

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97/29251

※ 申請日期：97.8.1

※IPC 分類：

A61K 31/437 (2006.01.)

C07D 471/04 (2006.01.)

A61P 31/12 (2006.01.)

一、發明名稱：(中文/英文)

咪唑并吡啶酮

IMIDAZOPYRIDINONES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

輝瑞有限公司 / PFIZER LIMITED

代表人：(中文/英文)

德洛英 史帝芬 / DROUIN, STEPHANE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國肯特桑德維屈·雷姆史蓋特路

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom

國 籍：(中文/英文)

英國 / ENGLAND

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 瓊斯 彼得 / JONES, PETER

2. 普萊德 大衛 C. / PRYDE, DAVID CAMERON

3. 創恩 西恩 D. / TRAN, THIEN DUC

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 / ENGLAND

2. 英國 / ENGLAND

3. 法國 / FRANCE

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為：。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2007/08/03、 60/953,707

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☒ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☒ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於咪唑并吡啶酮，關於其用於藥物之用途，關於含有該等化合物之組成物，關於其製備方法
5 方法及用於此等方法之中間物。

【先前技術】

類鐸受體(TLR)屬於一次穿膜蛋白質，其特徵為有一個胞外富含白胺酸之功能部位及一個胞質尾部其含有定名該鐸/IL-1受體(TIR)功能部位之一個保留區。TLR主要係於免疫細胞(例如樹狀細胞、T淋巴細胞、巨噬細胞、單核細胞、
10 及天然殺手細胞)上表現，TLR係作為先天性免疫系統的關鍵部分。TLR屬於一組結合至病原相關分子模式之模式辨識受體(PRR) (例如參考Ulevitch, R. J., 自然綜論：免疫學，4, 512-520, 2004；及Akira, S., Takeda, K.,及Kaisho, T.,
15 Annual Rev. Immunol., 21, 335-376, 2003)。TLR的名稱係衍生自黑腹果蠅(*Drosophila melanogaster*)基因鐸(Toll)之同源序列，鐸基因出現於果蠅，對於保護果蠅免於真菌性感染扮演關鍵性角色(Hoffmann, J. A., 自然，426,33-38, 2003)。
於哺乳動物系統中已經識別出11種TLR；於其它脊椎動物
20 已經找到非哺乳動物TLR。全部TLR顯然於辨識病原有機體存在的一種特異性或一組特異性分子決定子可作為同質二聚體或非同質二聚體，該等決定子包括細菌細胞表面脂多糖、脂蛋白、細菌性鞭毛蛋白、得自細菌及病毒之DNA及病毒性RNA。對TLR活化之細胞反應涉及一個或多個轉錄

因子之活化，結果導致細胞激素及共同刺激分子諸如干擾素類、TNF- α 、介白素類、MIP-1及MCP-1其可促成對病原入侵的殺滅與清除等之製造及分泌。藉由活化TLR，應可誘導或刺激免疫細胞啟動免疫反應。特定言之，TLR7涉及

5 多項病症(例如參考Kanzler等人，自然醫學2007年，13卷，第5期，552-559頁)，包括病毒性感染(例如HCV或HBV)、癌症及腫瘤及T2殺手細胞(TH2)媒介的疾病，如此TLR7激動劑具有用於此等疾病之治療的潛力。TLR於先天性免疫力及適應性免疫力的調節上也扮演關鍵性角色(例如參考

10 Parker等人，臨床與實驗免疫學2007, 199-207)。

據稱可誘導干擾素 α 因而可治療病毒性疾病之若干咪唑并吡啶酮類由WO2007/028129為已知。

但仍持續需要提供屬於良好藥物候選者之新穎TLR7激動劑。特定言之，此等化合物須可與TLR7強力結合，同

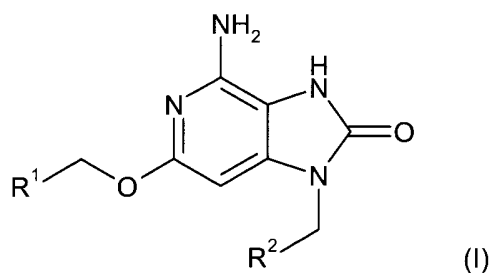
15 時對其它受體顯示極低親和力，顯示作為TLR7激動劑之功能活性。TLR7須可由胃腸道吸收，代謝上安定且具有有利的藥力學性質(例如快速作用起點及極少「食物影響」)。藥物必須為無毒且顯示極少副作用。此外，理想的藥物候選者須具有良好水中溶解度，以安定之非吸濕性且容易調配

20 的物理形式存在。

發明人今日發現一系列屬於TLR7激動劑之咪唑并吡啶酮類。

【發明內容】

因此，根據本發明之第一面相，提供一種式(I)化合物



或其藥學上可接受之鹽或其溶劑合物，其中

R^1 為 3 員至 8 員飽和雜環基其中一個環成員為 -O-；以及

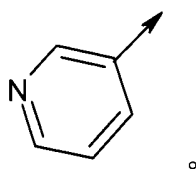
R^2 為苯基或吡啶基，各自視需要可經以 C_1 - C_6 烷基取

5 代。

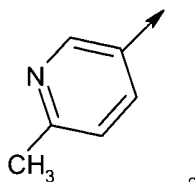
除非另行指示，否則烷基可為直鏈或分支，可含有 1 至 6 個碳原子且較佳為 1 至 4 個碳原子。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、戊基及己基。

10 於本發明之一個實施例中， R^1 為四氫吡喃基或四氫呋喃基。於另一個實施例中， R^1 為四氫吡喃基。於另一個實施例中， R^1 為四氫吡喃-4-基。

於本發明之另一個實施例中， R^2 為吡啶基，視需要可經以 C_1 - C_4 烷基取代。於本發明之另一個實施例中， R^2 為吡
15 啶基，視需要可經以甲基取代。於前述實施例中， R^2 較佳為吡啶-3-基，亦即：



於另一個實施例中， R^2 為 6-甲基-吡啶-3-基，亦即：



於本發明之另一個實施例中，提供選自於下列中之一種化合物：

4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-哌喃-4-基甲
5 氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮；

4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-3-R/S-
基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮；

4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-3-S-基
甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮；

10 4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-3-R-基
甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮；

4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-2-R/S-
基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮；

15 4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-2-R-基
甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮；

4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-2-S-基
甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮；

或其藥學上可接受之鹽或其溶劑合物。

以4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-哌喃-4-基
20 甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮或其藥學上可接
受之鹽或其溶劑合物為本發明之較佳化合物。

圖式簡單說明

第1圖顯示4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-
 嘧喃-4-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮A型之
 PXRD圖樣。

第2圖顯示4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-
 嘧喃-4-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮B型之
 PXRD圖樣。

【實施方式】

式(I)化合物之藥學上可接受之鹽類包含其酸加成鹽類
 及鹼加成鹽類。

10 適當酸加成鹽類係由形成無毒鹽類之酸所形成。其實
 例包括乙酸鹽、己二酸鹽、天冬酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸
 鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺
 酸鹽、檸檬酸鹽、賽克拉梅(cyclamate)、乙二磺酸鹽、乙
 磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、葡萄糖
 15 酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、海本酸鹽(hibenzate)、
 鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥
 乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、
 甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、茶甲酸鹽、2-茶磺酸鹽、菸鹼酸
 鹽、硝酸鹽、歐羅泰特(orotate)、草酸鹽、棕櫚酸鹽、巴母
 20 酸鹽(pamoate)、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、焦麩胺酸
 鹽、糖精酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、
 甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽及羥茶甲酸鹽。

適當鹼鹽係由可形成無毒鹽之鹼所形成者。實例包括
 鋁、精胺酸、本贊辛(benzathine)、鈣、膽鹼、二乙基胺、

二醇胺、甘胺酸、離胺酸、鎂、甲基葡萄糖胺、醇胺、鉀、鈉、三氟甲胺及鋅等鹽。

也可形成酸及鹼之半鹽例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

熟諳技藝人士瞭解前述鹽類包括其中抗衡離子為旋光性者例如d-乳酸鹽或l-離胺酸鹽或外消旋性者例如dl-酒石酸鹽或dl-精胺酸鹽。

有關適當鹽類之綜論請參考「藥學鹽類手術：性質、選擇及用途」，作者 Stahl 及 Wermuth(威利公司(wiley-VCH)，德國威海，2002年)。

10 一種式(I)化合物之藥學上可接受之鹽可經由三種方法中之一者或多者而製備：

(i)經由式(I)化合物與期望之酸或鹼反應；

(ii)經由使用期望之酸或鹼而由式(I)化合物之適當前驅物移除酸-或鹼-不穩定性保護基；或

15 (iii)經由與適當酸或鹼反應或利用適當離子交換管柱而將式(I)化合物之一種鹽轉成另一種鹽。

全部三種反應典型皆係於溶液中進行。所得鹽可沉澱出，藉過濾收集或可藉蒸發去除溶劑回收。所得鹽中之解離程度可由完全解離變化至幾乎未解離。

20 式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽可呈未經溶劑合形式及溶劑合形式存在。「溶劑合物」一詞用於此處係說明包含式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽與一種或多種藥學上可接受之溶劑分子例如乙醇之分子錯合物。「水合物」一詞係用該溶劑為水時。根據本發明之藥學上可接受之溶劑合

物包括其中結晶化溶劑經同位素取代者，例如D₂O、d₆-丙酮及d₆-DMSO。

目前一般接受的有機水合物之分類為定義分離位置、通道或金屬離子配位水合物，參考藥學固體之多形性，作者K. R. Morris (編者H. G. Brittain，馬塞戴克(Marcel Dekker)，1995年)，以引用方式併入此處。分離位置水合物為其中經由介入有機分子而隔開水分子不會彼此接觸。通道水合物中，水分子係位在晶格通道內而位於其它水分子旁。於金屬離子配位水合物中，水分子係鍵結至金屬離子。

10 當溶劑或水緊密結合時，錯合物將具有與濕度無關之經過明確界定的化學計算學。但當溶劑或水為脆弱結合時，例如於通道溶劑合物或吸濕性化合物，水/溶劑含量將依據濕度及乾燥條件決定。於此種情況下，並無任何固定的化學計算學。

15 本發明化合物可呈由完全非晶形至完全結晶性之連續固體狀態存在。「非晶形」一詞係指材料於分子層面缺乏長範圍次序，依據溫度而定可具有固體或液體之物理性質。典型地，此等材料不會產生分開的X光繞射圖樣，同時具有固體之性質，較為正式稱作為液體。當加熱時，出現由固體性質轉成液體性質，係以狀態的改變為特徵，典型為第二級(「玻璃轉換」)。「結晶」一詞係指材料於分子層面有規則次序內部結構而獲得具有經過界定峰之獨特X光繞射圖樣之固相。此種材料當充分加熱時也具有液體性質，但
20 由固體轉成液體之變化係以相變化為特徵，典型為第一級

(「熔點」)。

本發明範圍內也含括式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽之多組分式錯合物(鹽類及溶劑合物除外)，其中該藥物及至少另一種組分係以化學計算量或非化學計算量存在。此

5 類錯合物包括融合物(藥物-宿主包涵體錯合物)及共晶。共晶典型係定義為透過非共價交互作用而共同結合之中性分子成分之結晶錯合物，但也可為中性分子與鹽之錯合物。共晶可經由熔體結晶、經由從溶劑再結晶、或經由各組分共同物理性研磨而製備，參考 Chem Commun, 17,

10 1889-1896，作者O. Almarsson及M. J. Zaworotko (2004)，以引用方式併入此處。有關多組分式錯合物之一般綜論請參考J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288，作者Haleblian (1975年8月)，以引用方式併入此處。

本發明化合物當置於適當條件時可呈介晶態(中間相

15 或液晶)存在。介晶態係介於真正結晶態與真正液態(熔解或溶液)中間。由於溫度改變所引起的介晶稱作為「向熱」，係由於加入第二組分諸如水或另一個溶劑所導致，稱作為「易溶性」。可能形成易溶性中間相之化合物被描述為「兩親性」，包含具有離子性(諸如 $\text{-COO}^-\text{Na}^+$ 、 $\text{-COO}^-\text{K}^+$ 、或

20 $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$)或非離子性(諸如 $\text{-N}^-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$)極性頭基之分子。有關進一步資訊請參考晶體與偏光顯微鏡，作者N. H. Hartshorne 及 A. Stuart，第4版(愛德華阿諾(Edward Arnold)，1970年)，以引用方式併入此處。

後文述及本發明化合物皆包括式(I)化合物或其藥學上

可接受之鹽、溶劑合物或其多組分式錯合物或式(I)化合物之藥學上可接受之鹽之藥學上可接受之溶劑合物或多組分式錯合物。

本發明之較佳化合物為式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或其溶劑合物。

本發明化合物可呈前驅藥投予。如此若干本身具有極少或不具有藥理活性之式(I)化合物之衍生物當投予體內或投予體表時例如將藉水解裂解而轉成具有期望活性之式(I)化合物。此等衍生物稱作為「前驅藥」。
[有關前驅藥使用之進一步資訊可參考「前驅藥作為新穎遞送系統」，第14期，ACS研討會系列(T Higuchi及W Stella)及「藥物設計之生物可逆載劑」，派嘉蒙出版社(Pergamon Press)，1987年(編者E B Roche，美國藥學會)]。

前驅藥之製造係經由以例如於「前驅藥之設計」，作者H Bundgaard (艾塞維爾(Elsevier)，1985年)所述之熟諳技藝人士稱作為「前驅部分」之若干部分置換式(I)化合物中所存在之適當官能基而製造。

前驅藥之實例包括式(I)化合物之醯胺，其中視情況而定，式(I)化合物之4-胺基官能基之一個氫或兩個氫可由(C₁-C₁₀)烷醯基所置換。

根據前述實例及其它前驅物類別之實例之置換基團之進一步實例可參考前述參考文獻。

於本發明之範圍也包括式(I)化合物之代謝物，亦即當藥物投予時可於活體內形成化合物。根據本發明之若干代

謝物之實例包括

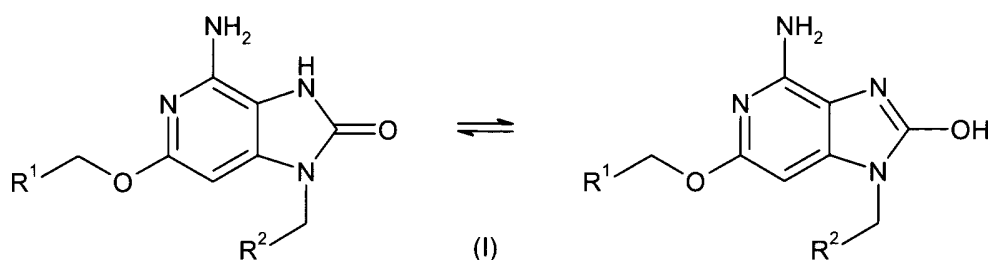
(i)當式(I)化合物含有甲基時，其羥基甲基衍生物($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$)；

(ii)當式(I)化合物含有苯基(Ph)部分時，其酚衍生物
5 $(-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH})$ ；

(iii)當式(I)化合物含有吡啶基(Pyr)部分時，其羥基吡啶
基衍生物($-\text{Pyr} \rightarrow -\text{PyrOH}$)；

含有一個或多個非對稱碳原子之本發明化合物(例如
當 R^1 為四氫呋喃基)可呈兩種或多種立體異構物存在。當結
10 構異構物透過低能障而交互轉換時，可能出現互變異構化
作用(「互變異構」)。如此於例如含有酮基之本發明化合物
中可能呈質子互變異構形式；或於含有芳香族部分之化合物
中呈所謂之價互變異構形式。單一化合物可有多於一類
型異構化。

15 特別，本發明化合物具有酮基-烯醇互變異構化如下：



於本發明範圍內包括本發明化合物之全部立體異構物
及互變異構形式，包括具有多於一類型互變異構之化合物
及其中一者或多者之混合物。

20 習知個別對映異構物之製備/分離技術包括使用例如
掌性高壓液相層析術(HPLC)而由適當光學純質前驅物進行

掌性合成，或由外消旋物(或鹽或衍生物之外消旋物)進行光學分割獲得。

另外，外消旋物(或外消旋前驅物)可與適當旋光性化合物例如醇反應；位於式(I)化合物含有酸性部分或鹼性部分時與鹼或酸諸如1-苯基乙基胺或酒石酸反應。所得非對映異構物混合物可藉層析術及/或分段結晶分離；非對映異構物中之一者或二者可利用熟諳技藝人士眾所周知之手段轉成相對應之純質對映異構物。

本發明之掌性化合物(及其掌性前驅物)可於非對稱性樹脂上使用動相使用層析術典型為HPLC而以對映異構豐富形式獲得，該動相包含烴典型為庚烷或己烷含有0%至50%體積比異丙醇，典型由2%至20%及0%至50%體積比烷基胺典型為0.1%二乙基胺。洗提物之濃度獲得該豐富化混合物。

立體異構物混合物可藉熟諳技藝人士已知之習知技術分離；例如參考「有機化合物之立體化學」，作者E. L. Eliel及S. H. Wilen (威利公司，紐約，1994年)。

本發明之範圍包括本發明化合物之全部晶體形式，包括外消旋物及其外消旋混合物。立體異構堆集物也可藉前文說明之習知技術分離。

本發明之範圍包括本發明之全部藥學上可接受之經同位素標記之化合物，其中一個或多個原子經以含相同原子序但與自然界主要的原子量或質量數不同的原子量或質量數存在之原子置換。

適合含括於本發明化合物之同位素之實例包括下列之同位素：氫諸如²H及³H、碳諸如¹¹C、¹³C及¹⁴C、氯諸如³⁶Cl、氟諸如¹⁸F、碘諸如¹²³I及¹²⁵I、氮諸如¹³N及¹⁵N、氧諸如¹⁵O、¹⁷O及¹⁸O、磷諸如³²P、及硫諸如³⁵S。

- 5 若干經放射性標記之式(I)化合物例如摻混放射性同位素者可用於藥物及/或酶基質組織分布研究。鑑於其容易結合且方便檢測，以放射性同位素氫亦即³H及碳-14亦即¹⁴C特別可用於此項目的。

- 10 以較重的同位素諸如氫亦即²H取代可獲得代謝安定性較高之治療優點，例如於活體內之半生期延長或劑量需求減低，因此於某些情況下為較佳。

以正子發射同位素諸如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O及¹³N取代可用於檢驗酶基質受體占據情況之正子發射斷層掃描術(PET)研究。

- 15 經放射性標記之式(I)化合物通常可藉熟諳技藝人士之習知技術製備，或使用適當放射性標記試劑置換先前採用之未經標記之試劑而以類似於附隨之實例及製備例所述方法製備。

- 20 於本發明範圍內也包括如後文定義之中間化合物、其全部鹽類、溶劑合物及錯合物及如前文對式(I)化合物定義之全部鹽類之溶劑合物及錯合物。本發明包括前述各種類之全部多形物及其晶體。

當製備根據本發明之式(I)化合物時，熟諳技藝人士例行選擇可對此項目的提供最佳特徵組合之中間物形式。此

等特徵包括中間物形式之熔點、溶解度、加工性及產率。
結果該產物容易於分離時純化。

本發明化合物可藉技藝界已知用於製備具有類似結構之化合物之任何方法製備。特定言之，本發明化合物可藉
5 參照後文反應圖1所述程序製備，或藉實例所述特定方法製備，或藉任一種類似方法製備。

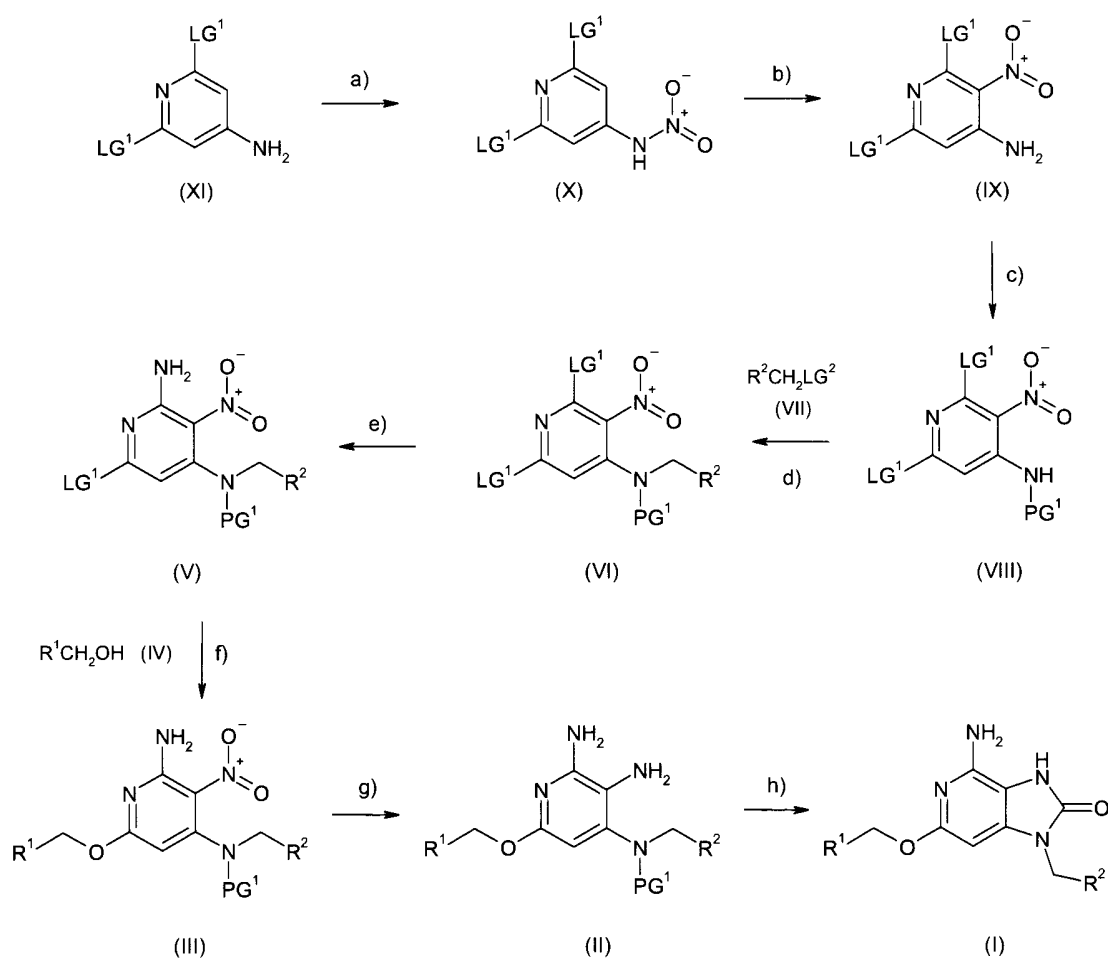
須瞭解可能需要或期望以與反應圖所述之不同順序進行轉換，或需要或期望修改轉換中之一者或多者來提供期望之本發明化合物。

10 此外，熟諳技藝人士瞭解可能需要或期望於本發明化合物合成之任何階段保護一個或多個敏感基團因而防止非期望之副反應。特別可能需要或期望保護胺基。於本發明化合物製備上使用之保護基可以習知方式使用。例如參考「Greene's有機合成保護基」，作者Theodora W Greene及
15 Peter G M Wuts，第4版(約翰威利父子公司，2006年)，特別第7章(「胺基之保護」)，以引用方式併入此處，也描述此等保護基之去除。胺基保護基第三丁氧基羰基、苄氧基羰基、苄基及乙醯基特別可用於製備式(I)化合物及其中間物。

除非另行指示，否則如下反應圖1中之 R^1 及 R^2 係定義如
20 此處。各個 LG^1 可相同或相異，為適合於步驟(e)協助藉氮來源進行芳香族親和取代之離去基。此等離去基包括鹵素諸如氯及磺酸酯諸如甲苯磺酸酯、甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯。 LG^2 為步驟(d)中協助藉胺基進行脂肪族親和取代之離去基。此種離去基也包括鹵素諸如溴及磺酸酯諸如甲苯磺

酸酯、甲磺酸酯及三氟甲磺酸酯。PG¹為烷氧基羰基(例如乙氧基羰基)胺基保護基，係用來於反應圖1之早期合成步驟保護胺基；以及於步驟h於環化反應中與胺基反應來提供期望的式(I)咪唑并吡啶酮；熟諳技藝人士可選擇其它適當保護基，諸如前述「Greene's有機合成保護基」所述之該等保護基。

反應圖1



10 a) 式(XI)胺可於熟諳技藝人士已知之習知硝化條件下處理來提供相對應之式(X) (N-硝基)胺。方便的硝化條件述於後文製備例1。

b)於熟諳技藝人士已知之習知條件下，式(X) (N-硝基)胺重排成為相對應之式(IX)異構物硝基化合物。習知重排係於酸性條件下進行，例如參考WO2005026164第41-42頁之程序所述之類似化學。

5 c)式(IX)胺中之胺基可於熟諳技藝人士已知之習知條件下保護來獲得相對應之式(VIII)經保護之衍生物。方便地胺基係呈胺基甲酸烷酯形式保護，經由使用強鹼諸如鹼金屬鹼(例如氫化鈉、第三丁氧化鉀或二異丙基醯胺鋰)於醯化劑諸如氯甲酸烷酯或芳酯
10 (例如氯甲酸乙酯或氰基甲酸酯)或酸酐諸如烷基酸酐或芳基酸酐(例如乙酐)存在下處理式(IX)胺而進行保護。

d)式(VIII)化合物可於熟諳技藝人士習知條件下，以式(VII)化合物諸如苄基鹵(例如苄基溴)或鹵甲基吡啶
15 (例如5-(氯甲基)-2-甲基吡啶)烷化獲得相對應之式(VI)化合物。方便地，烷化係使用溫和鹼諸如鹼金屬碳酸鹽(例如碳酸鉀或碳酸鈉)；於碘化物來源諸如鹼金屬碘化物(例如碘化鈉)存在下；及於有機溶劑諸如極性質子惰性有機溶劑(例如丙酮)執行。

20 e)式(VI)化合物可於熟諳技藝人士已知之習知條件下，使用氮來源諸如氮或銨鹽(例如乙酸銨)處理而獲得相對應之式(V)胺吡啶。方便之反應條件係說明於後文製備例6及7。

f)式(V)胺基吡啶中之 LG^1 可於熟諳技藝人士習知條件

下透過反應使用式(IV)醇置換來獲得相對應之式(III)醚。方便地，置換係於強鹼諸如鹼金屬鹼(例如氫化鈉、第三丁氧基鉀或六甲基二矽胺烷化鈉)存在下；及於有機溶劑諸如醚(例如四氫呋喃)執行置換。

- 5 g) 式(III)化合物中之硝基可於熟諳技藝人士習知條件下還原而獲得相對應之式(II)胺。習知還原可藉金屬諸如鐵或錫以及於酸諸如無機酸(例如鹽酸)存在下執行。於一個替代例中，還原可藉於過渡金屬催化劑諸如鈀、鉑或鎳存在下氫化以及於溶劑諸如醇(例如乙醇)執行。於另一個替代例中，還原可藉金屬氫化物諸如鹼金屬氫化物(例如氫化鋰鋁)或連二硫酸鈉及於溶劑諸如醚(例如乙醚)；及於減溫例如由-78°C至0°C執行。
- 10

- h) 經由於習知條件下使用質子酸處理可環化式(II)胺成為相對應之式(I)咪唑并吡啶酮。方便地，質子酸為有機酸諸如乙酸或甲酸或無機酸諸如鹽酸，反應係於周圍溫度之升溫諸如升溫(例如40-80°C)進行。
- 15

- 於本發明之另一面相中，提供一種製備式(I)化合物之方法，包含於習知環化條件下，使用質子酸處理式(II)化合物或其鹽或溶劑合物。
- 20

於本發明之另一面相中，提供式(III)或(II)化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

式(XI)、(VII)及(IV)化合物為市售可得，由參考文獻為已知或容易藉熟諳技藝人士眾所周知之方法製備。

意圖供藥用之本發明化合物可呈結晶產物或非晶產物投予，或可呈由全然非晶形至全然結晶性之連續固體狀態投予。例如可藉沉澱、結晶、凍乾、噴乾、或蒸乾等方法而呈固體塞劑、散劑、或薄膜劑獲得。微波乾燥或射頻乾

5 燥也可用於此項目的。

本發明化合物可單獨投予或組合一種或多種其它本發明化合物投予，或組合一種或多種其它藥物(或呈其任一種組合)投予。通常係呈與一種或多種藥學上可接受之賦形劑之調配物投予。「賦形劑」一詞於此處用來說明本發明化合物以外之任何成分。賦形劑之選擇有相當大程度係依據多
10 項因素決定，諸如特定投藥模式、賦形劑對溶解度及安定性之影響、及劑型本質。

於另一個面相中，本發明提供一種包含本發明化合物連同一種或多種藥學上可接受之賦形劑之藥學組成物。

15 適合用於遞送本發明化合物之藥學組成物及其製備方法為熟諳技藝人士顯然易知。此等組成物及其製備方法例如可參考「雷明頓製藥科學」，第19版(默克出版公司，1995年)。

適當投藥模式包括經口、經腸道外、經局部、吸入/鼻
20 內、直腸/陰道內、及經眼/經耳投予。

適當用於前述投藥模式之調配物可調配成即刻釋放及/或改性釋放。改性釋放調配物包括延遲釋放、持續釋放、脈衝式釋放、控制釋放、標靶釋放及規劃釋放。

本發明化合物可經口投予。經口投藥涉及吞服，讓化

合物進入胃腸道；或可使用經頰投藥或舌下投藥來讓化合物由口中直接進入血流。適合經口投藥之調配物包括固體調配物諸如錠劑、含有顆粒、液體、或粉末之膠囊劑、菱形錠(包括液體填充菱形錠)、咀嚼錠、多重顆粒劑及奈米顆粒劑、凝膠劑、固體溶液劑、微脂粒、薄膜劑、卵形錠、噴霧劑；液體調配物及頰用/黏膜黏著貼片劑。

液體調配物包括懸浮液劑、溶液劑、糖漿劑及酏劑。此等調配物可用作為軟膠囊劑或硬膠囊劑中之填充劑，典型包含載劑諸如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素、或適當油類及一種或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體調配物也可藉重新調製固體諸如由藥包重新調製而製備。

本發明化合物也可以快速溶解、快速崩散劑型使用諸如述於治療專利之專家選項11 (6), 981-986，作者Liang及Chen (2001年)。

用於錠劑劑型，依據劑量而定，藥物可占劑型由1重量百分比(wt%)至80 wt%，更典型由5 wt%至60 wt%。除了藥物之外，錠劑通常含有崩散劑。崩散劑之實例包括乙醇酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯甲基纖維素鈉、交聯普維龍(crospovidone)、聚乙烷基吡咯啉酮、甲基纖維素、微晶纖維素、經低碳烷基取代之羥丙基纖維素、澱粉、預膠化澱粉及褐藻酸鈉。大致上，崩散劑包含1 wt%至25 wt%較佳由5 wt%至20 wt%劑型。

黏結劑通常係用來對錠劑調配物提供內聚性質。適當黏結劑包括微晶纖維素、明膠、糖類、聚乙二醇、天然樹

膠或合成樹膠、聚乙烯基吡咯啉酮、預膠化澱粉、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素。錠劑也含有稀釋劑諸如乳糖(一水合物、噴乾一水合物、無水物等)、甘露糖醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纖維素、澱粉及二鹼基磷

5 酸鈣二水合物。

錠劑視需要也包含界面活性劑諸如硫酸月桂酯鈉及波麗索貝(polysorbate) 80及滑動劑諸如二氧化矽及滑石。當存在有界面活性劑時，界面活性劑可組成錠劑之0.2 wt%至5 wt%，而滑動劑可組成錠劑之0.2 wt%至1 wt%。

10 錠劑通常也含有潤滑劑諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、反丁烯二酸硬脂酯鈉、及硬脂酸鎂與硫酸月桂脂鈉之混合物。潤滑劑通常係組成組成物由0.25 wt%至10 wt%，較佳由0.5 wt%至3 wt%。其它可能之成分包括抗氧化劑、著色劑、矯味劑、保藏劑及口味遮蓋劑。

15 錠劑之實例可含有高達約80%藥物，由約10 wt%至約90 wt%黏結劑，由約0 wt%至約85 wt%稀釋劑，由約2 wt%至約10 wt%崩散劑，及由約0.25 wt%至約10 wt%潤滑劑。

錠劑摻合物可直接壓縮或藉輥輪壓縮來形成錠劑。錠劑摻合物或摻合物部分另外可於打錠前經過濕造粒、乾造粒或
20 熔體造粒、熔體凝固、或擠製。最終調配物包含一層或多層且可經包衣或未經包衣；甚至可經囊封。錠劑調配物討論於「製藥劑型：錠劑」，第1集，作者H. Lieberman及L. Lachman (馬塞戴克，紐約，1980年)。

供本發明之目的之用之經適當改性之釋放調配物係說

明於美國專利案第6,106,864號。其它適當釋放技術之細節諸如高能分散液及滲透壓包衣顆粒劑可參考「線上製藥技術」, 25(2), 1-14, 作者Verma等人(2001年)。咀嚼樹膠劑之使用來達成控制式釋放係說明於WO 00/35298。

- 5 本發明化合物也可直接投予血流、肌肉、或內部器官。其它腸道外投藥技術包括動脈內、腹內、鞘內、室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉及皮下。適當腸道外投藥用裝置包括注射針(包括微針)注射器、無針注射器及輸注技術。

- 腸道外調配物典型為水性溶液劑, 其可含有賦形劑諸
10 如鹽類、碳水化合物及緩衝劑(較佳緩衝至pH 3至pH 9), 但用於某些用途更適合調配成無菌非水溶液劑或調配成乾燥劑型來結合適當載媒劑諸如無菌不含熱原水使用。

 於無菌條件下, 例如藉凍乾製備腸道外調配物方便使用熟諳技藝人士眾所周知之標準製藥技術達成。

- 15 用於製備腸道外溶液劑之式(I)化合物之溶解度可使用適當配方技術提升, 諸如摻混溶解度提升劑。腸道外投藥用調配物可配方成即刻釋放及/或改性釋放。改性釋放調配物包括延遲釋放、持續釋放、脈衝式釋放、控制式釋放、標靶釋放及規劃釋放。本發明化合物可調配成固體、半固
20 體、或觸變性液體呈植入沉積物投藥提供活性化合物之改性釋放。此等調配物之實例包括塗藥支架及聚(dl-乳酸-共聚合乙醇酸)酸(PGLA)微球。

 本發明化合物也可局部投予皮膚或黏膜, 亦即經皮膚投藥或穿皮投藥。典型用於此項目的之調配物包括凝膠

劑、水凝膠劑、洗劑、溶液劑、乳膏劑、軟膏劑、撒布粉劑、敷料、發泡劑、薄膜劑、皮膚貼片、糊料、植體、海綿、纖維、繃帶及微乳液。也可使用微脂粒。典型載劑包括酒精、水、礦油、液體石蠟、白軟石蠟、甘油、聚乙二醇及聚丙二醇。可摻混滲透加強劑例如J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, 作者Finnin及Morgan (1999年10月)。

其它局部投藥手段包括藉電穿孔、離子泳、聲子泳、聲波泳及微針注射或無針注射(例如粉末注射(Powderject)、生物注射(Bioject)等)注射。

10 本發明化合物也可經鼻內投藥或藉吸入投藥，典型係呈乾粉形式(單獨或呈混合物，例如與乳糖之乾摻合物，或呈混合組分粒子例如混合磷脂類諸如磷脂膽鹼)而由乾粉吸入器投予；或呈噴霧劑而由加壓容器、幫浦、噴霧器、細霧器(較佳為使用電流體力學產生細霧之細霧器)、或霧化
15 器使用或未使用適當推進劑諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷投予。供鼻內使用，散劑可包含生物黏著劑諸如甲殼聚糖或環糊精。

加壓容器、幫浦、噴霧器、細霧器、或霧化器含有本發明化合物之溶液或懸浮液，包含例如乙醇、水性乙醇、
20 或其它適當分散劑、增溶劑、或延長釋放活性成分、推進劑作為溶劑及選擇性界面活性劑諸如三油酸山梨聚糖、油酸、或寡乳酸。

於用於乾粉調配物或懸浮液調配物之前，藥物經過微粉化成為適合藉吸入遞送之大小(典型係小於5微米)。此種

尺寸可藉任一種適當微粉化方法達成，諸如螺旋噴射研磨、流體床噴射研磨、超臨界流體加工而形成奈米粒子、高壓均化、或噴乾。

用於吸入器或吹入器之膠囊劑(例如由明膠或羥丙基
5 甲基纖維素製造)、泡囊劑及卡匣可經調配而含有本發明化合物、適當粉末基劑諸如乳糖或澱粉及效能改性劑諸如L-白胺酸、甘露糖醇或硬脂酸鎂之粉末混合物。乳糖可為無水或呈一水合物形式較佳為後者。其它適當賦形劑包括右旋聚糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。
10

用於細霧器使用電流體動力學來產生細霧之適當溶液調配物每次作動時可含有1微克至20毫克本發明化合物，每次作動量可由1微升至100微升。典型調配物包含式(I)化合物、丙二醇、無菌水、乙醇及氯化鈉。也可使用其它溶劑
15 來替代丙二醇包括甘油及聚乙二醇。

可添加適當矯味劑諸如薄荷醇及左旋薄荷醇或甜味劑諸如糖精或糖精鈉至意圖供吸入/鼻內投藥之本發明之該等調配物。

以乾粉吸入器及氣霧劑為例，單位劑量係利用閥門遞
20 送經過計量之數量決定。根據本發明之單位劑量典型係配置成投予一個經計量之劑量或「一噴」含有1微克至100毫克式(I)化合物。總每日劑量典型係於1微克至200毫克之範圍，可以單劑投予或更常見於一日間平分多劑投予。

本發明化合物可經直腸或經陰道諸如呈栓劑、子宮

托、殺微生物劑、陰道環或浣腸劑劑型。可可脂為傳統栓劑基劑，但若屬適當也可使用多種替代品。

本發明化合物典型係呈於等張且pH經調整之無菌食鹽水之微粉化懸浮液或溶液之滴劑劑型直接投予眼或耳。其它適合用於眼部及耳部投藥之調配物包括軟膏劑、可生物分解植體(例如可吸收凝膠海綿、膠原蛋白)及非可吸收(例如聚矽氧)植體、糊料、透鏡及顆粒狀或囊狀系統，諸如奈米微粒或微脂粒。聚合物諸如交聯聚丙烯酸、聚乙二醇、玻尿酸、纖維素聚合物例如羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、或甲基纖維素、或雜多醣聚合物例如吉蘭膠(gelatin gum)也可與保藏劑諸如氯化苄烷鎘一起摻混。此等調配物也可藉離子泳遞送。

本發明化合物可與可溶性巨分子實體諸如環糊精及其適當衍生物或含聚乙二醇聚合物組合，來改良其溶解度、溶解速率、口味遮蓋、生物利用率及/或安定性供用於前述任一種投藥模式。

發現藥物-環糊精錯合物通常可用於大部分劑型及投藥途徑。可使用包涵體錯合物及非包涵體錯合物。至於與藥物直接錯合之替代之道，可使用環糊精作為輔助添加劑，亦即作為載劑、稀釋劑、或增溶劑。最常用於此等目的者為 α -、 β -及 γ -環糊精，其實例可參考國際專利申請案WO 91/11172、WO 94/02518及WO 98/55148。

供人類病人投藥，本發明化合物之總每日劑量典型係於1毫克至10克諸如10毫克至1克例如25毫克至500毫克之

範圍，當然係取決於投藥模式及藥效。舉例言之，經口投藥需要由50毫克至100毫克之總每日劑量。總每日劑量可以單劑或平分多劑投予，依據醫師的裁斷也可落入本文所舉之典型範圍以外。此等劑量係依據具有平均體重為約60千
5 克至70千克之平均人類計算。醫師容易決定體重落至本範圍以外之個體諸如嬰兒及老人之使用劑量。

如前文說明，經由激動TLR7，應該可誘導或刺激免疫細胞回應於例如病毒性感染(諸如HCV或HBV)、癌症及腫瘤及T2助手細胞(TH2)媒介之疾病啟動免疫反應。如此本發
10 明化合物由於於動物體具有藥理活性亦即TLR7激動作用而有用。特定言之，本發明化合物可用於屬於TLR7激動劑適應症之該等病症之治療。較佳動物為哺乳類，更佳為人類。

於本發明之又一面相，提供本發明化合物用作為藥物
15 之用途。

於本發明之又一面相，提供本發明化合物用於TLR7激動劑之適應症之病症之治療。

於本發明之又一面相，提供本發明化合物用於製備TLR7激動劑之適應症病症之治療用藥之用途。

20 於本發明之又一面相，提供一種適用TLR7激動劑之動物(較佳為哺乳類更佳為人類)之病症之治療方法，包含對該動物投予治療有效量之本發明化合物。

適合使用TLR7激動劑之病症包括病毒性感染諸如由腺病毒、疱疹病毒(諸如HSV-I、HSV-II、CMV、或VZV)、

痘病毒(諸如正痘病毒諸如天花或牛痘或傳染性軟疣)、小RNA病毒(例如鼻病毒或腸病毒)、正黏液病毒(例如流行性感
冒病毒)、副黏液病毒(例如副流行性感
冒病毒、腮腺炎病毒、麻疹病毒、或呼吸道融合病毒(RSV))、冠病毒(例如
5 SARS)、乳突病毒(諸如乳頭狀瘤病毒諸如引起生殖器疣、尋常疣、或扁平疣之該等病毒)、肝病毒(例如B型肝炎病毒)、黃病毒(例如C型肝炎病毒或登革病毒)、反錄病毒(諸如豆狀病毒諸如HIV)或絲狀病毒(例如伊波拉病毒或馬爾堡病毒)所引發之感染；細菌性感染諸如由埃希氏菌
10 (Escherichia)、腸桿菌(Enterobacter)、沙門氏菌(Salmonella)、葡萄球菌(Staphylococcus)、克雷白氏菌(Klebsiella)、變形菌(Proteus)、假單胞菌(Pseudomonas)、鏈球菌(Streptococcus)、披衣菌(Chlamydial)等屬細菌所引發之感染；真菌性感染諸如念珠菌病、麴菌病、組織胞漿
15 菌病、隱球菌性腦膜炎；及寄生蟲感染諸如原蟲感染(例如瘧疾)。

本發明化合物可用於治療病毒性感染諸如C型肝炎病毒(HCV)感染特別令人感興趣。

適合使用TLR7激動劑之其它病症包括腫瘤或癌症包
20 括癌瘤、肉瘤或白血病諸如鱗狀細胞癌、腎細胞癌、卡波西氏肉瘤、黑素瘤、腎細胞癌、骨髓性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、多發性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤。

適合使用TLR7激動劑之其它病症包括T-助手細胞(Th2)媒介之疾病(例如參考Dabbagh等人，Curr Opin Infect Dis

2003, 16:199-204, 以引用方式併入此處), 包括但非限於異位性疾病諸如異位性皮膚炎或濕疹、嗜伊紅血球增多、氣喘、過敏、過敏性鼻炎。

又有其它適用TLR7激動劑之病症包括皮膚受損或老化諸如結疤及皺紋。

又有其它TLR7激動劑適應症包括自體免疫病諸如克隆氏病及發炎性腸病。

本發明化合物也可用作為疫苗輔劑特別係用於病毒性感染或腫瘤或癌症。本發明化合物用作為疫苗輔劑之用途用於HCV及HIV感染之治療特別令人感興趣。

本發明化合物可單獨投予或作為組合治療之一部分投予。如此組合投予本發明化合物及一種或多種額外治療劑也含括於本發明之範圍。此等組合提供顯著優點, 包括病人順從性、容易投藥及協同活性。

於本發明之又一面相中, 提供一種包括一種或多種額外治療劑之藥學組成物。

於一個實施例中, 本發明之組合物包括本發明化合物及一種或多種其它可用於HCV之治療劑。此等額外治療劑包括HCV融合抑制劑諸如E1拮抗劑或E2拮抗劑; HCV NS2抑制劑; HCV NS3抑制劑(例如 VX-950、SCH-503034、ITMN-191); HCV NS4A抑制劑; HCV NS4B抑制劑; HCV NS5A抑制劑(例如 A-831); HCV NS5B抑制劑(例如 PSI-6130、法洛皮西塔賓(valopicitabine)、HCV-796、R-1479、GS-9190或6-環戊基-6-(2-(2,6-二乙基吡啶-4-基)乙

基)-3-((5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)-4-
 羥基-5,6-二氫吡喃-2-酮)；HCV金屬蛋白酶抑制劑；HCV
 螺旋酶抑制劑；HCV p7抑制劑；肌胺酸一磷酸去氫酶
 (IMPDH)抑制劑(例如凡拉米丁(viramidine)、美拉米普迪
 5 (meremepodib))；干擾素諸如PEG化干擾素(例如PEG干擾素
 α -2a及PEG干擾素 α -2b)或長效作用干擾素(例如阿布費隆
 (albuferon)或羅帝隆(locteron))；抗體諸如單株抗體(例如
 XTL-6865、塔法辛(Tarvacin))或多株抗體(例如西法西爾
 (civacir))；免疫調節劑例如免疫刺激劑(例如SCV-07)；凋亡
 10 蛋白酶抑制劑(例如IDN-6556)；環親和素(cyclophilin)抑制
 劑(例如Debio-025、SCy-635、NIM-811)； α -葡萄糖苷酶I
 抑制劑(例如賽葛希維爾(celgosivir))；反訊息化合物(例如
 AVI-4065)；RNA合成酶抑制劑(例如蘇芙(Suvus)、尼塔左
 山尼(Nitazoxanide))；及核苷類似物(例如利巴威林
 15 (Ribavarin))。

於又一個實施例中，本發明之組合物包括本發明化合
 物及一種或多種TLR激動劑。此等額外TLR激動劑包括
 TLR3激動劑；TLR7激動劑諸如其它本發明化合物
 ANA-975、SM276001或N-[4-(4-胺基-2-乙基-1H-咪唑并
 20 [4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺醯胺；雙重TLR7/TLR8激動劑諸
 如瑞西奎木(resiquimod)；TLR8激動劑；或TLR9激動劑諸
 如艾堤隆(actilon)。

於又一個實施例中，本發明之組合物包括本發明化合
 物及可用於HIV之治療之一種或多種額外治療劑。此等組合

可用於治療HCV-HIV共同感染。可用於治療HIV之藥劑包括蛋白酶抑制劑；反錄酶抑制劑諸如NNRTI及NRTI；入侵抑制劑諸如CCR5拮抗劑、gp120與CD4交互作用抑制劑、及gp41抑制劑；接合酶抑制劑；戊間二烯化抑制劑；RNaseH
5 抑制劑；及成熟抑制劑。

蛋白酶抑制劑之實例包括安普那維(amprenavir)；CGP-73547；CGP-61755；莫西那維(mozenavir)；那維尼費(nelfinavir)；瑞妥那維(ritonavir)；薩奎那維(saquinavir)；洛平那維(lopinavir)；TMC-126；阿塔薩那維(atazanavir)；
10 帕林那維(palinavir)；GS-3333；KN I-413；KNI-272；LG-71350；CGP-61755；PD 173606；PD 177298；PD 178390；PD 178392；U-140690；ABT-378；DMP-450；AG-1776；MK-944；VX-478；印地那維(indinavir)；堤帕那維(tipranavir)；TMC-114；DPC-681；DPC-684；福山普
15 那維(fosamprenavir)鈣；WO 03/053435揭示之苯磺醯胺衍生物；R-944；Ro-03-34649；VX-385；GS-224338；OPT-TL3；PL-100；PPL-100；SM-309515；AG-148；DG-35-VIII；DMP-850；GW-5950X；KNI-1039；L-756423；LB-71262；LP-130；RS-344；SE-063；UIC-94-003；Vb-19038；A-77003；
20 BMS-182193；BMS-186318；SM-309515；JE-2147；及GS-9005。

NNRTI之實例包括：伊法維瑞(efavirenz)；HBY-097；尼維拉平(nevirapine)；TMC-120(達皮維林(dapivirine))；TMC-125、伊特拉維林(etravirine)；德拉維丁(delavirdine)；

DPC-083 ; DPC-961 ; 卡普維林 (capravirine) ; 瑞皮維林 (rilpivirine) ; 5- $\{[3,5\text{-二乙基-1-(2-羥基乙基)-1H-吡啶-4-基}]$ 氧基 $\}$ 間苯二甲腈，或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物；
GW-678248 ; GW-695634 ; MIV-150 ; 卡拉諾萊 (calanolide) ;

5 及三環嘧啶酮衍生物例如揭示於 WO 03/062238。

CCR5拮抗劑之實例包括：TAK-779 ; SC-351125 ; 安可維洛 (ancriviroc) ; 維可維洛 (vicriviroc) ; 馬拉維洛 (maraviroc) ; PRO-140 ; 阿普拉維洛 (aplaviroc) ; AMD-887 ;
CMPD-167 ; 1-內向- $\{8-[(3S)\text{-3-(乙醯胺基)-3-(3-氟苯基)丙基}]$ -8-吡啶二環 $[3.2.1]$ 辛-3-基 $\}$ -2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并 $[4,5-c]$ 吡啶-5-羧酸甲酯、或其藥學上可接受之鹽或其溶劑合物 ; 3-內向- $\{8-[(3S)\text{-3-(乙醯胺基)-3-(3-氟苯基)丙基}]$ -8-吡啶二環 $[3.2.1]$ 辛-3-基 $\}$ -2-甲基-4,5,6,7-四氫-3H-咪唑并 $[4,5-c]$ 吡啶-5-羧酸甲酯、或其藥學上可接受之鹽或其溶劑合物 ; 1-內向- $\{8-[(3S)\text{-3-(乙醯胺基)-3-(3-氟苯基)丙基}]$ -8-吡啶二環 $[3.2.1]$ 辛-3-基 $\}$ -2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并 $[4,5-c]$ 吡啶-5-羧酸乙酯、或其藥學上可接受之鹽或其溶劑合物 ; 及 N- $\{(1S)\text{-3-[3-內向-(5-異丁醯基-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)]-8-吡啶二環[3.2.1]辛-8-基}]$ -1-(3-氟苯基)丙基 $\}$ 乙醯胺、或其藥學上可接受之鹽或其溶劑合物。

入侵及融合抑制劑之實例包括：BMS-806 ; BMS-488043 ; 5- $\{(1S)\text{-2-}[(2R)\text{-4-苯甲醯基-2-甲基-哌啶-1-基}]$ -1-甲基-2-酮基-乙氧基 $\}$ -4-甲氧基-吡啶-2-羧酸甲酯

胺；及4-{(1S)-2-[(2R)-4-苯甲醯基-2-甲基-哌咍-1-基]-1-甲基-2-酮基-乙氧基}-3-甲氧基-N-甲基-苄醯胺；因福維泰(enfuvirtide) (T-20)；西福維泰(sifuvirtide) SP-01A；T1249；PRO 542；AMD-3100；可溶性CD4；JP 2003171381揭示之
 5 化合物；及JP 2003119137揭示之化合物。

HIV 接合酶抑制劑之實例包括：L000870810；GW-810781；WO 03/062204揭示之1,5-噻啉-3-羧醯胺衍生物；WO 03/047564揭示之化合物；WO 03/049690揭示之化合物；WO 03/035076揭示之5-羥基噻啉-4-羧醯胺衍生物；
 10 MK-0518；WO 03016315揭示之(5-(1,1-二酮基-1,2-噻吡咍-2-基)-N-(4-氟苄基)-8-羥基-1,6-噻啉-7-羧醯胺；3-(4-氟苄基)-7-羥基-1-(哌啶-1-基甲基)-3,7,8,9-四氫-6H-吡咯并[2,3-c]-1,7-噻啉-6-酮或其藥學上可接受之鹽或其溶劑合物；及GS-9137(JTK-303)。

15 戊間二烯化抑制劑之實例包括HMG CoA還原酶抑制劑諸如史塔丁類(statins) (例如阿妥法史塔丁(atorvastatin))。

成熟抑制劑包括3-O-(3'3'-二甲基丁二醯基)貝土里酸(betulic acid) (又稱作PA-457)及 α HGA。

20 於又一個實例中，本發明之組合物包括本發明化合物及選自於下列中之一種或多種額外藥劑：抗真菌劑諸如唑(例如福康唑(fluconazole)、福斯福康唑(fosfluconazole)或福瑞康唑(voriconazole))或康定類(candin) (例如安尼杜拉福金(anidulafungin))；及抗菌劑諸如巨環抗菌劑(例如阿吉索

黴素(azithromycin))；抗癌劑諸如干擾素(例如干擾素 α)、道諾魯冰心(daunorubicin)、朵索魯冰心(doxorubicin)、或太平洋紫杉(paclitaxel)及細胞巨病毒(CMV)視網膜炎治療劑諸如西朵夫維(cidofovir)、福米維森(fomivirsen)、福卡奈(foscarnet)、嘉西可羅維(ganciclovir)或乏賽特(valcyte)。

於又一實施例中，本發明之組合物包括本發明化合物及一種或多種提升身體免疫系統之額外治療劑。提升身體免疫系統之治療劑包括低劑量環磷醯胺；胸腺刺激素；維生素類及營養補充物諸如抗氧化劑(例如維生素A、C、E； β -胡蘿蔔素；鋅；硒；麩胱甘肽；輔酶Q-10；及伊屈那西(echinacea))；及疫苗類諸如免疫刺激複體(ISCOM)，其包含多元體抗原呈現及輔劑組合之疫苗調配物。

根據本發明之額外用途組合包括本發明化合物與下列之組合：CCR1拮抗劑諸如BX-471； β 腎上腺素受體激動劑諸如薩米特洛(salmeterol)；皮質類固醇激動劑諸如丙酸福體卡松(fluticasone)；LTD4拮抗劑諸如蒙堤路卡(montelukast)；蕁毒鹼拮抗劑諸如溴化堤左平(tiotropium)；PDE4抑制劑諸如西洛米拉(cilomilast)或羅福米拉(roflumilast)；COX-2抑制劑諸如希樂葆(celecoxib)、凡德葆(valdecoxib)或羅斐葆(rofecoxib)； α -2- δ 配體諸如嘉巴潘亭(gabapentin)或普嘉巴林(pregabalin)；TNF受體調節劑諸如TNF- α 抑制劑(例如阿達里木馬(adalimumab))；或免疫抑制劑諸如環孢靈(cyclosporine)或巨環化合物諸如塔克里木(tacrolimus)。

也含括於本發明範圍內者為本發明化合物與一種或多
種可減慢本發明化合物之代謝速率之額外治療劑之組合
物，藉此獲得病人暴露的提高。增加暴露之方式稱作為追
加(加強)。具有可提高本發明化合物之效果，或降低達成未
5 經加強劑量相同功效所需的劑量。本發明化合物之代謝包
括由P450 (CYP450)酶特別為CYP 3A4進行之氧化程序，以
及藉UDP葡萄糖糖基轉移酶及硫酸化酶輓合。如此可用於
提高病人暴露於本發明化合物之藥劑為可作用為胞色素
P450 (CYP450)酶的至少一種同質異形體之抑制劑。可有利
10 地抑制之CYP450之同質異形體包括但非限於CYP1A2、
CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19及CYP3A4。可用於抑制CYP
3A4之適當作用劑包括瑞妥那維、薩奎那維、凱妥可那左
(ketoconazole)、N-(3,4-二氟苄基)-N-甲基-2-[[(4-甲氧基吡
啶-3-基)胺基]磺醯基}苄醯胺及N-(1-(2-(5-(4-氟苄基)-3-(吡
15 啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙醯基)哌啶-4-基)甲磺醯胺。

於前述組合中，本發明化合物可與其它治療劑同時、
循序或分開投予。

於本發明之範圍內兩種或多種藥學組成物(其中至少
一種含有本發明化合物)可方便地以適合用於共同投予該
20 組成物之套件組形式組合。如此，本發明之套件組包含兩
種或多種分開藥學組成物，其中至少一者含有本發明化合
物以及分別持有該等組成物之裝置諸如容器、分隔瓶、或
分隔金屬箔包裝。此種套件組之實例為用於錠劑、膠囊劑
等包裝用之眾所周知的泡罩板包裝。本發明之套件組特

別適合用於投予不同劑型，例如口服劑型及腸道外劑型用於不同的劑量間隔投予分開組成物，或用於滴定分離個別組成物。為了輔助病人之順從性，套件組典型包含投藥指示且可設置有所謂之記憶輔助。

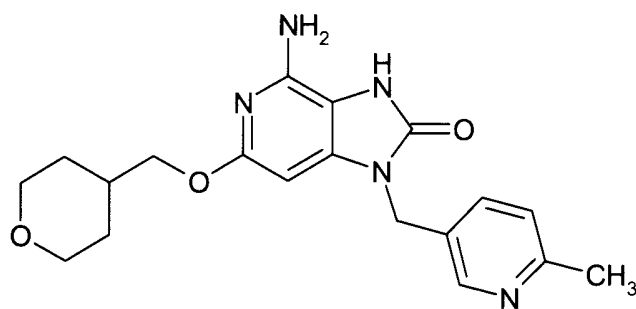
- 5 於另一個面相中，本發明提供一種藥學製品(諸如呈套件組形式)，包含本發明化合物連同一種或多種額外治療劑作為用於適合使用TLR7激動劑之該等病症之治療上同時、分開或循序使用之組合製劑。

須瞭解此處述及處理包括治癒性處理、姑息性處理及
10 預防性處理。

將藉下列非限制性實例舉例說明本發明，其中使用下列縮寫及定義：

阿博賽(Arbocel)	過濾劑，得自德國瑞騰美蘇公司(J. Rettenmaier & Sohne)
15 APCI*	大氣壓化學解離(正掃描)
br	寬
開羅派克(Chiralpak) AD-H	以掌性靜相填充之層析管柱，包含戊糖參{3,5-二甲基苯基胺基甲酸酯}塗覆於5 μ M二氧化矽凝膠上，得自掌性技術公司(Chiral Technologies)歐洲
20 δ	化學位移
d	雙峰
DCM	二氯甲烷
dd	雙峰之雙峰
25 DMSO	二甲亞砜
EtOAc	乙酸乙酯

ES+	電噴霧游離正掃描
^1H NMR	質核磁共振光譜術
HPLC	高效液相層析術
IPA	異丙醇
5 LC-MS	液相層析術-質譜術
LRMS	低解析度質譜術
m	多峰
m/z	質譜峰
q	四峰
10 s	單峰
t	三峰
TBME	第三丁基甲基醚
THF	四氫呋喃
<u>實例1</u>	
15	<u>4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-哌喃-4-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮</u>



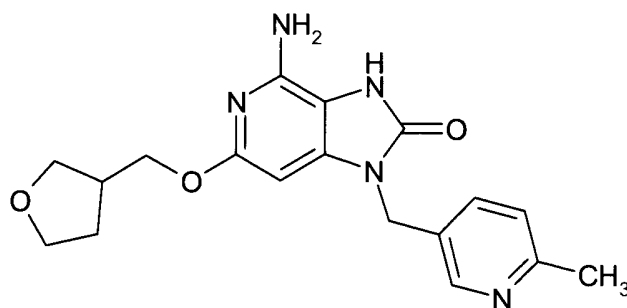
[2,3-二胺基-6-(四氫-哌喃-4-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-
 甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯(30.5克)溶解於乙酸
 20 (300毫升)及加熱至40°C 歷3小時。然後所得混合物冷卻至室

溫及於減壓下去除溶劑，與甲醇共沸蒸餾留下紅色油。添加乙醚(150毫升)獲得懸浮液，懸浮液經過超音波振盪及激烈攪拌1小時。懸浮液經過濾獲得橙色固體。固體攝取於甲醇(70毫升)及添加乙醚(50毫升)。淺桃紅色沉澱經過濾出及於乾燥器內乾燥。然後溶解於約1升熱IPA，然後讓其冷卻至室溫。然後混合物冷卻至-20℃歷16小時。過濾出淺桃紅色固體及以乙醚(200毫升)洗滌，獲得標題化合物(13.2克)呈淺桃紅色粉末。

^1H NMR (DMSO D_6 , 400MHz) δ 10.05 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.58 (br, s, 2H), 4.82 (br, s, 2H), 3.90 (q, 2H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H) 2.40 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 2H). LC-MS (ES+) 1.32 min, m/z 370 $[\text{MH}]^+$ 。

15 實例2

4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-3-R/S-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮



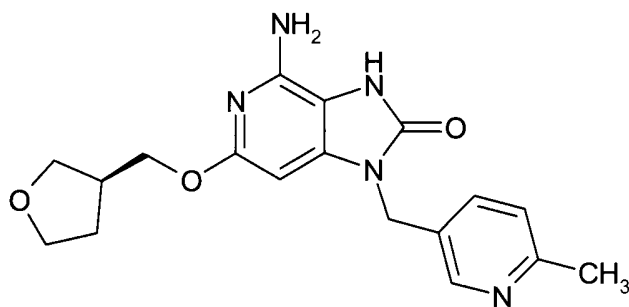
[2,3-二胺基-6-(四氫-呋喃-3-R/S-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯(164毫克)溶解

於乙酸(5毫升)及加熱至80°C 歷2小時。所得混合物冷卻至室溫，於減壓下去除乙酸留下褐色固體。固體攝取入乙醚(15毫升)，形成褐色沉澱，沉澱經過濾及又以三份乙醚(各5毫升)洗滌。沉澱於減壓烤爐內乾燥獲得褐色固體。此材料溶解於甲醇，載荷至二氧化矽凝膠上及藉自動化管柱層析術純化，梯度洗提(100% DCM至2% 甲醇/DCM)獲得標題化合物(52毫克)，呈灰白色固體。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 4.15-4.05 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H) 2.70-2.60 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H).LRMS (ES+) m/z 356 $[\text{MH}]^+$ 。

實例3

4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-3-S*-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(「S*」指示絕對的但未經界定的立體化學)



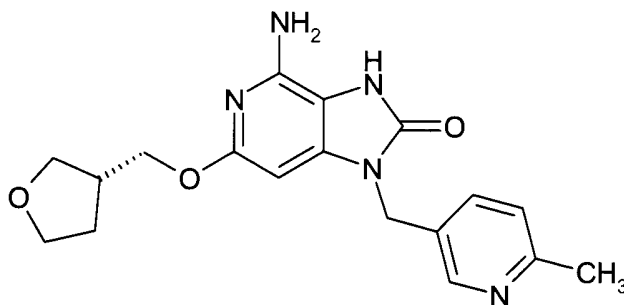
4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-3-R/S-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(30毫克)攝取於甲醇(5毫升)，使用開羅派克AD-H固相，以1:1 甲醇：乙

醇混合物以18毫升/分鐘流速洗提，溶液通過製備規模之掌性HPLC。於7.60分鐘收集產物，獲得標題化合物(10毫克)呈白色固體，具有>99.5% ee。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 4.15-4.05 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H) 2.70-2.60 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H). LRMS (ES+) m/z 356 $[\text{MH}]^+$ 。

實例4

10 4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-3-R*-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(「R*」指示絕對的但未經界定的立體化學)



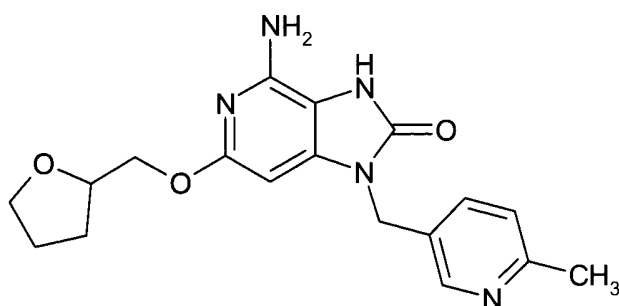
4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-3-R/S-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(30毫克)攝取於甲醇(5毫升)，使用開羅派克AD-H固相，以1:1甲醇：乙醇混合物以18毫升/分鐘流速洗提，溶液通過製備規模之掌性HPLC。於8.34分鐘收集產物，獲得標題化合物(11毫克)呈白色固體，具有95% ee。

20 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.65 (d, 1H),

7.25 (d, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 4.15-4.05 (m, 1H),
4.05-3.95 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 1H),
3.65-3.60 (m, 1H) 2.70-2.60 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.10-2.00
(m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H).LRMS (ES+) m/z 356 [MH]⁺。

5 實例5

4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-2-R/S-基甲
氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮

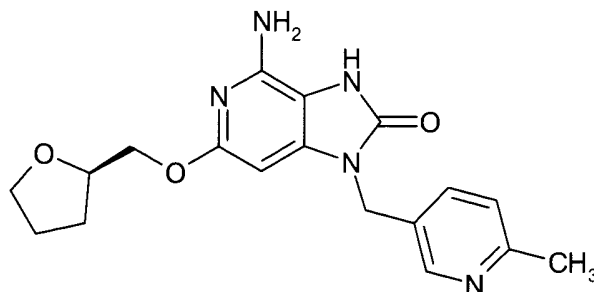


[2,3-二胺基-6-(四氫-呋喃-2-R/S-基甲氧基)-吡啶-4-
10 基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯(171毫克)溶解
於乙酸(5毫升)及加熱至80℃歷2小時。所得混合物冷卻至室
溫，於減壓下藉蒸發去除乙酸留下褐色固體。固體攝取入
乙醚(15毫升)及濕磨。形成褐色沉澱，沉澱經過濾及又以三
份乙醚(各5毫升)洗滌。沉澱於真空烤爐內乾燥獲得標題化
15 合物(101毫克)，呈褐色粉末。

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.70 (d, 1H),
7.30 (d, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H),
4.10-4.05 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H),
2.50 (s, 3H), 2.10-1.85 (m, 3H), 1.75-1.65 (m, 1H).LRMS
20 (ES+) m/z 356 [MH]⁺。

實例6

4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-2-R-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮

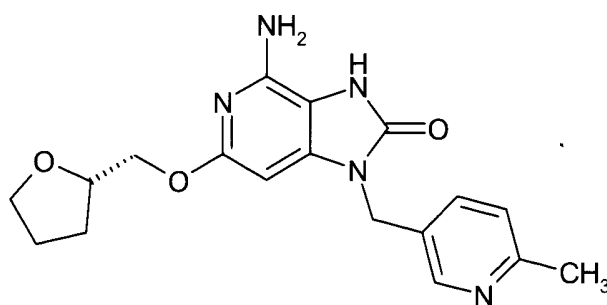


- 5 標題化合物係使用實例5之相同方法製備，但使用對映純質之[2,3-二胺基-6-(四氫-呋喃-2-R-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯來置換其中所引述之胺基甲酸乙酯。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.10-1.85 (m, 3H), 1.75-1.65 (m, 1H). LRMS (ES+) m/z 356 $[\text{MH}]^+$ 。

實例7

- 15 4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-2-S-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮

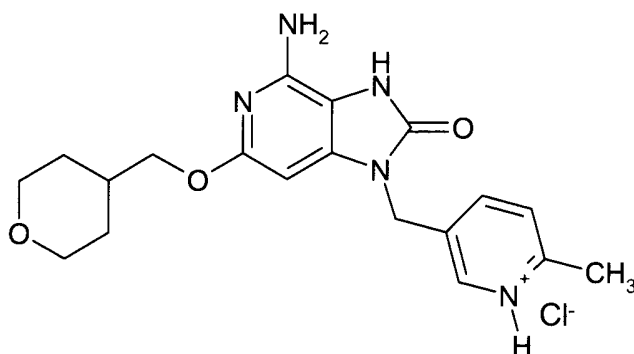


標題化合物係使用實例5之相同方法製備，但使用對映純質之[2,3-二氨基-6-(四氫-呋喃-2-S-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯來置換其中所引述之胺基甲酸乙酯。

- 5 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.10-1.85 (m, 3H), 1.75-1.65 (m, 1H). LRMS (ES+) m/z 356 $[\text{MH}]^+$ 。

10 實例8

4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-4-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮鹽酸鹽



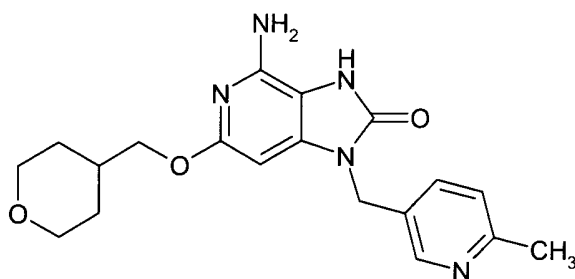
- 4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-4-基甲
 15 氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(50.0毫克)懸浮於乙腈(1.0毫升)及加入1N鹽酸溶液(0.2毫升)。獲得澄清溶液，於室溫攪拌15分鐘，此時由混合物中沉澱出白色固體。混合物又攪拌30分鐘然後過濾出固體。固體以乙腈(0.5毫升)洗滌，於過濾襯墊上乾燥短時間，然後於50°C於真空烤爐
 20 乾燥。如此獲得標題化合物(20毫克)，呈白色固體。

^1H NMR (DMSO D_6 , 400MHz) δ 8.8 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.15 (d, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.45 (m, 2H). LC-MS (ES+) 1.33 min, m/z 370

5 [MH] $^+$ 。

實例9

4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-哌喃-4-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(多晶形B型)



10 得自製備例22之[2,3-二胺基-6-(四氫-哌喃-4-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯之乙醇性溶液(323克於1600毫升)進給至反應容器及於氮下攪拌。乙酸(44.5毫升)進給至容器，內容物回流加熱至發現完全反應(約2小時)。反應混合物緩慢冷卻至5°C及又攪拌2小
15 時。所得漿液經過濾及以乙醇(2x323毫升)洗滌，獲得粗產物呈桃紅色固體。分離之桃紅色固體於50°C於減壓下乾燥15小時獲得257克，88%。

粗產物再度進料至反應容器及進給乙醇(1286毫升)。所得漿液回流加熱2小時，以1小時時間冷卻至5°C及於此溫度
20 又攪拌2小時。桃紅色漿液經過濾及以乙醇(2x128毫升)洗滌獲得桃紅豆固體，進一步於50°C於減壓下乾燥12小時獲得

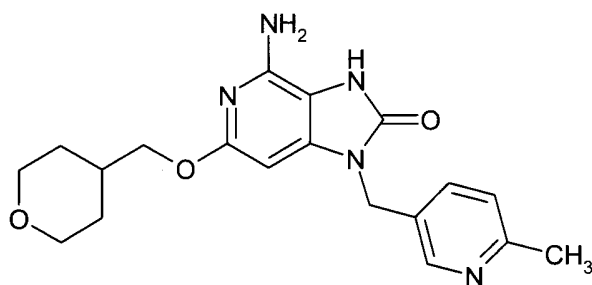
標題化合物(256克，99%)。

^1H NMR (CD_3OD D_4 , 400MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.40 (m, 2H) 2.50 (s, 3H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.38 (m, 2H)。

PXRD分析(容後詳述)顯示標題化合物為單一多晶形，定名為B型。

實例10

4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-哌喃-4-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(多晶形A型)



[2,3-二胺基-6-(四氫-哌喃-4-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯(405毫克)於乙醇(4.5毫升)及乙酸(0.5毫升)之溶液於80°C加熱至完全反應(約2小時)。反應混合物於減壓下濃縮，與甲醇共沸蒸餾。所得褐色固體溶解於甲醇(約10毫升)及冷藏隔夜。所得漿液經過濾，以甲醇洗滌及於40°C於減壓下乾燥2小時，獲得257克(88%)標題化合物呈灰白色固體。

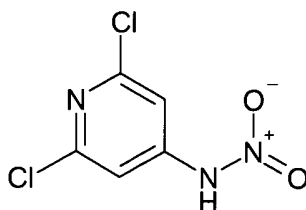
^1H NMR (DMSO D_6 , 400MHz) δ 10.05 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.58 (br, s, 2H), 4.82 (br, s, 2H), 3.90 (q, 2H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.30-3.20 (m,

2H) 2.40 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.25-1.15(m, 2H).LC-MS (ES+) 1.32 min, m/z 370 [MH]⁺。

PXRD分析(容後詳述)顯示標題化合物為單一多晶形，定名為A型。

5 製備例1

2,6-二氯-4-(N-硝基)胺基-吡啶

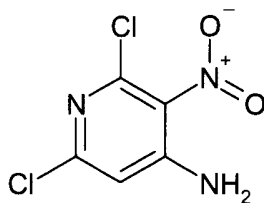


2,6-二氯-4-胺基-吡啶(43.8克)於氮氣氣氛下於0°C攝取於硫酸(620毫升)，以1小時時間以溫度不會上升超過0°C之速率逐滴添加硝酸(12毫升)。一旦添加全部硝酸，紅/橙色溶液於0°C攪拌1小時然後小心倒至碎冰(2.4升)上伴以攪拌。藉過濾收集沉澱，然後再懸浮於水(1升)及再過濾一次。固體以五氧化二磷於乾燥器內乾燥隔夜，獲得標題化合物(52.83克)呈灰白色固體。

15 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 10.4 (s, 1H), 7.40 (s, 2H). LC-MS (AP+) 2.56 min, m/z 209 [MH]⁺。

製備例2

2,6-二氯-4-胺基-5-硝基-吡啶



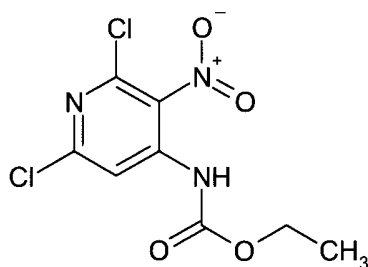
20 硫酸(550毫升)加熱至50°C然後移開加熱浴。以45分鐘時

間分成數份添加2,6-二氯-4-(N-硝基)胺基-吡啶(52.83克)至溫熱的硫酸，添加速率讓反應混合物溫度維持於46°C至48°C間。添加完成時，反應再度溫熱至50°C。30分鐘後，讓所得混合物冷卻至室溫然後以激烈攪拌緩慢倒至碎冰(3升)上。藉過濾收集沉澱，然後懸浮於水(1升)及再度過濾。固體溶解於乙酸乙酯(400毫升)，移至分液漏斗，殘餘水相經移除，隨後以水(100毫升)、飽和碳酸氫鈉溶液(100毫升)及食鹽水(100毫升)洗滌剩餘之有機相。然後有機相經脫水(硫酸鎂)，於減壓下去除溶劑，獲得標題化合物(34.82克)呈淺黃色固體。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 6.70 (s, 1H), 5.70 (s, 2H).LRMS (ES+) m/z 209 $[\text{MH}]^+$ 。

製備例3

(2,6-二氯-3-硝基-吡啶-4-基)-胺基甲酸乙酯



15

氯甲酸乙酯(17.4毫升)於無水2-甲基THF (50毫升)之溶液於0°C以1小時時間逐滴添加至2,6-二氯-4-胺基-5-硝基-吡啶(34.5克)及三乙基胺(46毫升)於無水2-甲基THF (450毫升)之經冷卻(0°C)之溶液，添加速率係維持讓反應溫度不會升高超過5°C。結果所得混濁之亮黃色溶液於0°C攪拌45分鐘，然後讓其溫熱至室溫。於室溫又攪拌2小時後，加水(200

毫升)淬熄反應，混合物移至分液漏斗。分離各層，水層以乙酸乙酯(3 x 100毫升)萃取，組合萃取物以食鹽水(100毫升)洗滌及脫水(硫酸鎂)。去除溶劑然後獲得黏稠橙色油，由其中以2日時間結晶出固體化合物。由混合物中過濾出固體，

5 以冷甲醇(3 x 25毫升)洗滌及於減壓下蒸發乾燥，獲得標題化合物，呈透明淡黃色晶體(12.43克)。然後濾液經組合及濃縮獲得深橙色油。油藉自動化管柱層析術純化(二氧化矽；10%至30%乙酸乙酯於戊烷之梯度洗提)，獲得第二批料標題化合物，呈黃色固體(4.07克)連同第三批料(21.94

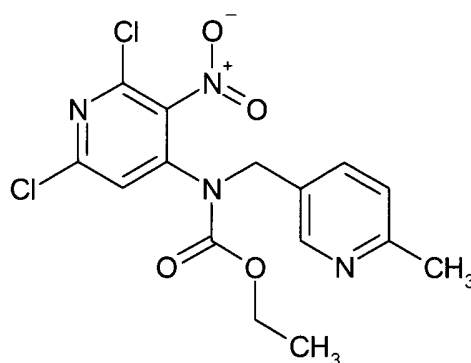
10 克)。全部批料經組合獲得標題化合物(36.51克)呈黃色結晶固體。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.40 (s, 1H), 8.10 (br, s, 1H), 4.30 (q, 2H), 1.35 (t, 3H)。

LC-MS (ES+) 2.98 min, m/z 280 $[\text{MH}]^+$ 。

15 製備例4

(2,6-二氯-3-硝基-吡啶-4-基)-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)胺基甲酸乙酯



碳酸鉀(25.1克)於室溫於氮氣氣氛下添加至(2,6-二氯-3-硝基-吡啶-4-基)-胺基甲酸乙酯(25.5克)及5-(氯甲基)-2-甲

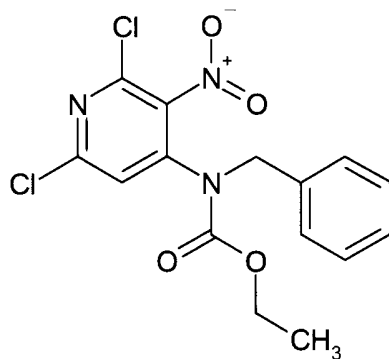
20

基吡啶(12.9克)於丙酮(365毫升)之溶液。溶液轉成深褐色及攪拌5分鐘。一次添加碘化鈉(16.4克)，反應混合物於室溫攪拌3日。於減壓下蒸發去除溶劑，留下褐色固體。粗產物攝取於乙酸乙酯(500毫升)及加水(500毫升)。分離各相，水相進一步以乙酸乙酯(2 x 250毫升)萃取。組合有機萃取物以水(2 x 250毫升)洗滌，脫水(硫酸鎂)，過濾及於減壓下藉蒸發去除溶劑留下深褐色膠狀物。藉管柱層析術純化(二氧化矽，以20%乙酸乙酯於庚烷及增加至40%乙酸乙酯於庚烷洗提)，獲得標題化合物(22.8克)呈綠色油。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.25 (t, 3H). LC-MS (ES+) 2.12 min, m/z 385 [MH]⁺

製備例5

苄基-(2,6-二氯-3-硝基-吡啶-4-基)-胺基甲酸乙酯



15

苄基溴(2.33毫升)逐滴添加至(2,6-二氯-3-硝基-吡啶-4-基)-胺基甲酸乙酯(4.57克)及碳酸鉀(4.51克)於乙腈(40毫升)之經攪拌之懸浮液，反應混合物於室溫於氮下攪拌16小時。混合物於減壓下濃縮，然後分溶於乙酸乙酯(50毫升)及水(50毫升)。分離各層，有機層以飽和氯化銨(50毫升)、

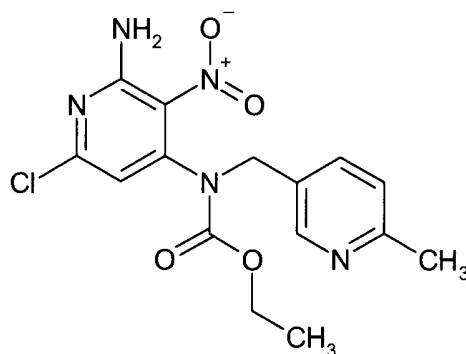
20

水(50毫升)及食鹽水(50毫升)洗滌。組合有機層經脫水(硫酸鎂)及於減壓下蒸發獲得黃色油。油吸附於二氧化矽上及於二氧化矽管柱(330克，瑞迪賽普(Redisep))藉自動化管柱層析術純化，以乙酸乙酯：庚烷於10:90等梯度洗提一個管柱
 5 體積，然後經歷6個管柱體積將梯度由10:90增加至30:70。組合期望洗提分及蒸發獲得標題化合物(5.96克)呈黃色油。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.40-7.30 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.88(s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 1.25 (t, 3H). LC-MS (ES+) 3.62 min, m/z 370 $[\text{MH}]^+$ 。

10 製備例6

(2-氨基-6-氯-3-硝基-吡啶-4-基)-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)胺基甲酸乙酯



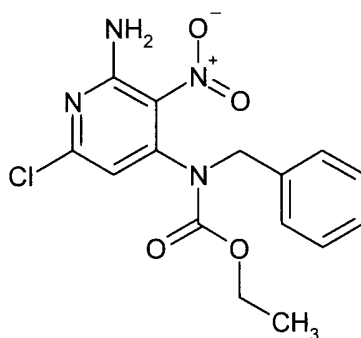
氨(325毫升)添加至(2,6-二氯-3-硝基-吡啶-4-基)-(6-甲
 15 基-吡啶-3-基甲基)胺基甲酸乙酯(50.1克)於2-甲基-THF
 (325毫升)之溶液。反應容器經密封及溶液於室溫攪拌20小
 時。添加乙酸乙酯(500毫升)及水(500毫升)及分離各相。水
 相又以乙酸乙酯(2 x 250毫升)萃取及組合萃取物經脫水(硫
 酸鎂)，過濾及於減壓下藉蒸發去除溶劑留下橙色泡沫體。
 20 添加TBME (50毫升)，去除溶劑留下深黃色固體。固體於熱

TBME (80 毫升)內調整為漿液及回流攪拌30分鐘。混合物冷卻至室溫，固體經過濾留下黃色粉末。此程序重複三次獲得黃色粉末(37克)，組合濾液於減壓下蒸發留下褐色油(11克)。然後固體分成三批(1 x 10克，1 x 12克，1 x 15克)，對各批進行下述程序：材料溶解於80% DCM 20%丙酮(約100毫升)之回流中的混合物。溶液通過燒結的二氧化矽管柱，以80% DCM 10%丙酮10%庚烷(10升)洗提至收集得全部目測可見之黃色帶。溶劑於減壓下藉蒸發移除獲得3批次黃色泡沫體。組合濾液(11克)藉自動化管柱層析術純化，以80% DCM 10%丙酮10%庚烷洗提，獲得又一批產物呈黃色固體。全部批次經組合獲得標題化合物(40克)呈黃色固體。

^1H NMR (丙酮 D_6 , 400MHz) δ 8.45 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.18 (br, s, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.00 (br, s, 2H), 4.15 (br, q, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.18 (br, t, 3H). LC-MS (ES+) 0.98 min, m/z 366 [MH] $^+$ 。

製備例7

(2-氨基-6-氯-3-硝基-吡啶-4-基)-苄基-胺基甲酸乙酯



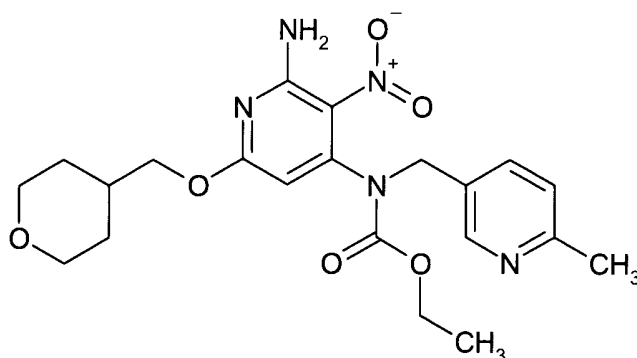
氨(7M於甲醇，1毫升)添加至苄基-(2,6-二氯-3-硝基-吡啶-4-基)-胺基甲酸乙酯(500毫克)於2-甲基-THF (3毫升)之

溶液。反應容器經密封，溶液於室溫攪拌48小時。反應混合物吸附於二氧化矽上，於二氧化矽管柱(40克，瑞迪賽普)上，以乙酸乙酯：庚烷經10個管柱體積梯度由10:90線性增加至40:60洗提，藉自動化管柱層析術純化。期望洗提分經組合及蒸發成為黃色膠狀物，於刮擦時固化，如此獲得標題化合物(304毫克)呈黃色固體。

^1H NMR (DMSO D_6 , 400MHz) δ 7.60 (br, s, 2H), 7.35-7.20 (m, 5H), 6.59 (s, 1H), 4.85 (br, s, 2H), 4.00 (q, 2H), 1.05 (t, 3H). LC-MS (ES+) 3.24 min, m/z 351 $[\text{MH}]^+$ 。

10 製備例8

[2-胺基-3-硝基-6-(四氫-哌喃-4-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯



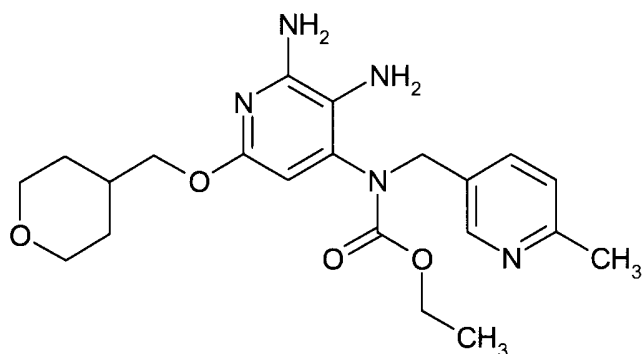
於室溫於氮下，氫化鈉(60%於礦油分散液，7.52克)逐份添加至(四氫-哌喃-4-基)甲醇(21.8克)於THF (350毫升)之溶液，所得懸浮液攪拌30分鐘。然後加入(2-胺基-6-氯-3-硝基-吡啶-4-基)-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯(34.0克)於THF (150毫升)之溶液，深紅色反應混合物於室溫攪拌16小時。於減壓下蒸發去除溶劑，所得膠狀物分溶於乙酸乙酯(750毫升)及水(500毫升)。添加食鹽水(100毫升)

及分離各相。有機相經收集，水相以乙酸乙酯(2 x 250毫升)洗滌。然後組合有機相經脫水(硫酸鎂)及於減壓下去除溶劑獲得橙色油。油攝取於DCM (250毫升)，去除溶劑留下橙色泡沫體。添加TBME (250毫升)及於減壓下去除溶劑獲得橙色固體。固體於熱TBME (150毫升)調成料漿及回流攪拌30分鐘。懸浮液冷卻至室溫及過濾，獲得標題化合物(35.3克)呈橙色粉末。

^1H NMR (DMSO D_6 , 400MHz) δ 8.30 (s, 1H), 7.75 (br, s, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.90-4.60 (br, d, 2H), 4.10 (d, 2H), 4.05 (br, q, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H) 2.40 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.05 (br, t, 3H).LRMS (ES+) m/z 446 [MH] $^+$ 。

製備例9

15 [2,3-二胺基-6-(四氫-呔喃-4-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯



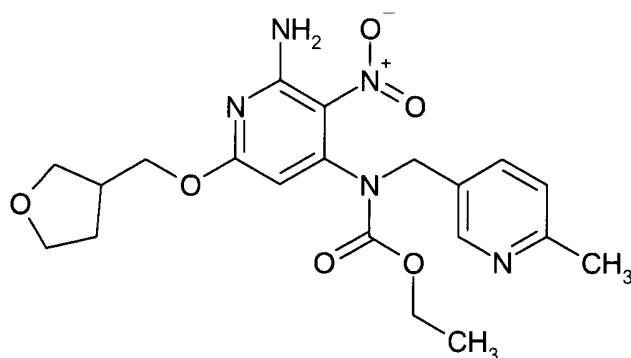
[2-胺基-3-硝基-6-(四氫-呔喃-4-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯(20.0克)攝取於乙醇(800毫升)及加熱至40°C 歷30分鐘。大部分材料經溶

解。加入Pd/C (4.00克)，混合物於40 psi氬壓下加熱至40°C 4
 小時。綠色溶液經阿博賽過濾，濾餅以乙醇(約1.5升)洗滌
 至大部分顏色皆洗掉。於減壓下蒸發去除溶劑留下黃褐色
 泡沫體。材料再溶解於乙醇(200毫升)，材料經矽藻土過濾
 5 去除殘餘鈀催化劑。濾餅以甲醇(200毫升)洗滌至色彩被洗
 掉。於減壓下蒸發去除溶劑，獲得標題化合物(15.6克)，呈
 褐色油，其未經進一步純化即用於次一步驟。

LC-MS (ES+) 0.72 min, LRMS m/z 416 [MH]⁺。

製備例10

10 [2-氨基-3-硝基-6-(四氫-呋喃-3-R/S-基甲氧基)-吡啶-4- 基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯



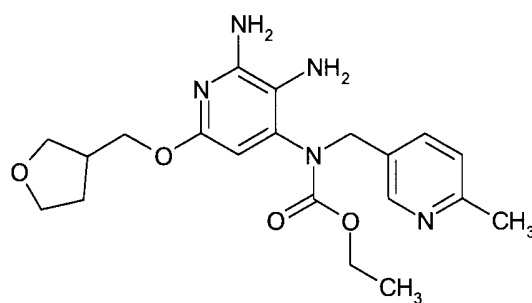
氫化鈉(55毫克)添加至(R/S-四氫-呋喃-3-基)-甲醇(79
 微升)於THF (10毫升)之溶液，所得混濁混合物於室溫攪拌5
 15 分鐘。添加(2-氨基-6-氯-3-硝基-吡啶-4-基)-(6-甲基-吡啶-3-
 基甲基)-胺基甲酸乙酯(200毫克)，深紅色混合物於室溫攪
 拌3小時。添加水(10毫升)及食鹽水(10毫升)，混合物萃取
 入乙酸乙酯(3 x 20毫升)。組合有機萃取物經脫水(硫酸
 鈉)，過濾及於減壓下藉蒸發去除溶劑留下褐色油。粗產物
 20 載荷至二氧化矽凝膠上及藉管柱層析術純化(梯度洗提20%

乙酸乙酯於庚烷至100%乙酸乙酯經30分鐘),獲得標題化合物(220毫克)呈黃色泡沫體。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.35 (s, 1H), 7.60 (br, s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.60 (br, s, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.95 (br, d, 1H),
5 4.50 (br, d, 1H), 4.20-4.00 (m, 4H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H) 2.65-2.55 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 0.90 (br, t, 3H). LRMS (ES+) m/z 432 $[\text{MH}]^+$ 。

製備例11

10 [2,3-二氨基-6-(四氫-呋喃-3-R/S-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯

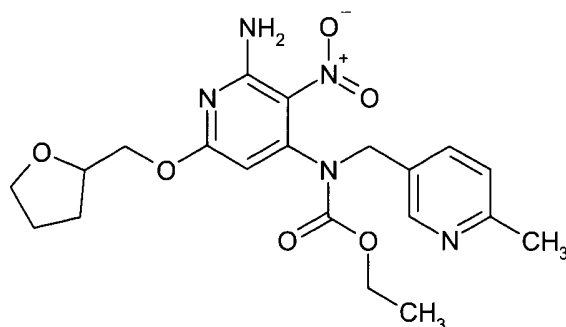


Pd/C (22毫克)添加至[2-氨基-3-硝基-6-(四氫-呋喃-3-R/S-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯(220毫克)於乙醇(10毫升)之溶液。反應混合物於
15 40 psi氫壓下於40°C加熱2小時。混合物經阿博賽過濾及於減壓下藉蒸發去除溶劑,獲得標題化合物(202毫克)呈綠色油,其未經進一步純化即供使用。

LC-MS (ES+) 0.69 min, LRMS m/z 402 $[\text{MH}]^+$ 。

製備例12

20 [2-氨基-3-硝基-6-(四氫-呋喃-2-R/S-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯



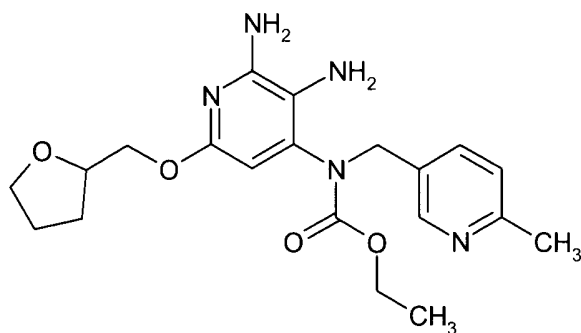
氫化鈉(87.5毫克)添加至(R/S-四氫-呋喃-2-基)-甲醇
 (159微升)於THF (10毫升)之溶液，所得混濁混合物於室溫
 攪拌5分鐘。添加(2-氨基-6-氯-3-硝基-吡啶-4-基)-(6-甲基-
 5 吡啶-3-基甲基)-氨基甲酸乙酯(200毫克)，混合物轉成深紅
 色觀察得發泡。所得混合物於室溫攪拌3小時。添加水(10
 毫升)及食鹽水(10毫升)，混合物萃取入乙酸乙酯(3 x 20毫
 升)。組合有機萃取物經脫水(硫酸鈉)，過濾及於減壓下藉
 蒸發去除溶劑留下褐色油。粗產物載荷至二氧化矽凝膠上
 10 及藉管柱層析術純化(梯度洗提40%戊烷/乙酸乙酯至100%
 乙酸乙酯經30分鐘)，獲得標題化合物(169毫克)呈黃色泡沫
 體。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.30 (s, 1H), 7.65 (d, 1H),
 7.10 (d, 1H), 5.85 (br, s, 1H), 5.00-4.95 (br, d, 1H),
 15 4.65-4.60 (br, d, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.20-4.00 (m, 4H),
 3.90-3.70 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.95-1.85
 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.10 (br, t, 3H)。

LC-MS (ES+) 1.28 min, LRMS (ES+) m/z 432 $[\text{MH}]^+$ 。

製備例13

20 [2,3-二氨基-6-(四氫-呋喃-2-R/S-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-

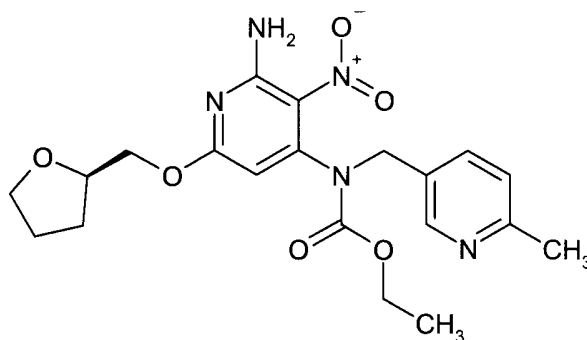
甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯

Pd/C (22毫克)添加至[2-胺基-3-硝基-6-(四氫-呋喃-2-R/S-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯(220毫克)於乙醇(5毫升)之溶液。反應混合物於40 psi氫壓下於40°C加熱90分鐘。冷卻至室溫後，混合物經阿博賽過濾及於減壓下藉蒸發去除溶劑，獲得標題化合物(173毫克)呈黃色泡沫體，其未經進一步純化即用於此步驟。

10 LC-MS (ES+) 1.81 min, LRMS m/z 402 [MH]⁺。

製備例14

[2-胺基-3-硝基-6-(四氫-呋喃-2-R-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯

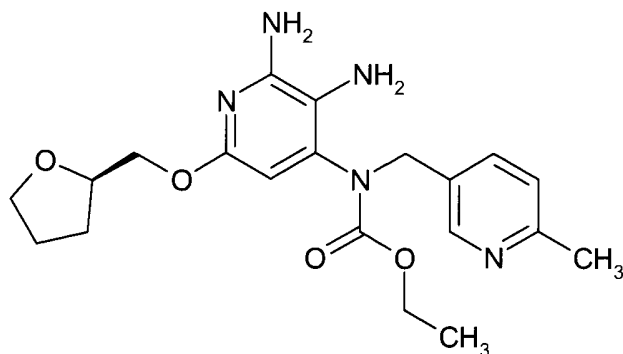


15 標題化合物係以類似製備例12所述方式製備，但本例中係使用對映純質之(R-四氫-呋喃-2-基)-甲醇。

LRMS (ES+) m/z 432 [MH]⁺。

製備例15

[2,3-二氨基-6-(四氫-呋喃-2-R-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯



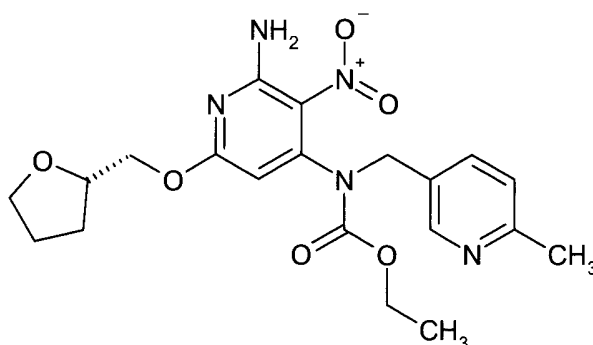
5

標題化合物係以類似於製備例13所述方式製備，但於本例中使用對映純質之[2-氨基-3-硝基-6-(四氫-呋喃-2-R-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯。

10 LRMS m/z 402 [MH]⁺。

製備例16

[2-氨基-3-硝基-6-(四氫-呋喃-2-S-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯

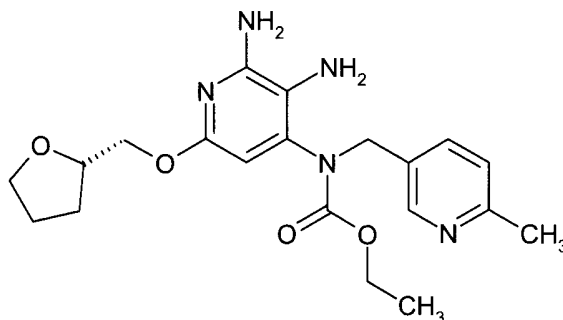


15 標題化合物係以類似製備例12所述方式製備，但本例中係使用對映純質之(S-四氫-呋喃-2-基)-甲醇。

LRMS (ES+) m/z 432 [MH]⁺。

製備例17

[2,3-二胺基-6-(四氫-呋喃-2-S-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯



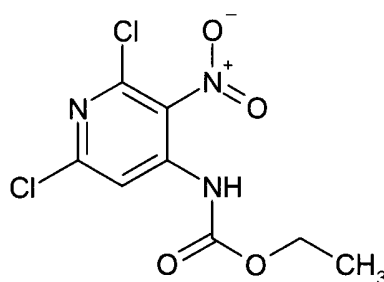
5

標題化合物係以類似於製備例13所述方式製備，但於本例中使用對映純質之[2-胺基-3-硝基-6-(四氫-呋喃-2-S-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯。

10 LRMS m/z 402 [MH]⁺。

製備例18

(2,6-二氯-3-硝基-吡啶-4-基)-胺基甲酸乙酯



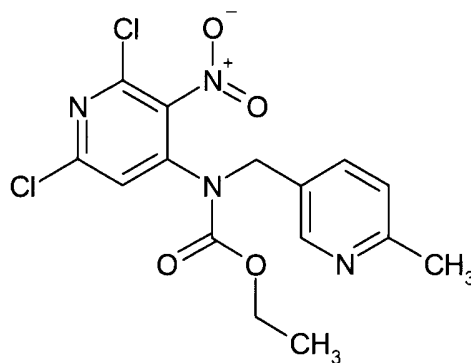
第三丁氧化鉀(2.64莫耳，297克)於THF (2.64升)之1M
15 溶液逐滴添加至6-二氯-4-胺基-5-硝基-吡啶(500克)於THF (2.5升)之經冷卻(-20℃)之溶液，維持添加速率，讓反應內溫維持於-20℃至-15℃。所得紅色懸浮液於-20℃至-15℃攪

拌1小時。氯甲酸乙酯(313克)於THF (1000毫升)之溶液以1
 小時時間徐緩添加至混合物，將內溫維持於-20°C至-15°C。
 所得褐色懸浮液於-20°C至-15°C攪拌30分鐘。製備第三丁氧
 化鉀(4.57莫耳，512克)於THF (4.6升)之1M溶液，以3小時
 5 時間徐緩添加至反應混合物，再度維持內溫於-20°C至-15
 °C。所得深褐色懸浮液以1小時時間溫熱至20°C及於此溫度
 維持2小時。反應混合物冷卻至5°C，徐緩添加1M水性檸檬
 酸(5升)至反應混合物，將內溫維持低於20°C。所得二相混
 合物於20°C攪拌1小時及以乙酸乙酯(2.5升)洗滌。分離各
 10 相，有機相以飽和水性碳酸氫鈉溶液(5升)洗滌，接著以飽
 和水性氯化鈉溶液(5升)洗滌。有機層經分離及於40°C於減
 壓(約250毫巴)濃縮至約1升(2毫升/克)，獲得標題化合物，
 呈於乙酸乙酯之溶液。加入丙酮(9.0升，18毫升/克)，混合
 物直接用於製備例19。

15 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.24 (s, 1H), 4.25 (q, 2H), 1.30 (t, 3H)。

製備例19

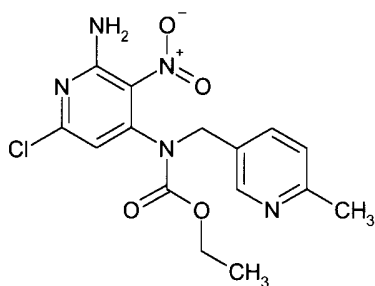
(2,6-二氯-3-硝基-吡啶-4-基)-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基
 甲酸乙酯



碳酸鉀(663.4克)於20℃於氮氣氣氛下添加至得自製備例18之(2,6-二氯-3-硝基-吡啶-4-基)-胺基甲酸乙酯於乙酸乙酯：丙酮(約672克於10升乙酸乙酯：丙酮)之溶液。碘化鈉(1080克)於20℃添加至攪拌妥之溶液，接著添加5-(氯甲基)-2-甲基吡啶鹽酸鹽(427.3克)。所得橙色懸浮液加熱至50℃及於此溫度攪拌4小時。反應混合物冷卻至5℃，於此溫度攪拌1小時然後過濾。濾餅以丙酮(2毫升/克)洗滌，組合有機萃取物於減壓下於40℃蒸發至乾，獲得暗褐色膠狀固體。添加二氯甲烷(1613毫升，2.4毫升/克)至該固體，所得漿液攪拌1小時溶解。此溶液藉自動化管柱層析術純化(拜爾堤吉(Biotage)二氧化矽卡匣，150升，5千克二氧化矽，CV=8.6升)，以甲苯：乙酸乙酯2：1洗提。期望之洗提分經組合及蒸發，獲得標題化合物，呈深紫色油(592克，64%)。

製備例20

15 (2-胺基-6-氯-3-硝基-吡啶-4-基)-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯



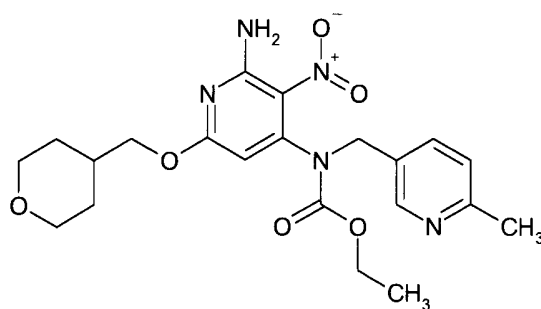
氫氧化銨溶液(770毫升)於周圍溫度進給至(2,6-二氯-3-硝基-吡啶-4-基)-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯(592克)於2-甲基-THF (2000毫升)之經攪拌之溶液。反應混合物於周圍溫度攪拌6小時，又於周圍溫度進給一份氫氧化

銨溶液(770毫升)，反應混合物又攪拌15小時。於周圍溫度進給第三份氫氧化銨溶液(770毫升)至反應容器，反應又攪拌4小時。於反應完成時，有機層經分離及以20%水性氯化鈉溶液(3000毫升)洗滌。有機層經分離及於35°C於減壓下濃縮成1000毫升。進給TBME (7500毫升)，該程序再重複兩次。所得稠厚料漿冷卻至5°C及於此溫度攪拌60分鐘，過濾及以TBME (300毫升)洗滌。分離的黃色固體進一步於50°C於減壓下乾燥15小時，獲得標題化合物(423克，75%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.60 (br, s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.40 (s, 3H), 5.00-4.70 (br, m, 2H), 4.15 (br, m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.20 (br, m, 3H)。

製備例21

[2-胺基-3-硝基-6-(四氫-吡喃-4-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯



15

(2-胺基-6-氯-3-硝基-吡啶-4-基)-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯(400克)及(四氫吡喃-4-基)甲醇(152克)於四氫呋喃(2000毫升)之溶液於0-5°C經1小時時間緩慢進給至氫化鈉(96克)於四氫呋喃(2000毫升)之懸浮液，維持內溫於0-5°C。所得紅色混合物於0-5°C攪拌1小時，讓其以15-30

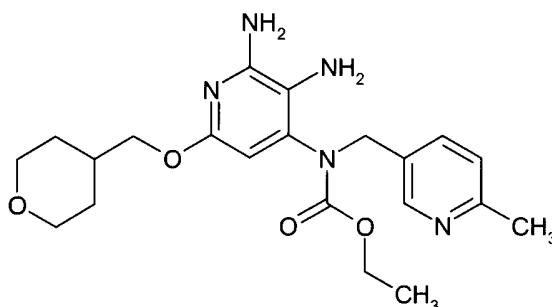
分鐘時間溫熱至周圍溫度。反應混合物於周圍溫度攪拌至完成。反應溫度藉緩慢加水(400毫升)淬熄，進給氯化鈉溶液(20%w/v，3000毫升)，內容物攪拌15-20分鐘及分離各層。水相以乙酸乙酯(2000毫升)萃取，組合有機相於減壓下濃縮成800毫升。進給TBME (5000毫升)及所得混合物再度於減壓下濃縮至800毫升。此項程序又重複二次。所得橙色料漿冷卻至0-10℃，攪拌2小時，過濾，以TBME (200毫升)洗滌。分離之橙色固體進一步於50℃於減壓下乾燥15小時獲得標題化合物(421克，86%)。

10 分離之橙色固體於回流中的2-丙醇(3368毫升)再結晶，冷卻至周圍溫度，過濾及於50℃於減壓下乾燥16小時獲得365克(87%回收率)。

^1H NMR (DMSO D_6 , 400MHz) δ 8.30 (s, 1H), 7.80 (br, s, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.95-4.60 (br, d, 2H), 4.10 (d, 2H), 4.00 (br, q, 2H), 3.82 (d, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H) 2.40 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.05 (br, m, 3H)。

製備例22

20 [2,3-二胺基-6-(四氫-呋喃-4-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基甲酸乙酯



- [2-氨基-3-硝基-6-(四氫-呋喃-4-基甲氧基)-吡啶-4-基]-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基甲酸乙酯(365克)溶解於甲醇(7300毫升)及於氫氣氣氛(20psi)於40℃與10% Pd(OH)₂/碳(37克)共同攪拌3小時。反應混合物經過濾，以
- 5 甲醇(2x1100毫升)洗滌，液體於40℃於減壓下濃縮至700毫升。進給乙醇(3700毫升)，混合物再度於40℃於減壓下濃縮至700毫升。此程序再重複一次及進給乙醇(900毫升)，獲得標題化合物之終乙醇性溶液(1600毫升)，其直接用於實例9。
- 10 4-氨基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-4-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮之多晶形

發現4-氨基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-4-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮以兩種無水多晶形結晶，定名為A型及B型。此二晶形可藉其粉末X光繞射圖樣區別。

15 特徵化

(a)粉末X光繞射(PXRD)

- PXRD圖樣係使用布魯克-AXS公司(Bruker-AXS Ltd.) D4粉末X光繞射計，裝配自動試樣更換器、 θ - θ 測角計、自動光束發散裂隙、及PSD凡泰克(Vantec)-1檢測器測定，該
- 20 繞射計係對剛玉標準品(NIST:SRM 1976 XRD)之尖峰2 θ 位置校準。試樣安裝於低背景矽晶圓試驗件座上準備進行分析。試驗件旋轉同時接受銅K- α_1 X光(波長=1.5406埃)照射，X光管係於40千伏特/30毫安培操作。於2度至55度之2 θ 範圍，以每0.018度階為0.2秒計數，使用連續模式操作之測

角計來進行分析。尖峰係使用布魯克-AXS公司評估軟體選定。

如熟諳技藝人士已知，後文列舉之多個尖峰之相對強度可能因多項因素而改變，該等因素諸如晶體於X光束中之定向效應，或接受分析之材料純度或試樣之結晶度程度。對試樣高度變化，尖峰也將位移，但尖峰位置將維持實質上如所界定之位置。

熟諳技藝人士瞭解根據布拉格方程式 $n\lambda=2d \sin \theta$ ，使用不同波長測量將導致不同的位移。使用其它波長所產生之額外PXRD圖樣須被視為本發明之結晶材料之PXRD圖樣之其它代表例，如此也屬於本發明之範圍。

A型之PXRD圖樣顯示於第1圖。主要 2θ 峰位置及相對強度列舉於表1。A型顯示特徵繞射峰於7.6、13.3、15.3及25.0度 $2\theta(\pm 0.1$ 度)。

B型之PXRD圖樣顯示於第2圖。主要 2θ 峰位置及相對強度列舉於表2。B型顯示特徵繞射峰於7.3、17.9、20.3、24.0及24.3度 $2\theta(\pm 0.1$ 度)。

表1. 對4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-嘓喃-4-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮A型PXRD圖樣觀察得繞射峰之2 θ 峰位置(± 0.1 度)及繞射峰之相對強度。

角2 θ (度)	強度(%)	角2 θ (度)	強度(%)	角2 θ (度)	強度(%)
7.6	100	19.4	1.7	26.0	4.1
8.3	0.9	19.8	0.6	27.3	1.2
9.0	0.7	21.1	8.8	28.5	0.6
11.6	0.6	21.9	0.8	30.8	2.1
11.8	1.2	22.4	0.6	33.2	1.4
13.3	0.7	22.6	0.5	38.8	0.7
14.1	1.2	23.0	4.7		
15.3	12.9	23.3	0.6		
16.0	1.2	23.7	0.9		
17.6	0.6	25.0	4.3		
19.2	1.0	25.5	0.7		

5

表2. 對4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-嘓喃-4-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮B型PXRD圖樣觀察得繞射峰之2 θ 峰位置(± 0.1 度)及繞射峰之相對強度。

角2 θ (度)	強度(%)	角2 θ (度)	強度(%)	角2 θ (度)	強度(%)
7.3	100	22.0	32.7	36.1	3.6
10.2	1.0	23.1	28.2	37.0	2.8
12.0	2.5	24.0	27.9	37.5	2.9
14.0	4.3	24.3	70.1	38.5	2.5
14.5	16.3	25.2	8.2	41.2	4.1
15.8	9.0	26.2	8.5	43.1	2.5
17.5	3.0	28.6	7.8	43.8	4.3
17.8	39.5	29.4	17.2	45.4	11.6
19.5	3.2	31.0	4.0	47.2	3.1
20.3	40.5	31.7	24.1	50.4	2.5
20.7	21.9	32.7	4.0		

10

生物資料

本發明化合物激動TLR7活性之能力係藉如後文詳細說明之PBL/HCV複製子生物檢定分析驗證，其中使用下列縮寫：

5 EMCV：腦心肌炎病毒

IRES：內部核糖體進入部位

Huh：Huh-7人肝癌細胞系7 (用於產生HCV複製子細胞系之親代細胞)

luc：蟲螢光素酶

10 ubi：泛素

neo：新黴素

ET：麩胺酸、蘇胺酸(於用於檢定分析之複製子中細胞培養適應性突變)

15 RPMI-FCS：羅斯威爾公園紀念研究所(PBL之細胞培養基)-胎牛血清

PBL：周邊血液淋巴細胞

20 PBL含有類漿細胞樹狀細胞次族群，此乃於感染期間天然干擾素產生性細胞，因此為瞭解干擾素誘導劑概況的絕佳模型。至於極端敏感的抗病毒生物檢定分析，取自PBL之上清液檢定分析HCV複製子系統中之抗病毒活性。抗病毒EC50值係定義為適用至PBL可獲得當經過界定數量之PBL培養基轉移至含HCV複製子細胞系時導致HCV複製子濃度減少50%之試驗化合物濃度。雖然含HCV複製子細胞對PBL經調理之培養基全然有反應，但無法對已知之TLR

激動劑諸如瑞西奎木及伊米奎木(imiquimod)直接產生反應。

- HCV複製子(Huh-5-2 [1389luc-ubi-neo-NS3-3'/ ET])為HCV複製之試管內模型，其中蟲螢光素酶通報子結合入
- 5 HCV序列，且穩定維持於人肝癌細胞系Huh-7。螢火蟲蟲螢光素酶通報子表現為蟲螢光素酶-泛素-新黴素磷酸轉移酶融合蛋白質，藉宿主蛋白酶裂解來釋放出蟲螢光素酶。複製子也含有內部EMCV IRES，驅動HCV NS3-5B多蛋白的轉譯，其中攜帶細胞培養調適之突變來允許高選殖效率。
- 10 業已顯示蟲螢光素酶係與存在於宿主細胞之HCV RNA濃度成正比。螢火蟲蟲螢光素酶活性係使用普米嘉公司(Promega)製造之亮-葛羅(Bright-Glo)蟲螢光素酶檢定分析系統檢測。

- 典型地，1至3毫克試驗化合物溶解於100%(v/v) DMSO
- 15 至終濃度通常為1、4或10 mM或更高，取決於檢定分析中要求的起始濃度。由進料製備化合物於100% DMSO之初步3倍一系列稀釋系列。然後稀釋系列進一步使用完全RPMI-FCS稀釋100倍。檢定分析之DMOS終濃度為0.1%，於100% DMSO稀釋系列之試驗化合物為1/1000。

- 20 PBL係以 5×10^5 /孔/90微升播種於先前製備之含化合物檢定分析孔板(96孔透明底TC級)準備及培養24小時。

LucUbiNeo HCV複製子細胞以 10^4 /孔/90微升播種。培養24小時。於24小時後，10微升培養基由PBL檢定分析孔板移至HCV複製子孔板及又培養48小時。

實例號碼	1	2	3	4	5	6	7	8
EC ₅₀ (nM)	105	128	1140	1470	1160	1940	54	112
(n=實驗數目)	111	23	107	1250	475	>4000	60	87
	104	187	1160	2070	1430	>4000	91	(n=2)
	108	863	399	3270	1040	1470	40	
	55	1220	414	1670	583	>4000	1240	
	98	1320	489	2100	1010	1250	913	
	106	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	737	1580	3420	
	113				698	>4000	(n = 7)	
	108				1240	1920		
	90				1160	1000		
	59				3700	1450		
	282				(n = 11)	(n = 11)		
	329							
	185							
	158							
	87							
	112							
	119							
	(n = 18)							

期望本發明化合物對TLR7具有比其它已知之TLR更高之選擇性。也期望本發明化合物對TLR7具有優於對細胞激酶及/或嘌呤激性受體諸如腺苷或磷酸二酯酶受體之選擇性。

測試實例1化合物發現具有TLR7之選擇性優於對已知之TLR2-5及7-9之選擇性。

此外，測試實例1且發現對TLR7之選擇性優於細胞激酶、磷酸二酯酶受體及腺苷受體。

【圖式簡單說明】

第1圖顯示4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-嘧喃-4-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮A型之PXRD圖樣。

第2圖顯示4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-

嘧啶-4-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮B型之
PXRD圖樣。

【主要元件符號說明】

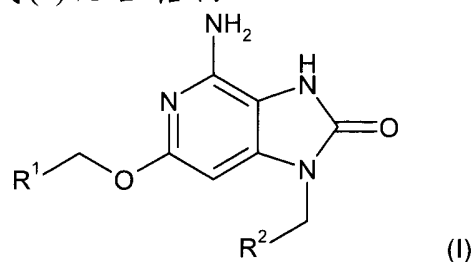
(無)

五、中文發明摘要：

本發明係關於咪唑并吡啶酮，關於其用於藥物之用途，關於含有該等化合物之組成物，關於其製備方法及用於此等方法之中間物。

藉由活化類鐸受體(TLR)應可能誘導或刺激免疫細胞啟動免疫反應。特定言之，TLR7涉及病毒性腺感染(諸如HCV或HBV)、癌症及腫瘤；及T2助手細胞(TH2)媒介的疾病，因此TLR7激動劑具有用於治療此等疾病之用途之潛力。

發明人今日發現一系列屬於TLR7激動劑之咪唑并吡啶酮類化合物。如此，提供一種式(I)化合物



或其藥學上可接受之鹽或其溶劑合物，其中

R^1 為3員至8員飽和雜環基其中一個環成員為-O-；以及

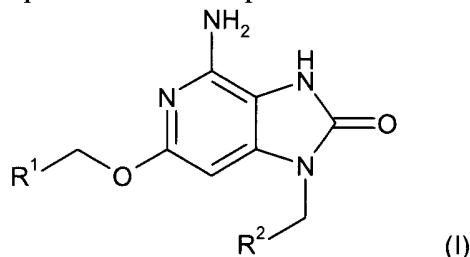
R^2 為苯基或吡啶基，各自視需要可經以 C_1 - C_6 烷基取代。

六、英文發明摘要：

The invention relates to imidazopyridinones, to their use in medicine, to compositions containing them, to processes for their preparation and to intermediates used in such processes.

By activating TLRs, it should be possible to induce or stimulate immune cells to mount an immune response. In particular, the TLR7 has been implicated in viral infections (such as HCV or HBV), cancers and tumours, and T2 Helper cell (TH2) mediated diseases, and hence TLR7 agonists are potentially useful in the treatment of such diseases.

We have now found a series of imidazopyridinones which are agonists of TLR7. According, there is provided a compound of formula (I)



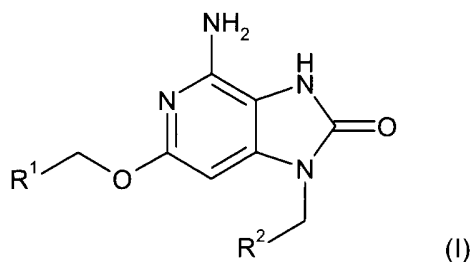
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

R^1 is 3- to 8-membered saturated heterocyclic group wherein one ring member is -O-; and

R^2 is phenyl or pyridinyl, each optionally substituted by C_1 - C_6 alkyl.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物



或其藥學上可接受之鹽或其溶劑合物，其中：

5 R^1 為 3 員至 8 員飽和雜環基，其中一個環成員為
-O-；以及

R^2 為苯基或吡啶基，各自視需要可經以 C_1 - C_6 烷基
取代。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 為四氫吡喃基
10 或四氫呋喃基。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R^1 為四氫吡喃
基。

4. 如前述申請專利範圍各項中任一項之化合物，其中 R^2
為吡啶基，視需要可經以 C_1 - C_4 烷基取代。

15 5. 如前述申請專利範圍各項中任一項之化合物，其中 R^2
為吡啶基，視需要可經以甲基取代。

6. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中 R^2
為吡啶-3-基，視需要可經以 C_1 - C_4 烷基取代。

7. 如申請專利範圍第 5 或 6 項之化合物，其中 R^2 為吡啶-3-
20 基，視需要可經以甲基取代。

8. 如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其係選自於：

4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-哌喃-4-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮；

4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-3-R/S-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮；

5 4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-3-S-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮；

4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-3-R-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮；

10 4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-2-R/S-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮；

4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-2-R-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮；

4-胺基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-6-(四氫-呋喃-2-S-基甲氧基)-1,3-二氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮；

15 或其藥學上可接受之鹽或其溶劑合物。

9. 一種藥學組成物，包含如申請專利範圍第1-8項中任一項所定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或其溶劑合物，連同一種或多種藥學上可接受之賦形劑。

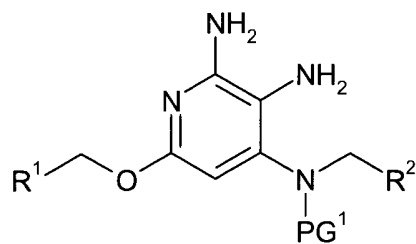
20 10. 如申請專利範圍第9項之藥學組成物，包括一種或多種額外治療劑。

11. 如申請專利範圍第1至8項中任一項定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或其溶劑合物，其係用作為藥物。

12. 如申請專利範圍第1至8項中任一項定義之式(I)化合物

或其藥學上可接受之鹽或其溶劑合物，其係用於適合使用TLR7激動劑之病症之治療。

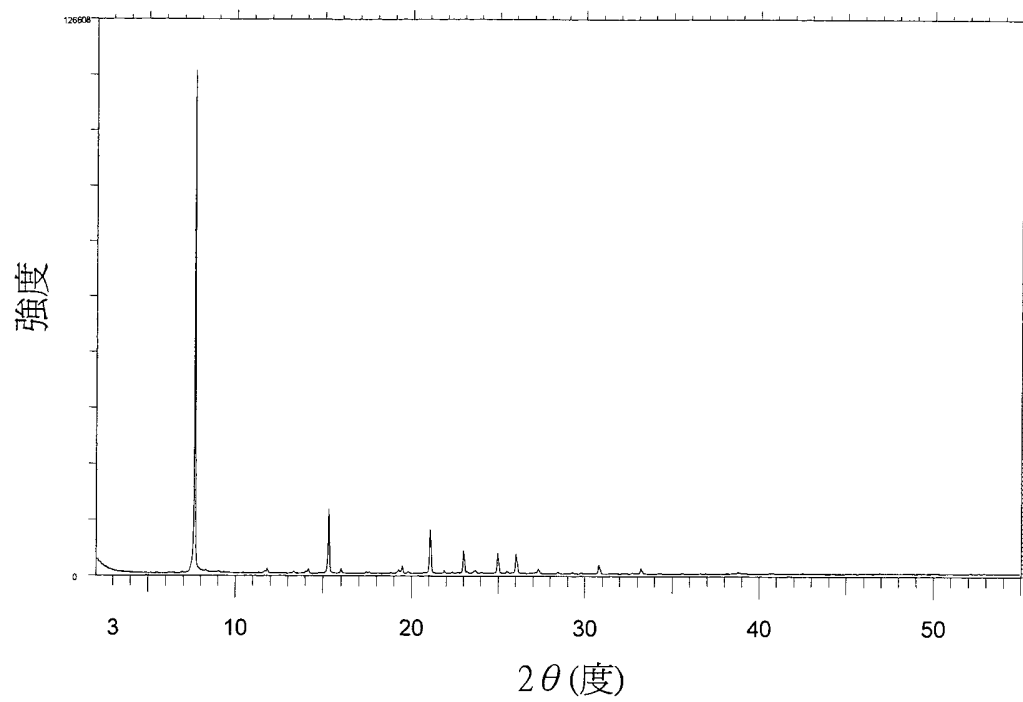
13. 如申請專利範圍第12項之化合物，其中適合使用TLR7激動劑之病症為由選自於腺病毒、疱疹病毒、痘病毒、
5 小RNA病毒、正黏液病毒、副黏液病毒、冠病毒、乳突病毒、乳頭狀瘤病毒、肝病毒、黃病毒、反錄病毒及絲狀病毒之病毒所引發之感染。
14. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中適合使用TLR7激動劑之病症為C型肝炎。
- 10 15. 一種如申請專利範圍第1至8項中任一項定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或其溶劑合物用於製備一藥物之用途，該藥物係用於治療其中適合使用TLR7激動劑之病症。
- 15 16. 一種於動物體治療適合使用TLR7激動劑之病症之方法，包含對該動物投予治療有效量之如申請專利範圍第1至8項中任一項定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或其溶劑合物。
17. 一種製備式(I)化合物之方法，包含於習知環化條件下，使用質子酸處理式(II)化合物，其中 R^1 及 R^2 係如前文定義及 PG^1 為烷氧基羰基，
20



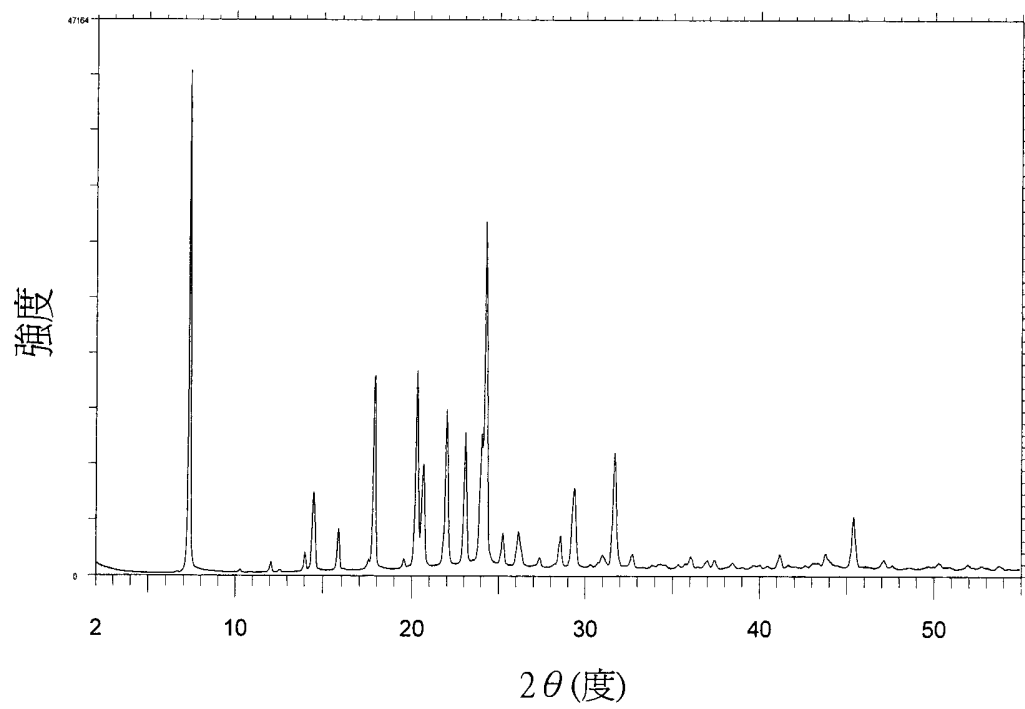
(II)

以及視需要可將如此製備之式(I)化合物轉成其藥學上可接受之鹽或其溶劑合物。

18. 一種式(III)或(II)化合物；或其藥學上可接受之鹽或其溶劑合物。



第 1 圖



第 2 圖

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

