85 (m, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 608.3。

實例25

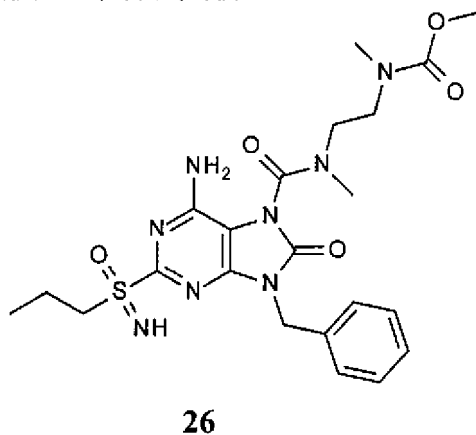
N-[2-[乙醯基(甲基)胺基]乙基]-6-胺基-9-苯甲基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺



類似於**實例1**之方法**A**步驟**6**藉由使用氯化*N*-[2-[乙醯基(甲基)胺基]乙基]-*N*-甲基-胺甲醯(**中間體BA**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色粉末狀之*N*-[2-[乙醯基(甲基)胺基]乙基]-6-胺基-9-苯甲基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺(26.1 mg, **實例25**)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.43 - 7.27 (m, 5H), 7.02 (br, 2H), 5.04 - 4.97 (m, 2H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.57 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 4H), 2.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 0.97 - 0.90 (m, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 503.2。

實例26

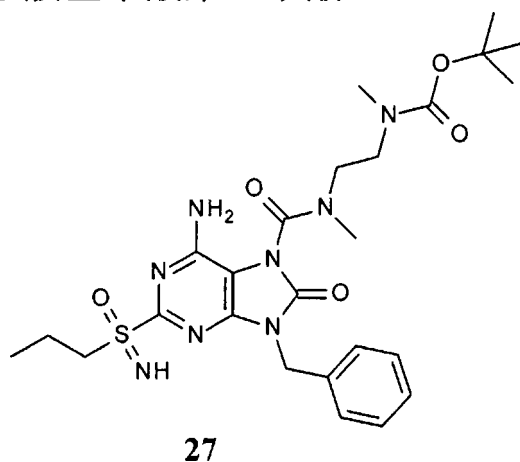
N-[2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸甲酯



類似於**實例1**之方法**A**步驟**6**藉由使用*N*-[2-[氯羰基(甲基)胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸甲酯(**中間體BB**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈黃色固體狀之*N*-[2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸甲酯(65 mg, **實例26**)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.29 - 7.49 (m, 5H), 5.63 - 5.92 (m, 2H), 5.03 - 5.17 (m, 2H), 3.43 - 3.69 (m, 8H), 3.13 - 3.27 (m, 3H), 2.96 - 3.05 (m, 2H), 2.72 (br. s., 1H), 1.05 (t, J = 7.40 Hz, 3H), 1.87 (dd, J = 14.12, 6.96 Hz, 2H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 519.2。

實例27

N-[2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯

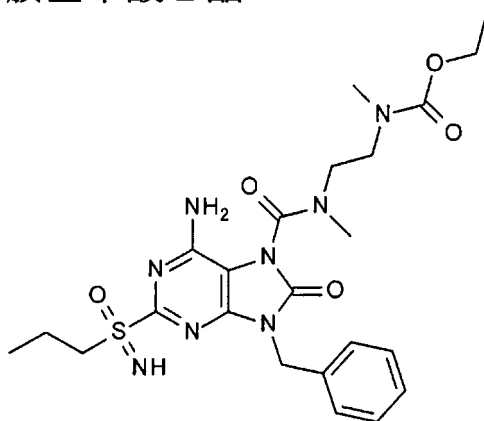


類似於**實例1**之方法**A**步驟**6**藉由使用*N*-[2-[氯羰基(甲基)胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(**中間體BC**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色粉末狀之*N*-[2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(32 mg, **實例27**)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.43 - 7.26 (m, 5H), 6.89 (br. s., 2H), 4.99 (d, J = 5.0 Hz, 2H),

4.16 (s, 1H), 3.55 (br. s., 2H), 3.48 - 3.34 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.86 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.74 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 1.72 - 1.54 (m, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.23 (s, 2H), 1.13 (s, 2H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 562 。

實例28

N-[2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸乙酯



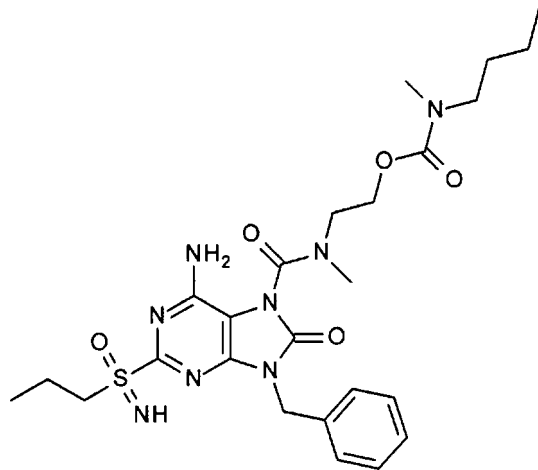
28

類似於實例1之方法A步驟6藉由使用*N*-[2-[氯羰基(甲基)胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸乙酯(中間體BD)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(中間體AA)來製備標題化合物。獲得呈黃色固體狀之*N*-[2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸乙酯(87 mg, 實例28)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.29 - 7.53 (m, 5H), 5.65 - 5.90 (m, 2H), 5.02 - 5.14 (m, 2H), 3.38 - 4.21 (m, 9H), 3.14 - 3.26 (m, 3H), 3.00 (br. s., 2H), 2.73 (s, 1H), 1.76 - 1.99 (m, 2H), 1.22 - 1.31 (m, 3H), 1.05 (s, 3H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 533.2 。

實例29

N-丁基-*N*-甲基-胺基甲酸2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺

噻基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酯

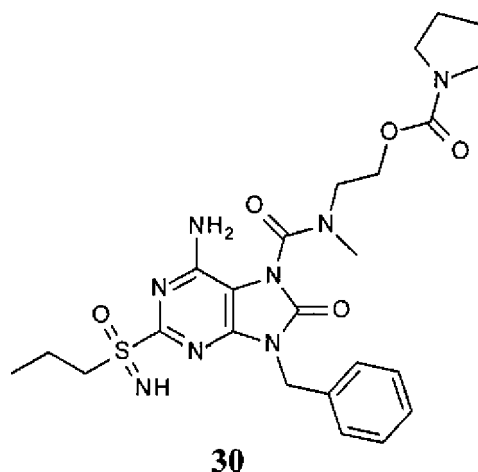


29

類似於**實例1**之**方法A****步驟6**藉由使用*N*-丁基-*N*-甲基-胺基甲酸2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酯(**中間體BE**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲噻(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈黃色固體狀之*N*-丁基-*N*-甲基-胺基甲酸2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺噻亞胺噻基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酯(19 mg, 化合物**29**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.25 - 7.48 (m, 5H), 6.96 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.06 - 4.36 (m, 3H), 3.59 - 3.83 (m, 1H), 3.33 - 3.49 (m, 3H), 3.07 - 3.21 (m, 4H), 2.79 (s, 2H), 1.65 (br. s., 2H), 1.05 - 1.47 (m, 6H), 0.93 (t, *J* = 7.40 Hz, 3H), 0.70 - 0.87 (m, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 561.2。

實例30

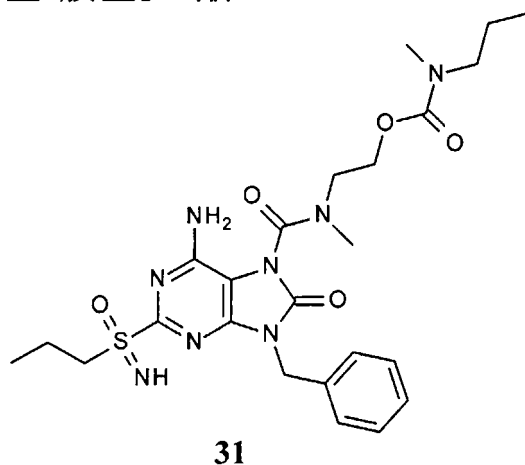
吡咯啉-1-甲酸2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺噻亞胺噻基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酯



類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用吡咯啉-1-甲酸2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酯(**中間體BF**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲酯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈黃色固體狀之吡咯啉-1-甲酸2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酯(10.0 mg, **實例30**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.26 - 7.41 (m, 5H), 6.96 (br.s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.01 - 4.35 (m, 4H), 3.29 - 3.47 (m, 3H), 3.23 (br. s., 3H), 3.03 - 3.17 (m, 4H), 1.52 - 1.84 (m, 6H), 0.90 - 0.96 (m, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 545.2。

實例31

N-甲基-*N*-丙基-胺基甲酸2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酯

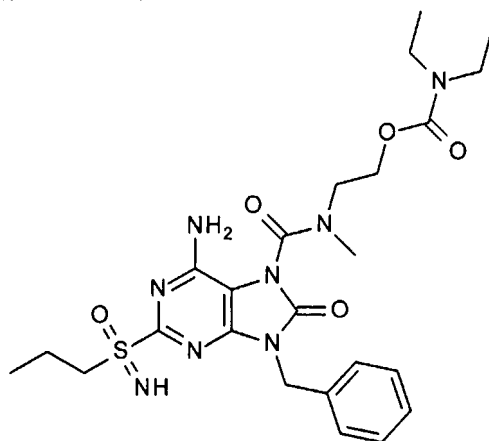


類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用*N*-甲基-*N*-丙基-胺基甲酸2-[氯

羰基(甲基)胺基]乙酯(**中間體BG**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈黃色固體狀之*N*-甲基-*N*-丙基-胺基甲酸2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酯(3.7 mg, **實例31**)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.22 - 7.48 (m, 5H), 5.09 - 5.22 (m, 4H), 4.55 (s, 2H), 3.38 - 3.57 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 1.61 - 1.85 (m, 4H), 1.22 - 1.41 (m, 3H), 0.88 - 1.13 (m, 6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 547.2。

實例32

N,N-二乙基胺基甲酸2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酯



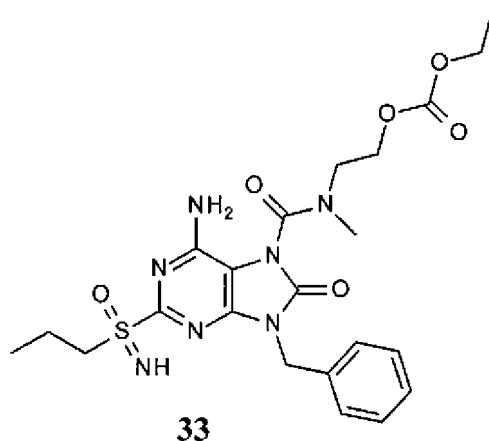
32

類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用*N,N*-二乙基胺基甲酸2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酯(**中間體BH**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈黃色固體狀之*N,N*-二乙基胺基甲酸2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酯(21.7 mg, **實例32**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.25 - 7.41 (m, 5H), 6.96 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.08 - 4.36 (m, 3H), 3.70 (br, 1H), 3.33 - 3.46 (m, 3H), 3.01 - 3.24 (m, 7H), 1.55 - 1.74 (m, 2H), 0.86 -

1.05 (m, 9H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 547.2 。

實例33

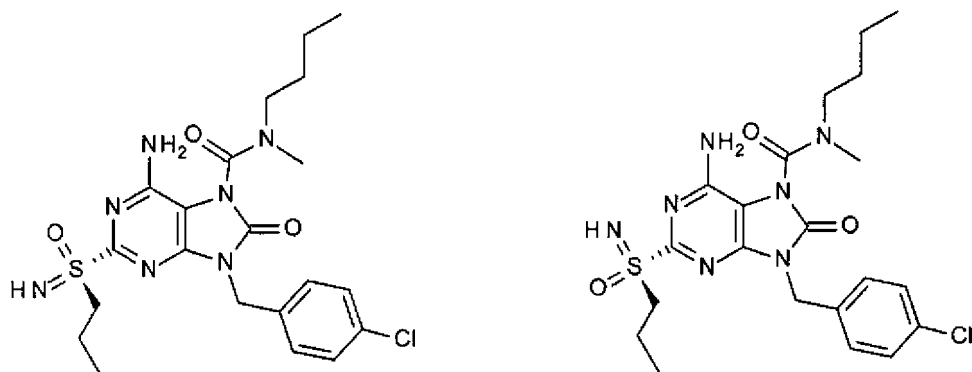
碳酸2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-
甲基-胺基]乙酯乙酯



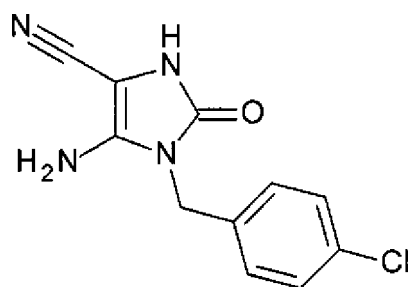
類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用碳酸2-[氯羰基(甲基)胺基]乙酯乙酯(**中間體BI**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈黃色固體狀之碳酸2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酯乙酯(46 mg, **實例33**)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 0.82 - 0.99 (m, 3H), 1.02 - 1.28 (m, 3H), 1.56 - 1.76 (m, 2H), 3.05 - 3.18 (m, 3H), 3.35 - 3.48 (m, 3H), 3.73 (t, *J* = 5.08 Hz, 2H), 4.08 - 4.27 (m, 3H), 4.37 (br. s., 1H), 5.00 (s, 2H), 6.76 - 7.11 (m, 2H), 7.22 - 7.45 (m, 5H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 520 。

實例34-A及實例34-B

6-胺基-*N*-丁基-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側氧基-2-[*S*(*R*)-丙基磺醯亞胺基]嘌呤-7-甲醯胺及6-胺基-*N*-丁基-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側氧基-2-[*S*(*S*)-丙基磺醯亞胺基]嘌呤-7-甲醯胺



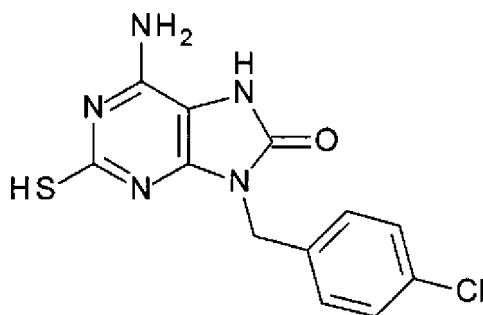
步驟1：4-胺基-3-[(4-氯苯基)甲基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(化合物34a)之製備



34a

類似於實例1之方法A步驟1藉由使用異氰酸4-氯苯甲酯而非異氰酸苯甲酯來製備化合物34a。獲得呈黃色固體狀之4-胺基-3-[(4-氯苯基)甲基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(8.0 g，化合物34a)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]：249。

步驟2：6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物34b)之製備

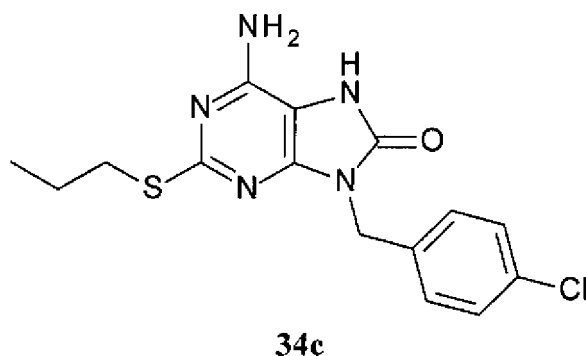


34b

類似於實例1之方法A步驟2藉由使用4-胺基-3-[(4-氯苯基)甲基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(化合物34a)而非4-胺基-3-苯基甲基-2-側氧基-1*H*-

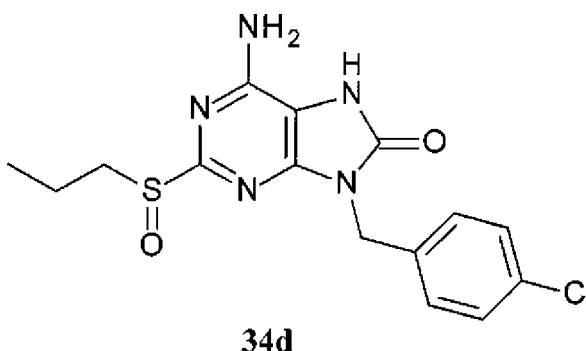
咪唑-5-甲腈(化合物**1a**)來製備化合物**34b**。獲得呈黃色固體狀之6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(6.4 g，化合物**34b**)且不經進一步純化即用於下一步驟。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]：308。

步驟3：6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物34c**)之製備**



類似於**實例1**之方法**A**步驟**3**藉由使用6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**34b**)而非6-胺基-9-苯基甲基-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1b**)來製備化合物**34c**。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(800 mg，化合物**34c**)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]：350。

步驟4：6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物34d**)之製備**

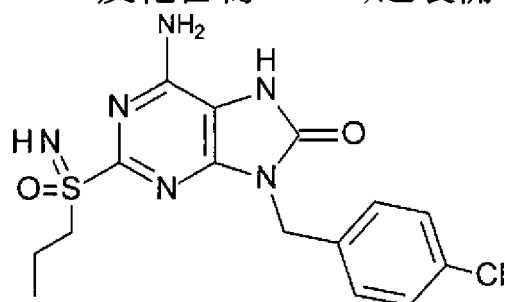


類似於**實例1**之方法**A**步驟**4**藉由使用6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**34c**)而非6-胺基-9-苯基甲基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1c**)來製備化合物**34d**。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-

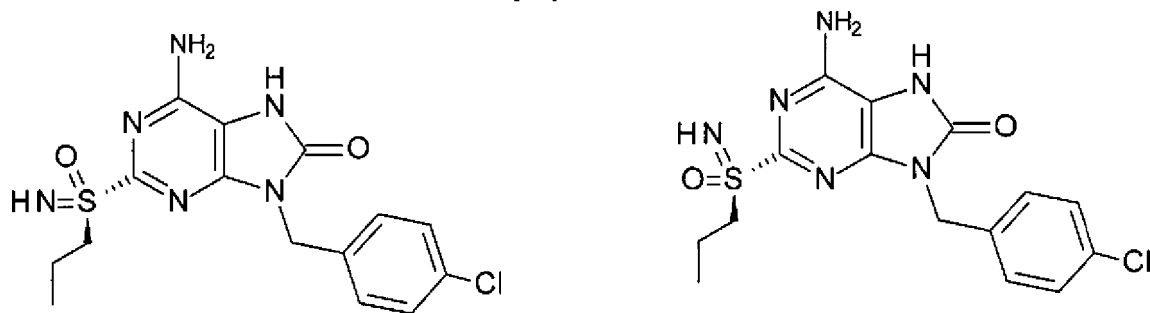
[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(150 mg，化合物**34d**)。

MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 366。

步驟5：6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**34e**)、6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-[*S(R)*-丙基磺醯亞胺基]-7*H*-嘌呤-8-酮及6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-[*S(S)*-丙基磺醯亞胺基]-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**34e-A**及化合物**34e-B**)之製備



34e



34e-A及34e-B

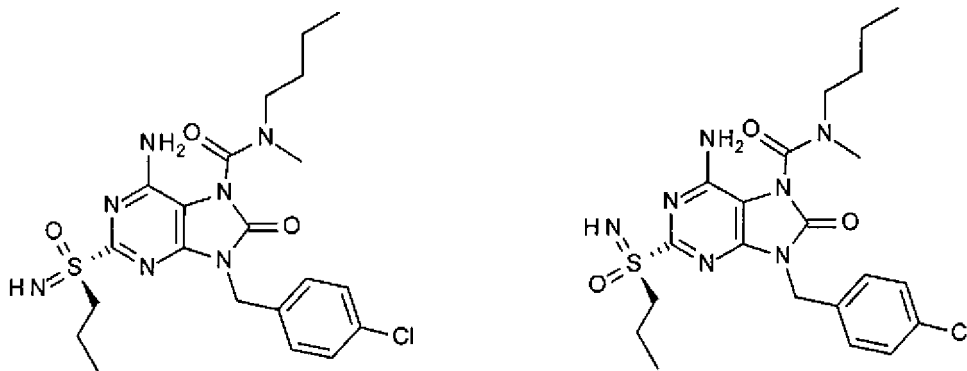
類似於**實例1**之方法**A****步驟5**藉由使用6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**34d**)而非6-胺基-9-苯甲基-2-(2-丙基亞磺醯基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1d**)來製備化合物**34e**。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(250 mg，化合物**34e**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.60 (br. s, 1H), 7.32-7.42 (m, 4H), 6.98 (br. s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.25-3.41 (m, 2H), 1.56-1.68 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 8 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M⁺H)⁺] : 381。

使用甲醇5%-40% (0.05%DEA)/CO₂於ChiralPak OJ-3管柱上藉由對掌性HPLC分離化合物**34e**之化合物，得到呈白色固體狀之化合物**34e-A** (較快溶離，110 mg)及化合物**34e-B** (較慢溶離，100 mg)。

化合物**34e-A**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.63 (br. s, 1H), 7.33-7.42 (m, 4H), 6.99 (br. s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.05 (br. s, 1H), 3.26-3.39 (m, 2H), 1.53-1.69 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 381。

化合物**34e-B**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.63 (br. s, 1H), 7.33-7.42 (m, 4H), 6.99 (br. s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.05 (br. s, 1H), 3.26-3.40 (m, 2H), 1.54-1.69 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 381。

步驟6：6-胺基-*N*-丁基-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側氧基-2-[*S*(*R*)-丙基磺醯亞胺醯基]嘌呤-7-甲醯胺及6-胺基-*N*-丁基-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側氧基-2-[*S*(*S*)-丙基磺醯亞胺醯基]嘌呤-7-甲醯胺(實例34-A及實例34-B)



類似於實例1之方法A步驟6藉由使用化合物**34e-A**及氯化*N*-丁基-*N*-甲基-胺甲醯而非6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1e**)及氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(中間體AA)來製備實例34-A。

實例34-A (160 mg)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.37-

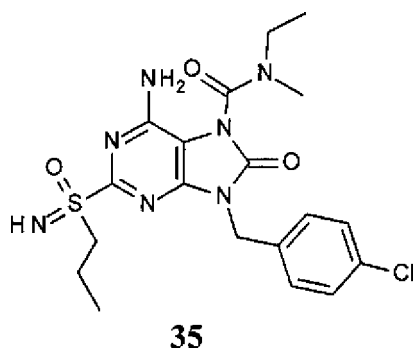
7.45 (m, 4H), 6.91 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.28-3.40 (m, 4H), 3.05 (s, 2H), 3.02 (s, 1H), 1.49-1.70 (m, 4H), 1.15-1.37 (m, 2H), 0.89-0.94 (m, 5H), 0.76 (t, $J = 8$ Hz, 1H) ° MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 494 °

類似於**實例34-A**藉由使用化合物**34e-B**而非化合物**34e-A**來製備**實例34-B** (167 mg) °

實例34-B : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.36-7.45 (m, 4H), 6.91 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.28-3.41 (m, 4H), 3.05 (s, 2H), 3.02 (s, 1H), 1.50-1.71 (m, 4H), 1.15-1.37 (m, 2H), 0.89-0.94 (m, 5H), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H) ° MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 494 °

實例35

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-乙基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺

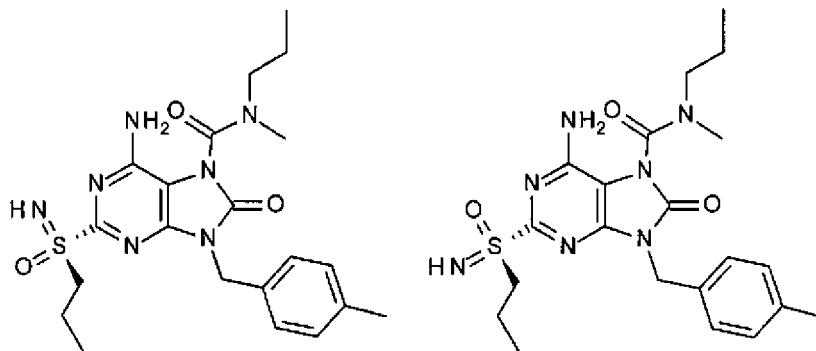


類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**34e**)及氯化*N*-乙基-*N*-甲基-胺甲醯而非6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1e**)及氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-乙基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺(60 mg, **實例35**)。 ¹H NMR (400 MHz,

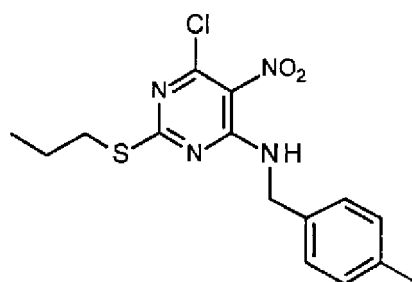
DMSO- d_6) δ ppm: 7.40 (s, 4H), 6.91 (br s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.34-3.44 (m, 4H), 3.05 (s, 2H), 3.01 (s, 1H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 466 。

實例36-A及實例36-B

6-胺基-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-2[S(*S*)-丙基磺醯亞胺醯基]-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺及6-胺基-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-2[S(*R*)-丙基磺醯亞胺醯基]-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺



步驟1：6-氯-5-硝基-2-丙基硫基-*N*-(對甲苯基甲基)嘧啶-4-胺(化合物36a)之製備

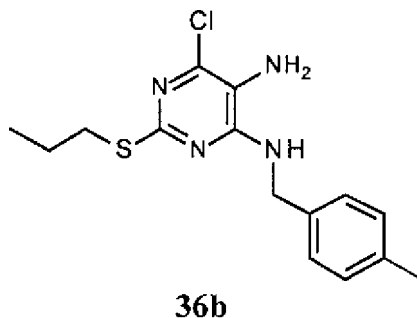


36a

類似於**實例1**之**方法B步驟1**藉由使用對甲苯基甲基胺而非苯基甲胺來製備**化合物36a**。獲得呈白色固體狀之6-氯-5-硝基-2-丙基硫基-*N*-(對甲苯基甲基)嘧啶-4-胺(3.9 g，**化合物36a**)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 353 。

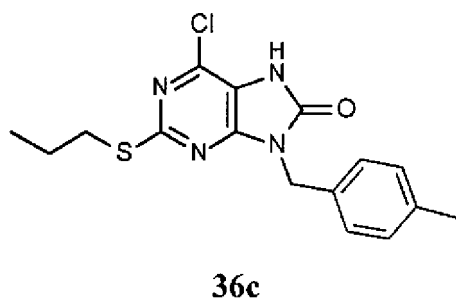
步驟2：6-氯-2-丙基硫基-*N*-(對甲苯基甲基)嘧啶-4,5-二胺(化合物36b)之

製備



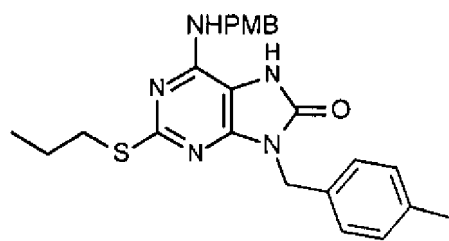
類似於**實例1**之**方法B步驟2**藉由使用6-氯-5-硝基-2-丙基硫基-*N*-(對甲苯基甲基)嘧啶-4-胺(化合物**36a**)而非*N*-苯甲基-6-氯-5-硝基-2-丙基硫基-嘧啶-4-胺(化合物**1f**)來製備化合物**36b**。獲得呈白色固體狀之6-氯-2-丙基硫基-*N*4-(對甲苯基甲基)嘧啶-4,5-二胺(2.2 g，化合物**36b**)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]：323。

步驟3：6-氯-2-丙基硫基-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物36c**)之製備**



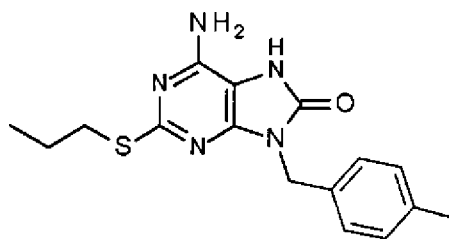
類似於**實例1**之**方法B步驟3**藉由使用6-氯-2-丙基硫基-*N*4-(對甲苯基甲基)嘧啶-4,5-二胺(化合物**36b**)而非*N*-苯甲基-6-氯-2-(丙基硫基)-嘧啶-4,5-二胺(化合物**1g**)來製備化合物**36c**。獲得呈白色固體狀之6-氯-2-丙基硫基-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(2.2 g，化合物**36c**)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]：349。

步驟4：6-[(4-甲氧基苯基)甲胺基]-2-丙基硫基-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物36d**)之製備**

**36d**

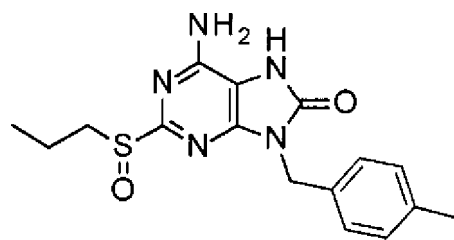
類似於**實例1**之**方法B步驟4**藉由使用6-氯-2-丙基硫基-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**36c**)而非9-苯甲基-6-氯-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1h**)來製備化合物**36d**。獲得呈白色固體狀之6-[(4-甲氧基苯基)甲胺基]-2-丙基硫基-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(2.0 g，化合物**36d**)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 450。

步驟5：6-胺基-2-丙基硫基-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**36e**)之製備

**36e**

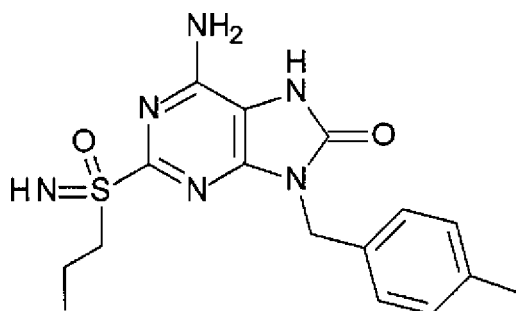
類似於**實例1**之**方法B步驟5**藉由使用6-[(4-甲氧基苯基)甲胺基]-2-丙基硫基-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**36d**)而非6-胺基-9-苯甲基-2-丙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1i**)來製備化合物**36e**。獲得呈白色固體狀之6-胺基-2-丙基硫基-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(1.0 g，化合物**36e**)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 330。

步驟6：6-胺基-2-丙基亞磺基-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**36f**)之製備

**36f**

類似於**實例1**之**方法B步驟6**藉由使用6-胺基-2-丙基硫基-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**36e**)而非6-胺基-9-苯甲基-2-(2-丙基硫基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1c**)來製備化合物**36f**。獲得呈白色固體狀之6-胺基-2-丙基亞磺醯基-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(220 mg，化合物**36f**)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 345。

步驟7：6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物36g**)之製備**

**36g**

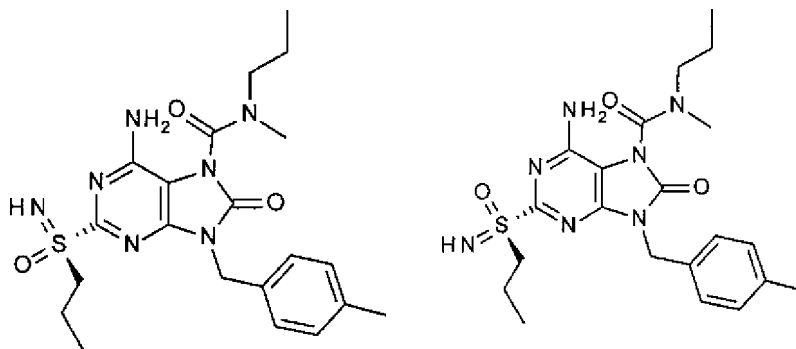
類似於**實例1**之**方法B步驟7**藉由使用6-胺基-2-丙基亞磺醯基-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**36f**)而非6-胺基-9-苯甲基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1d**)來製備化合物**36g**。獲得呈白色固體狀之6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(127 mg，化合物**36g**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.67 (br. s., 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (br. s., 2H), 4.91 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.67-1.62 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 361。

使用30%異丙醇(0.05%DEA)/CO₂於ChiralPak AD-3管柱上藉由對掌性HPLC分離化合物**36g**，得到呈白色固體狀之化合物**36g-A** (較快溶離，50 mg)及化合物**36g-B** (較慢溶離，49 mg)。

化合物**36g-A**：¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.51 (s, 1 H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (s, 2 H), 4.91 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.40 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 361。

化合物**36g-B**：¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.54 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.34 - 3.30 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.72 - 1.57 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.40 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 361。

步驟8：6-胺基-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-2[S(S)-丙基磺醯亞胺基]-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺及6-胺基-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-2[S(R)-丙基磺醯亞胺基]-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺(實例36-A及實例36-B)之製備



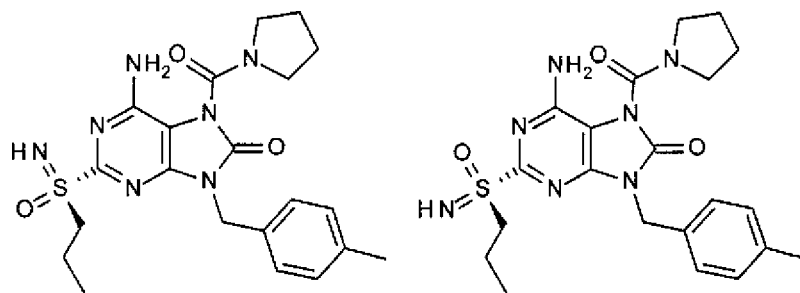
類似於實例1之方法A步驟6藉由使用化合物**36g-A**而非6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1e**)來製備實例36-A。獲得呈白色固體狀之實例36-A(108 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.27 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.87 (br. s., 2H),

4.95 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.33-3.57 (m, 4H), 3.05 (s, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.52-1.73 (m, 4H), 0.75-0.97 (m, 6H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 460 。

類似於**實例1**之方法A步驟6藉由使用化合物**36g-B**而非6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1e**)來製備**實例36-B**。**實例36-B**(125 mg) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.27 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.87 (br. s., 2H), 4.95 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.33-3.57 (m, 4H), 3.05 (s, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.52-1.73 (m, 4H), 0.75-0.97 (m, 5H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 460 。

實例37-A及實例37-B

6-胺基-2-[S(S)-丙基磺醯亞胺基]-9-(對甲苯基甲基)-7-(吡咯啶-1-羰基)嘌呤-8-酮及**6-胺基-2-[S(R)-丙基磺醯亞胺基]-9-(對甲苯基甲基)-7-(吡咯啶-1-羰基)嘌呤-8-酮**



類似於**實例1**之方法A步驟6藉由使用化合物**36g-A**及氯化吡咯啶-1-羰基而非6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1e**)及氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(中間體**AA**)來製備**實例37-A**。

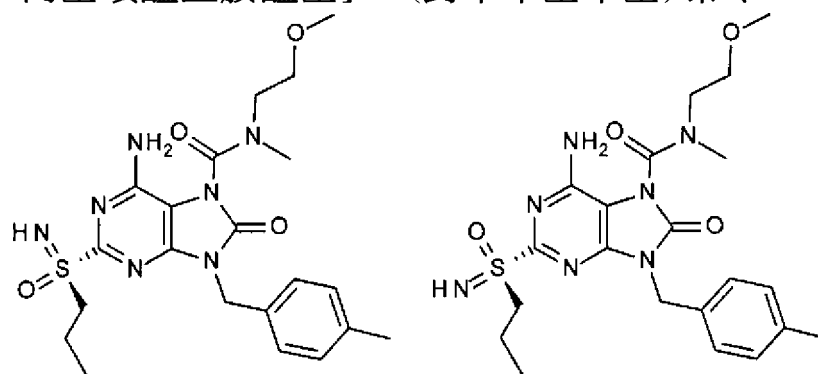
獲得呈白色固體狀之**實例37-A** (390 mg) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.31 - 7.11 (m, 4H), 7.04 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.65 - 3.47 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.97 - 1.81 (m, 4H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) 。 MS obsd. (ESI⁺)

$[(M+H)^+]$: 458.2。

類似於**實例37-A**藉由使用化合物**36g-B**而非化合物**36g-A**來製備**實例37-B** (125 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.28 - 7.14 (m, 4H), 7.04 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.65 - 3.47 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 4H), 1.65 - 1.60 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI^+) $[(M+H)^+]$: 458.3。

實例38-A及實例38-B

6-胺基-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基-8-側氧基-2-[*S*(*S*)-丙基磺醯亞胺基]-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺及**6-胺基-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基-8-側氧基-2-[*S*(*R*)-丙基磺醯亞胺基]-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺**



類似於**實例1**之方法**A**步驟**6**藉由使用化合物**36g-A**及氯化*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基-胺甲醯(**中間體AB**)而非6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1e**)及氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)來製備**實例38-A**。

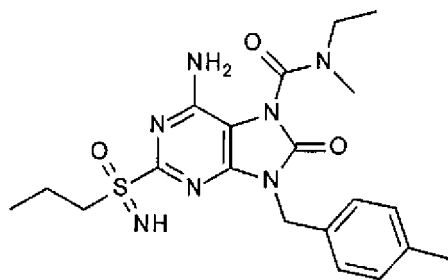
獲得呈白色固體狀之**實例38-A** (57.8 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.89 - 6.78 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 3.30 - 3.10 (m, 3H), 3.09 - 3.08 (m, 3H), 3.08 - 3.05 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.77 - 1.54 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。MS

obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 476.3 。

類似於**實例38-A**藉由使用化合物**36g-B**而非化合物**36g-A**來製備**實例38-B** (46.6 mg) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.89 - 6.78 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 3.30 - 3.10 (m, 3H), 3.09 - 3.08 (m, 3H), 3.08 - 3.05 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.77 - 1.54 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 476.3 。

實例39

6-胺基-N-乙基-N-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺



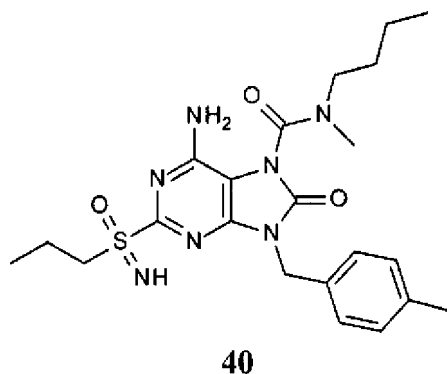
39

類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用氯化*N*-乙基-*N*-甲基-胺甲醯及6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**36g**)而非氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(**中間體AA**)及6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1e**)來製備標題化合物。獲得呈淡黃色固體狀之6-胺基-*N*-乙基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺(141.8 mg , **實例39**) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.89 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.24 - 4.07 (m, 1H), 3.52 - 3.35 (m, 4H), 3.10 - 2.95 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.77 - 1.55 (m, 2H), 1.24 - 1.10 (m, 3H),

0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 446.1 。

實例40

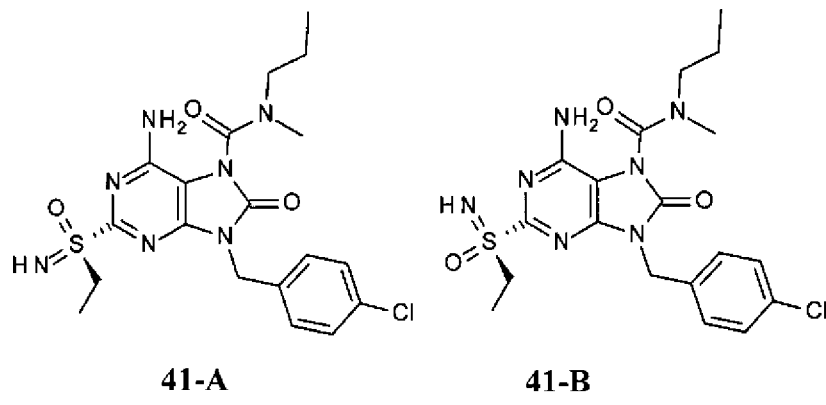
6-胺基-*N*-丁基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺



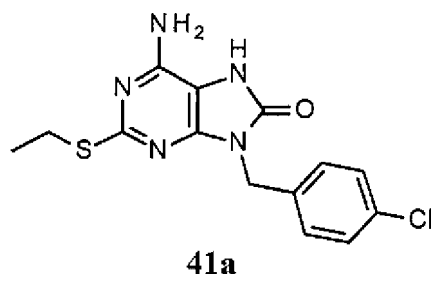
類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用6-胺基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**36g**)及氯化*N*-丁基-*N*-甲基-胺甲醯而非6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1e**)及氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(中間體**AA**)來製備標題化合物。獲得呈白色固體狀之6-胺基-*N*-丁基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺(32 mg, **實例40**)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.28 - 7.14 (m, 4H), 6.88 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.10 - 2.99 (m, 3H), 2.53 - 2.51 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.42 - 1.26 (m, 2H), 0.97 - 0.74 (m, 6H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 474.3 。

實例41-A及實例41-B

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-[*S*(*R*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺(實例41-A)及6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-[*S*(*S*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺(實例41-B)

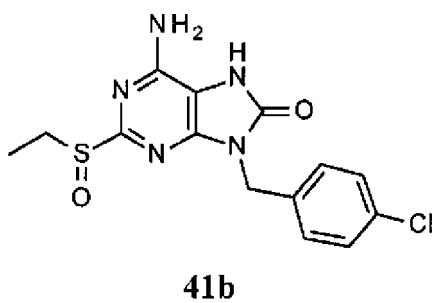


步驟1：6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-乙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物41a)之製備



類似於**實例1**之**方法A**步驟3藉由使用碘乙烷及6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物34b)而非溴丙烷及6-胺基-9-苯基甲基-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物1b)來製備化合物41a。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-乙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(2.5 g，化合物41a)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]：336。

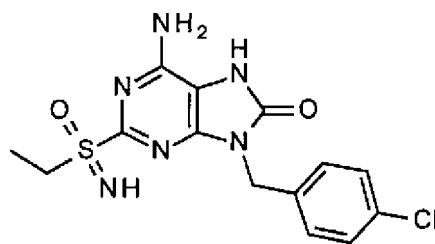
步驟2：6-胺基-9-(4-氯苯基)-2-乙基亞磺醯基-7H-嘌呤-8-酮(化合物41b)之製備



類似於**實例1**之**方法A**步驟4藉由使用6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-乙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物41a)而非6-胺基-9-苯基甲基-2-丙基硫基-7H-

嘌呤-8-酮(化合物**1c**)來製備化合物**41b**。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-(4-氯苯甲基)-2-乙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(1.94 g，化合物**41b**)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 352。

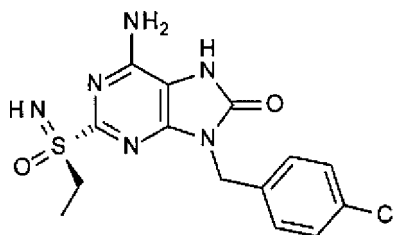
步驟3：6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(乙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物41c**)之製備**



41c

類似於**實例1**之**方法A****步驟5**藉由使用6-胺基-9-(4-氯苯甲基)-2-乙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**41b**)而非6-胺基-9-苯甲基-2-(2-甲亞磺醯基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1d**)來製備化合物**41c**。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(乙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(217 mg，**實例41c**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.61 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 4H), 6.98 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 367.0。

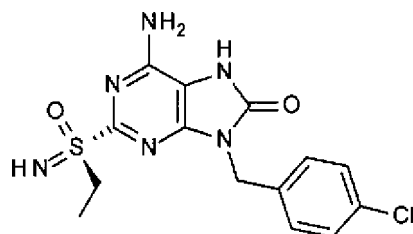
使用甲醇5%-40% (0.05%DEA)/CO₂於ChiralPak IC-3管柱上藉由對掌性HPLC分離化合物**41c**之化合物，得到呈白色固體狀之化合物**41c-A**(較快溶離，31.8 mg)及化合物**41c-B**(較慢溶離，10 mg)。



41c-A

化合物**41c-A**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.76 (s,

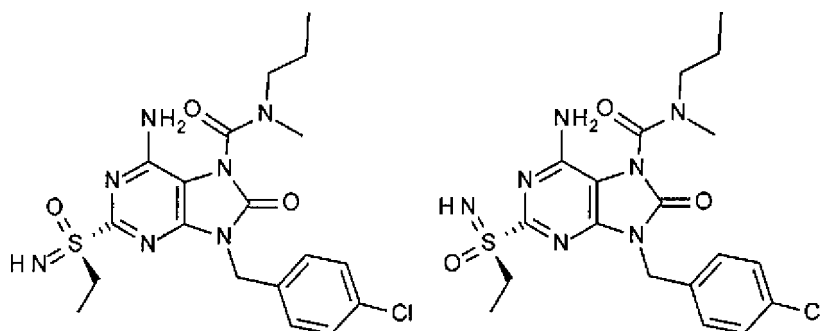
1H), 7.45 - 7.33 (m, 4H), 7.01 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ° MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 367.0 °



41c-B

化合物**41c-B** : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.70 (s, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 4H), 7.01 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ° MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 367.0 °

步驟4 : 6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-[S(*R*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺(實例**41-A**)及6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-[S(*S*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺(實例**41-B**)



41-A

41-B

類似於實例**1**之方法A步驟6藉由使用化合物**41c-B**而非6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1e**)來製備實例**41-A**。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-[S(*R*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺(實例**41-A**, 78 mg) ° ¹H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.43 - 7.41 (m, 4H), 6.90 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.39 - 3.38 (m, 2H), 3.09-2.99 (m, 3H), 1.69 - 1.52 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.28$ Hz, 3H), 0.95 - 0.66 (m, 3H) 。 MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$] : 466.1 。

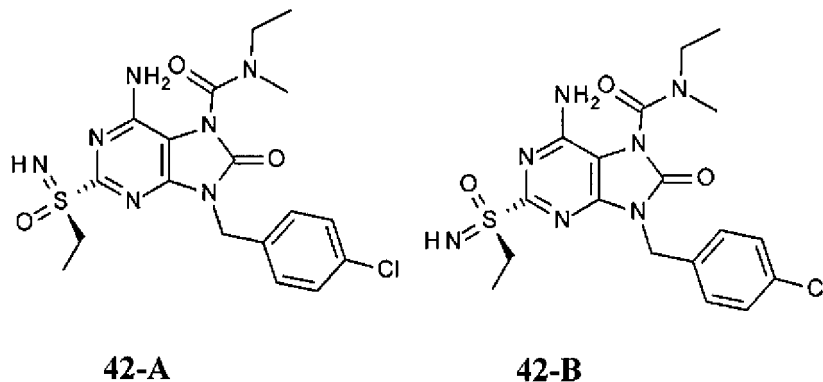
類似於**實例1**之**方法A****步驟6**藉由使用化合物**41c-A**而非6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1e**)來製備**實例41-B** (125 mg) 。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-[S(*S*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺(**實例41-B** , 38 mg) 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.43 - 7.41 (m, 4H), 6.90 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 2H), 3.40 - 3.39 (m, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 3H), 1.69 - 1.50 (m, 2H), 1.24 - 1.12 (m, 3H), 0.93 - 0.73 (m, 3H) 。 MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$] : 466.2 。

藉由圖1所展示之單晶X射線繞射測定**實例41-B**之立體化學。

實例42-A及實例42-B

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-乙基-2[S(*S*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺(**實例42-A**)及6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-乙基-2-[S(*R*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺(**實例42-B**)



類似於**實例1**之**方法A****步驟6**藉由使用化合物**41c-A**及氯化*N*-乙基-*N*-甲基-胺甲醯而非6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮

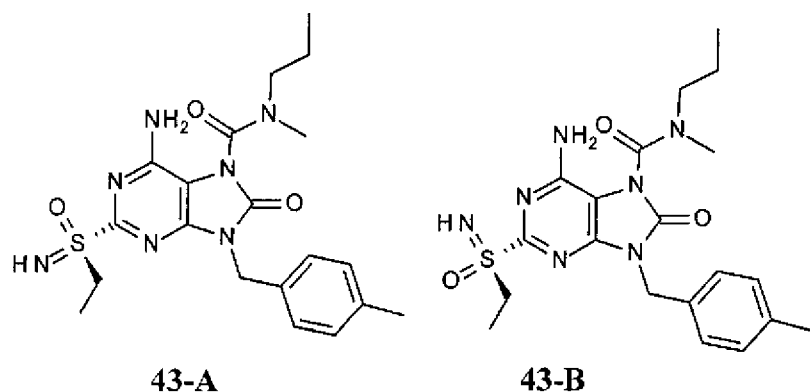
(化合物**1e**)及氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲鹽(中間體**AA**)來製備**實例42-A**。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-乙基-2[S(*S*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺(**實例42-A**，40 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.43 - 7.41 (m, 4H), 6.90 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.05 - 3.01 (m, 3H), 1.20 - 1.14 (m, 6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 452.2。

類似於**實例1**之方法**A**步驟**6**藉由使用化合物**41c-B**及氯化*N*-乙基-*N*-甲基-胺甲鹽而非6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1e**)及氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲鹽(中間體**AA**)來製備**實例42-B**。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-乙基-2[S(*R*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺(**實例42-B**，38 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.43 - 7.41 (m, 4H), 6.91 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.09 - 2.97 (m, 3H), 1.23 - 1.11 (m, 6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 452.2。

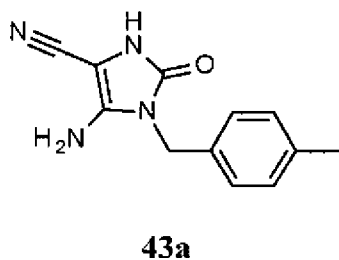
藉由圖2所展示之單晶X射線繞射測定**實例42-A**之立體化學。

實例43-A及實例43-B

6-胺基-2-[S(*R*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺(實例43-A)及**6-胺基-2-[S(*S*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺(實例43-B)**

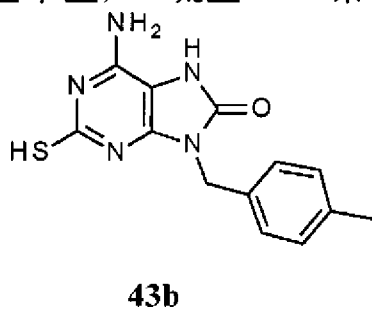


步驟1：4-胺基-2-側氧基-3-(對甲苯基甲基)-1*H*-咪唑-5-甲腈(化合物43a)之製備



類似於**實例1**之**方法A****步驟1**藉由使用異氰酸4-甲基苯甲酯而非異氰酸苯甲酯來製備**化合物43a**。獲得呈灰色固體狀之4-胺基-2-側氧基-3-(對甲苯基甲基)-1*H*-咪唑-5-甲腈(26.6 g，**化合物43a**)且不經進一步純化直接用於下一步驟。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 229.2。

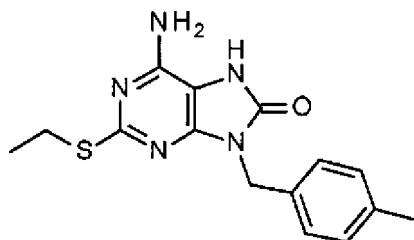
步驟2：6-胺基-9-(對甲苯基甲基)-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物43b)之製備



類似於**實例1**之**方法A****步驟2**藉由使用4-胺基-2-側氧基-3-(對甲苯基甲基)-1*H*-咪唑-5-甲腈(**化合物43a**)而非4-胺基-3-苯基甲基-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(**化合物1a**)來製備**化合物43b**。獲得呈黃色固體狀之6-胺基-9-(對甲苯基甲基)-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(20.0 g，**化合物43b**)。MS obsd.

(ESI⁺) [(M+H)⁺] : 288 。

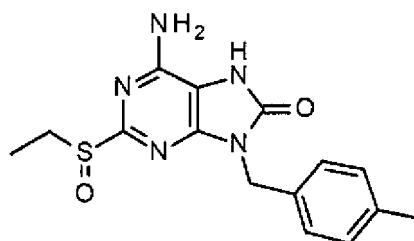
步驟3：6-胺基-2-乙基硫基-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物43c)之製備



43c

類似於**實例1**之**方法A步驟3**藉由使用6-胺基-9-(對甲苯基甲基)-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**43b**)及碘乙烷而非6-胺基-9-苯基甲基-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**1b**)及溴丙烷來製備化合物**43c**。獲得呈黃色固體狀之6-胺基-2-乙基硫基-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(13 g，化合物**43c**)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 316 。

步驟4：6-胺基-2-乙基亞磺基-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物43d)之製備

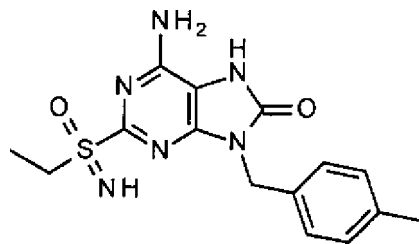


43d

類似於**實例1**之**方法A步驟4**藉由使用6-胺基-2-乙基硫基-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物**43c**)而非6-胺基-9-苯基甲基-2-甲基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**1c**)來製備化合物**43d**。獲得呈黃色固體狀之6-胺基-2-乙基亞磺基-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮(3.5 g，化合物**43d**)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 332 。

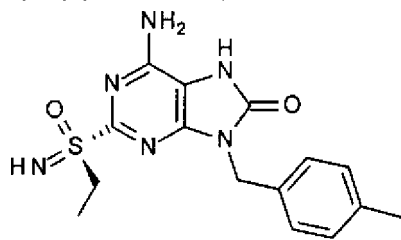
步驟5：6-胺基-2-(乙基磺基亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)-7H-嘌呤-8-酮

(化合物43e)之製備

**43e**

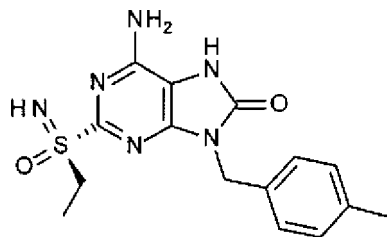
類似於**實例1**之**方法A步驟5**藉由使用6-胺基-2-乙基亞磺醯基-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**43d**)而非6-胺基-9-苯甲基-2-甲基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1d**)來製備化合物**43e**。獲得呈黃色固體狀之6-胺基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)-7*H*-嘌呤-8-酮(530 mg，化合物**43e**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.53 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.03 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.03 Hz, 2H), 6.94 (br. s., 2H), 4.91 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.36 - 3.41 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.28 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 347。

使用甲醇5%-40% (0.05%DEA)/CO₂於ChiralPak AD-3管柱上藉由對掌性HPLC分離化合物**43e**之化合物，得到呈白色固體狀之化合物**43e-A** (較快溶離，56.8 mg)及化合物**43e-B** (較慢溶離，56.7 mg)。

**43e-A**

化合物**43e-A**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.52 (br. s., 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.94 (br. s., 2H), 4.90 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.17 (t, *J* =

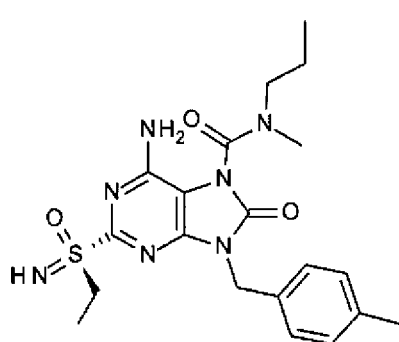
7.3 Hz, 3H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 347 。



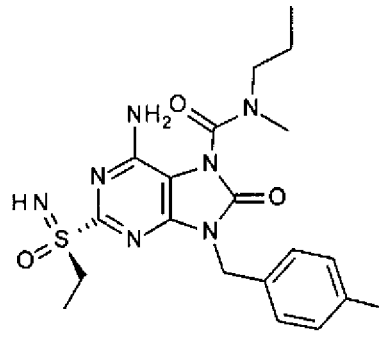
43e-B

化合物**43e-B** : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.56 (br. s., 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (br. s., 2H), 4.90 (s, 2H) 4.03 (s, 1H), 3.44 - 3.29 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 347 。

步驟6：6-胺基-2-[S(*R*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺(實例**43-A**)及6-胺基-2-[S(*S*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺(實例**43-B**)之製備



43-A



43-B

類似於實例**1**之方法A步驟6藉由使用化合物**43e-A**而非6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1e**)來製備實例**43-A**。獲得呈白色固體狀之6-胺基-2-[S(*R*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺(實例**43-A**，58.1 mg，較快溶離，在ChiralPak AD-3管柱上用5%至40%異丙醇(0.05%DEA)/CO₂)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* =

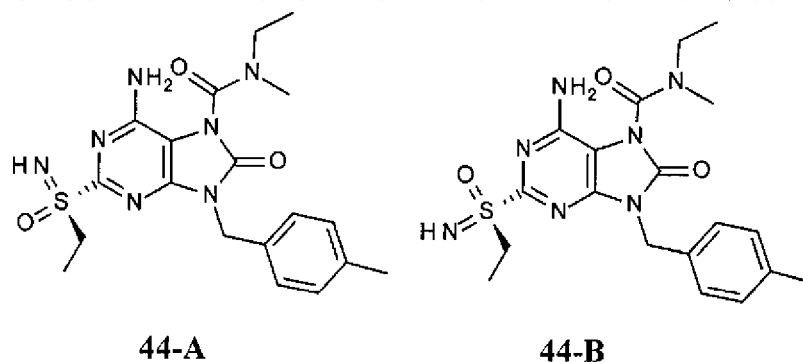
7.8 Hz, 2H), 6.88 (br. s., 2H), 5.03 - 4.87 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.61 - 3.36 (m, 4H), 3.11 - 2.96 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.72 - 1.45 (m, 2H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.97 - 0.65 (m, 3H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 446 。

類似於**實例1**之**方法A****步驟6**藉由使用化合物**43e-B**而非6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1e**)來製備**實例43-B**。獲得呈白色固體狀之6-胺基-2-[*S(S)*-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺(**實例43-B**，40.1 mg，較慢溶離，在ChiralPak AD-3管柱上用5%至40%異丙醇(0.05%DEA)/CO₂)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.89 (br. s., 2H), 5.03 - 4.86 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.49 - 3.37 (m, 4H), 3.08 - 3.00 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.70 - 1.48 (m, 2H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.95 - 0.71 (m, 3H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 446.3 。

藉由圖3所展示之單晶X射線繞射測定**實例43-B**之立體化學。

實例44-A及實例44-B

6-胺基-*N*-乙基-2[*S(S)*-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺(**實例44-A**)及6-胺基-*N*-乙基-2-[*S(R)*-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺(**實例44-B**)

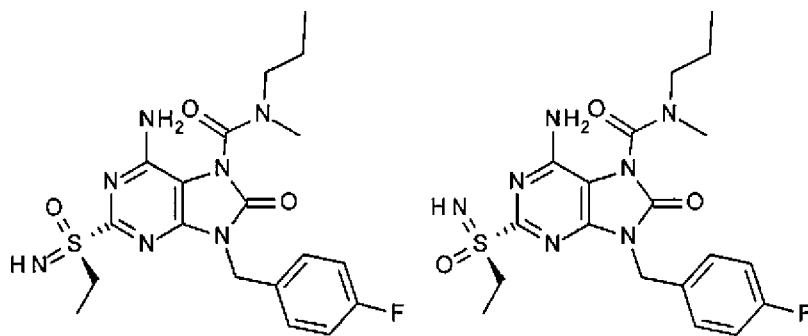


類似於**實例1**之**方法A****步驟6**藉由使用化合物**43e-B**及氯化*N*-乙基-*N*-甲基-胺甲鹽而非6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1e**)及氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲鹽(中間體**AA**)來製備**實例44-A**。獲得呈白色固體狀之6-胺基-*N*-乙基-2[S(*S*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺(**實例44-A**，73.1 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.90 (br. s., 2H), 4.95 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 3.48 - 3.39 (m, 4H), 3.06 - 3.00 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.29 - 1.04 (m, 6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 432。

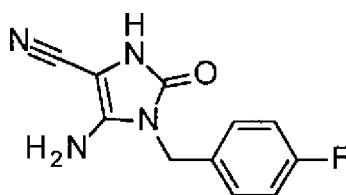
類似於**實例1**之**方法A****步驟6**藉由使用化合物**43e-A**及氯化*N*-乙基-*N*-甲基-胺甲鹽而非6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1e**)及氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲鹽(中間體**AA**)來製備**實例44-B**。獲得呈白色固體狀之6-胺基-*N*-乙基-2-[S(*R*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺(**實例44-B**，46.7 mg)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.90 (br. s., 2H), 4.95 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 3.50 - 3.39 (m, 4H), 3.10 - 2.96 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.27 - 1.10 (m, 6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 432。

實例45-A及實例45-B

6-胺基-2-[S(*R*)乙基磺醯亞胺基]-9-[(4-氟苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺及6-胺基-2-[S(*S*)乙基磺醯亞胺基]-9-[(4-氟苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺



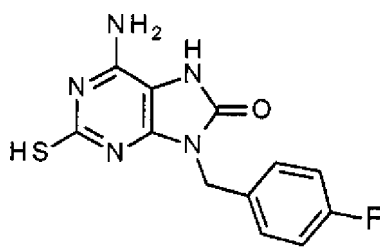
步驟1：4-胺基-3-[(4-氟苯基)甲基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(化合物45a)之製備



45a

類似於**實例1**之**方法A步驟1**藉由使用異氰酸4-氟苯甲酯而非異氰酸苯甲酯來製備化合物**45a**。獲得呈淡黃色固體狀之4-胺基-3-[(4-氟苯基)甲基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(48 g，化合物**45a**)且不經進一步純化直接用於下一步驟。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 233。

步驟2：6-胺基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物45b)之製備

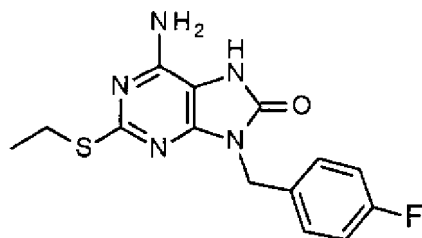


45b

類似於**實例1**之**方法A步驟2**藉由使用4-胺基-3-[(4-氟苯基)甲基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(化合物**45a**)而非4-胺基-3-苯基甲基-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(化合物**1a**)來製備化合物**45b**。獲得呈黃色固體狀之6-胺基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(32.0 g，化合物**45b**)。MS obsd.

(ESI⁺) [(M+H)⁺] : 292 。

步驟3：6-胺基-2-乙基硫基-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(化合物45c)之製備

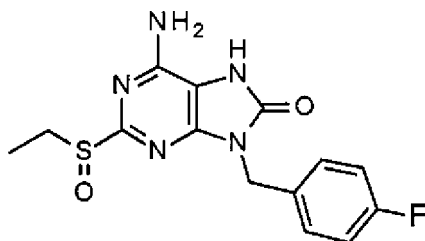


45c

類似於**實例1**之**方法A****步驟3**藉由使用6-胺基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**45b**)及碘乙烷而非6-胺基-9-苯甲基-2-硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**1b**)及溴丙烷來製備化合物**45c**。獲得呈黃色固體狀之6-胺基-2-乙基硫基-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(5.6g，化合物**45c**)。

MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 320 。

步驟5：6-胺基-2-乙基亞磺基-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(化合物45d)之製備

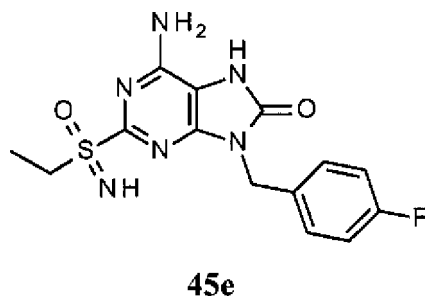


45d

類似於**實例1**之**方法A****步驟4**藉由使用6-胺基-2-乙基硫基-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(化合物**45c**)而非6-胺基-9-苯甲基-2-丙基硫基-7H-嘌呤-8-酮(化合物**1c**)來製備化合物**45d**。獲得呈黃色固體狀之6-胺基-2-乙基亞磺基-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(4.8 g，化合物**45d**)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 332 。

步驟6：6-胺基-2-(乙基磺基亞胺基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮

(化合物45e)之製備



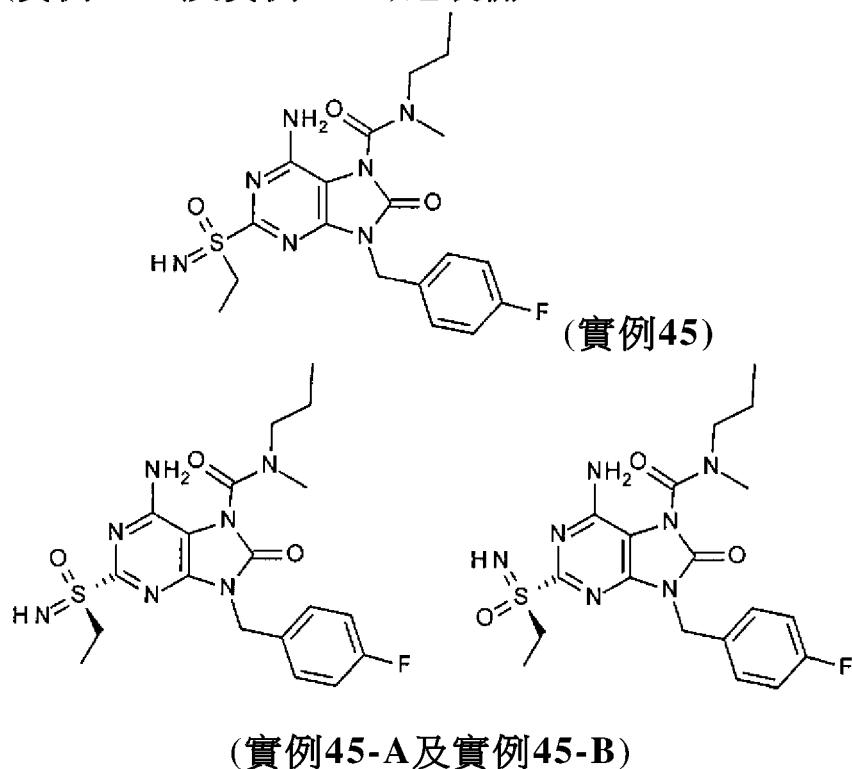
類似於**實例1**之**方法A****步驟5**藉由使用6-胺基-2-乙基亞磺醯基-9-[(4-氟苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**45d**)而非6-胺基-9-苯甲基-2-丙基亞磺醯基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1d**)來製備化合物**45e**。獲得呈黃色固體狀之6-胺基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(2.9 g，化合物**45e**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.57 (br. s., 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.97 (br. s., 2H), 4.94 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 351。

使用甲醇5%-40% (0.05%DEA)/CO₂於ChiralPak AD-3管柱上藉由對掌性HPLC分離化合物**45e**之化合物，得到呈白色固體狀之化合物**45e-A** (較快溶離，85.4 mg)及化合物**45e-B** (較慢溶離，36.4 mg)。

化合物**45e-A**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.53 (br. s., 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (br. s., 2H), 4.95 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 351。

化合物**45e-B**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.53 (br. s., 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (br. s., 2H), 4.95 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 2H) 1.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 351。

步驟7：6-胺基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺(實例45)、6-胺基-2-[S(R)乙基磺醯亞胺基]-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺及6-胺基-2-[S(S)乙基磺醯亞胺基]-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺(實例45-A及實例45-B)之製備。



類似於實例1之方法A步驟6藉由使用6-胺基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(化合物45e)而非6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7H-嘌呤-8-酮(化合物1e)來製備實例45。獲得呈白色固體狀之6-胺基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺(162.4 mg，實例45)。

使用甲醇5%-40% (0.05%DEA)/CO₂於ChiralPak AD-3管柱上藉由對掌性HPLC分離實例45之化合物，得到呈白色固體狀之實例45-A (較快分離，85.3 mg)及實例45-B (較慢分離，52 mg)。

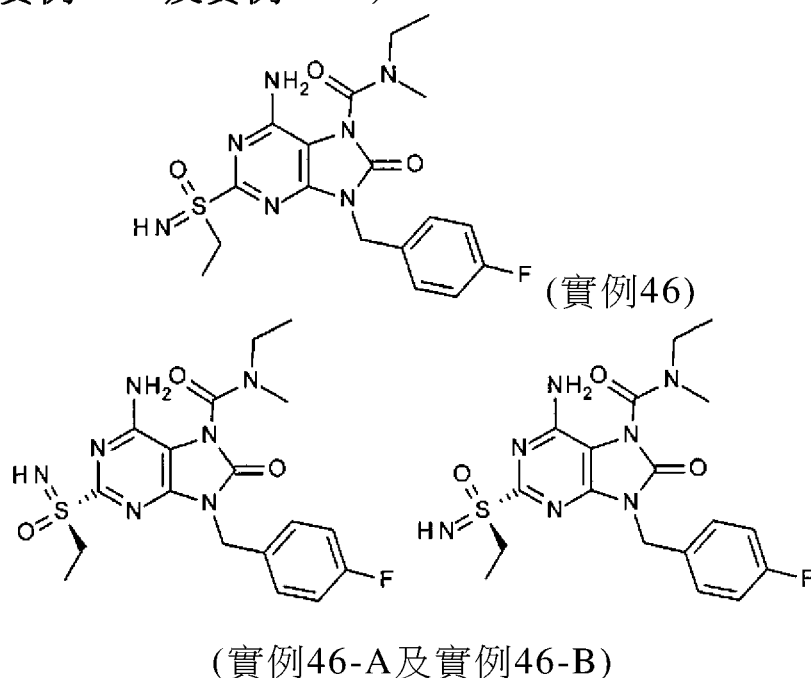
實例45-A：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.53 - 7.38 (m,

2H), 7.18 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.90 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 4H), 3.10 - 3.01 (m, 3H), 1.69 - 1.49 (m, 2H), 1.25 - 1.14 (m, 3H), 0.94 - 0.72 (m, 3H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 450 。

實例45-B : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.54 - 7.38 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.01 - 6.72 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 4H), 3.10 - 3.01 (m, 3H), 1.76 - 1.50 (m, 2H), 1.25 - 1.16 (m, 3H), 0.99 - 0.69 (m, 3H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 450 。

實例46-A及實例46-B

6-胺基-N-乙基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺(實例46)、6-胺基-N-乙基-2-[S(S)-(乙基磺醯亞胺基)]-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺及6-胺基-N-乙基-2-[S(R)-(乙基磺醯亞胺基)]-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺(實例46-A及實例46-B)。



類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用6-胺基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-7H-嘌呤-8-酮(化合物**45e**)及氯化N-乙基-N-甲基胺甲

醯而非6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1e**)及氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(中間體**AA**)來製備**實例46**。獲得呈白色固體狀之6-胺基-*N*-乙基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺(51 mg, **實例46**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.46 - 7.43 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.90 (br. s., 2H), 4.98 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.47 - 3.32 (m, 4H), 3.05 - 3.01 (m, 3H), 1.21 - 1.14 (m, 6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 436。

使用甲醇5%-40% (0.05%DEA)/CO₂於ChiralPak AD-3管柱上藉由對掌性HPLC分離**實例46**之化合物，得到呈白色固體狀之**實例46-A** (較快溶離，72 mg)及**實例46-B** (較慢溶離，45 mg)。

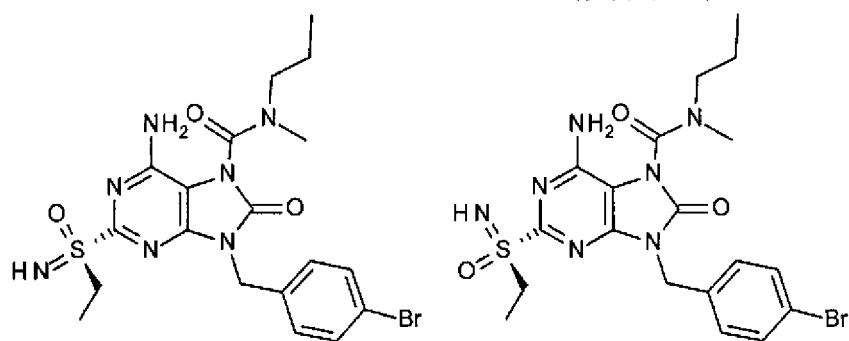
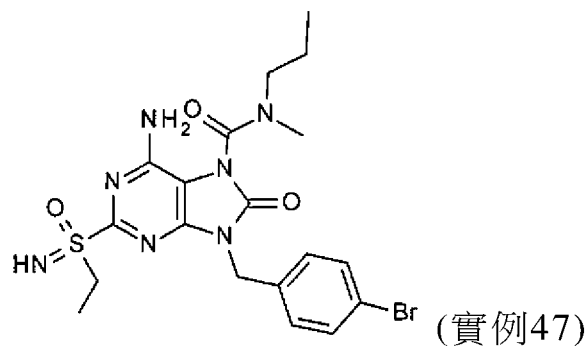
實例46-A：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.46 - 7.43 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.90 (br. s., 2H), 4.98 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.47 - 3.32 (m, 4H), 3.05 - 3.01 (m, 3H), 1.21-1.14 (m, 6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 436。

實例46-B：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.46 - 7.43 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.92 (br. s., 2H), 4.98 (s, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 3.47 - 3.32 (m, 4H), 3.05 - 3.01 (m, 3H), 1.23 - 1.19 (m, 6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 436。

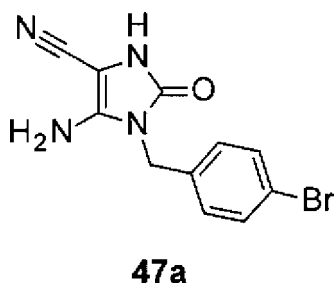
實例47-A及實例47-B

6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-(乙基磺醯亞胺基)-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺(實例47)、6-胺基-2-[*S(R)*-乙基磺醯亞胺基]-9-[(4-溴苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺及6-胺基-2-[*S(S)*-乙基磺醯亞胺基]-9-[(4-溴苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲

醯胺



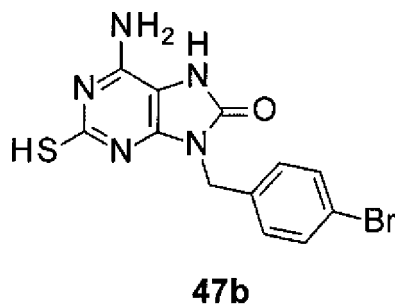
步驟1：4-胺基-3-[(4-溴苯基)甲基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(化合物47a)之製備



類似於**實例1**之**方法A步驟1**藉由使用異氰酸4-溴苯甲酯而非異氰酸苯甲酯來製備化合物**47a**。獲得呈淡黃色固體狀之4-胺基-3-[(4-溴苯基)甲基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(500 mg，化合物**47a**)且不經進一步純化直接用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.94 (s, 1H), 7.55-7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.20-7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.52 (br. s., 2H), 4.74 (s, 2H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 293。

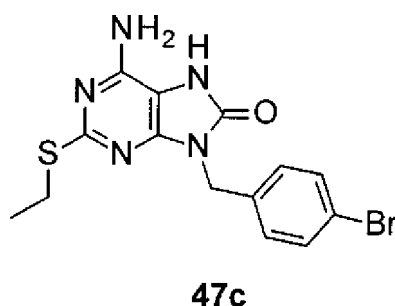
步驟2：6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物47b)之

製備



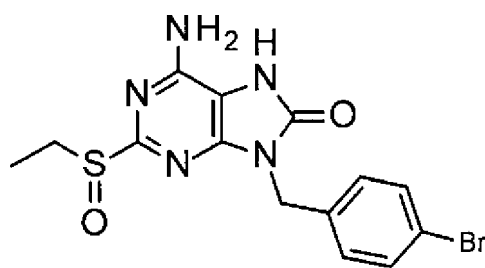
類似於**實例1**之方法**A**步驟**2**藉由使用4-胺基-3-[(4-溴苯基)甲基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(化合物**47a**)而非4-胺基-3-苯基甲基-2-側氧基-1*H*-咪唑-5-甲腈(化合物**1a**)來製備化合物**47b**。獲得呈黃色固體狀之6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(300 mg，化合物**47b**)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]：352。

步驟**3**：6-胺基-2-乙基硫基-9-[(4-溴苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**47c**)之製備



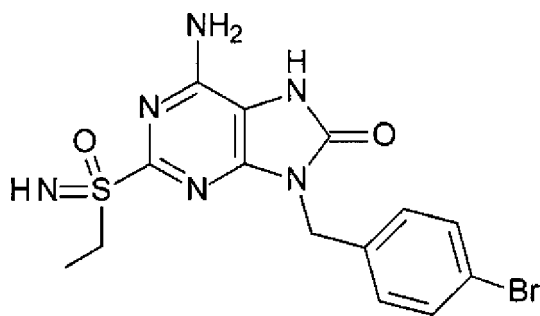
類似於**實例1**之方法**A**步驟**3**藉由使用6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**47b**)及碘乙烷而非6-胺基-9-苯基甲基-2-硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1b**)及溴丙烷來製備化合物**47c**。獲得呈黃色固體狀之6-胺基-2-乙基硫基-9-[(4-溴苯基)甲基]-7*H*-嘌呤-8-酮(5.6 g，化合物**47c**)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]：380。

步驟**4**：6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-乙基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**47d**)之製備

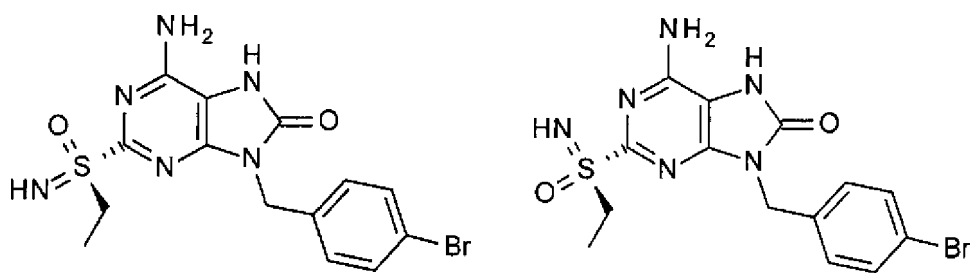
**47d**

類似於**實例1**之**方法B步驟6**藉由使用6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-乙基硫基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**47c**)而非6-胺基-9-苯甲基-2-(2-丙基硫基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1c**)來製備化合物**47d**。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-乙基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮(3.2g，化合物**47d**)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 396。

步驟5：6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-(乙基磺基亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**47e**)之製備

**47e**

類似於**實例1**之**方法B步驟7**藉由使用6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-乙基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**47d**)而非6-胺基-9-苯甲基-2-丙基亞磺基-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1d**)來製備化合物**47e**。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-(乙基磺基亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(4.0 g，化合物**47e**)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 411。



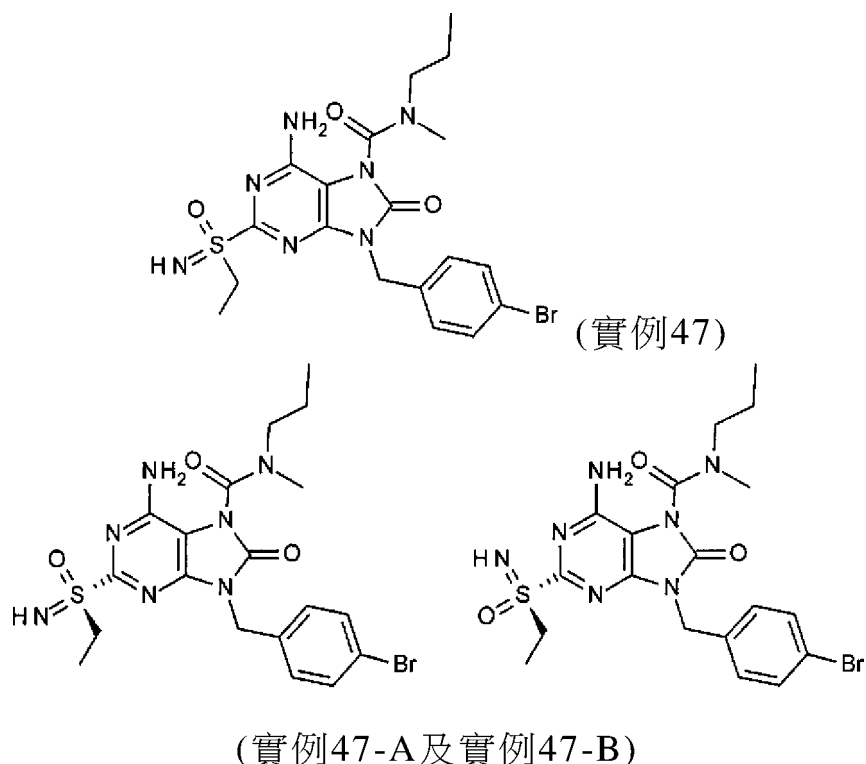
化合物**47e-A**及化合物**47e-B**

使用甲醇5%-40% (0.05%DEA)/CO₂於ChiralPak AD-3管柱上藉由對掌性HPLC分離化合物**47e**之化合物，得到呈白色固體狀之化合物**47e-A** (較快溶離，112 mg)及化合物**47e-B** (較慢溶離，99 mg)。

化合物**47e-A**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.58 (br. s., 1H), 7.52-7.54 (d, *J* = 8.0, 2H), 7.31-7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.54 (br. s., 2H), 4.93 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 411。

化合物**47e-B**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.58 (br. s., 1H), 7.54-7.52 (d, *J* = 8.0, 2H), 7.31-7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (br. s., 2H), 4.93 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 411。

步驟6：6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-(乙基磺醯亞胺基)-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺(實例47)、6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-[*S*(*R*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺及6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-[*S*(*S*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺(實例47-A及實例47-B)之製備。



類似於**實例1**之**方法A步驟6**藉由使用6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-(乙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**47e**)而非6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1e**)來製備**實例47**。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-(乙基磺醯亞胺基)-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲磺胺(570 mg，**實例47**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 2H), 6.92 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 4H), 3.05 - 3.02 (m, 3H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 0.93-0.75 (m, 3H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 510。

使用甲醇5%-40% (0.05%DEA)/CO₂於ChiralPak AD-3管柱上藉由對掌性HPLC分離**實例47**之化合物，得到呈白色固體狀之**實例47-A** (較快分離，260 mg)及**實例47-B** (較慢分離，266 mg)。

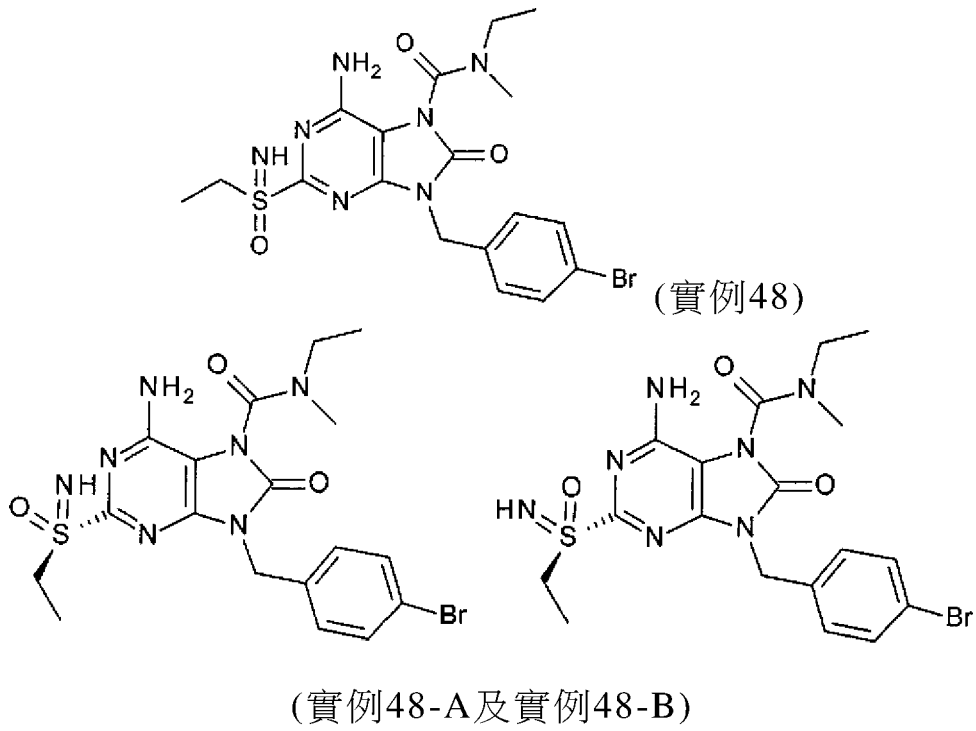
實例47-A：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.56 - 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36-7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.90 (br. s., 2H), 4.97 (s,

2H), 4.21 (s, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 4H), 3.05 - 3.02 (m, 3H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 3H), 0.93-0.75 (m, 3H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 510 。

實例47-B : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.54 - 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36-7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.90 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 4H), 3.06 - 3.02 (m, 3H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.20-1.16 (m, 3H), 0.93-0.75 (m, 3H) 。 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 510 。

實例48-A及實例48-B

6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-*N*-乙基-2-(乙基磺醯亞胺基)-*N*-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺(實例48)、6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-*N*-乙基-2-[*S*(*S*)-(乙基磺醯亞胺基)]-*N*-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺及6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-*N*-乙基-2-[*S*(*R*)-(乙基磺醯亞胺基)]-*N*-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺(實例48-A及實例48-B)。



類似於**實例1**之**方法A****步驟6**藉由使用6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-(乙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**47e**)及氯化*N*-乙基-*N*-甲基-胺甲醯而非6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7*H*-嘌呤-8-酮(化合物**1e**)及氯化*N*-甲基-*N*-丙基-胺甲醯(中間體**AA**)來製備**實例48**。獲得呈白色固體狀之6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-*N*-乙基-2-(乙基磺醯亞胺基)-*N*-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺(469 mg, **實例48**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.56 - 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36-7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 4H), 3.05 - 3.01 (m, 3H), 1.22-1.16 (m, 6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 496。

使用甲醇5%-40% (0.05%DEA)/CO₂於ChiralPak AD-3管柱上藉由對掌性HPLC分離**實例48**之化合物，得到呈白色固體狀之**實例48-A** (較快溶離，198 mg)及**實例48-B** (較慢溶離，202 mg)。

實例48-A：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.56 - 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36-7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.19 - 4.18 (m, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 4H), 3.05 - 3.01 (m, 3H), 1.20-1.14 (m, 6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 496。

實例48-B：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.56 - 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36-7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.24 (br. s., 1H), 3.58 - 3.41 (m, 4H), 3.05 - 3.01 (m, 3H), 1.26-1.01 (m, 6H)。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 496。

實例49

在HEK293-hTLR-7分析中化合物及實例之活性

HEK293-Blue-hTLR-7細胞分析：

穩定的HEK293-Blue-hTLR-7細胞株購自InvivoGen (目錄號：hkb-htlr7, San Diego, California, USA)。此等細胞經設計以用於藉由監測NF- κ B之活化研究人類TLR7之刺激。將分泌型胚胎鹼性磷酸酶 (SEAP; secreted embryonic alkaline phosphatase)報導基因置於稠合至五個NF- κ B與AP-1-結合位點之IFN- β 最小啟動子之控制下。藉由經由用TLR7配位體刺激HEK-Blue hTLR7細胞而活化NF- κ B及AP-1來誘導SEAP。因而在人類TLR7刺激後20小時，報導子表現由NF- κ B啟動子調控。使用QUANTI-Blue™套組(目錄號：rep-qbl, Invivogen, San Diego, Ca, USA)在640 nm波長下測定細胞培養物上清液SEAP報導子活性，該套組為在鹼性磷酸酶存在下變為紫色或藍色之偵測培養基。

將HEK293-Blue-hTLR7細胞以250,000至450,000個細胞/毫升之密度以180 μ L之體積在96孔板中，於含有4.5 g/L葡萄糖、50 U/mL青黴素、50 mg/mL鏈黴素、100 mg/mL Normocin、2 mM L-麩醯胺酸、10% (V/V)加熱不活化胎牛血清之杜爾貝科氏經改質伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle's medium; DMEM)中培育24小時。隨後，添加20 μ L測試化合物之連續稀釋液，在1%之最終DMSO存在下培育HEK293-Blue-hTLR-7細胞，且在37°C下於CO₂培育箱中進行培育20小時。隨後，將20 μ L來自各孔之上清液與180 μ L Quanti-blue受質溶液一起在37°C下培育2小時且使用分光光度計在620至655 nm下讀取吸光度。TLR7活化導致下游NF- κ B活化之信號傳導路徑已被廣泛接受，且因此，類似報導子分析亦廣泛用於評估TLR7促效劑(Tsuneyasu Kaisho及Takashi Tanaka, Trends in Immunology, 第29卷，第7期，2008年7月，第329頁.sci; Hiroaki Hemmi等人, Nature Immunology 3, 196 - 200 (2002))。

如本文所描述在HEK293-hTLR-7分析中針對本發明之化合物及實例之TLR7促效活性對其進行測試且結果列出於表1中。發現前藥之實例具有約2.1 μM至約1000 μM之EC₅₀，發現活性形式之化合物具有小於0.2 μM之EC₅₀。計算得到之EC_{50(前藥) / EC_{50(活性形式)}之比率在32至約7600範圍內。}

表1.在HEK293-hTLR-7分析中本發明之實例及化合物之活性

前藥	HEK293-hTLR-7 EC ₅₀ (前藥，μM)	相應活性形式	HEK293-hTLR-7 EC ₅₀ (活性形式，μM)	比率 (EC _{50(前藥)} / EC _{50(活性形式)})
實例1	50.4	化合物1e	0.065	775.4
實例1-A	42.5	化合物1e-A	0.067	634.3
實例1-B	27	化合物1e-B	0.086	314.0
實例2	32	化合物1e	0.065	372.1
實例2-A	3.7	化合物1e-B	0.086	43.0
實例2-B	4.4	化合物1e-A	0.067	65.7
實例3	15.1	化合物1e	0.065	232.3
實例4	23	化合物1e	0.065	353.8
實例5	41	化合物1e	0.065	630.8
實例6	82.3	化合物1e	0.065	1266.2
實例7	19.9	化合物1e	0.065	306.2
實例8	2.1	化合物1e	0.065	32.3
實例9	19.2	化合物1e	0.065	295.4
實例10	68.5	化合物1e	0.065	1053.8
實例11	5.6	化合物1e	0.065	86.2
實例12	43.9	化合物1e	0.065	675.4
實例13	67	化合物1e	0.065	1030.8
實例14	2.4	化合物1e	0.065	36.9
實例15	494	化合物1e	0.065	7600
實例16	32.1	化合物1e	0.065	493.8
實例25	24.2	化合物1e	0.065	372.3
實例26	13.4	化合物1e	0.065	206.2
實例27	31.7	化合物1e	0.065	487.7
實例28	6.9	化合物1e	0.065	106.2
實例29	48.8	化合物1e	0.065	750.8
實例32	22.5	化合物1e	0.065	346.2
實例34-A	6.0	化合物34e-A	0.014	428.6
實例34-B	6.36	化合物34e-B	0.011	578.2
實例36-A	31.8	化合物36g-A	0.019	1673.7
實例37-A	26.6	化合物36g-A	0.019	1400
實例37-B	47.4	化合物36g-B	0.022	2154.5
實例38-A	26.2	化合物36g-A	0.019	1378.9

實例38-B	19.5	化合物36g-B	0.022	886.4
實例39	4.3	化合物36g	0.027	159.3
實例40	52.8	化合物36g	0.027	1955.6
實例41	36	化合物41c	0.053	679.2
實例41-A	44.1	化合物41c-B	0.085	518.8
實例41-B	32.1	化合物41c-A	0.071	452.1
實例42-A	40.5	化合物41c-A	0.071	570.4
實例42-B	49.2	化合物41c-B	0.085	578.8
實例43-A	110	化合物43e-A	0.11	1000
實例43-B	78.4	化合物43e-B	0.035	2240
實例44-A	65.4	化合物43e-B	0.035	1868.6
實例44-B	96.7	化合物43e-A	0.11	879.1
實例45-A	153	化合物45e-B or 化合物45e-A	0.26或0.39	588或392
實例45-B	>1000	化合物45e-B或 化合物45e-A	0.26或0.39	>3846或>2564
實例46-A	45.5	化合物45e-A或 化合物45e-B	0.26或0.39	175或116.7
實例46-B	45.7	化合物45e-B或 化合物45e-A	0.26或0.39	175.7或117.2
實例47-A	10.9	化合物47e-A或 化合物47e-B	0.021或0.025	519.0或436
實例47-B	13.1	化合物47e-A或 化合物47e-B	0.021或0.025	623.8或524
實例48-A	18.3	化合物47e-A或 化合物47e-B	0.021或0.025	871.4或732
實例48-B	20.8	化合物47e-A或 化合物47e-B	0.021或0.025	990.5或832

實例50

式(I)之化合物之前藥之代謝

進行研究以評估前藥，式(I)之化合物，向其相應活性形式之代謝轉化。若充當前藥，則式(I)之化合物可在體內代謝為活性化合物或其他本發明之化合物。人類肝臟微粒體通常用於分析動物或人類體內前藥之代謝轉化程度。

材料

包括β-菸醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP)、異檸檬酸及異檸檬酸脫

氫酶之NADPH輔因子系統購自Sigma-Aldrich公司(St. Louis, MO, USA)。人類肝臟微粒體(Cat編號452117，批次編號38290)自Corning(Woburn, MA, USA)獲得。小鼠肝臟微粒體(Cat編號M1000，批次編號1310028)自Xenotech獲得。

化合物之工作溶液及其他溶液

將化合物溶解於DMSO中以製備10 mM儲備溶液。將10 μ L儲備溶液用乙腈(990 μ L)稀釋以得到100 μ M工作溶液。

培育

在37°C下在100 mM pH為7.4之磷酸鉀緩衝液中將微粒體與測試化合物一起預培育10分鐘。藉由添加NADPH再生系統啟動反應以得到200 μ L之最終培育體積且在37°C下在水浴中振盪。培育混合物由肝臟微粒體(0.5毫克微粒體蛋白質/毫升)、受質(1.0 μ M)及NADP (1 mM)、異檸檬酸脫氫酶(1單位/毫升)、異檸檬酸(6 mM)組成。

製備用於分析之樣本

在30分鐘時，藉由添加600 μ L冷乙腈(包括100 ng/mL甲苯磺丁脲及100 ng/mL拉貝洛爾(labetalol)作為內標物)來中止反應。以4000 rpm將樣本離心20分鐘且對所得上清液進行LC-MS/MS分析。

用於校正曲線之樣本如下製備。向96孔盤中分配100微升/孔肝臟微粒體及98微升/孔NADPH再生系統溶液。首先添加600 μ L中止溶液，且隨後繼而添加2 μ L標準曲線及QC工作溶液。

生物分析

在ESI-正性MRM(ESI-Positive MRM)模式下在API4000 LC-MC/MC儀器上對化合物進行定量。

已進行研究以評估在人類肝臟微粒體存在下前藥(1μM)，實例1、實例1-A、實例1-B、實例2、實例2-A、實例2-B、實例3、實例4、實例5、實例6、實例7、實例8、實例9、實例10、實例11、實例12、實例13、實例14、實例15、實例16、實例17、實例21、實例22、實例23、實例25、實例26、實例27、實例28、實例29、實例30、實例31、實例32、實例33、實例34-A、實例34-B、實例36-A、實例36-B、實例37-A、實例37-B、實例38-A、實例38-B、實例39、實例40、實例41、實例41-A、實例41-B、實例42、實例42-A、實例42-B、實例43、實例43-A、實例43-B、實例44、實例44-A、實例44-B及實例45-A、實例46-A、實例46-B、實例47-A、實例47-B、實例48-A、實例48-B向相應活性形式，化合物1e、化合物1e-A、化合物1e-B、化合物34e-A、化合物34e-B、化合物36g-A、化合物36g-B、化合物36g、化合物41c、化合物41c-B、化合物41c-A、化合物43e、化合物43e-A、化合物43e-B、化合物45e-A、化合物45e-B、化合物47e-A及化合物47e-B之代謝轉化。結果概述且顯示於表2中。

表2.在人類肝臟微粒體中前藥之代謝轉化

實例編號	相應代謝產物 (活性形式)	人類肝臟 微粒體中 之代謝產 物濃度 (μM)	實例編號	相應代謝產物 (活性形式)	人類肝臟 微粒體中 之代謝產 物濃度 (μM)
實例1	化合物1e	0.0214	實例31	化合物1e	0.005
實例1-A	化合物1e-A	0.018	實例32	化合物1e	0.013
實例1-B	化合物1e-B	0.022	實例33	化合物1e	0.59
實例2	化合物1e	0.028	實例34-A	化合物34e-A	0.2
實例2-A	化合物1e-B	0.036	實例34-B	化合物34e-B	0.088
實例2-B	化合物1e-A	0.029	實例36-A	化合物36g-A	0.02
實例3	化合物1e	0.12	實例36-B	化合物36g-B	0.019
實例5	化合物1e	0.078	實例37-A	化合物36g-A	0.004
實例6	化合物1e	0.074	實例37-B	化合物36g-B	0.002
實例7	化合物1e	0.15	實例38-A	化合物36g-A	0.026
實例8	化合物1e	0.043	實例38-B	化合物36g-B	0.034

實例9	化合物1e	0.002	實例40	化合物36g	0.032
實例10	化合物1e	0.005	實例41-A	化合物41c-B	0.38
實例11	化合物1e	0.001	實例41-B	化合物41c-A	0.36
實例12	化合物1e	0.018	實例42-A	化合物41c-A	0.14
實例13	化合物1e	0.04	實例42-B	化合物41c-B	0.004
實例14	化合物1e	0.026	實例43-A	化合物43e-A	0.014
實例15	化合物1e	0.002	實例43-B	化合物43e-B	0.016
實例16	化合物1e	0.024	實例44-A	化合物43e-B	0.002
實例17	化合物1e	0.075	實例44-B	化合物43e-A	0.002
實例21	化合物1e	0.48	實例45-A	化合物45e-B 或 化合物45e-A	0.41
實例22	化合物1e	0.42	實例46-A	化合物45e-A 或 化合物45e-B	0.039
實例23	化合物1e	0.42	實例46-B	化合物45e-B 或 化合物45e-A	0.18
實例25	化合物1e	0.018	實例47-A	化合物47e-A 或 化合物47e-B	0.36
實例26	化合物1e	0.042	實例47-B	化合物47e-B 或 化合物47e-A	0.41
實例27	化合物1e	0.11	實例48-A	化合物47e-A 或 化合物47e-B	0.11
實例28	化合物1e	0.084	實例48-B	化合物47e-B 或 化合物47e-A	0.053
實例29	化合物1e	0.009			

實例51

實例43-A在AAV-HBV小鼠模型中之活體內抗病毒功效

動物模型

4至6週大之雄性C57BL/6小鼠(無特異病原體)購自中國科學院上海實驗動物中心(Shanghai Laboratory Animal Center of Chinese Academy of Sciences ; SLAC)且遵循機構動物護理準則(Institutional Animal Care guideline)在動物護理設施中圈養於可控溫度及光條件下之單獨通氣籠子

中。AAV-HBV病毒購自北京五加和分子醫學研究所(Beijing FivePlus Molecular Medicine Institute) (Beijing, China)。重組病毒攜帶封入AAV血清型8 (AAV8)衣殼中的HBV基因體之1.3複本。經由尾部靜脈給C57BL/6小鼠注射200 μ L稀釋於生理鹽水緩衝液中之重組病毒。在第14天，對小鼠抽血量測血清中之HBV表面抗原(HBsAg)及HBV基因體DNA，且隨後根據此等HBV生物標記物將動物隨機分組。

HBV生物標記物之量測

使用CLIA套組(Autobio Diagnostics有限公司，Zhengzhou, China)，根據製造商之說明書量測血清HBsAg及HBeAg。HBsAg之偵測下限係0.05 IU/mL。將血清500倍稀釋用於獲得在標準曲線之線性範圍內之值。

遵循製造商之說明書，使用MagNA Pure 96 DNA及Viral NA小體積套組(Roche)提取血清HBV DNA。藉由即時定量PCR (qPCR)，使用針對核苷酸2969至3096之128bp HBV基因體區域之特定擴增及偵測之HBV特异性引子及探針組來分析DNA樣本。引子及探針之序列係：

正向引子：AAGAAAAACCCCGCCTGTAA；

逆向引子：CCTGTTCTGACTACTGCCTCTCC；

HBV-探針：5'TAMRA-CCTGATGTGATGTTCTCCATGTTTCAGC-BHQ2-3'。

使用抗HB CLIA套組(Autobio Diagnostics有限公司，Zhengzhou, China)及與來自Mabtech B Elispot套組之生物素(0.5 mg/mL)結合之小鼠抗IgG測試在血清中之抗HB。在PBS中稀釋抗IgG生物素使其具有最終濃度1 μ g/mL。在抗HB CLIA套組中之盤之孔中將25 μ L小鼠抗IgG與血清樣

本混合用於1-小時培育。隨後洗滌該盤且添加抗生蛋白鏈菌素HRP用於在室溫下1-小時培育。在重複洗滌步驟之後，混合來自CLIA套組之受質A及B且在各孔中添加50 μL混合物。在室溫下5-分鐘培育之後，在Envision讀盤器(PerkinElmer)中讀取盤以量測發光。

研究設計及結果

藉由對C57BL/6小鼠注射攜帶可複製的HBV基因體之重組腺相關病毒(adeno-associated virus；AAV)產生具有高水準HBV DNA及HBsAg表現之小鼠模型(AAV-HBV)。採用具有持久HBV病毒血症及充分勝任免疫系統之AAV-HBV小鼠模型根據如表3中所示之研究設計來評估TLR7促效劑之抗病毒功效。

表3. 實例43-A在AAV-HBV小鼠模型中之活體內功效測試

動物組	測試項	劑量 (mg/kg)	途徑	頻率	處理
1	媒劑	0	PO	QOD	42天
2	實例43-A	10	PO	QOD	42天
3		10	PO	QW	42天

具體而言，分別每隔一天(QOD)及每週一次(QW)以10 mg/kg向第2組及第3組口服給予實例43-A，且對照組1僅接受媒劑。在10 mL/kg之給藥體積下，將實例43-A (1 mg/mL)調配成具有於水中之2% Klucel LF、0.5% TPGS、0.09%對羥基苯甲酸甲酯、0.01%對羥基苯甲酸丙酯之包合複合物。將動物處理總共42天，且在整個研究中每週經頷下抽血兩次用於血清收集。對血清樣本進行HBV生物標記物分析。

如圖4中所示，用實例43-A以10 mg/kg QOD之處理導致HBV DNA (>3 log)及HBsAg (>2.8 log)顯著減少。在42天處理結束時，此等病毒性標記物之水準變為不可偵測且低於定量之下限(lower limit of quantification；LLOQ)。即使在不頻繁之QW給藥之情況下，實例43-A

顯著減少HBV DNA (>2 log)及HBsAg (>2.8 log)。此外，無論QOD還是QW給藥，用**實例43-A**以10 mg/kg之處理誘導出相當大的水準之抗HBsAg抗體。總之，**實例43-A**藉由減少HBV病毒性標記物且促進HBV特異性抗體之產生展現出優良活體內抗HBV活性。

實例52

實例41-A在AAV-HBV小鼠模型中之活體內抗病毒功效

根據表4中之研究設計用與**實例51**中所描述之量測HBV生物標記物之相同方法，在相同AAV-HBV模型中評估**實例41-A**之抗病毒功效。

表4. 實例41-A在AAV-HBV小鼠模型中之活體內功效測試

動物組	測試項	劑量 (mg/kg)	途徑	頻率	處理
1	媒劑	0	PO	QOD	42天
2	實例41-A	1	PO	QOD	42天
3		3	PO	QOD	42天
4		10	PO	QOD	42天
5		10	PO	QW	42天

具體而言，分別以1 mg/kg QOD、3 mg/kg QOD及10 mg/kg QOD向第2組、第3組及第4組口服給予**實例41-A**。以10 mg/kg QW處理第5組，而第1組僅用媒劑處理。在10 mL/kg之給藥體積下，將**實例41-A** (0.1、0.3及1 mg/mL)調配成具有於水中之2% Klucel LF、0.5% TPGS、0.09% 對羥基苯甲酸甲酯、0.01%對羥基苯甲酸丙酯之包合複合物。將動物處理總共42天，且在整個研究中每週經頷下抽血兩次用於血清收集。對血清樣本進行HBV生物標記物分析。

如圖5中所示，用**實例41-A**以1、3、10 mg/kg QOD之處理劑量依賴性地減少HBV DNA及HBsAg。在42天處理結束時，所有三個劑量均達成使此等病毒性標記物減少至低於或接近於LLOQ。即使在不那麼頻繁之QW給藥之情況下，以10 mg/kg之**實例41-A**亦在處理結束時減少HBV DNA及

HBsAg至不可偵測水準。此外，在處理後，**實例41-A**比媒劑誘導顯著更高水準之抗HbsAg抗體。總之，**實例41-A**藉由減少HBV病毒性標記物且促進HBV特異性抗體之產生展現出優良活體內抗HBV活性。

實例53

實例42-A在AAV-HBV小鼠模型中之活體內抗病毒功效

根據表5中之研究設計用與**實例51**中所描述之量測HBV生物標記物之相同方法，在相同AAV-HBV模型中評估**實例42-A**之抗病毒功效。

表5.實例42-A在AAV-HBV小鼠模型中之活體內功效測試

動物組	測試項	劑量 (mg/kg)	途徑	頻率	處理
1	媒劑	0	PO	QOD	42天
2	實例42-A	1	PO	QOD	42天
3		3	PO	QOD	42天
4		10	PO	QOD	42天

具體而言，分別以1 mg/kg QOD、3 mg/kg QOD及10 mg/kg QOD向第2組、第3組及第4組口服給予**實例42-A**，而第1組僅用媒劑。在10 mL/kg之給藥體積下，將**實例42-A** (0.1、0.3及1 mg/mL)調配成具有於水中之2% Klucel LF、0.5% TPGS、0.09%對羥基苯甲酸甲酯、0.01%對羥基苯甲酸丙酯之包合複合物。將動物處理總共42天，且在整個研究中每週經頷下抽血兩次用於血清收集。對血清樣本進行HBV生物標記物分析。

如圖6中所示，用**實例42-A**以1、3、10 mg/kg QOD之處理均有效地減少HBV DNA及HBsAg。然而較高劑量導致HBV DNA及HBsAg之較快清除，在42天處理結束時，所有三個劑量均達成將此等病毒性標記物減少至低於或接近於LLOQ。所有用**實例42-A**處理之組均生成顯著較高水準之抗HBsAg抗體。總之，**實例42-A**藉由減少HBV病毒性標記物且促進HBV特異性抗體之產生展現出優良活體內抗HBV活性。

實例54

實例41-B在AAV-HBV小鼠模型中之活體內抗病毒功效

根據表6中之研究設計用與**實例51**中所描述之量測HBV生物標記物之相同方法，在相同AAV-HBV模型中評估**實例41-B**之抗病毒功效。

表6. 實例41-B在AAV-HBV小鼠模型中之活體內功效測試

動物組	測試項	劑量 (mg/kg)	途徑	頻率	處理
1	媒劑	0	PO	QOD	42天
2	實例41-B	1	PO	QOD	42天
3		3	PO	QOD	42天
4		10	PO	QOD	42天

具體而言，分別以1 mg/kg QOD、3 mg/kg QOD及10 mg/kg QOD向第2組、第3組及第4組口服給予**實例41-B**，而第1組僅用媒劑。在10 mL/kg之給藥體積下，將**實例41-B** (0.1、0.3及1 mg/mL)調配成具有於水中之2% Klucel LF、0.5% TPGS、0.09%對羥基苯甲酸甲酯、0.01%對羥基苯甲酸丙酯之包合複合物。將動物處理總共42天，且在整個研究中每週經頷下抽血兩次用於血清收集。對血清樣本進行HBV生物標記物分析。

如圖7中所示，用**實例41-B**以1、3、10 mg/kg QOD之處理均有效地減少HBV DNA及HBsAg。在42天處理終止時，所有三個劑量均達成使此等病毒性標記物減少至低於LLOQ。所有用**實例41-B**處理之組亦比媒劑組生成較高水準之抗HBsAg抗體。總之，**實例41-B**藉由減少HBV病毒性標記物且促進HBV特異性抗體之產生展現出活體內抗HBV活性。

實例55

在雄性Wister-Han大鼠中之單次劑量PK研究

進行在雄性Wister-Han大鼠中之單次劑量PK以分析所測試化合物之藥物動力學特性。兩組動物經由管飼(POE)對應的化合物來給藥。經由頸

靜脈或替代部位在給藥後組15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、7 h及24 h時採集血液樣本(約20 µL)。將血液樣本置放於含有EDTA-K2抗凝血劑之試管中且在4℃下以5000 rpm離心6 min以自樣本分離血漿。在離心之後，將所得血漿轉移至潔淨試管用於在LC/MS/MS上進行前藥及活性形式之生物分析。在給藥前藥之組中，血漿樣本中前藥之濃度低於偵測極限。將表8中之「所測試化合物」用作測試活體內「劑量化合物」之代謝物(活性形式)之內標物。使用WinNonlin®專業版6.2之非間隔模組計算藥物動力學參數。直接根據實驗觀測記錄峰濃度(C_{max})。使用線性梯形法則計算血漿濃度-時間曲線下之面積(AUC_{0-∞})直至最後可偵測濃度。

C_{max}及AUC_{0-最後}係與所測試化合物之活體內功效相關之兩個重要PK參數。具有更高C_{max}及AUC_{0-最後}之化合物將產生更好活體內功效。在經口投與活性形式及競爭化合物之後的PK參數之結果在表7中給出。前藥之PK參數列出於表8中。

在經口投與前藥之後，在血漿中觀測到活性形式且因此測試活性形式。與參考化合物(GS9620、S-2及S-3)及在本發明中提及之均活性形式之化合物(化合物41c-A、41c-B及43e-A)相比，本發明之例示性前藥(實例41-B、42-A、42-B、43-A、45-A及45-B)出乎意料地顯示提高得多的C_{max} (增加5-175倍)及AUC_{0-最後} (增加2.5-56倍)。結果明確展示在PK參數方面前藥優於活性形式之出人意料的優越性，其產生更好活體內功效。

表7.在以5 mg/kg經口給藥之後活性形式之平均血漿濃度及PK參數

給藥化合物	GS9620	S-2	S-3	化合物 41c-A
時間(h)	平均血漿濃度(nM)			
0.25	56.3	9.49	8.89	16.75
0.5	33.2	16.74	9.99	27.48
1	83.4	19.33	10.16	32.33
2	136	24.89	8.40	27.34

4	16.7	47.55	11.54	27.38
8 [*]	9.49	52.72	8.17	18.02
24	ND	4.90	ND	5.60
C _{max} (nM)	164	52.72	11.54	32.33
AUC _{0-最後} (nM·h)	316	748	95	242.5
給藥化合物	化合物 41c-B	化合物 43e-A	化合物 45e-A	化合物 45e-B
時間(h)	平均血漿濃度(nM)			
0.25	3.41	12.60	64.6	42.8
0.5	0.75	15.22	80.0	52.2
1	2.04	13.01	58.1	37.6
2	5.46	11.98	42.5	24.2
4	2.52	8.20	77.8	53.9
8 [*]	1.21	6.31	34.6	29
24	ND	ND	8.6	5.7
C _{max} (nM)	5.46	15.22	80.0	53.9
AUC _{0-最後} (nM·h)	55.8	77	767	568

*對於化合物41c-A、化合物41c-B及化合物43e-A採用7小時

表8. 以5 mg/kg經口給藥之後前藥之PK參數

給藥化合物	所測試化合物	C _{max} (nM)	AUC _{0-最後} (nM·h)
實例41-B	化合物 41c-A	1315	3658
實例42-A	化合物 41c-A	1742	4867
實例42-B	化合物 41c-B	956	3148
實例43-A	化合物 43e-A	77	229
實例45-A	化合物 45e-B	922	1914
實例45-B	化合物 45e-A	1436	2619

實例56

LYSA溶解度研究

LYSA研究用於測定所測試化合物之水溶解度。自10 mM DMSO儲備溶液一式兩份製備樣本。在用離心真空蒸發器蒸發DMSO之後，將化合物溶解於0.05 M磷酸鹽緩衝液(pH 6.5)中，攪拌一個小時且振盪兩個小時。在一夜之後，使用微量滴定濾板將溶液過濾。隨後藉由HPLC-UV分析濾液及其1/10稀釋液。此外，根據10 mM儲備溶液製作四點校正曲線且用於化合物之溶解度測定。結果以μg/mL為單位。倘若蒸發之後在溶液中量測的樣本除以所計算的樣本量之最大值之百分比大於80%，則報告溶解

度大於此值。

LYSA之結果顯示於表9中。很明確，當轉化為各種前藥時活性形式之溶解度出乎意料地提高10至超過200倍。

表9.特定化合物之溶解度資料

前藥	前藥之 LYSA (µg/mL)	相應活性形式	活性形式之LYSA (µg/mL)
實例1	290	化合物1e	21
實例1-A	315	化合物1e-A	56
實例1-B	200	化合物1e-B	50
實例2	615	化合物1e	21
實例2-A	>600	化合物1e-B	50
實例2-B	>590	化合物1e-A	56
實例3	240	化合物1e	21
實例4	695	化合物1e	21
實例5	>595	化合物1e	21
實例6	140	化合物1e	21
實例7	615	化合物1e	21
實例8	620	化合物1e	21
實例9	>520	化合物1e	21
實例10	120	化合物1e	21
實例11	>618	化合物1e	21
實例12	120	化合物1e	21
實例13	155	化合物1e	21
實例14	225	化合物1e	21
實例15	405	化合物1e	21
實例16	205	化合物1e	21
實例17	190	化合物1e	21
實例25	>670	化合物1e	21
實例26	>690	化合物1e	21
實例27	>380	化合物1e	21
實例28	695	化合物1e	21
實例29	395	化合物1e	21
實例32	125	化合物1e	21
實例36-A	168	化合物36g-A	6
實例36-B	209	化合物36g-B	11

實例41-A	260	化合物41c-B	5
實例41-B	250	化合物41c-A	1
實例42-A	225	化合物41c-A	1
實例42-B	335	化合物41c-B	5
實例43-A	203	化合物43e-A	13
實例43-B	170	化合物43e-B	13
實例45	172	化合物45e	152
實例45-A	>560	化合物45e-A或化合物45e-B	90或115
實例45-B	420	化合物45e-B或化合物45e-A	115或90
實例46-A	205	化合物45e-A或化合物45e-B	90或115
實例46-B	>580	化合物45e-B或化合物45e-A	115或90
實例47-A	154	化合物47e-A或化合物47e-B	<1.0或<1.0
實例47-B	128	化合物47e-B或化合物47e-A	<1.0或<1.0
實例48-A	305	化合物47e-A或化合物47e-B	<1.0或<1.0
實例48-B	275	化合物47e-B或化合物47e-A	<1.0或<1.0

實例57

門靜脈研究

此研究之目標係瞭解前藥是否保持如其經腸吸收至門靜脈循環時不變且展示轉化之主要部位。

門靜脈套管插入法(Portal vein cannulation；PVC)及頸動脈套管插入法(Carotid artery cannulation；CAC)之手術步驟

手術在戊巴比妥/異氟醚麻醉下進行。簡言之，在用必妥碘(betadine)及70%異丙醇對腹部區域消毒之後，產生一個小的腹部中線切口。拉出盲腸且針對約5mm管鑑別且分離腸系膜靜脈。在近端置放寬鬆結紮線且結紮靜脈之末端。在經分離靜脈上產生一個小切口(僅夠允許導管插入)且以適

合長度朝向肝臟插入PU導管。藉由環繞插管繫結寬鬆結紮線將導管固定在位。將盲腸重新置放於腹腔中。在右側腹壁產生一個洞以使導管之末端自由通過。藉由縫合將導管固定在腹壁上。經由縫合封閉腹部肌肉切口。在肩胛區域產生一個小切口以充當導管之出口部位。導管經皮下穿入且經由肩胛切口取出。將經固定縫合線置放於肩胛區域。檢查導管之開放性且隨後自皮下空間至背側頸區域將其取出。在輕緩擦拭該區域之後，縫合腹腔。隨後藉由插入PE50導管來對左側頸動脈插管。將兩個經取出的導管牢固地繫結在背側頸區域上且固定。隨後使動物在其籠中恢復且在手術後至少3天用於研究。所有導管用肝素化生理鹽水每天沖洗一次以保持開放。

在PVC/CAC雙插管大鼠中之經口PK研究

將動物隔夜禁食(n=3)且經由經口管飼投藥(10 mg/kg, 10 mL/kg)。在0.083、0.25、0.5、1、2、4、7、24h時同時自門靜脈導管及頸動脈導管採集血液樣本(60 µL)。所有血液樣本將轉移至含有2 µL K₂EDTA (0.5 M)作為抗凝劑之微量離心試管中且置放於濕冰上。隨後為得到血漿將藉由在約4°C下離心來處理血液樣本，半小時內收集3000 g。血漿樣本將儲存於聚丙烯試管中，在乾冰上快速冷凍且在-70±10°C下保存直至LC/MS/MS分析。

在門靜脈插管的大鼠中偵測且分析在經口投與前藥(10 mg/kg)之後在門靜脈樣本及頸動脈樣本中前藥及活性形式之藥物動力學參數(平均±SD, n=3)。**實例1-B、41-A、41-B、42-A及43-A**之測試結果概述如下。

表10.在門靜脈插管的大鼠中經口投與實例41-A (10 mg/kg)之後，在門靜

脈樣本及頸動脈樣本中實例41-A及其相應活性形式化合物41c-B之藥物動力學參數

前藥	實例41-A			
相應活性形式	化合物41c-B			
PK參數	門靜脈取樣		頸動脈取樣	
	前藥	活性形式	前藥	活性形式
T _{max} (h)	0.14	0.4	0.19	0.42
C _{max} (nM)	9703	2223	210	2185
AUC ₀₋₂ (nM·h)	2188	2246	114	2108
AUC _{活性} /AUC _總	51%		95%	

表11.在門靜脈插管的大鼠中經口投與實例43-A (10 mg/kg)之後，在門靜脈樣本及頸動脈樣本中實例43-A及其相應活性形式化合物43e-A之藥物動力學參數

前藥	實例43-A			
相應活性形式	化合物43e-A			
PK參數	門靜脈取樣		頸動脈取樣	
	前藥	活性形式	前藥	活性形式
T _{max} (h)	0.28	0.33	0.22	0.28
C _{max} (nM)	4110	818	191	691
AUC ₀₋₂ (nM·h)	2067	679	124	564
AUC _{活性} /AUC _總	25%		82%	

表12.在門靜脈插管的大鼠中經口投與實例1-B (10 mg/kg)之後，在門靜脈樣本及全身性樣本中實例1-B及其相應活性形式化合物1e-A之藥物動力學參數

前藥	實例1-B			
相應活性形式	化合物1e-A			
PK參數	門靜脈取樣		頸動脈取樣	
	前藥	活性形式	前藥	活性形式
T _{max} (h)	0.083	0.25	0.083	0.5
C _{max} (nM)	670	192	70	174
AUC ₀₋₂ (nM·h)	266	164	40	184
AUC _{活性} /AUC _總	38%		82%	

表13.在門靜脈插管的大鼠中經口投與實例42-A (10 mg/kg)之後，在門靜脈樣本及頸動脈樣本中實例42-A及其相應活性形式化合物41c-A之藥物動力學參數

前藥	實例42-A			
相應活性形式	化合物41c-A			
PK參數	門靜脈取樣		頸動脈取樣	
	前藥	活性形式	前藥	活性形式
T _{max} (h)	0.19	0.42	0.22	0.36
C _{max} (nM)	8917	3162	286	3326
AUC ₀₋₂ (nM·h)	3461	3199	286	3326
AUC _{活性} /AUC _總	48%		96%	

表14.在門靜脈插管的大鼠中經口投與實例41-B (10 mg/kg)之後，在門靜脈樣本及頸動脈樣本中實例41-B及其相應活性形式化合物41c-A之藥物動力學參數

前藥	實例41-B			
相應活性形式	化合物41c-A			
PK參數	門靜脈取樣		頸動脈取樣	
	前藥	活性形式	前藥	活性形式
T _{max} (h)	0.19	0.5	0.25	0.5
C _{max} (nM)	7068	3315	29.6	3432
AUC ₀₋₂ (nM·h)	1444	3211	22.5	3301
AUC _{活性} /AUC _總	69%		99%	

基於以上結果，得出結論，前藥轉化之主要部位係肝臟而非腸，因為AUC_{活性}/AUC_總在頸動脈取樣中比在門靜脈取樣中之AUC_{活性}/AUC_總高。

【序列表】

<110> 瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

<120> 用於治療及預防病毒感染之新穎7-經取代磷鹽亞胺鹽基嘌呤酮化合物及衍生物

<130> P33761

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> B型肝炎病毒

<400> 1
aagaaaaacc ccgcctgttaa 20

<210> 2

<211> 23

<212> DNA

<213> B型肝炎病毒

<400> 2
cctgttciga ctactgcctc tcc 23

<210> 3

<211> 27

<212> DNA

<213> B型肝炎病毒

<400> 3
cctgatgiga tgttctccat gttcagc 27



I671300

【發明摘要】

【中文發明名稱】

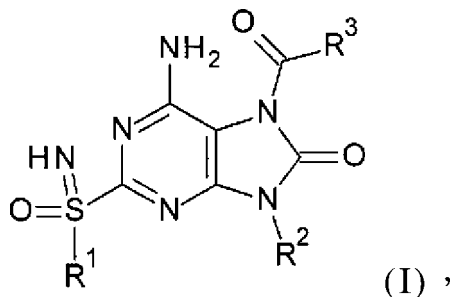
用於治療及預防病毒感染之新穎7-經取代磺醯亞胺醯基嘌呤酮化合物及衍生物

【英文發明名稱】

NOVEL 7-SUBSTITUTED SULFONIMIDOYLPURINONE
COMPOUNDS AND DERIVATIVES FOR THE TREATMENT AND
PROPHYLAXIS OF VIRUS INFECTION

【中文】

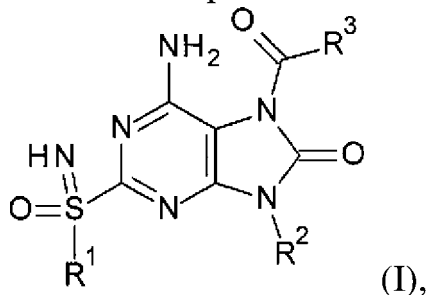
本發明係關於式(I)之化合物，



其中 R^1 、 R^2 及 R^3 如本文所描述；及其前藥或醫藥學上可接受之鹽、其對映異構體或非對映異構體；及包括該等化合物之組合物；及使用該等化合物之方法。

【英文】

The present invention relates to compounds of formula (I),



wherein R^1 , R^2 and R^3 are as described herein, and their prodrugs or

pharmaceutically acceptable salt, enantiomer or diastereomer thereof, and compositions including the compounds and methods of using the compounds.

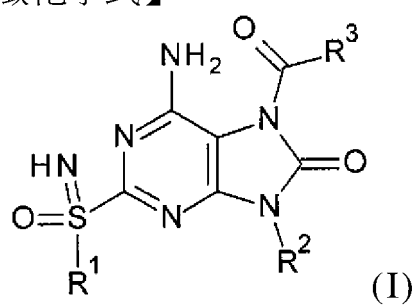
【指定代表圖】

圖4

【代表圖之符號簡單說明】

無

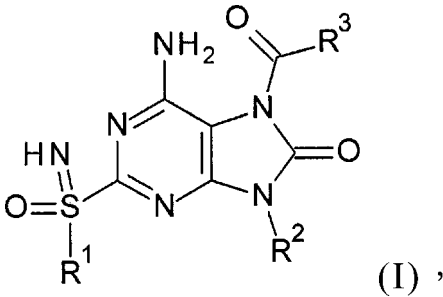
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)之化合物，



其中

R¹係C₁₋₆烷基；

R²係苯甲基，該苯甲基未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自鹵素及C₁₋₆烷基之取代基取代；

R³係-NR⁴R⁵，其中

R⁴係C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基；

R⁵係(C₁₋₆烷基)₂NCOOC₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基羰基(C₁₋₆烷基)胺基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基羰基(苯基)C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基羰基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基羰氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基(C₁₋₆烷基)胺基C₁₋₆烷基或吡咯啉基胺甲醯基氧基C₁₋₆烷基；或

R⁴及R⁵與其所連接之氮一起形成雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體；

其限制條件為不包括

6-胺基-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)-7-(吡咯啉-1-羰基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-7-(哌啶-1-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-7-(嗎啉-4-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-7-(3,3-二甲基吡咯啉-1-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

1-[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]吡咯啉-2-甲酸乙酯；

6-胺基-7-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羰基)-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-7-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-7-(3,3-二氟吡咯啉-1-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-7-(3-氟-3-甲基-吡咯啉-1-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-8-酮；

及其對映異構體或非對映異構體。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中

R¹係C₁₋₆烷基；

R²係苯甲基，該苯甲基為未經取代或經鹵素或C₁₋₆烷基取代；

R³係吡啶基；

經C₁₋₆烷基取代之哌嗪基；

經哌啶基取代之哌啶基；

吡咯啉基；或

-NR⁴R⁵，其中

R⁴係C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基；

R⁵係(C₁₋₆烷基)₂NCOOC₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基羰基(C₁₋₆烷基)胺基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基羰基(苯基)C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基羰基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基羰基氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基(C₁₋₆烷基)胺基C₁₋₆烷基或吡咯啉基胺甲醯基氧基C₁₋₆烷基。

【第3項】

如請求項1之化合物，其中

R¹係乙基或丙基；

R²係苯甲基、溴苯甲基、氯苯甲基、氟苯甲基或甲基苯甲基；

R³係吡啶基；

4-甲基哌嗪基；

哌啶基哌啶基；

吡咯啉基；或

-NR⁴R⁵，其中

R⁴係甲基、乙基、丙基或甲氧乙基；

R⁵係乙醯基(甲基)胺基乙基、丁基、丁基(甲基)胺甲醯基氧基乙基、二乙基胺甲醯基氧基乙基、乙氧基羰基(甲基)胺基乙基、乙氧基羰基乙基、乙氧基羰基異丁基、乙氧基羰基異戊基、乙氧基羰基甲基、乙氧基羰基氧基乙基、乙氧基羰基(苯基)乙基、乙基、異丁基、異丙氧基羰基異戊基、異丙氧基羰基(苯基)乙基、異丙基、甲氧基羰基(甲基)胺基乙基、甲氧基乙基、甲氧基丙

基、丙基、丙基(甲基)胺甲醯基氧基乙基、吡咯啉基胺甲醯基氧基乙基、第三丁氧基羰基(甲基)胺基乙基、第三丁氧基羰基乙基、第三丁氧基羰基異戊基或第三丁氧基羰基(苯基)乙基。

【第4項】

如請求項3之化合物，其中 R^3 係吡啶基、4-甲基哌嗪基、哌啶基哌啶基、吡咯啉基、乙醯基(甲基)胺基乙基(甲基)胺基、雙(甲氧基乙基)胺基、丁基(乙基)胺基、丁基(甲基)胺基、丁基(甲基)胺甲醯基氧基乙基(甲基)胺基、二乙基胺甲醯基氧基乙基(甲基)胺基、乙氧基羰基(甲基)胺基乙基(甲基)胺基、乙氧基羰基乙基(甲基)胺基、乙氧基羰基異丁基(甲基)胺基、乙氧基羰基異戊基(甲基)胺基、乙氧基羰基甲基(甲基)胺基、乙氧基羰基氧基乙基(甲基)胺基、乙氧基羰基(苯基)乙基(甲基)胺基、乙基(甲基)胺基、異丁基(甲基)胺基、異丙氧基羰基異戊基(甲基)胺基、異丙氧基羰基(苯基)乙基(甲基)胺基、異丙基(甲基)胺基、甲氧基羰基(甲基)胺基乙基(甲基)胺基、甲氧基乙基(乙基)胺基、甲氧基乙基(甲基)胺基、甲氧基乙基(丙基)胺基、甲氧基丙基(甲基)胺基、丙基(乙基)胺基、丙基(甲基)胺基、丙基(甲基)胺甲醯基氧基乙基(甲基)胺基、吡咯啉基胺甲醯基氧基乙基(甲基)胺基、第三丁氧基羰基(甲基)胺基乙基(甲基)胺基、第三丁氧基羰基乙基(甲基)胺基、第三丁氧基羰基異戊基(甲基)胺基或第三丁氧基羰基(苯基)乙基(甲基)胺基。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 R^1 係乙基。

【第6項】

如請求項1或2之化合物，其中 R^2 係經鹵素或 C_{1-6} 烷基取代之苯甲基。

【第7項】

如請求項2至4中任一項之化合物，其中 R^2 係溴苯甲基、氯苯甲基、氟苯甲基或甲基苯甲基。

【第8項】

如請求項7之化合物，其中 R^2 係溴苯甲基、氯苯甲基或氟苯甲基。

【第9項】

如請求項1或2之化合物，其中 R^3 係 $-NR^4R^5$ ，其中 R^4 係 C_{1-6} 烷基， R^5 係 C_{1-6} 烷基。

【第10項】

如請求項9之化合物，其中 R^3 係丙基(甲基)胺基或乙基(甲基)胺基。

【第11項】

如請求項1或2之化合物，其中

R^1 係 C_{1-6} 烷基；

R^2 係苯甲基，該苯甲基係經鹵素或 C_{1-6} 烷基取代；

R^3 係 $-NR^4R^5$ ，其中 R^4 係 C_{1-6} 烷基， R^5 係 C_{1-6} 烷基。

【第12項】

如請求項11之化合物，其中

R^1 係乙基；

R^2 係甲基苯甲基、溴苯甲基、氯苯甲基或氟苯甲基；

R^3 係丙基(甲基)胺基或乙基(甲基)胺基。

【第13項】

一種化合物，其係選自：

6-胺基-9-苯甲基-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤

呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-苯甲基-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-苯甲基-N-乙基-8-側氧基-N-丙基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-苯甲基-7-[4-(1-哌啶基)哌啶-1-羰基]-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-N-乙基-N-(2-甲氧基乙基)-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-苯甲基-N-丁基-N-乙基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-苯甲基-N-(2-甲氧基乙基)-8-側氧基-N-丙基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-苯甲基-N,N-雙(2-甲氧基乙基)-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-7-(吡丁啶-1-羰基)-9-苯甲基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-N-異丙基-N-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-苯甲基-7-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-9-苯甲基-N-(3-甲氧基丙基)-N-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-苯甲基-*N*-異丁基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基) 嘌呤-7-甲醯胺；

2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基) 嘌呤-7-羰基]- 甲基-胺基]乙酸乙酯；

3-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基) 嘌呤-7-羰基]- 甲基-胺基]丙酸乙酯；

3-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基) 嘌呤-7-羰基]- 甲基-胺基]丙酸第三丁酯；

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基) 嘌呤-7-羰基]- 甲基-胺基]丙酸乙酯；

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基) 嘌呤-7-羰基]- 甲基-胺基]-4-甲基-戊酸第三丁酯；

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基) 嘌呤-7-羰基]- 甲基-胺基]-4-甲基-戊酸異丙酯；

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基) 嘌呤-7-羰基]- 甲基-胺基]-3-甲基-丁酸乙酯；

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基) 嘌呤-7-羰基]- 甲基-胺基]-4-甲基-戊酸乙酯；

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基) 嘌呤-7-羰基]- 甲基-胺基]-3-苯基-丙酸乙酯；

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基) 嘌呤-7-羰基]- 甲基-胺基]-3-苯基-丙酸異丙酯；

(2*S*)-2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺醯基) 嘌呤-7-羰基]

基]-甲基-胺基]-3-苯基-丙酸第三丁酯；

N-[2-[乙醯基(甲基)胺基]乙基]-6-胺基-9-苯甲基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺；

N-[2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸甲酯；

N-[2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯；

N-[2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸乙酯；

N-丁基-*N*-甲基-胺基甲酸2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酯；

吡咯啉-1-甲酸2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酯；

N-甲基-*N*-丙基-胺基甲酸2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酯；

N,N-二乙基胺基甲酸2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酯；

碳酸2-[[6-胺基-9-苯甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-羰基]-甲基-胺基]乙酯乙酯；

6-胺基-*N*-丁基-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側氧基-2-[*S*(*R*)-丙基磺醯亞胺基]嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-丁基-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側氧基-2-[*S*(*S*)-丙基磺醯亞胺基]嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-乙基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-2[S(*S*)-丙基磺醯亞胺基]-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-2[S(*R*)-丙基磺醯亞胺基]-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[S(*S*)-丙基磺醯亞胺基]-9-(對甲苯基甲基)-7-(吡咯啶-1-羰基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-2-[S(*R*)-丙基磺醯亞胺基]-9-(對甲苯基甲基)-7-(吡咯啶-1-羰基)嘌呤-8-酮；

6-胺基-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基-8-側氧基-2-[S(*S*)-丙基磺醯亞胺基]-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基-8-側氧基-2-[S(*R*)-丙基磺醯亞胺基]-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-乙基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-丁基-*N*-甲基-8-側氧基-2-(丙基磺醯亞胺基)-9-(對甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-[S(*R*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-[S(*S*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-乙基-2-[S(*S*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲

基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-乙基-2-[*S*(*R*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-
甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[*S*(*S*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-9-(對
甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[*S*(*R*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-*N*-丙基-9-(對
甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-乙基-2-[*S*(*S*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-9-(對
甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-乙基-2-[*S*(*R*)-乙基磺醯亞胺基]-*N*-甲基-8-側氧基-9-(對
甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[*S*(*S*)-乙基磺醯亞胺基]-9-[(4-氟苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側
氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[*S*(*R*)-乙基磺醯亞胺基]-9-[(4-氟苯基)甲基]-*N*-甲基-8-側
氧基-*N*-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-乙基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-*N*-甲基-8-
側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-乙基-2-[*S*(*S*)-(乙基磺醯亞胺基)]-9-[(4-氟苯基)甲基]-*N*-
甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-*N*-乙基-2-[*S*(*R*)-(乙基磺醯亞胺基)]-9-[(4-氟苯基)甲基]-*N*-
甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2-(乙基磺醯亞胺基)-*N*-甲基-8-側氧基-
N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[S(R)-乙基磺醯亞胺基]-9-[(4-溴苯基)甲基]-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[S(S)-乙基磺醯亞胺基]-9-[(4-溴苯基)甲基]-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-N-乙基-2-(乙基磺醯亞胺基)-N-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-N-乙基-2-[S(S)-(乙基磺醯亞胺基)]-N-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；及

6-胺基-9-[(4-溴苯基)甲基]-N-乙基-2-[S(R)-(乙基磺醯亞胺基)]-N-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

【第14項】

如請求項13之化合物，其選自：

6-胺基-9-苯甲基-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-2-(丙基磺醯亞胺基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-[S(R)-乙基磺醯亞胺基]-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2-[S(S)-乙基磺醯亞胺基]-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-N-乙基-2-[S(S)-乙基磺醯亞胺基]-N-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-9-[(4-氯苯基)甲基]-N-乙基-2-[S(R)-乙基磺醯亞胺基]-N-甲基-8-側氧基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[S(S)-乙基磺醯亞胺基]-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-9-(對
甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[S(R)-乙基磺醯亞胺基]-N-甲基-8-側氧基-N-丙基-9-(對
甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-N-乙基-2-[S(S)-乙基磺醯亞胺基]-N-甲基-8-側氧基-9-(對
甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-N-乙基-2-[S(R)-乙基磺醯亞胺基]-N-甲基-8-側氧基-9-(對
甲苯基甲基)嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-(乙基磺醯亞胺基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-8-側氧基-
N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

6-胺基-2-[S(S)-乙基磺醯亞胺基]-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-8-側
氧基-N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；及

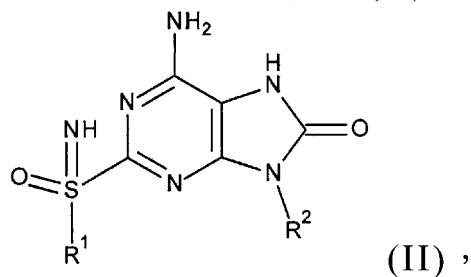
6-胺基-2-[S(R)-乙基磺醯亞胺基]-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-8-側
氧基-N-丙基-嘌呤-7-甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

【第15項】

一種製備如請求項1至14中任一項之化合物之方法，其包含以下步
驟：

在混合鹼存在下使式(II)之化合物，



與胺甲醯氯反應；

其中該混合鹼係吡啶與三乙胺、吡啶與DIPEA、DMAP與三乙胺或DMAP與DIPEA； R^1 及 R^2 如請求項1至12中任一項所定義。

【第16項】

如請求項1至4、13及14中任一項之化合物，或醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其用作治療活性物質。

【第17項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至14中任一項之化合物及治療惰性載劑。

【第18項】

一種如請求項1至14中任一項之化合物之用途，其用於製備供治療或預防B型肝炎病毒感染用之藥劑。

【第19項】

一種如請求項1至14中任一項之化合物之用途，其用於製備供促效TLR7用之藥劑。

【第20項】

一種如請求項1至14中任一項之化合物之用途，其用於製備供誘導干擾素- α 之產生用之藥劑。

【第21項】

如請求項1至4、13及14中任一項之化合物，或醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其用於治療或預防B型肝炎病毒感染。

【第22項】

如請求項1至4、13及14中任一項之化合物，或醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其根據如請求項15之方法製造。