

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 4 月 16 日 (16.04.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/073942 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/110294

(22) 国际申请日: 2019 年 10 月 10 日 (10.10.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201811182530.7 2018 年 10 月 11 日 (11.10.2018) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。上海恒瑞医药有限公司(SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 张国宝(ZHANG, Guobao); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。原慧卿(YUAN, Huiqing); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。王珏(WANG, Jue); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。贺峰(HE, Feng); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。陶维康(TAO, Weikang); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司(GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层程伟, Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

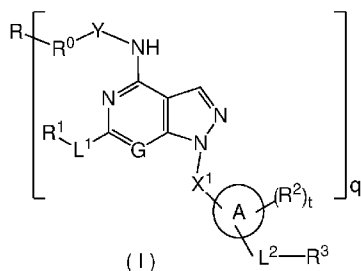
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: TLR7 AGONIST PRODRUG, PREPARATION METHOD THEREFOR AND MEDICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种 TLR7 激动剂前药、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: The present invention relates to a TLR7 agonist prodrug, a preparation method therefor and the medical use thereof. In particular, the present invention relates to a TLR7 agonist prodrug as shown in formula (I), a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing the derivative, and the use thereof as a therapeutic agent, in particular as a TLR7 agonist, wherein each substituent in the general formula (I) is the same as that defined in the description.

(57) 摘要: 本公开涉及一种 TLR7 激动剂前药、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言, 本公开涉及一种通式(I)所示的 TLR7 激动剂前药、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂, 特别是作为 TLR7 激动剂的用途, 其中通式(I)的各取代基与说明书中的定义相同。

WO 2020/073942 A1

一种 TLR7 激动剂前药、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

- 5 本公开涉及一种通式(I)所示的新的 TLR7 激动剂前药、其制备方法及含有该前药的药物组合物以及其作为治疗剂，特别是作为 TLR7 激动剂的用途。

背景技术

- Toll 样受体(toll-like receptors; TLRs)是参与先天免疫的一类重要蛋白质分子。
10 TLRs 是单体跨膜的非催化性受体，通常在岗哨细胞如巨噬细胞和树突状细胞中表达，可以识别由微生物产生的结构保守的分子。一旦这些微生物突破如皮肤或肠道粘膜的物理屏障，就会被 TLRs 识别，继而激活免疫细胞应答。(Mahla, RS. 等人, Front Immunol. 4: 248 (2013))。免疫系统之所以具有广泛识别病原微生物的能力，某种程度上是由于 Toll 样免疫受体的广泛存在。

- 15 在哺乳动物中至少有10 种不同的TLRs。一些此类受体的配体和相应的信号级联放大已经被鉴定出。TLR7是TLRs(TLRs 3、7、8 和9)亚组的成员，局限于专门检测非己核酸的细胞的内涵体隔室。TLR7激活后可以诱导I型干扰素的分泌，在先天性免疫和获得性免疫都起着重要作用。

- 大量的临床前动物试验表明，TLR7激动剂可以有效地抑制癌细胞生长，甚至
20 在动物肿瘤模型上完全根除肿瘤 (Sidky等, Cancer Res, 1992, 52(13), 3528-33; Dumitru等, Cancer Immunol. Immunother. 2009, 58, 575-587)。临床上，用于治疗基底细胞癌的TLR7激动剂咪喹莫特已经批准上市。

- 目前已公开的 TLR7 激动剂相关的专利申请有 WO2005025583 、
WO2007093901 、 WO2008011406 、 WO2009091032 、 WO2010077613 、
25 WO2010133882 、 WO2011031965 和 WO2012080730 。本公开申请人在专利 WO2018095426中也已公开了一种结构为吡唑并杂芳基类衍生物的选择性的TLR7 激动剂，具有很好的生物活性。

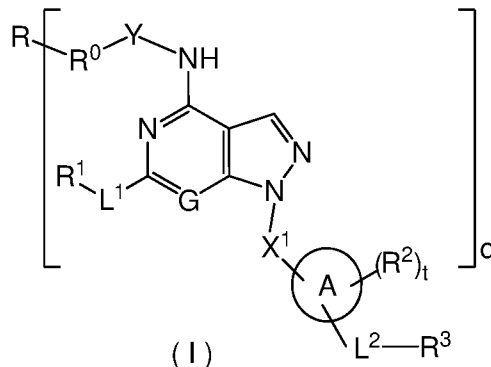
- TLR7激动剂用于癌症免疫治疗虽然有不少临床试验在进行，但大多进展不太
30 顺利。主要原因还是由于TLR7激动剂系统给药会带来较强的副作用，诸如淋巴细胞减少，发烧头痛等感冒样症状。咪喹莫特作为唯一目前上市的TLR7激动剂也是外用局部给用，以降低因系统给药而带来的毒副作用。

- 基于上述考虑，本公开在专利 WO2018095426 的基础上，进一步开发了一种
新型结构的 TLR7 激动剂的前药，可以在肿瘤内局部缓慢释放出活性的 TLR7 激动剂。通过改变本公开中化合物尾链的结构，可以调节该前药释放活性分子的速度，
35 达到缓慢释放活性分子的目的，从而延长药物在肿瘤内的停留时间，减少了药物的系统暴露。一方面可以减少注射的次数，另一方面由于在肿瘤组织内缓慢释放，

可以降低因系统暴露带来的毒副作用。

发明内容

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物：



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

其中：

Y 选自 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_s-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_s-$ 或 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^a\text{R}^b)_s\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$ ；

R^a 和 R^b 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟基或羟烷基；

R^0 选自 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 、亚烷基、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ -亚烷基-、 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{-O-}$ 或 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{-O-}$ -亚烷基-；

R 选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}-$ 或 C；

环 A 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

G 为 CH 或 N；

X^1 为亚烷基或 $\text{S}(\text{O})_m$ ，其中所述的亚烷基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基和杂环基中的一个或多个取代基所取代；

L^1 选自 $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-OR}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^4)-$ 和共价键；

R^1 选自烷基、烷氧基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 中的一个或多个取代基所取代；

R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述

的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 和 $-C(O)NR^6R^7$ 中的一个或多个取代基所取代；

- 5 L^2 为亚烷基或共价键，其中所述的亚烷基任选被选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 和 $-C(O)NR^6R^7$ 中的一个或多个取代基所取代；

- R^3 选自卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 和 $-C(O)NR^6R^7$ ，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-S(O)_mR^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 和 $-C(O)NR^9R^{10}$ 中的一个或多个取代基所取代；

R^4 选自氢原子、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

- 15 R^5 选自氢原子、烷基、卤代烷基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

- R^6 和 R^7 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^8$ 、 $-S(O)_mR^8$ 和 $-C(O)NR^9R^{10}$ ；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 20 或者，所述 R^6 和 R^7 与相连接的氮原子一起形成杂环基，其中所述的杂环基除含有 1 个氮原子之外，还任选含有 1~2 个相同或不同的选自 N、O 和 S 的杂原子，并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 25 R^8 选自氢原子、烷基、卤代烷基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^9 和 R^{10} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

t 为 0、1、2、3 或 4；

- 30 s 为 1 至 6 的整数；

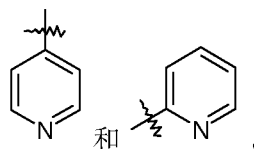
n 为 0 至 460 的整数；n 为均数；

q 为 1、2、3 或 4；且

m 为 0、1 或 2。

在本公开的另一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的环

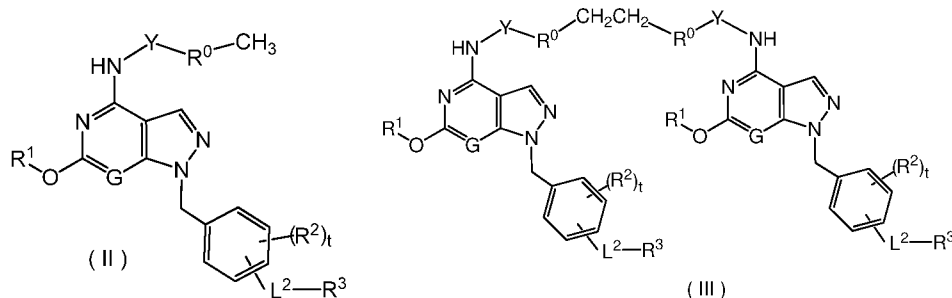
A 选自苯基和吡啶基, 其中所述吡啶基优选选自



和

在本公开的另一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物, 其中所述的 X^1 为亚烷基; L^1 选自 $-O-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 和 $-C(O)N(R^4)-$, R^4 为氢原子或烷基。

在本公开的另一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物, 其为通式(II)或通式(III)所示的化合物:

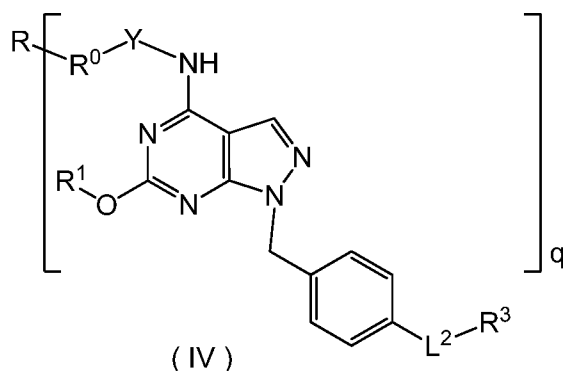


或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

其中:

Y、 R^0 、G、 L^2 、 $R^1 \sim R^3$ 和 t 如通式(I)中所定义。

在本公开的另一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物, 其为通式(IV)所示的化合物:



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

其中:

Y 选自 $-C(O)O-$ 或 $-C(O)(CR^aR^b)_sNHC(O)CH_2-$; R^a 和 R^b 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子或烷基, s 为 1 至 3 的整数;

R^0 选自 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、亚烷基、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 亚烷基、 $-(OCH_2CH_2)_n-O-$ 或 $-(OCH_2CH_2)_n-O-$ 亚烷基;

q、R 如通式(I)中所定义;

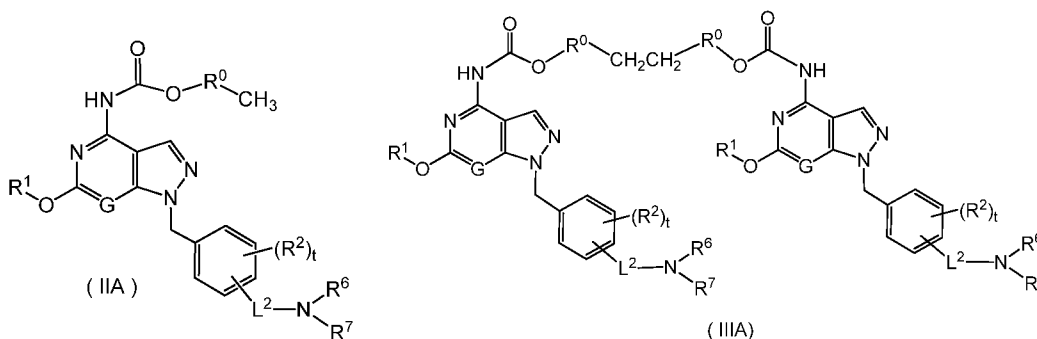
n 为约 1 至约 460 的均数。

在本公开的另一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物, 其中所述的 R^3

为杂环基,所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

在本公开的另一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,其中 R^3 为 $-NR^6R^7$, R^6 和 R^7 与相连接的氮原子一起形成杂环基,其中所述的杂环基除含有 1 个氮原子之外,还任选含有 1~2 个相同或不同选自 N、O 和 S 的杂原子,并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

在本公开的另一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,其为通式(IIA)或通式(IIIA)所示的化合物:



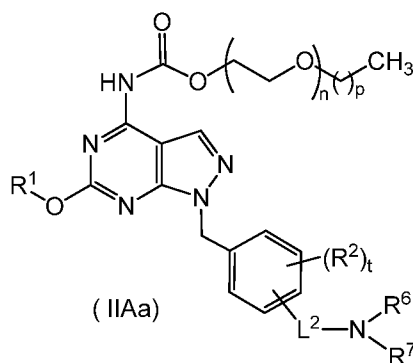
或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

其中:

R^6 和 R^7 与相连接的氮原子一起形成杂环基,其中所述的杂环基除含有 1 个氮原子之外,还任选含有 1~2 个相同或不同的选自 N、O 和 S 的杂原子,并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

R^0 、G、 L^2 、 R^1 、 R^2 和 t 如通式(I)中所定义。

在本公开的另一些实施方案中,所述的通式(IIA)所示的化合物,其为通式(IIAa)所示的化合物:



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

其中:

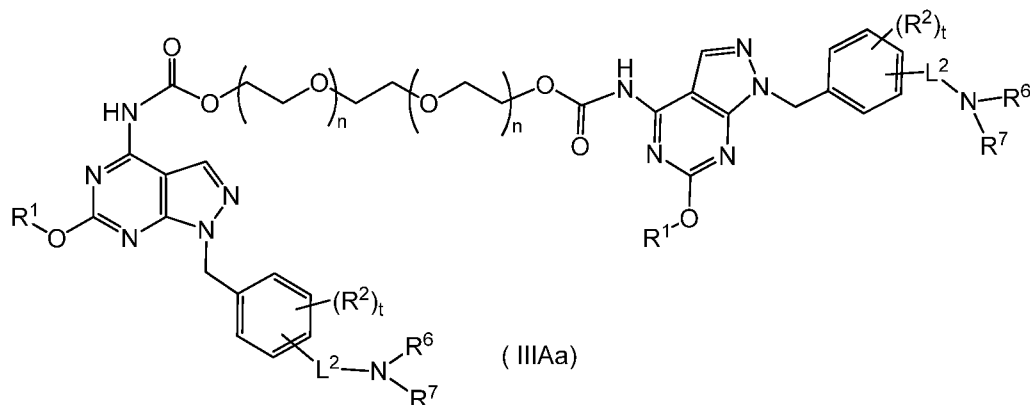
n 为 0 至 20 的整数；

p 为 0 至 18 的整数；且 n 和 p 不同时为 0；

L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 和 t 如通式(IIA)中所定义。

在本公开的另一些实施方案中，所述的通式(IIIA)所示的化合物，其为通式

5 (IIIAa)所示的化合物：



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

其中：

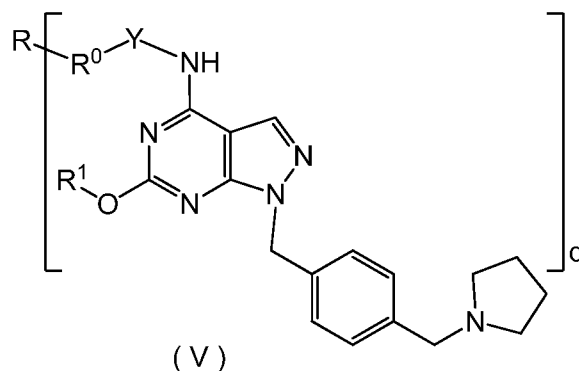
10 n 为 1 至 10 的整数；

L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 和 t 如通式(IIIA)中所定义。

在本公开的另一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的 G 为 N。

在本公开的另一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其为通式(V)

15 所示的化合物：



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

其中：

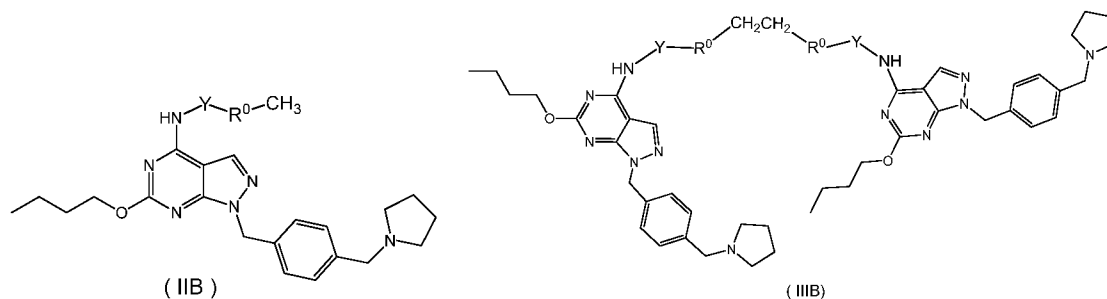
20 Y、 R^1 、 R^0 、q、R 如通式(IV)中所定义。

在本公开的另一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中 R^1 为烷基，其中所述烷基任选被一个或多个烷氧基取代。

在本公开的另一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中 L^2 为亚烷

基； R^2 相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素。

在本公开的另一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其为通式(IIB)或通式(IIIB)所示的化合物：



- 5 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

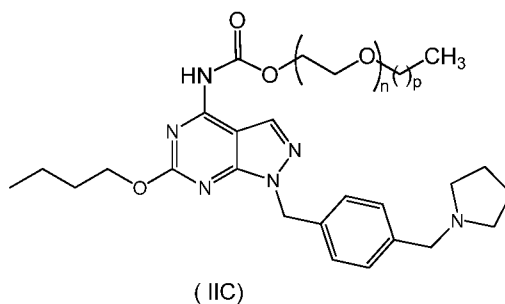
其中：

Y 和 R^0 如通式(I)中所定义。

- 10 在本公开的另一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的 Y 为-C(O)O-或-C(O)-。

在本公开的另一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的 R^0 为-(CH₂CH₂O)_n-(CH₂)_p-, n 为 0 至 20 的整数，p 为 0 至 18 的整数，n 和 p 不同时为 0；优选为-(CH₂CH₂O)_n -, -(CH₂)_p-或-CH₂CH₂O-(CH₂)_p-, n 为 1、或 8 至 14 的整数，p 为 8 至 18 的整数。

- 15 在本公开的另一些实施方案中，所述的通式(IIB)所示的化合物，其为通式(IIC)所示的化合物：



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

- 20 其中：

n 为 0 至 20 的整数；

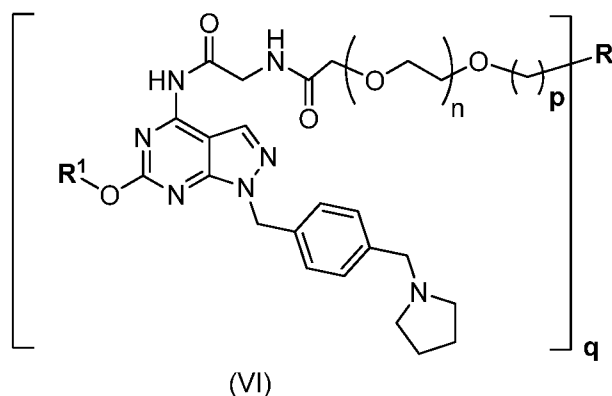
p 为 0 至 18 的整数；且 n 和 p 不同时为 0。

在本公开的另一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的 Y 为-C(O)O-, R^0 选自-(CH₂CH₂O)_n-, 亚烷基或-(CH₂CH₂O)_n-亚烷基-, n 如通式(I)

- 25 中所定义。

在本公开的另一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,其中所述的Y为 $-C(O)(CR^aR^b)_3NHC(O)CH_2-$, R^0 为 $-(OCH_2CH_2)_n-O-$ 或 $-(OCH_2CH_2)_n-O-$ 亚烷基-, R^a 、 R^b 、 n 、 s 如通式(I)中所定义。

在本公开的另一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,其为通式(VI)所示的化合物:

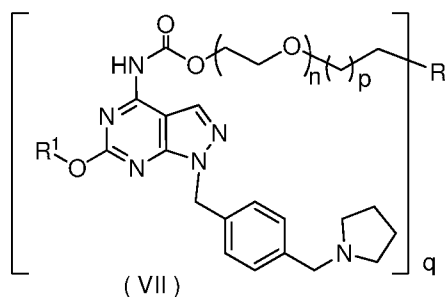


或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

其中, R^1 、 q 、 R 如通式(IV)中所定义;

通式(VI)示例性实施例一: R 为 CH_3 时, q 为 1; 示例性实施例二: R 为 C 时, q 为 4。

在本公开的另一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,其为通式(VII)所示的化合物:



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

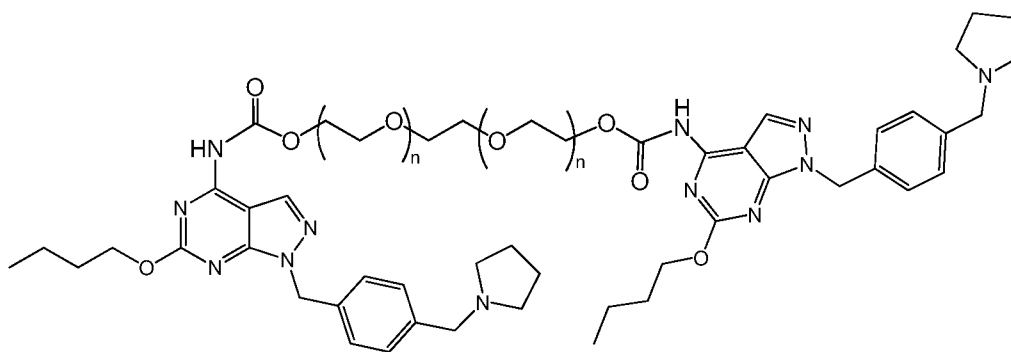
其中, R^1 、 q 、 R 如通式(IV)中所定义; p 为 0 至 18 的整数; 且 n 和 p 不同时为 0;

通式(VII)示例性实施例一: R 为 CH_3 时, q 为 1; 示例性实施例二: R 为 CH 时, q 为 2。

在本公开的另一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,其中所述的 n 为约 8 至约 500 的均数,优选为约 10-约 460 的均数,更优选为约 10-约 300 的均数。

在本公开的另一些实施方案中,所述的通式(IIB)所示的化合物,其为通式

(III C)所示的化合物:



(III C)

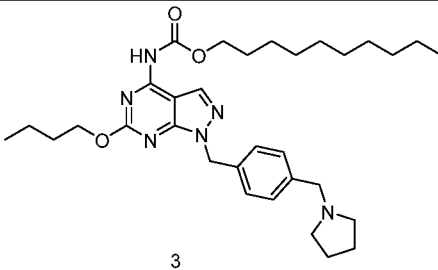
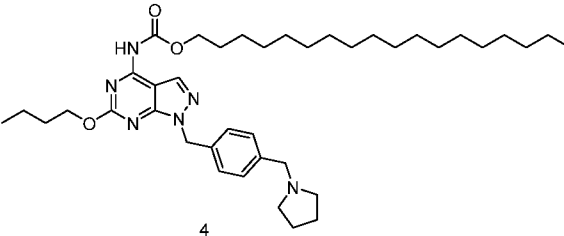
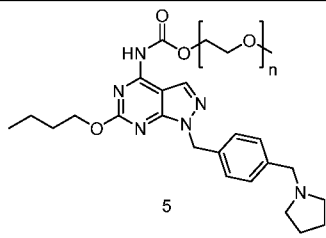
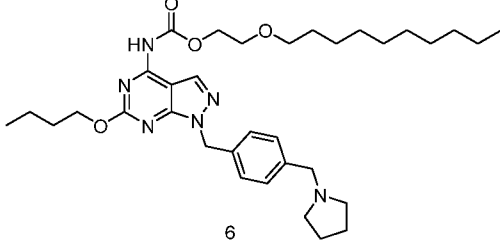
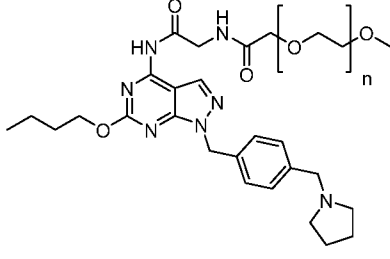
或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

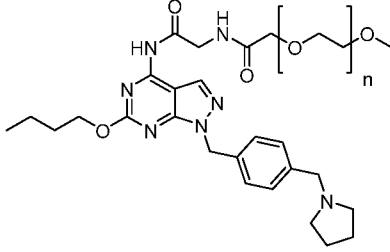
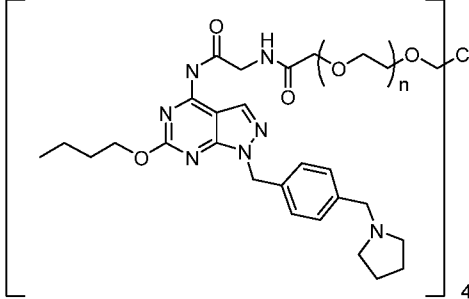
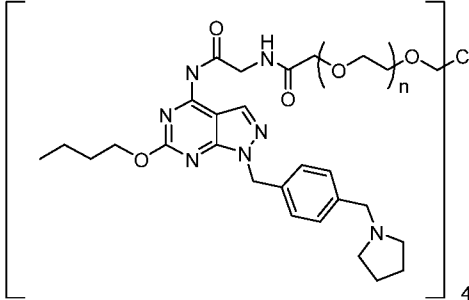
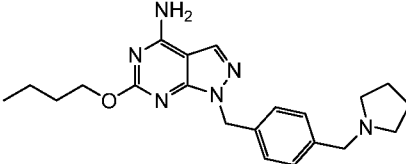
5 其中:

n 为 1 至 10 的整数。

本公开的典型化合物包括但不限于:

实施例 编号	化合物结构与命名
1	1
	2-甲氧基乙基 (6-丁氧基-1-(4-吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基甲酸酯
2	2
	(乙烷-1,2-二基双(氧基))双(乙烷-2,1-二基) 双((6-丁氧基-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基甲酸酯)

3	 3 (6-丁氧基-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡唑并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基甲酸癸酯
4	 4 (6-丁氧基-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡唑并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基甲酸十八酯
5	 5
6	 6 2-(癸氧基)乙基 (6-丁氧基-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡唑并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基甲酸酯
7	 7 PEG5K-CM-甘氨酸-<i>N</i>-(6-丁氧基-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡唑并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺

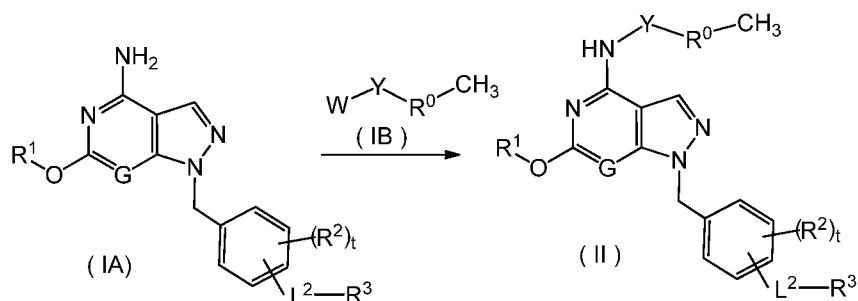
8	 8
	PEG10K-CM-甘氨酸-<i>N</i>-6-丁氧基-1-(4-((吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡唑并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-4-胺
9	 9
	四臂-PEG5K-CM-甘氨酸-<i>N</i>-6-丁氧基-1-(4-((吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡唑并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-4-胺
10	 10
	四臂-PEG20K-CM-甘氨酸-<i>N</i>-6-丁氧基-1-(4-((吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡唑并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-4-胺
^a 活性分子 1 (IIB-1)	 6-丁氧基-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1<i>H</i>-吡唑并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-4-胺

a: 活性分子 1 的合成过程和活性数据见 WO2018095426。

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐；

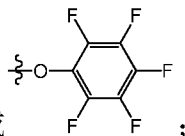
n 为 8 至 460 的均数，优选为 10-460 的均数，更优选为 10-300 的均数。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物的方法，该方法包括：



通式(IA)的化合物和通式(IB)的化合物反应, 得到通式(II)的化合物;

其中:



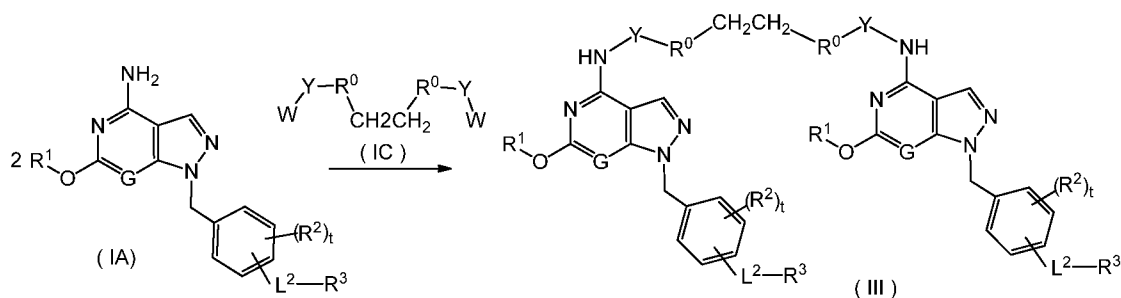
W 为离去基团, 优选卤素或

5

Y 为 -C(O)O- 或 -C(O)-;

R⁰、G、L²、R¹~R³ 和 t 如通式(II)中所定义。

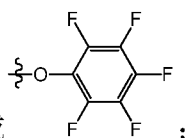
本公开的另一方面涉及一种制备通式(III)所示的化合物的方法, 该方法包括:



2 分子的通式(IA)的化合物和 1 分子的通式(IC)的化合物反应, 得到通式(III)的化合物;

10

其中:



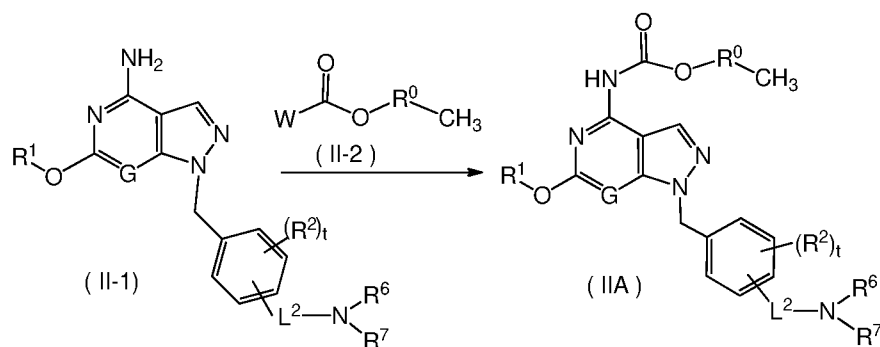
W 为离去基团, 优选卤素或

Y 为 -C(O)O- 或 -C(O)-;

R⁰、G、L²、R¹~R³ 和 t 如通式(III)中所定义。

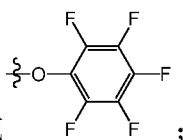
15

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIA)所示的化合物的方法, 该方法包括:



通式(II-1)的化合物和通式(II-2)的化合物反应, 得到通式(IIA)的化合物;

其中:

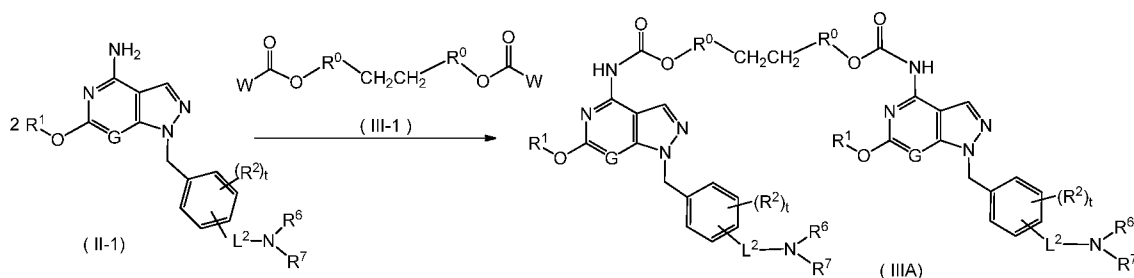


W 为离去基团, 优选卤素或

R^0 、G、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 和 t 如通式(IIA)中所定义。

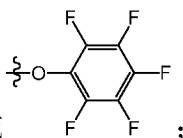
本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIIA)所示的化合物的方法, 该方法包

5 括:



2 分子的通式(II-1)的化合物和 1 分子的通式(III-1)的化合物反应, 得到通式(IIIA)的化合物;

其中:

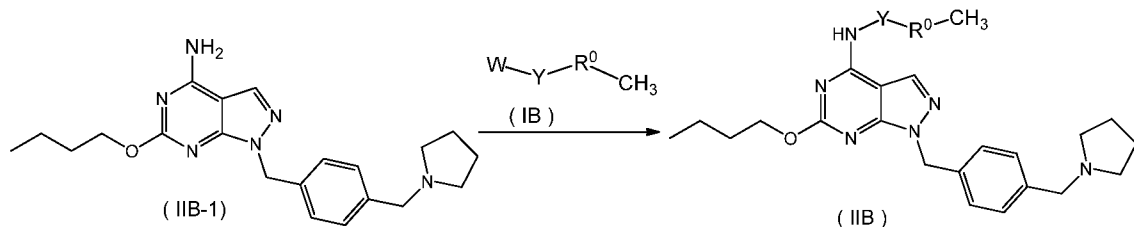


10

W 为离去基团, 优选卤素或

R^0 、G、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 和 t 如通式(IIIA)中所定义。

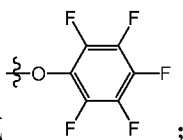
本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIB)所示的化合物的方法, 该方法包括:



通式(IIB-1)的化合物和通式(IB)的化合物反应, 得到通式(IIB)的化合物;

15

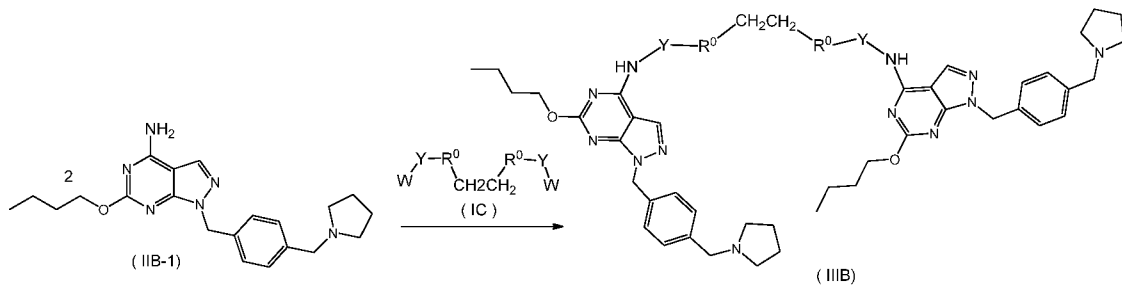
其中:



W 为离去基团, 优选卤素或

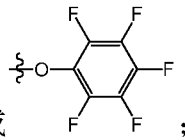
Y 和 R^0 如通式(IIB)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIIB)所示的化合物的方法, 该方法包
括:



2 分子的通式(IIB-1)的化合物和 1 分子的通式(IC)的化合物反应, 得到通式(IIIB)的化合物;

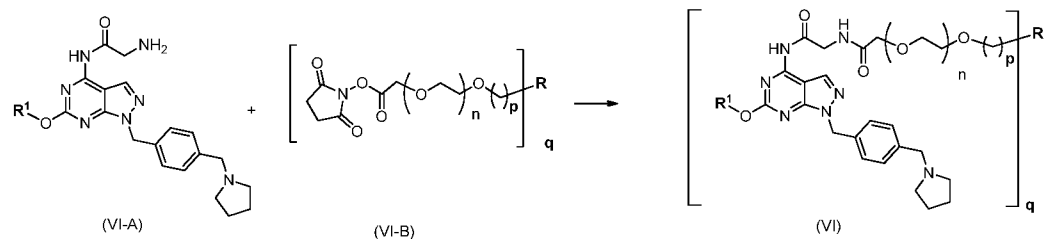
其中:



5 W 为离去基团, 优选卤素或

Y 和 R^0 如通式(IIIB)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(VI)所示的化合物的方法, 该方法包括:



10 通式(VI-A)的化合物和(VI-B)的化合物在碱性条件下发生反应, 得到通式(VI)的化合物;

其中, R^1 、R 和 q 如通式(VI)中所定义; p 优选 0 或 1。

上述反应提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类, 所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、醋酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠, 所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂。

上述反应优选在溶剂中进行, 所用溶剂包括但不限于: 醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水或 N,N-二甲基甲酰胺。

本公开的另一方面涉及一种药物组合物, 所述药物组合物含有治疗有效量的根据通式(I)所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本公开进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐, 或包含其的药物组合物在制备用于激动 TLR7 的药物中用途。

本公开进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，或包含其的药物组合物在制备用于治疗或预防 TLR7 介导的疾病的药物中的用途。

本公开进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，或包含其的药物组合物在制备用于治疗或预防肿瘤的药物中的用途；其中所述的肿瘤优选选自黑色素瘤、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肝细胞癌、基底细胞癌、肾细胞癌、骨髓瘤、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、脑瘤、食管癌、结肠直肠癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肾癌、皮肤癌、神经母细胞瘤、肉瘤、骨软骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌、头颈癌、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、真性红细胞增多症、白血病、霍奇金病、肾上腺皮质瘤、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱癌、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌和儿科肿瘤。

本公开进一步涉及通式(I)所示化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或包含其的药物组合物，在制备用于治疗由病毒引起的感染的药物中的用途，所述病毒选自：登革热病毒、黄热病毒、西尼罗病毒、日本脑炎病毒、蜱传脑炎病毒、昆津病毒、墨累山谷脑炎病毒、圣路易脑炎病毒、鄂木斯克出血热病毒、牛病毒性腹泻病毒、济卡病毒、HIV、HBV、HCV、HPV、RSV、SARS和流感病毒。

本公开进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，或包含其的药物组合物，其用作药物。

本公开进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，或包含其的药物组合物，其用于激动 TLR7。

本公开进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，或包含其的药物组合物，其用于治疗或预防 TLR7 介导的疾病。

本公开进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，或包含其的药物组合物，其用于治疗或预防肿瘤；其中所述的肿瘤优选选自黑色素瘤、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肝细胞癌、基底细胞癌、肾细胞癌、骨髓瘤、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、脑瘤、食管癌、结肠直肠癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肾癌、皮肤癌、神经母细胞瘤、肉瘤、骨软骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌、头颈癌、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、真性红细胞增多症、白血病、霍奇金病、肾上腺皮质瘤、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱癌、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌和儿科肿瘤。

本公开进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，或包含其的药物组合物，其用于治疗由病毒引起的感染，所述病毒选自：登革热病毒、黄热病毒、西尼罗病毒、日本脑炎病毒、蜱传脑炎病毒、昆津病毒、墨累山谷脑炎病毒、圣路易脑炎病毒、鄂木斯克出血热病毒、牛病毒性腹泻病毒、济卡病毒、HIV、HBV、HCV、HPV、RSV、SARS 和流感病毒。

本公开进一步涉及一种激动 TLR7 的方法，该方法包括向需要其的患者施用治疗有效剂量的本公开的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物组合物。

本公开进一步涉及一种治疗或预防 TLR7 介导的疾病的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物组合物。

本公开进一步涉及一种治疗或预防肿瘤的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物组合物；其中所述的肿瘤优选选自黑色素瘤、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肝细胞癌、基底细胞癌、肾细胞癌、骨髓瘤、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、脑瘤、食管癌、结肠直肠癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肾癌、皮肤癌、神经母细胞瘤、肉瘤、骨软骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌、头颈癌、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、真性红细胞增多症、白血病、霍奇金病、肾上腺皮质瘤、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱癌、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌和儿科肿瘤。

本公开进一步涉及一种治疗由病毒引起的感染的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物组合物，其中所述的病毒选自：登革热病毒、黄热病毒、西尼罗病毒、日本脑炎病毒、蜱传脑炎病毒、昆津病毒、墨累山谷脑炎病毒、圣路易脑炎病毒、鄂木斯克出血热病毒、牛病毒性腹泻病毒、济卡病毒、HIV、HBV、HCV、HPV、RSV、SARS 和流感病毒。

可将活性化合物制成适合于通过任何适当途径给药的形式，活性化合物优选是以单位剂量的方式，或者是以患者可以以单剂自我给药的方式。本公开化合物或组合物的单位剂量的表达方式可以是片剂、胶囊、扁囊剂、瓶装药水、药粉、颗粒剂、锭剂、栓剂、再生药粉或液体制剂。

本公开治疗方法中所用化合物或组合物的剂量通常将随疾病的严重性、患者

的体重和化合物的相对功效而改变。不过，作为一般性指导，合适的单位剂量可以是 0.1~1000mg。

本公开的药物组合物除活性化合物外，可含有一种或多种辅料，所述辅料选自以下成分：填充剂(稀释剂)、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药方法的不同，组合物可含有 0.1 至 99 重量%的活性化合物。

含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊，或糖浆剂或酞剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物，此类组合物可含有粘合剂、填充剂、润滑剂、崩解剂或药学上可接受的润湿剂等，此类组合物还可以含有一种或多种选自以下的成分：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂，以提供悦目和可口的药用制剂。

水悬浮液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂例、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油中配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。

药物组合物还可以是用于制备水混悬液的可分散粉末和颗粒提供活性成分，通过加入水混合分散剂、湿润剂、悬浮剂或防腐剂中的一种或多种。也可加入其他赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸保存这些组合物。

本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。

药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳。例如将活性成分溶于大豆油和卵磷脂的混合物中。然后将油溶液加入水和甘油的混合物中处理形成微乳。可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本公开化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型静脉注射泵。

药物组合物可以是用于肌肉和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本公开化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。此类物质包括可可脂、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物。

如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、通式化合物(I)的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

发明的详细说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选独立地任选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 和 $-C(O)NR^6R^7$ 中的一个或多个取代基所取代。

术语“亚烷基”指饱和的直链或支链脂肪族烃基，其具有 2 个从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基，其为包含 1 至 30 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 18 个碳原子，更优选含有 1 至 12 个碳原子的亚烷基，最优选含有 1 至 6 个碳原子的亚烷基。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基($-CH_2-$)、1,1-亚乙基($-CH(CH_3)-$)、1,2-亚乙基($-CH_2CH_2-$)、1,1-亚丙基($-CH(CH_2CH_3)-$)、1,2-亚丙基($-CH_2CH(CH_3)-$)、1,3-亚丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)、1,4-

亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、-(CH₂)₉-、-(CH₂)₁₇-等。亚烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选独立地任选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、-OR⁵、-C(O)R⁵、-S(O)_mR⁵、-NR⁶R⁷和-C(O)NR⁶R⁷中的一个或多个取代基所取代。

术语“烯基”指烯烃分子中少一个或几个氢原子而成的烃基。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁵、-C(O)R⁵、-S(O)_mR⁵、-NR⁶R⁷和-C(O)NR⁶R⁷中的一个或多个取代基所取代；

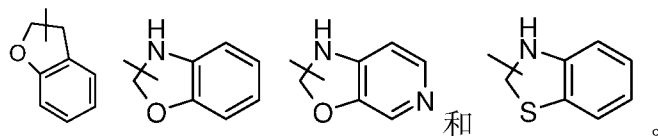
术语“炔基”指分子中含有碳碳三键的碳氢化合物。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁵、-C(O)R⁵、-S(O)_mR⁵、-NR⁶R⁷和-C(O)NR⁶R⁷中的一个或多个取代基所取代。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，优选包含 3 至 10 个碳原子，更优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

术语“氨基保护基”是为了使分子其它部位进行反应时氨基保持不变，用易于脱去的基团对氨基进行保护。非限制性实施例包括叔丁氧羰基、乙酰基、苄基、烯丙基和对甲氧苄基等。这些基团可任选地被选自卤素、烷氧基或硝基中的 1-3 个取代基所取代。所述氨基保护基优选为对甲氧苄基。

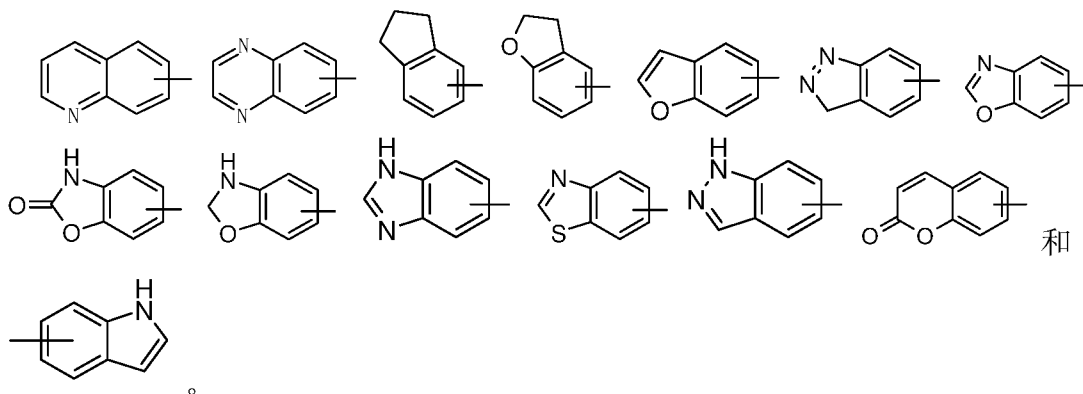
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 S(O)_m (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 10 个环原子，其中 1-4 是杂原子；更优选包含 5 至 6 个环原子；其中 1-3 个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

所述杂环基环包括稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



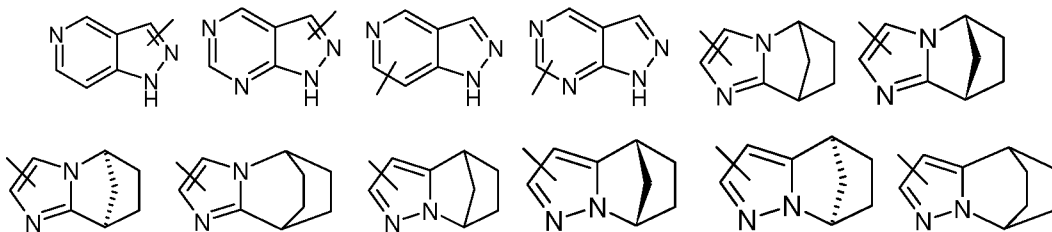
杂环基包括任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地任选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 和 $-C(O)NR^6R^7$ 中的一个或多个取代基所取代。

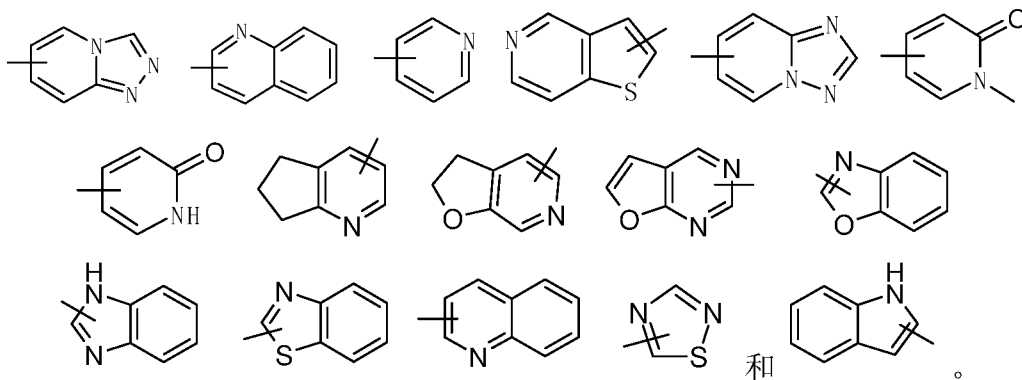
术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为6至10元，例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：



芳基包括取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地任选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 和 $-C(O)NR^6R^7$ 中的一个或多个取代基所取代。

术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元，更优选为5元或6元，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、吡唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：





杂芳基包括任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 和 $-C(O)NR^6R^7$ 中的一个或多个取代基所取代。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

术语“离去基团”指在化学反应中从一较大分子中脱离的原子或官能基。

术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。

术语“羟基”指-OH基团。

术语“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“氧代基”指=O。

本公开通式中的 $-(CH_2CH_2O)_n$ -或 $-(OCH_2CH_2)_n$ -为由重复的单体组成的水溶性非肽聚合物。

“水溶性非肽聚合物”是指聚合物，该聚合物在室温下在水中是至少 35%(按重量计)可溶的，优选地大于 70%(按重量计)、并且更优选地大于 95%(按重量计)可溶的。典型地，“水溶性”聚合物的未过滤的水性制剂传输相同溶液在过滤后传输的光的量的至少 75%(更优选至少 95%)。然而，最优选的是该水溶性聚合物是至少 95%(按重量计)可溶于水的或完全可溶于水的。关于为“非肽的”，聚合物当具有少于 35%(按重量计)的氨基酸残基时是非肽的。

术语“单体”、“单体亚单元”和“单体单元”在此可互换使用并且是指聚合物的基本结构单元之一。在均聚物的情况下，单一的重复结构单元形成该聚合物。在共聚物的情况下，两个或更多个结构单元重复出现--以一种模式或随机地--以形成该聚合物。优选的聚合物是均聚物。该水溶性的、非肽的聚合物包括一个或多个串联附接的单聚体以形成一个单聚体链。聚合物可以由单一的单体类型(即，均聚物类型)或两种或三种单体类型(即，是共聚物类型)形成。

如本文使用的“聚合物”是具有从约 2 至约 2000 个或更多个(例如从约 2 至约 4000 个)单体的分子。具体的聚合物包括在以下更详细描述的具有多种几何形状(例如直链、支链或叉状的)的那些。

如在此使用的“PEG”和“聚乙二醇”意指包括任何水溶性的聚(环氧乙烷)。除非另外指明，“PEG 聚合物”或任何聚乙二醇是这样一种物质，其中基本上所有的(优选所有的)单体亚单元是环氧乙烷亚单元，但是，该聚合物可以含有不同的封端部分或官能团，例如用于缀合。PEG 聚合物可以包括以下两种结构中的一种：

“ $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ ”或“ $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n-1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ”，这取决于末端的一个或多个氧是否被置换(例如在合成转化期间)。如上所述，对于这些 PEG 聚合物，变量(n)(即重复单元的数量)在从约 2 至 2000，或从 2 至 4000 的范围内，并且整个 PEG 的末端基团和构架可以变化。当 PEG 进一步包括用于连接至例如小分子药物的官能团时，当与 PEG 聚合物共价附接时该官能团不会导致氧-氧键(-O-O-)，一种过氧化物键联)的形成。

术语“封端的”或“末端加帽的”在本文中可互换使用来指具有封端部分的聚合物的末端或端点。典型地，虽然不是必需的，封端部分包括羟基或 C_{1-20} 烷氧基或碱性芳氧基(alkaaryloxy)基团。因此，封端部分的实例包括烷氧基(例如甲氧基和乙氧基)、苄氧基以及芳基、杂芳基、环基、杂环基等。另外，设想前述每种基团的饱和、不饱和、取代以及未取代的形式。此外，封端基团还可以是硅烷。封端基团还可以有利地包含可检测标记。当聚合物具有包含可检测标记的封端基团时，通过使用适合的检测器可以确定该聚合物和/或该聚合物所偶联的感兴趣的部分(例如活化剂)的量或位置。这样的标记包括但不限于：荧光剂、化学发光剂、在酶标记中使用的部分、比色部分(例如染料)、金属离子、放射性部分等等。适合的检测器包括光度计、胶片、分光仪等。此外，封端基团可以包括一个靶向部分。

术语“靶向部分”是指帮助缀合物定位于靶向区域的分子结构(例如帮助进入细胞或结合受体)。优选地，该靶向部分包括维生素、抗体、抗原、受体、DNA、RNA、唾液酸化路易斯 X 抗原、透明质酸、糖类、细胞特异性凝集素、类固醇或类固醇衍生物、RGD 肽、细胞表面受体的配体、血清组分、或针对不同细胞内或细胞外受体的组合分子。该靶向部分还可以包括脂质或磷脂。示例性的磷脂包括但不限于磷脂酰胆碱类、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、磷脂酰甘油以及磷脂酰乙醇胺。这些脂质可以处于微胶粒或脂质体以及类似物的形式。该靶向部分可以进

一步包括可检测标记，或者替代地可检测标记可以作为靶向部分起作用。当聚合物缀合物具有包括可检测标记的靶向基团时，可以使用适合的检测器确定该聚合物和/或该聚合物缀合到其上的部分(例如活化剂)的量和/或分布/位置。这样的标记包括但不限于：荧光剂、化学发光剂、在酶标记中所使用的部分、比色物(例如染料)、金属离子、放射性部分、金颗粒、量子点等等。

在水溶性聚合物(如 PEG)的背景下，分子量可以表示为数均分子量或重均分子量。除非另外指明，否则所有对分子量的提及在此均指重均分子量。两种分子量测定(数均与重均分子量)均可以使用凝胶渗透色谱法或其他液相色谱技术来测量。也可以使用用于测量分子量值的其他方法，如使用端-基分析或测量依数性(colligative property)(例如凝固点降低、沸点升高或渗透压)来确定数均分子量或使用光散射技术、超速离心法或粘度测定法来确定重均分子量。PEG 聚合物典型地是多分散的(即，这些聚合物的数均分子量与重均分子量不相等)，具有优选小于约 1.2、更优选小于约 1.15、仍然更优选小于约 1.10、又仍然更优选小于约 1.05 并且最优选小于约 1.03 的低多分散性值。

关于聚合物的几何学或整体结构而言的“分支的”指的是具有从一个分支点伸出的两个或更多个聚合物“臂”的聚合物。

关于聚合物的几何形状或总体结构，“叉状的”是指具有从分支点延伸的两个或更多个官能团(典型地通过一个或多个原子)的聚合物。

“分支点”是指包括一个或多个原子的歧点，在该点上聚合物从直链结构上分支或分叉成一个或多个另外的臂。

这些多臂聚合物缀合物包含水溶性非肽聚合物。可以使用大量的聚合物，并且本文提供的结构关于水溶性聚合物的类型(例如，聚环氧乙烷或聚噁唑啉)或大小(例如，从 2 至 4,000 个单体大小)不受限制。

关于类型，水溶性非肽聚合物被理解为一系列重复单体，其中一种或多种单体的类型决定了水溶性非肽聚合物的类型。示例性单体包括但不限于环氧烷，例如环氧乙烷或氧化丙烯；烯醇，例如乙烯醇、1-丙烯醇或 2-丙烯醇；乙烯基吡咯烷酮；羟基烷基甲基丙烯酰胺和羟基烷基甲基丙烯酸酯，其中，在每种情况下，烷基优选地是甲基； α -羟酸，例如乳酸或乙醇酸；磷脂、噁唑啉、碳水化合物(如单糖)、糖醇(如甘露醇)；以及 N-丙烯酰基吗啉。在一个或多个实施例，水溶性非肽聚合物是选自该组的两种单体类型的共聚物，或更优选地是选自该组的一种单体类型的均聚物。关于包括嵌段共聚物的共聚物，共聚物中的两种单体类型可以是相同的单体类型，例如，两种环氧烷(如环氧乙烷和氧化丙烯)。

关于大小，水溶性非肽聚合物可以相对小，或水溶性非肽聚合物可以相对大。

关于水溶性非肽聚合物，换言之，关于在存在相对小的水溶性非肽聚合物的那些实施例中每个聚合物臂，分子量的示例性值包括：低于约 2000；低于约 1500；低于约 1450；低于约 1400；低于约 1350；低于约 1300；低于约 1250；低于约 1200；

低于约 1150；低于约 1100；低于约 1050；低于约 1000；低于约 950；低于约 900；
低于约 850；低于约 800；低于约 750；低于约 700；低于约 650；低于约 600；低
于约 550；低于约 500；低于约 450；低于约 400；低于约 350；低于约 300；低
于约 250；低于约 200；和低于约 100 道尔顿。相对小的水溶性非肽聚合物的示例性
5 范围包括从约 100 至约 1400 道尔顿；从约 100 至约 1200 道尔顿；从约 100 至约
800 道尔顿；从约 100 至约 500 道尔顿；从约 100 至约 400 道尔顿；从约 200 至约
500 道尔顿；从约 200 至约 400 道尔顿；从约 75 至 1000 道尔顿；和从约 75 至约
750 道尔顿。

对于相对小的水溶性非肽聚合物，其中的单体数目将通常落在一个或多个以
10 下的范围内：在 1 和约 30(包括端值)之间；在约 2 和约 25 之间；在约 2 和约 20
之间；在约 2 和约 15 之间；在约 2 和约 12 之间；在约 2 和约 10 之间。在某些情
况下，在聚合物(和相应的缀合物)中串联的单体数目是 1、2、3、4、5、6、7、或
8 个中的其中一个。在另外的实施例中，聚合物(和相应的缀合物)包含 9、10、11、
12、13、14、15、16、17、18、19、或 20 个单体。在又另外的实施例中，每个聚
15 合物“臂”中的聚合物部分(和相应的缀合物)具有串联的 21、22、23、24、25、26、
27、28、29 或 30 个单体。因此，例如，当水溶性非肽聚合物臂包含 $-(OCH_2CH_2)_n-$
时，“n”是这样的整数，在一些实施例中，其选自 1、2、3、4、5、6、7、8、9、
10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、
28、29 和 30，并且可以落入以下范围中的一个或多个：在约 1 和约 25 之间；在
20 约 1 和约 20 之间；在约 1 和约 15 之间；在约 1 和约 12 之间；在约 1 和约 10 之
间。

当缀合物中总的水溶性非肽聚合物的分子量是相对大的(例如，大于 2,000 道
尔顿)时，总的分子量可以落入 2,000 道尔顿至约 150,000 道尔顿的范围内。然而，
示例性范围包括以下分子量：在从约 3,000 道尔顿至约 120,000 道尔顿的范围；在
25 从约 5,000 道尔顿至约 110,000 道尔顿的范围；在从大于 5,000 道尔顿至约 100,000
道尔顿的范围、在从约 6,000 道尔顿至约 90,000 道尔顿的范围、在从约 10,000 道
尔顿至约 85,000 道尔顿的范围、在大于 10,000 道尔顿至约 85,000 道尔顿的范围、
在从约 20,000 道尔顿至约 85,000 道尔顿的范围、在从约 53,000 道尔顿至约 85,000
道尔顿的范围、在从约 25,000 道尔顿至约 120,000 道尔顿的范围、在从约 29,000
30 道尔顿至约 120,000 道尔顿的范围、在从约 35,000 道尔顿至约 120,000 道尔顿的范
围、以及在从约 40,000 道尔顿至约 120,000 道尔顿的范围。

对于相对大的水溶性非肽聚合物的示例性分子量(关于式 I 中每个聚合物臂水
溶性非肽聚合物)包括约 500 道尔顿、约 750 道尔顿、约 1,000 道尔顿、约 1500 道
尔顿、约 2,000 道尔顿、约 2,200 道尔顿、约 2,500 道尔顿、约 3,000 道尔顿、约
35 4,000 道尔顿、约 4,400 道尔顿、约 4,500 道尔顿、约 5,000 道尔顿、约 5,500 道
尔顿、约 6,000 道尔顿、约 7,000 道尔顿、约 7,500 道尔顿、约 8,000 道尔顿、约 9,000

道尔顿、约 10,000 道尔顿、约 11,000 道尔顿、约 12,000 道尔顿、约 13,000 道尔顿、约 14,000 道尔顿、约 15,000 道尔顿、和约 20,000 道尔顿。

对于相对大的水溶性非肽聚合物的示例性分子量(关于多臂缀合物的总聚合物部分)包括,例如,约 20,000 道尔顿、22,500 道尔顿、约 25,000 道尔顿、约 30,000 道尔顿、约 35,000 道尔顿、约 40,000 道尔顿、约 45,000 道尔顿、约 50,000 道尔顿、约 55,000 道尔顿、约 60,000 道尔顿、约 65,000 道尔顿、约 70,000 道尔顿、和约 75,000 道尔顿。具有任何前述总分子量的水溶性非肽聚合物的支化形式也可用于每个聚合物臂中以提供多重支化的缀合物。

因此,无论是使用相对小或相对大的水溶性非肽聚合物,当水溶性非肽聚合物是聚(环氧乙烷)时,聚合物将包含多个(OCH_2CH_2)单体[或($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$)单体,取决于如何定义 PEG]。如在整个说明书中所使用的,重复单元的数量由“ $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n$ ”中的下标“n”鉴别。因此,(n)的值典型地落在以下范围中的一个或多个内:从 1 至约 3400、从约 1 至约 2300、从约 1 至约 1000、从约 1 至约 500、从约 1 至约 350、从约 1 至约 300、从约 8 至约 300、从约 10 至约 300、从约 10 至约 280、从约 9 至约 280。对于已知分子量的任何给定聚合物,通过将聚合物的总重均分子量除以重复单体的分子量有可能确定重复单元的数目(即“n”)。

聚环氧乙烷,环氧乙烷的开环聚合物。属聚醚类高分子。结构与乙二醇缩聚物相同,又称聚乙二醇,英文缩写 PEG。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多 5 个,更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“可药用盐”是指本公开化合物的盐,这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性,且具有应有的生物活性。

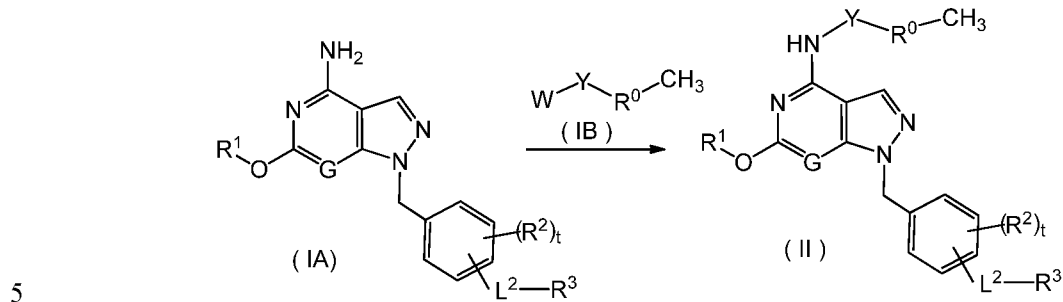
m 和 $\text{R}^5 \sim \text{R}^7$ 如通式(I)化合物中所定义。

本公开化合物的合成方法

为了完成本公开的目的,本公开采用如下技术方案:

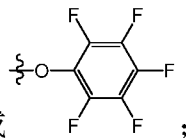
方案一

本公开通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:



通式(IA)的化合物和通式(IB)的化合物在碱性条件下发生反应,得到通式(II)的化合物;

其中:



W 为离去基团, 优选卤素或

10 Y 为 -C(O)O- 或 -C(O)- ;

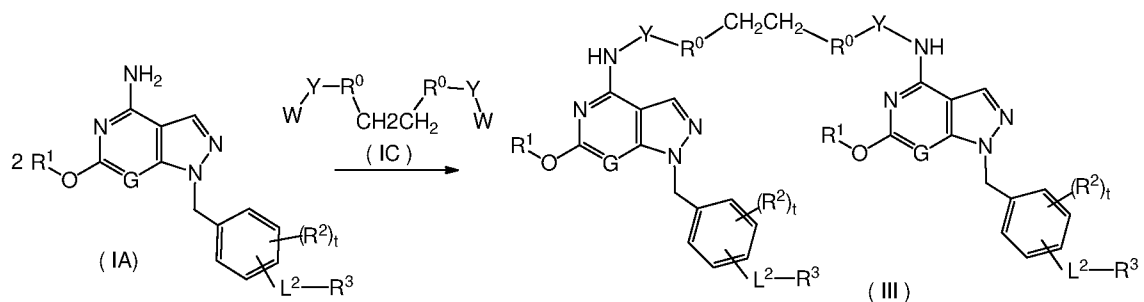
R⁰、G、L²、R¹~R³ 和 t 如通式(II)中所定义。

提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类, 所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、醋酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠, 所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂。

上述反应优选在溶剂中进行, 所用溶剂包括但不限于: 醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水或 N,N-二甲基甲酰胺。

方案二

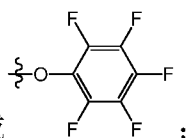
20 本公开通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:



2 分子的通式(IA)的化合物和 1 分子的通式(IC)的化合物在碱性条件下发生

反应, 得到通式(III)的化合物;

其中:



W 为离去基团, 优选卤素或

Y 为 $-C(O)O-$ 或 $-C(O)-$;

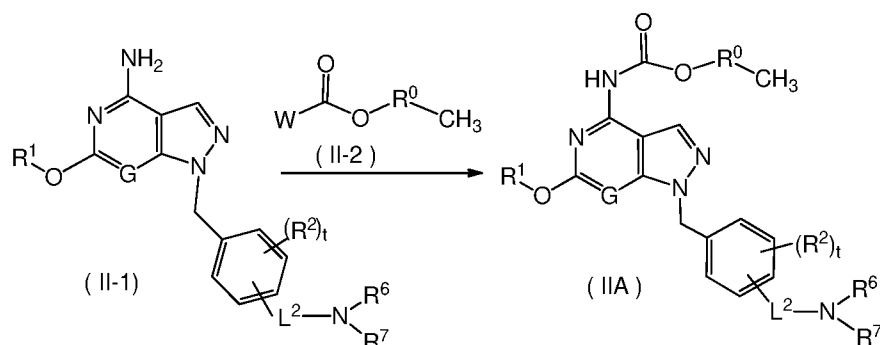
5 R^0 、G、 L^2 、 R^1 ~ R^3 和 t 如通式(III)中所定义。

提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类, 所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、醋酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠, 所述的无机碱类包括但不限于氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂。

10 上述反应优选在溶剂中进行, 所用溶剂包括但不限于: 醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水或 N,N-二甲基甲酰胺。

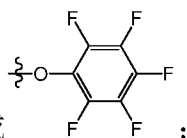
方案三

15 本公开通式(IIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐的制备方法, 包括以下步骤:



通式(II-1)的化合物和通式(II-2)的化合物在碱性条件下发生反应, 得到通式(IIA)的化合物;

20 其中:



W 为离去基团, 优选卤素或

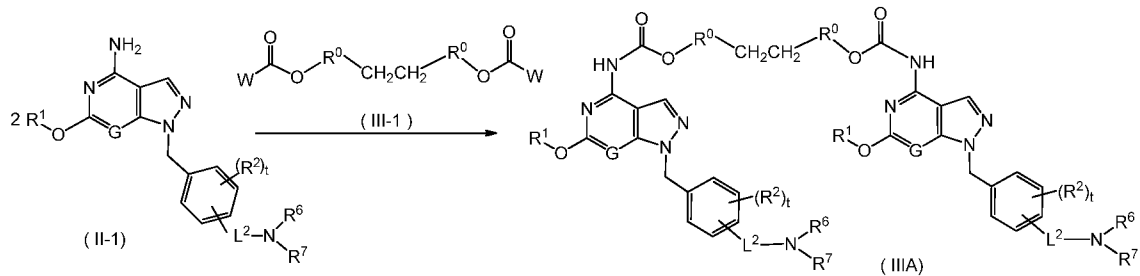
R^0 、G、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 和 t 如通式(IIA)中所定义。

25 提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类, 所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、醋酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠, 所述的无机碱类包括但不限于氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂。

上述反应优选在溶剂中进行,所用溶剂包括但不限于:醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水或 N,N-二甲基甲酰胺。

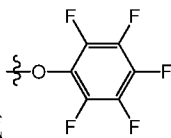
方案四

- 5 本公开通式(III A)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:



- 2 分子的通式(II-1)的化合物和 1 分子的通式(III-1)的化合物在碱性条件下发生反应,得到通式(III A)的化合物;

其中:



W 为离去基团,优选卤素或

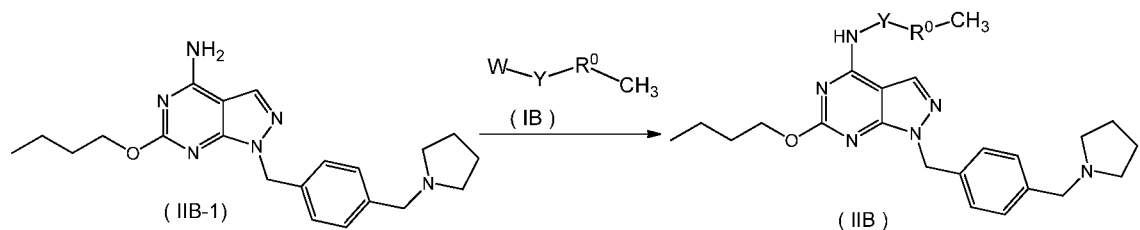
R^0 、G、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 和 t 如通式(III A)中所定义。

- 提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类,所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、醋酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠,所述的无机碱类包括但不限于氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂。

- 上述反应优选在溶剂中进行,所用溶剂包括但不限于:醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水或 N,N-二甲基甲酰胺。

方案五

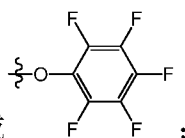
本公开通式(II B)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:



通式(II B-1)的化合物和通式(IB)的化合物在碱性条件下发生反应,得到通式

(IIB)的化合物;

其中:



W 为离去基团, 优选卤素或

Y 和 R^0 如通式(IIB)中所定义。

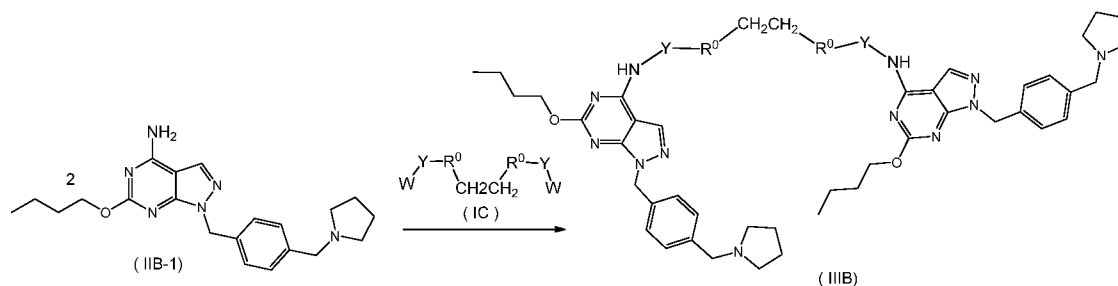
- 5 提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类, 所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、醋酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠, 所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂。

- 10 上述反应优选在溶剂中进行, 所用溶剂包括但不限于: 醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水或 N,N-二甲基甲酰胺。

方案六

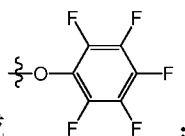
本公开通式(IIIB)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐的制备方法, 包括以

- 15 下步骤:



2 分子的通式(IIB-1)的化合物和 1 分子的通式(IC)的化合物在碱性条件下发生反应, 得到通式(IIIB)的化合物;

其中:



- 20 W 为离去基团, 优选卤素或

Y 和 R^0 如通式(IIIB)中所定义。

- 25 提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类, 所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、醋酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠, 所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂。

上述反应优选在溶剂中进行, 所用溶剂包括但不限于: 醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水或 N,N-二甲基甲酰胺。

具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本公开，但这些实施例并非限制着本公开的范围。

5

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)，氘代氯仿($CDCl_3$)，氘代甲醇(CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

10

MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)质谱仪(生产商: Thermo, 型号: Finnigan LCQ advantage MAX)。

高效液相色谱法 (HPLC) 分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高压液相色谱仪。

手性 HPLC 分析测定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色谱仪。

15

高效液相制备使用 Waters 2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson-281 制备型色谱仪。

手性制备使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

CombiFlash 快速制备仪使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

20

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法 (TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

25

本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例中无特殊说明，反应能够均在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

30

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

35

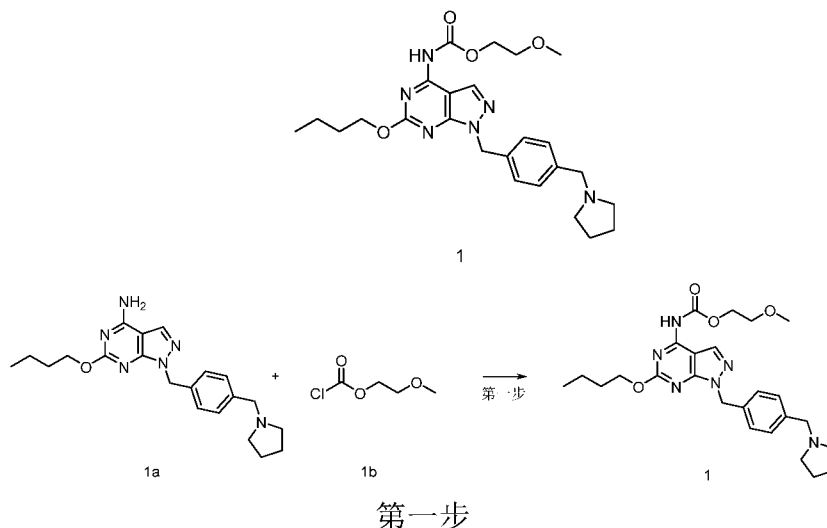
实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为 $20^{\circ}C \sim 30^{\circ}C$ 。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯

化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯甲烷/甲醇体系，B：正己烷/乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1

5 2-甲氧基乙基 (6-丁氧基-1-(4-吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)氨基甲酸酯



10 2-甲氧基乙基 (6-丁氧基-1-(4-吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)氨基甲酸酯

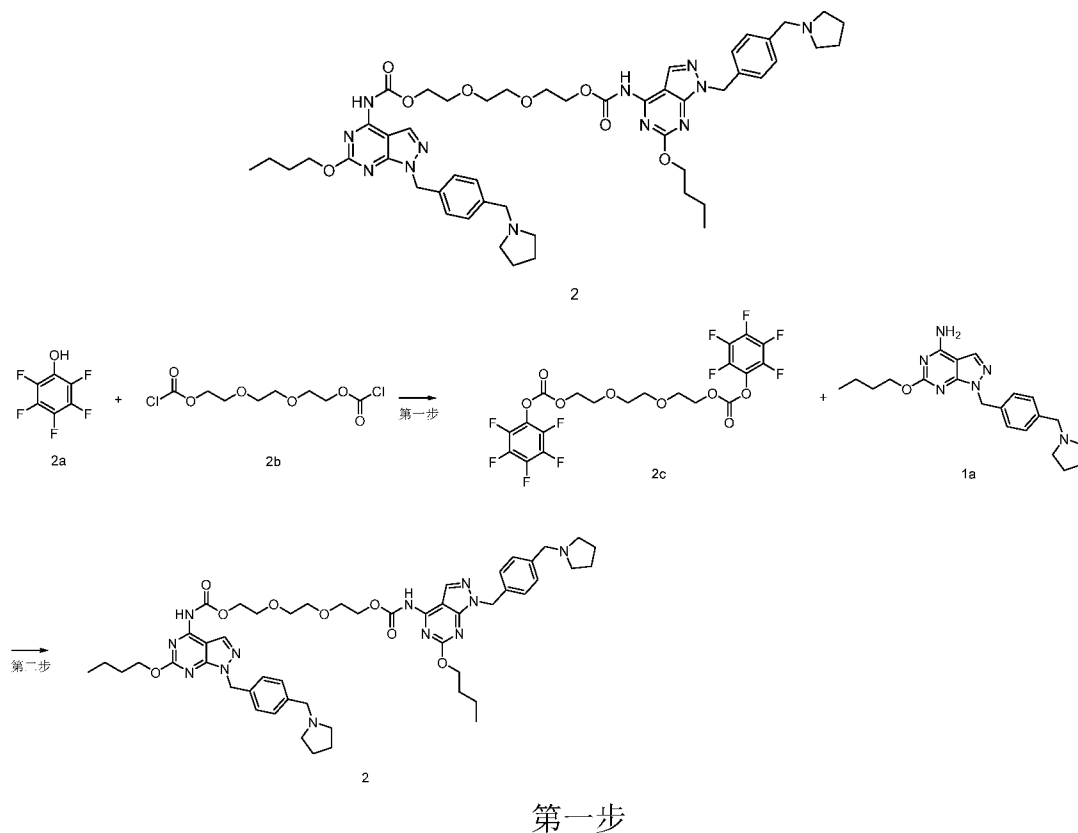
将 1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-6-丁氧基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺 **1a** (100 mg, 0.26 mmol, 采用公知的方法“WO2018095426(A1)”制备而得)加入到 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中,冰浴冷却降温至 0-5℃,搅拌,分批加入氢化钠(50 mg, 1.25 mmol, 60%, 分散在矿物油中), 0-5℃搅拌 30 分钟, 向反应液中滴加 2-甲氧基乙基 氯甲酸酯 **1b** (70 mg, 0.51 mmol, Sigma-Aldrich), 0-5℃反应 1 小时。向反应液中滴加 10 mL 冰水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用水 (10 mL), 饱和氯化钠溶液 (10 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩, 所得残余物使用高效液相色谱法纯化(Gilson-281, 洗脱体系: 乙腈, 水), 得到标题产物 **1** (14 mg, 产率: 11.1%)。

MS *m/z* (ESI): 483.3 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.51-8.16 (br, 1H), 7.21-7.34 (m, 4H), 5.50 (s, 2H), 4.29-4.47 (m, 4H), 3.66 (dd, *J* = 5.6, 3.5 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.40-2.56 (m, 4H), 1.68-1.85 (m, 6H), 1.50 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

实施例 2

(乙烷-1,2-二基双(氧基))双(乙烷-2,1-二基) 双((6-丁氧基-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)氨基甲酸酯)



(乙烷-1,2-二基双(氧基))双(乙烷-2,1-二基) 双(全氟苯基) 双(碳酸酯)

- 5 将 2,3,4,5,6-五氟苯酚 **2a** (500 mg, 2.72 mmol, 韶远)加入到 10 mL 二氯甲烷中, 加入 *N*-甲基吗啉 (450 mg, 4.45 mmol), 冰浴冷却降温至 0-5℃, 搅拌, 向反应液中滴加(乙烷-1,2-二基双(氧基))双(乙烷-2,1-二基) 二氯甲酸酯 **2b** (375 mg, 1.36 mmol, Alfa Aesar), 0-5℃反应 1 小时。向反应液中滴加 10 mL 冰水淬灭反应, 用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用水(10 mL), 饱和氯化钠溶液(10 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 减压浓缩, 用
- 10 硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **2c** (500 mg, 产率: 64.6%)。

MS *m/z* (ESI): 588.1 [M+18]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.47-4.52 (m, 4H), 3.82-3.86 (m, 4H), 3.73 (s, 4H).

- 15 第二步

(乙烷-1,2-二基双(氧基))双(乙烷-2,1-二基)双((6-丁氧基-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯)

- 将 **1a** (100 mg, 0.26 mmol)加入到 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 冰浴冷却降温至 0-5℃, 搅拌, 分批加入氢化钠 (50 mg, 1.25 mmol, 60%, 分散在矿物油中),
- 20 0-5℃搅拌 30 分钟, 向反应液中滴加 **2c** (80 mg, 0.14 mmol), 0-5℃反应 1 小时。向反应液中滴加 10 mL 冰水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用水 (10 mL), 饱和氯化钠溶液 (10 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩, 所得残余物使用高效液相色谱法纯化(Gilson-281, 洗脱

体系：乙腈，水)，得到标题产物 **2** (25 mg，产率：10.0%)。

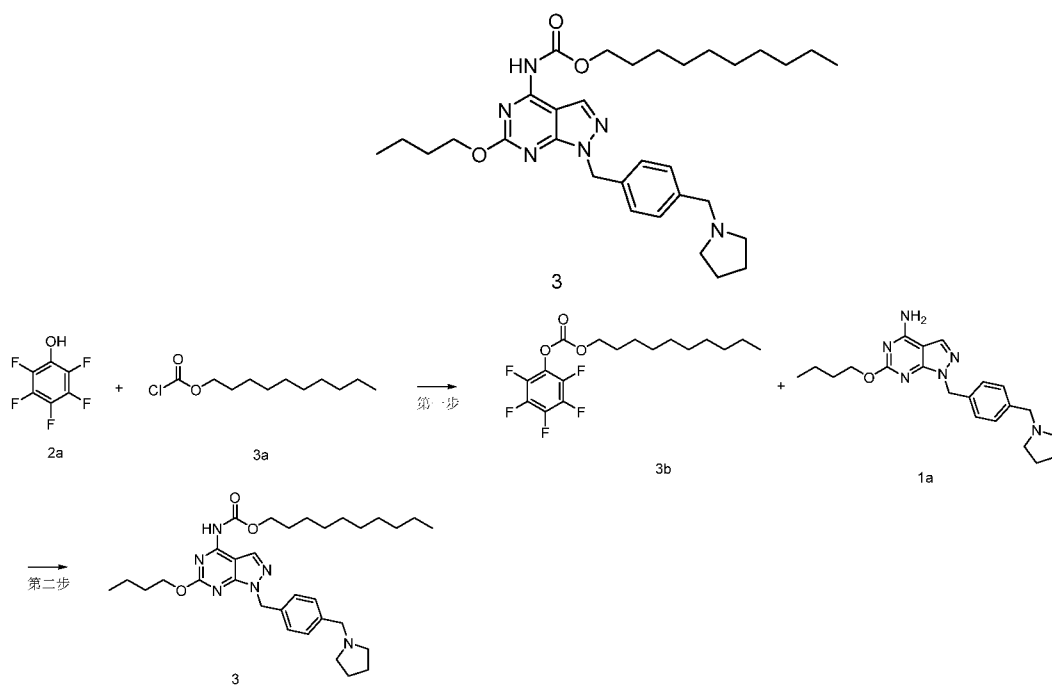
MS m/z (ESI): 964.3 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.06 (br, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.31-7.42 (m, 8H), 5.52 (s, 4H), 4.32-4.47 (m, 8H), 4.18 (s, 4H), 3.73-3.83 (m, 4H), 3.70 (s, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 2.08-2.36 (m, 8H), 1.73-1.82 (m, 4H), 1.43-1.55 (m, 4H), 0.97 (t, $J=7.5$ Hz, 6H).

实施例 3

(6-丁氧基-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)

氨基甲酸癸酯



第一步

癸基 (全氟苯基) 碳酸酯

将 **2a** (500 mg, 2.72 mmol) 加入到 10 mL 二氯甲烷中，加入 *N*-甲基吗啉 (900 mg, 8.90 mmol)，冰浴冷却降温至 0-5℃，搅拌，向反应液中滴加氯甲酸癸酯 **3a** (900 mg, 4.08 mmol, TCI)，0-5℃ 反应 1 小时。向反应液中滴加 10 mL 冰水淬灭反应，用二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取，合并有机相，用水 (10 mL)，饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤除去干燥剂，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 **3b** (500 mg，产率：50.0%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.33 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.71-1.85 (m, 2H), 1.20-1.49 (m, 14H), 0.82-0.99 (m, 3H).

第二步

(6-丁氧基-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)

氨基甲酸癸酯

将 **1a** (100 mg, 0.26 mmol) 加入到 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 冰浴冷却降温至 0-5℃, 搅拌, 分批加入氢化钠 (50 mg, 1.25 mmol, 60% 分散在矿物油中), 0-5℃ 搅拌 30 分钟, 向反应液中滴加 **3b** (150 mg, 0.41 mmol), 0-5℃ 反应 1 小时。向反应液中滴加 5 mL 冰水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用水 (10 mL), 饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩, 所得残余物使用高效液相色谱法纯化 (Gilson-281, 洗脱体系: 乙腈, 水), 得到标题产物 **3** (40 mg, 产率: 27.2%)。

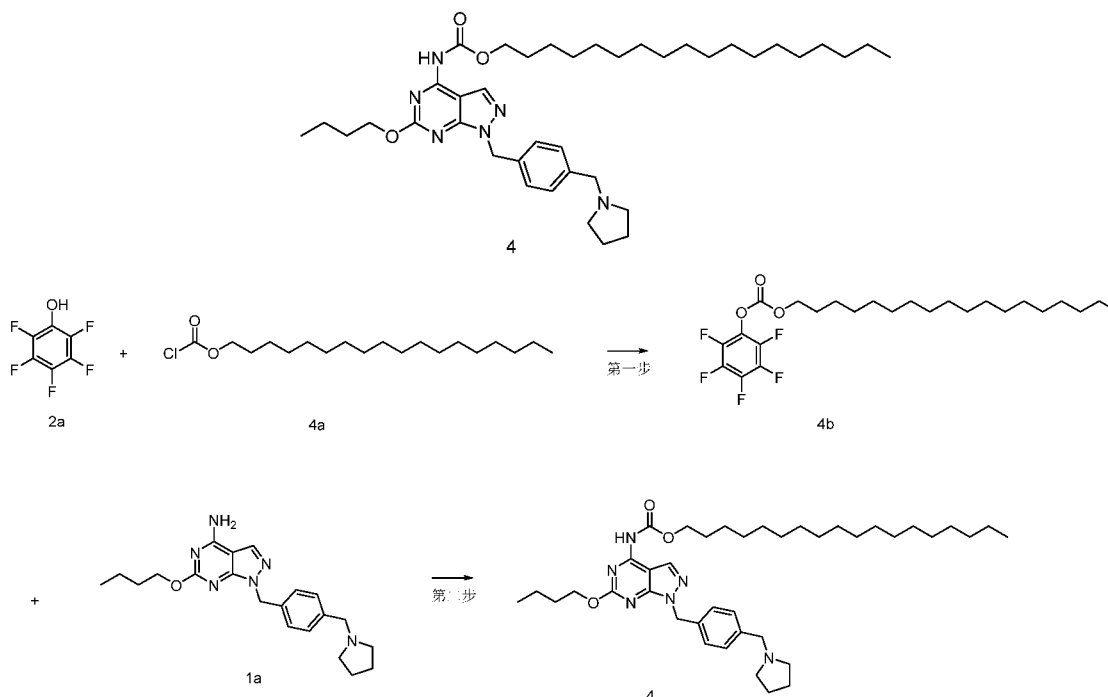
MS *m/z* (ESI): 565.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.14 (br, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.32-7.46 (m, 4H), 5.54 (s, 2H), 4.40 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.25 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.64 (br, 2H), 2.80 (br, 2H), 1.94-2.06 (m, 4H), 1.76-1.86 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.47-1.56 (m, 2H), 1.18-1.43 (m, 14H), 0.99 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 0.81-0.91 (m, 3H).

实施例 4

(6-丁氧基-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)

氨基甲酸十八酯



第一步

十八烷基 (全氟苯基) 碳酸酯

将 **2a** (900 mg, 4.89 mmol) 加入到 20 mL 二氯甲烷中, 加入 *N*-甲基吗啡啉 (1.50 g, 14.83 mmol), 冰浴冷却降温至 0-5℃, 搅拌, 向反应液中滴加氯甲酸十八酯 **4a** (1.50g, 4.51 mmol, 采用公知的方法 “US6686462 (B2)” 制备而得) 的 DMF 溶液, 0-5℃ 反应 1 小时。向反应液中滴加 10 mL 冰水淬灭反应, 用二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用水 (10 mL), 饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干

干燥，过滤除去干燥剂，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 **4b** (1.30 g, 产率: 60.0%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.33 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.71-1.79 (m, 2H), 1.25-1.49 (m, 30H), 0.80-0.91 (m, 3H).

5

第二步

carbamate 4(6-丁氧基-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)氨基甲酸十八酯

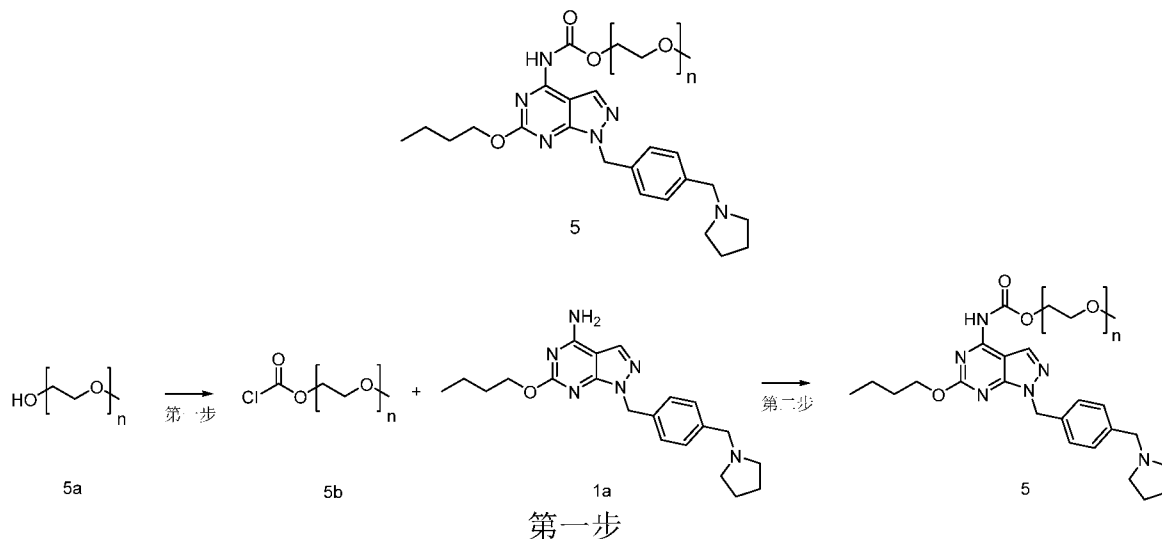
将 **1a** (100 mg, 0.26 mmol) 加入到 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，冰浴冷却降温至 0-5°C，搅拌，分批加入氢化钠 (50 mg, 1.25 mmol, 60% 分散在矿物油中)，0-5°C 搅拌 30 分钟，向反应液中滴加 **4b** (150 mg, 0.31 mmol, 溶于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺)，0-5°C 反应 1 小时。向反应液中滴加 10 mL 冰水淬灭反应，用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，合并有机相，用水 (10 mL)，饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤除去干燥剂，滤液减压浓缩，所得残余物使用高效液相色谱法纯化 (Gilson-281, 洗脱体系: 乙腈, 水)，得到产物 **4** (20 mg, 产率: 11.4%)。

MS m/z (ESI): 677.5 [$M+1$]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 4H), 5.52 (s, 2H), 4.40 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.25 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.79 (br, 2H), 2.74 (br, 2H), 1.89 (br, 4H), 1.79-1.83 (m, 2H), 1.68-1.71 (m, 2H), 1.41-1.61 (m, 2H), 1.22-1.36 (m, 32H), 0.99 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.86-0.97 (m, 3H).

20

实施例 5



25

将三光气 (2.0 g, 6.74 mmol) 加入到 20 mL 四氢呋喃中，冰浴冷却降温至 0-5°C，加入吡啶 (6.5 g, 82.1748 mmol)，向反应液中滴加聚乙二醇 550 单甲醚 **5a** (平均分子量 550, 2.0 g, 3.6 mmol)，0-5°C 反应 3 小时。将反应液减压浓缩，残余物用二氯甲烷 20 mL 溶解，有机相用 1 mol/L 的稀盐酸溶液 (10 mL×3)，饱和氯化钠溶液 (10 mL) 和水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤除去干燥剂，滤液减压浓缩，得到

标题产物 **5b** (2.50 g, 产率: 68.7%), 产品不经纯化直接用于下一步反应。

第二步

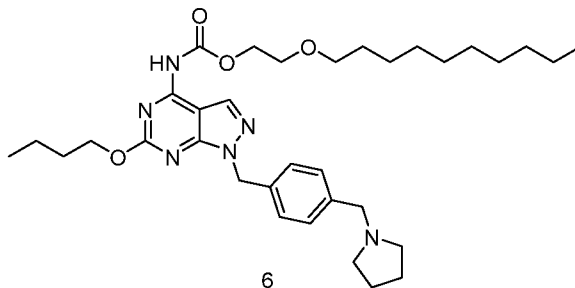
将 **1a** (100 mg, 0.26 mmol) 加入到 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 冰浴冷却降温至 0-5°C, 搅拌, 分批加入氢化钠 (50 mg, 1.25 mmol, 60% 分散在矿物油中), 0-5°C 搅拌 30 分钟, 向反应液中滴加 **5b** (150 mg, 0.31 mmol, 溶于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺), 升温至室温继续反应 1 小时, 向反应液中滴加 10 mL 冰水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用水 (10 mL), 饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩, 所得残余物使用高效液相色谱法纯化 (Gilson-281, 洗脱体系: 乙腈, 水), 得到产物 **5** (20 mg, 产率: 17.3%)。

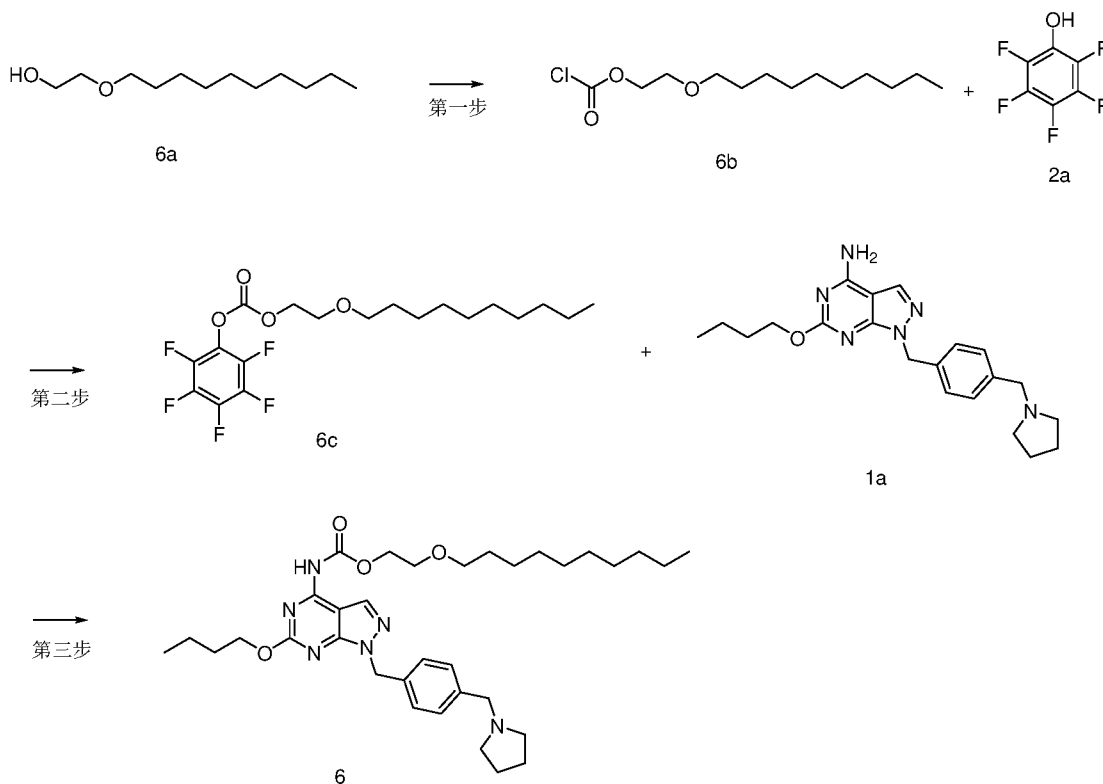
MS *m/z* (ESI): 833.4 [*M*+1] (*n*=9, *n* 为平均数)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 4H), 5.51 (s, 2H), 4.36-4.42 (m, 4H), 3.81 (br, 2H), 3.62-3.79 (m, 2H), 3.60-3.75 (m, 34H), 3.52-3.58 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.75 (br, 4H), 1.89-2.06 (m, 6H), 1.80-1.86 (m, 4H), 1.77-1.81 (m, 2H), 1.48-1.54 (m, 2H), 0.99 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)。

实施例 6

2-(癸氧基)乙基 (6-丁氧基-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)氨基甲酸酯





第一步

2-(癸氧基)乙基 氯甲酸酯

- 5 将三光气(1.5 g, 5.05 mmol)加入到 20 mL 二氯甲烷中,冰浴冷却降温至 0-5℃,加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.0 g, 7.74 mmol),向反应液中滴加 **6a** (0.5 g, 2.47 mmol),采用公知的方法“Chemistry - A European Journal, 2002, vol. 8, 4, 900-909”制备而得,溶于 10 mL 二氯甲烷),0-5℃反应 2 小时。将反应液减压浓缩,残余物用二氯甲烷 20 mL 溶解,有机相依次用 1 mol/L 的稀盐酸溶液 (10 mL×3),饱和氯化钠溶液 (10 mL)和水(10 mL)洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤除去干燥剂,滤液减压浓缩,
- 10 得到标题产物 **6b** (650 mg, 产率: 99.3%),产品不经纯化直接用于下一步反应。

第二步

2-(癸氧基)乙基 (全氟苯基) 碳酸酯

- 将 **2a** (500 mg, 2.72 mmol)加入到 10 mL 二氯甲烷中,加入 *N*-甲基吗啉 (900 mg, 8.90 mmol),冰浴冷却降温至 0-5℃,搅拌,向反应液中滴加 **6b** (650 mg, 2.45 mmol),0-5℃反应 1 小时。向反应液中滴加 10 mL 冰水淬灭反应,用二氯甲烷(10 mL×3)萃取,合并有机相,依次用水(10 mL),饱和氯化钠溶液(10 mL)洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤除去干燥剂,滤液减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物,得到标题产物 **6c** (430 mg, 产率: 42.5%)。
- 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.42-4.52 (m, 2H), 3.74 (dd, *J*=5.3, 4.0 Hz, 2H), 3.50 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 1.60 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.15-1.44 (m, 14H), 0.83-0.95 (m, 3H)。

第三步

2-(癸氧基)乙基 (6-丁氧基-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)氨基甲酸酯

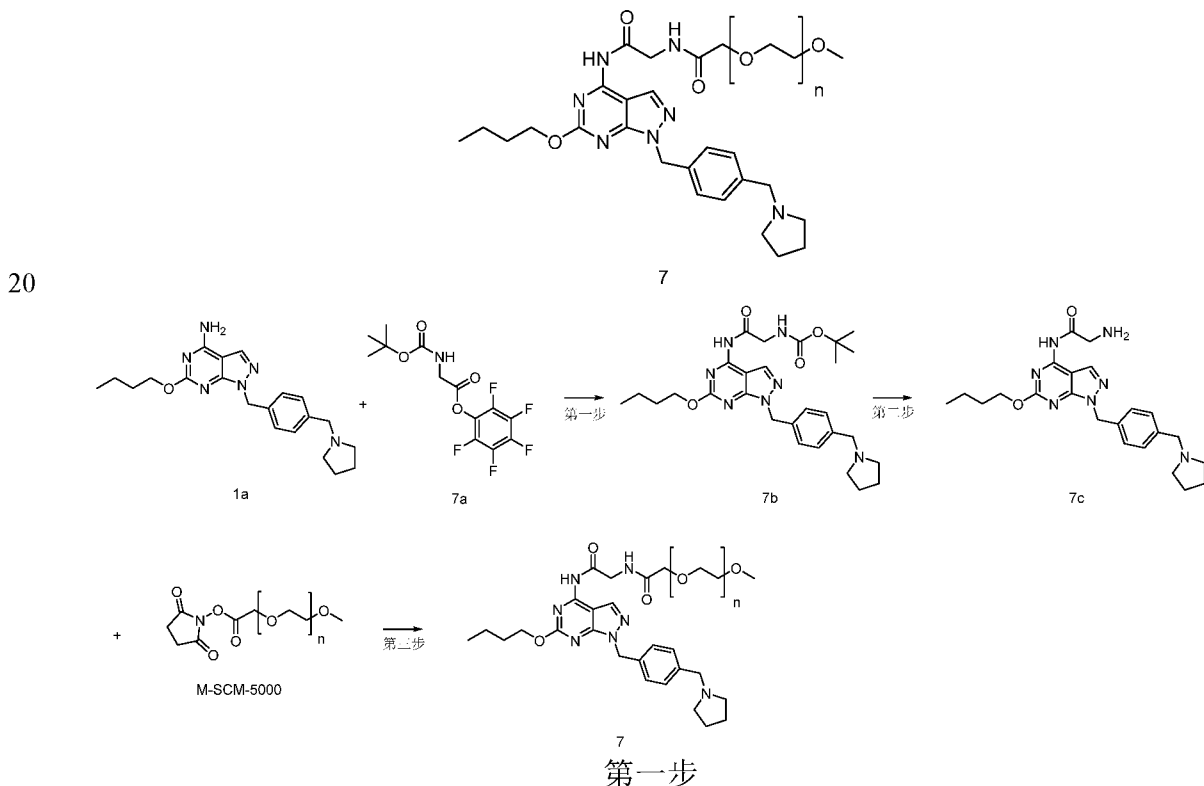
将 **1a** (100 mg, 0.26 mmol)加入到 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 冰浴冷却降温至 0-5℃, 搅拌, 分批加入氢化钠 (50 mg, 1.25 mmol, 60%分散在矿物油中), 0-5℃搅拌 30 分钟, 向反应液中滴加 **6c** (300 mg, 0.72 mmol), 0-5℃反应 1 小时。向反应液中滴加 5 mL 冰水淬灭反应, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 依次用水(10 mL), 饱和氯化钠溶液(10 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩, 所得残余物使用高效液相色谱法纯化 (Gilson-281, 洗脱体系: 乙腈, 水), 得到标题产物 **6** (35 mg, 产率: 24.0%)。

MS m/z (ESI): 609.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.84 (br. 1H), 7.24-7.31 (m, 4H), 5.50 (s, 2H), 4.32-4.48 (m, 4H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.48 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.44-2.54 (m, 4H), 1.72-1.85 (m, 6H), 1.43-1.64 (m, 4H), 1.23-1.34 (m, 14H), 0.98 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 0.83-0.92 (m, 3H).

实施例 7

PEG5K-CM-甘氨酸-*N*-6-丁氧基-1-(4-((吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



(2-((6-丁氧基-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯 7b

将 **1a** (700 mg, 1.82 mmol) 加入到 15 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 冰浴冷却降温至 0-5℃, 搅拌, 分批加入氢化钠 (200 mg, 5.0 mmol, 60% 分散在矿物油中), 0-5℃ 搅拌 30 分钟, 向反应液中滴加入 **7a** (1.7g, 4.98 mmol 采用公知的方法“J. Org. Chem.2010,75,3,564-569”制备而得), 升温至室温继续反应 2 小时。向反应液中滴加 5 mL 冰水淬灭反应, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 依次用水(10 mL), 饱和氯化钠溶液(10 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 **7b** (470 mg, 产率: 52.1%)。

MS m/z (ESI): 538.3 [M+1]

10

第二步

2-氨基-*N*-(6-丁氧基-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)乙酰胺

15

将 **7b** (470 mg, 0.87 mmol) 溶解到 10 mL 二氯甲烷中, 向溶液中滴加 5 mL 三氟乙酸, 室温搅拌 1 小时, 将反应液旋干, 用 10 mL 乙酸乙酯稀释, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL×3) 和水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩得到标题产物 **7c** (360 mg, 产率: 94.1%)。

MS m/z (ESI): 438.3 [M+1]

第三步

20

PEG5K-CM-甘氨酸-*N*-6-丁氧基-1-(4-((吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)

25

将 **7c** (90 mg, 0.21 mmol) 和单臂-PEG5K-SCM (M-SCM-5K, 甲氧基聚乙二醇琥珀酰亚胺乙酸酯) (150 mg, Mw:5000, 北京凯键) 加入到 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (45 mg, 0.35 mmol), 室温反应 16 小时。减压旋掉大部分溶剂, 粗产物用水和乙腈(V:V=10:1)混合溶剂, 生物透析膜过滤三次, 滤液冻干得到白色固体终产物 **7** (75.0 mg, 负载率 8.0(w/w)%)

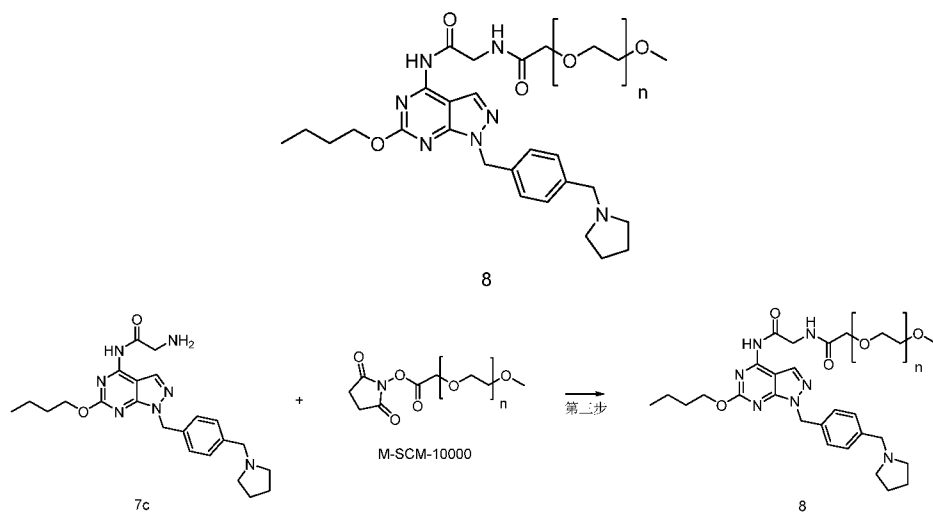
¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.34 (s, 1.05H), 7.32-7.49 (m, 4.19H), 5.54 (s, 2.18H), 4.45 (br. s., 2.10H), 4.32-4.35 (m, 3.09H), 4.16 (s, 1.30H), 3.42-3.83 (m, 45.4H), 3.33 (s, 3.22H), 3.11 (br. s., 4.32H), 2.02-2.15 (m, 4.16H), 1.78-1.95 (m, 2.24H), 1.68-1.77 (m, 2.39H), 1.32-1.43 (m, 2.42H), 0.90 (t, 2.99H).

30

实施例 8

PEG10K-CM-甘氨酸-*N*-6-丁氧基-1-(4-((吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)

40



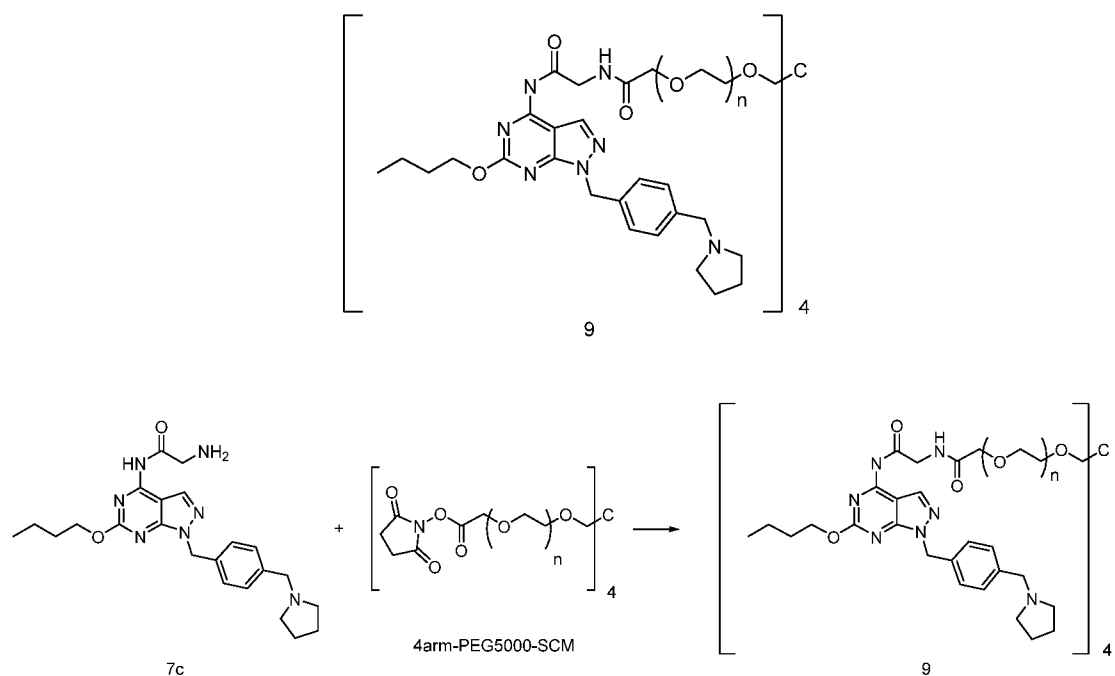
第一步

将 **7c** (90 mg, 0.21 mmol) 和单臂-PEG10K-SCM (M-SCM-10K, 甲氧基聚乙二醇琥珀酰亚胺乙酸酯) (150 mg, Mw:10000, 北京凯键) 加入到 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (45 mg, 0.35 mmol), 室温反应 16 小时。减压旋掉大部分溶剂, 粗产物用水和乙腈(V:V=10:1)混合溶剂, 生物透析膜过滤三次, 滤饼液冻干得到白色固体终产物 **8** (85.0 mg, 负载率 3.7(w/w)%)

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.34 (s, 0.97H), 7.25-7.55 (m, 3.59H), 5.53 (s, 2.00H), 4.44 (br. s., 2.09H), 4.32-4.35 (m, 2.27H), 4.15 (s, 1.36H), 3.45-3.83 (m, 909H), 3.33 (s, 3.29H), 3.06-3.19 (m, 4.05H), 2.02-2.15 (m, 2.10H), 1.80-1.95 (m, 2.11H), 1.68-1.78 (m, 2.17H), 1.35-1.45 (m, 2.08H), 1.29 (d, 2.23H), 0.89 (t, 2.98H).

实施例 9

四臂-PEG5K-CM-甘氨酸-*N*-6-丁氧基-1-(4-((吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



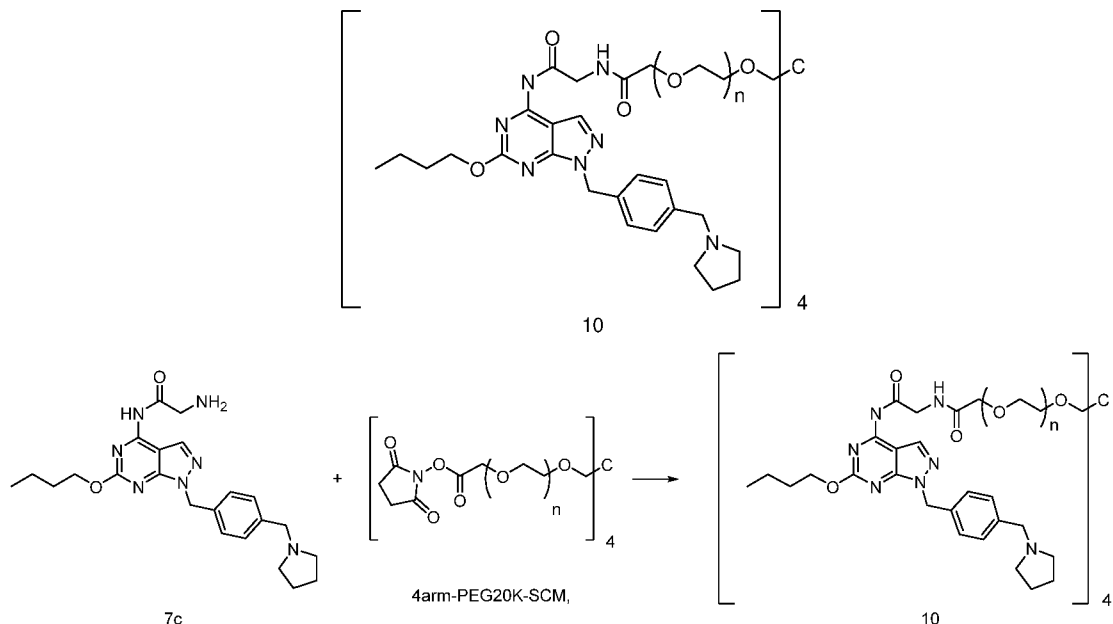
第一步

将 **7c** (90 mg, 0.21 mmol) 和 4-臂-PEG5K-SCM (F-SCM-5K, 四臂甲氧基聚乙二醇琥珀酰亚胺乙酸酯) (150 mg, Mw:5000, 北京凯键) 加入到 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (45 mg, 0.35 mmol), 室温反应 16 小时。减压旋掉大部分溶剂, 粗产物用水和乙腈(V:V=10:1)混合溶剂, 生物透析膜过滤三次, 滤饼液冻干得到白色固体终产物 **9** (50 mg, 负载率 27.7 (w/w)%).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.29 (br. s., 3.64H), 7.25-7.45 (m, 12.28H), 5.38 (br. s., 7.09H), 4.25-4.42 (m, 12.37H), 4.11-4.23 (m, 13.26H), 3.25-3.82 (m, 48.4H), 3.10-3.25 (m, 13.63H), 1.85-2.05 (m, 12.63H), 1.64-1.80 (m, 7.11H), 1.34-1.48 (m, 7.17H), 0.86-0.95 (m, 9.58H).

实施例 10

四臂-PEG20K-CM-甘氨酸-*N*-6-丁氧基-1-(4-((吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



第一步

将 **7c** (82 mg, 0.18 mmol) 和 4-臂-PEG20K-SCM (F-SCM-20K, 四臂甲氧基聚乙二醇琥珀酰亚胺乙酸酯) (220 mg, Mw:20000, 北京凯键) 加入到 4 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (24 mg, 0.18 mmol), 室温反应 16 小时。减压旋掉大部分溶剂, 并向反应液中加入 30 mL 无水乙醚, 大量白色固体析出, 过滤出该白色固体, 并用异丙醇重结晶三次, 过滤抽干得到白色固体终产物 **10** (62 mg, 负载率 7.8(w/w)%).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.25 (s., 3.59H), 7.27-7.34 (m, 14.95H), 5.44 (s., 8.18H), 4.33-4.37 (m, 10.74H), 4.20-4.22 (m, 14.64H), 3.25-3.82 (m, 18.18H), 2.82-3.01 (m, 13.6H), 1.95-2.05 (m, 12.46H), 1.73-1.88 (m, 13.23H), 1.62-1.66 (m, 11.24H), 1.29-1.34 (m, 11.48H), 0.79-0.82 (m, 11.97H).

测试例：

生物学评价

测试例 1、本公开化合物对人源 TLR7 激动活性的测定

5 本公开化合物对 HEK-BlueTM hTLR7 稳转株细胞表达的 hTLR7 蛋白激活作用采用如下实验方法测定：

一、实验材料及仪器

1. DMEM(Gibco, 10564-029),
2. 胎牛血清(GIBCO,10099),
- 10 3. 青链霉素(Gibco, 15140-122),
4. 台盼蓝溶液(Sigma, T8154-100ML),
5. Flexstation 3 多功能酶标仪(Molecular Devices),
6. HEK-BlueTM hTLR7 细胞系(InvivoGen, hkb-hTLR7),
7. HEK-Blue 检测试剂(InvivoGen, hb-det3)。

15 二、实验步骤

配置 HEK-Blue 检测培养基，取 HEK-Blue 检测干粉一袋，加入 50mL 去内毒素水溶解，再放入 37℃培养箱，10 分钟后无菌过滤。化合物先配制成 20mM 的原液；再用纯 DMSO 稀释至最高浓度为 6×10^6 nM，经 3 倍梯度稀释，共 10 个点。

20 用培养基先把上述配制好的化合物稀释 20 倍，然后每孔加入 20μl 稀释后的化合物。取 HEK-BlueTM hTLR7 细胞，先去掉上清，再加入 2-5mL 预热的 PBS，放入培养箱 1-2 分钟，轻轻吹打细胞，台盼蓝染色计数。用 HEK-Blue 检测培养基重悬细胞调整浓度为 2.2×10^5 个细胞/mL，加 180μL 细胞至上述已加入 20μL 药物的 96 孔细胞培养板中，37℃，培养 6-16h。

活性分子 1 作为阳性化合物，用上述相同的方法进行测试。

25 酶标仪读数，波长为 620nm。可获得相应的 OD 值，经 Graphpad Prism 计算得到药物的 EC₅₀ 值。

本公开化合物对人源 TLR7 激活作用可通过以上的试验进行测定，测得的 EC₅₀ 值见表 1。

表 1 本公开化合物对人源 TLR7 的 EC₅₀。

实施例编号	活性分子 1 /EC ₅₀ (μM)	实施例化合物 /EC ₅₀ (μM)
1	0.18	>30
2	0.18	>30
3	0.24	>30
4	0.24	>30
5	0.18	>12
6	0.24	>30
8	0.25	2.5

结论：本公开化合物对 TLR7 没有激活作用，相应的活性分子对 TLR7 具有显著激活作用，说明本公开化合物为前药化合物。

5 测试例 2、本公开化合物的血浆代谢评价测试

1. 摘要

分别以大鼠，小鼠和人血浆为基质，应用 Thermo QE 高分辨液相质谱测定了本公开实施例化合物与上述三种不同血浆，在37℃下分别孵育2小时，检测每个实施例中活性分子1的释放情况。研究本公开化合物在大鼠，小鼠和人三种不同种属血浆中的代谢行为，评价其代谢特征。

2. 试验方案

2.1 试验药品

实施例化合物1，化合物2，化合物3，化合物4，化合物5，化合物6，化合物7，化合物8，化合物9和化合物10。

2.2 试验血浆

SD 大鼠血浆，C57小鼠血浆本公司实验室制备。人血浆由本公司志愿者在之情同意下捐献。SD大鼠和C57小鼠购自上海杰斯捷实验动物有限公司或者北京维通利华实验动物技术有限公司。

2.3 药物配制

称取一定量药物，加入 DMSO 配制成20mM储备液，去一定体积储备液用50%的乙腈溶液稀释至 2mM工作液。

2.4 样本孵育

取 2mM 工作液液 2μL，分别加入到 198 μL不同种属的血浆中，使化合物的终浓度为 10μM。样本于37℃水浴中孵育120min。

3. 样本处理及检测

孵育结束后加入 800μL 乙腈，12000 转离心 10min，上清于真空挥干仪中挥干。用 200μL 50%的乙腈复溶。复溶液在 QE 高分辨液质联用仪上进样分析，进样体积 10μL。

4.结果

本公开化合物在三个种属血浆中代谢情况如下：

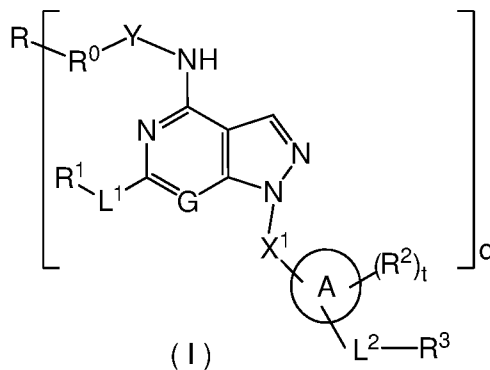
编号	人血浆	大鼠血浆	小鼠血浆
	活性分子 1/实施例化合物(%)	活性分子 1/实施例化合物(%)	活性分子 1/实施例化合物(%)
实施例 1	6.3/91.7	99.9/0.08	31.2/68.5
实施例 2	4.5/92.1	43.2/28.5	28.9/46.7
实施例 3	0.05/99.9	2.4/97.6	0.7/99.3
实施例 4	0.1/99.9	0.06/99.9	0.07/99.9
实施例 5	14.8/85.2	68.1/31.9	32.8/67.2
实施例 6	0.4/99.6	33.4/66.6	0.8/99.2
实施例 7	8.63	10.35	14.78
实施例 8	7.14	11	10.76
实施例 9	8.21	12.70	14.55
实施例 10	6.86	4.5	10.26

结论：从上表可以看出，实施例 5 在人血浆中代谢出来的活性分子 1 比例最多，实施例 3 在人血浆中代谢出来的活性分子 1 比例最少，其他实施例释放活性分子的比例介于两者之间。

- 5 本公开实施例结构上的主要区别为尾链不同，例如实施例 5 的尾链为 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_3$ ，实施例 3 的尾链为 $-\text{C}_{10}$ 烷基，两者的区别仅为尾链结构不同，在不同种属血浆中释放活性分子的比例差别很大，充分说明通过改变本公开通式(I)中尾链- R^0-R 的结构，可以调节该前药化合物释放活性分子的速度。

权利要求书:

1. 一种通式(I)所示的化合物:



5 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

其中:

Y 选自 -C(O)O-、-C(O)NH-、-C(O)-、-C(O)(CH₂)_s-、-C(O)NH(CH₂)_s- 或 -C(O)(CR^aR^b)_sNHC(O)CH₂-;

10 R^a 和 R^b 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟基或羟烷基;

R⁰ 选自 -(CH₂CH₂O)_n-、亚烷基、-(CH₂CH₂O)_n-亚烷基-、-(OCH₂CH₂)_n-O- 或 -(OCH₂CH₂)_n-O-亚烷基-;

R 选自 -CH₃、-CH₂CH₂-、-CH₂-、-CH- 或 C;

15 环 A 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

G 为 CH 或 N;

X¹ 为亚烷基或 S(O)_m, 其中所述的亚烷基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基和杂环基中的一个或多个取代基所取代;

20 L¹ 选自 -NR⁴-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)-OR⁴-、-S(O)_m-、-N(R⁴)C(O)-、-C(O)N(R⁴)-、-N(R⁴)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁴)- 和共价键;

R¹ 选自烷基、烷氧基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁵、-C(O)R⁵、-S(O)_mR⁵、-NR⁶R⁷ 和 -C(O)NR⁶R⁷ 中的一个或多个取代基所取代;

30 R² 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、

杂芳基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 和 $-C(O)NR^6R^7$ 中的一个或多个取代基所取代；

L^2 为亚烷基或共价键，其中所述的亚烷基任选被选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 和 $-C(O)NR^6R^7$ 中的一个或多个取代基所取代；

R^3 选自卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 和 $-C(O)NR^6R^7$ ，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-S(O)_mR^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 和 $-C(O)NR^9R^{10}$ 中的一个或多个取代基所取代；

R^4 选自氢原子、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^5 选自氢原子、烷基、卤代烷基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^6 和 R^7 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^8$ 、 $-S(O)_mR^8$ 和 $-C(O)NR^9R^{10}$ ；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，所述 R^6 和 R^7 与相连接的氮原子一起形成杂环基，其中所述的杂环基除含有 1 个氮原子之外，还任选含有 1~2 个相同或不同的选自 N、O 和 S 的杂原子，并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^8 选自氢原子、烷基、卤代烷基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^9 和 R^{10} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、氨基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

t 为 0、1、2、3 或 4；

s 为 1 至 6 的整数；

n 为 0 至 460 的整数；

q 为 1、2、3 或 4；且

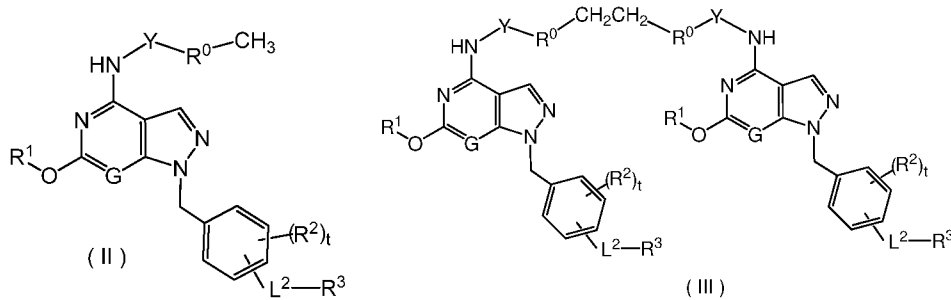
m 为 0、1 或 2。

2. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的环 A 为苯基或吡啶基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的 X^1 为亚烷

基； L^1 选自 $-O-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 和 $-C(O)N(R^4)-$ ， R^4 为氢原子或烷基。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其为通式(II)或通式(III)所示的化合物：

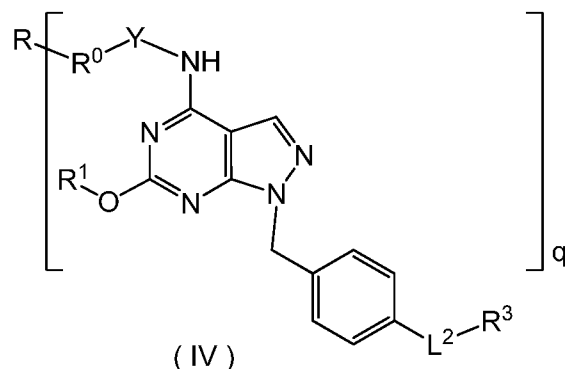


或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

其中：

Y 、 R^0 、 G 、 L^2 、 $R^1 \sim R^3$ 和 t 如权利要求 1 中所定义。

5. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物，其为通式(IV)所示的化合物：



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

其中：

Y 选自 $-C(O)O-$ 或 $-C(O)(CR^aR^b)_sNHC(O)CH_2-$ ； R^a 和 R^b 相同或不同，且各自独立地选自氢原子或烷基， s 为 1 至 3 的整数；

R^0 选自 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、亚烷基、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 亚烷基-、 $-(OCH_2CH_2)_n-O-$ 或 $-(OCH_2CH_2)_n-O-$ 亚烷基-；

q 、 R 、 R^1 、 L^2 和 R^3 如权利要求 1 中所定义；

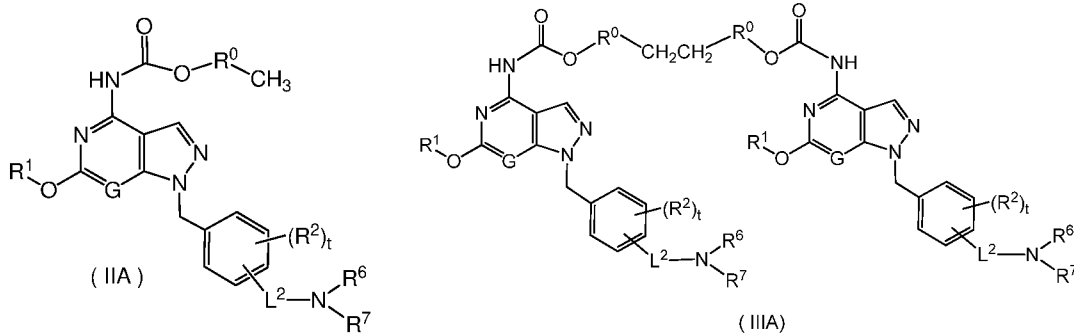
n 为 1 至 460 的均数。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的 R^3 为杂环基，所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^3 优选为 $-NR^6R^7$, R^6 和 R^7 与相连接的氮原子一起形成杂环基, 其中所述的杂环基除含有 1 个氮原子之外, 还任选含有 1~2 个相同或不同的选自 N、O 和 S 的杂原子, 并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

5

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物, 其为通式(IIA)或通式(IIIA)所示的化合物:



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

10

其中:

R^6 和 R^7 与相连接的氮原子一起形成杂环基, 其中所述的杂环基除含有 1 个氮原子之外, 还任选含有 1~2 个相同或不同的选自 N、O 和 S 的杂原子, 并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

15

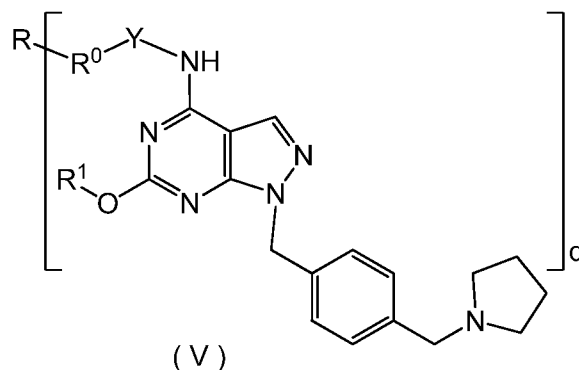
R^0 、G、 L^2 、 R^1 、 R^2 和 t 如权利要求 1 中所定义。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的通式(I)所示的化合物, 其中所述的 G 为 N。

20

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式(I)所示的化合物, 其中 L^2 为亚烷基; R^2 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或卤素。

10. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物, 其为通式(V)所示的化合物:



(V)

25

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

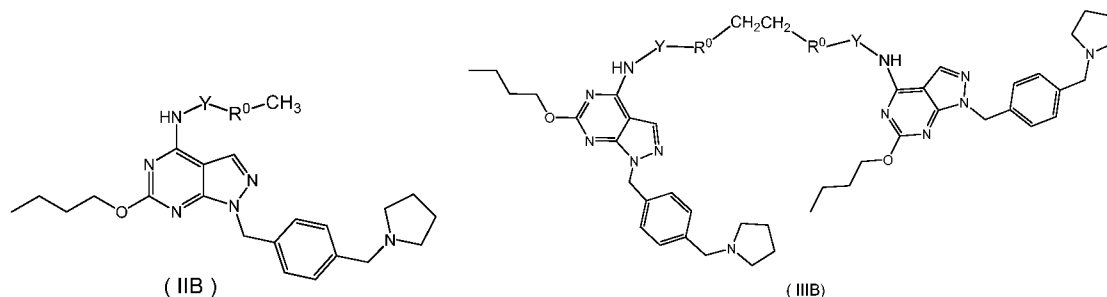
其中：

Y、R¹、R⁰、q、R 如通式(IV)中所定义。

5

11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其中 R¹ 为烷基，其中所述烷基任选被一个或多个烷氧基取代。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其为通式
10 (IIB)或通式(IIIB)所示的化合物：



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

其中：

15 Y 和 R⁰ 如权利要求 1 中所定义。

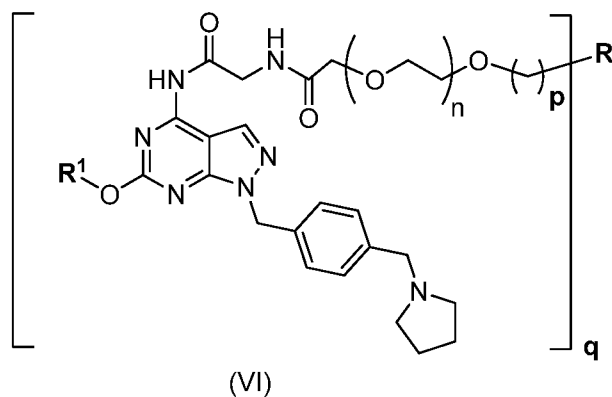
13. 根据权利要求 1 至 6 或 12 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的 Y 为-C(O)O-或-C(O)-。

20 14. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的 R⁰ 为-(CH₂CH₂O)_n-(CH₂)_p-, n 为 0 至 20 的整数，p 为 0 至 18 的整数，n 和 p 不同时为 0；优选为-(CH₂CH₂O)_n-, -(CH₂)_p-或-CH₂CH₂O-(CH₂)_p-, n 为 1、或 8 至 14 的整数，p 为 8 至 18 的整数。

25 15. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的 Y 为-C(O)O-, R⁰ 选自-(CH₂CH₂O)_n-, 亚烷基或-(CH₂CH₂O)_n-亚烷基-, n 如权利要求 1 中所定义。

30 16. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的 Y 为-C(O)(CR^aR^b)_sNHC(O)CH₂-, R⁰ 为-(OCH₂CH₂)_n-O-或-(OCH₂CH₂)_n-O-亚烷基-, R^a、R^b、n、s 如权利要求 1 中所定义。

17. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物, 其为通式(VI)所示的化合物:

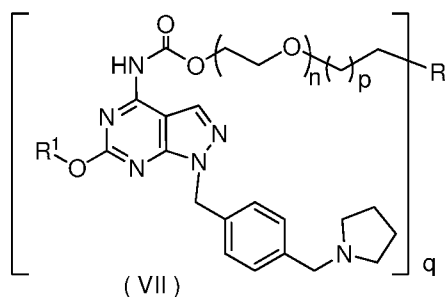


或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

其中:

p 为 0 至 18 的整数; R¹、q、R 或 n 如通式(IV)中所定义。

18. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物, 其为通式(VII)所示的化合物:

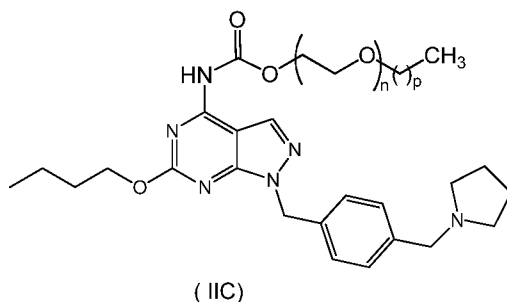


或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

其中:

15 R¹、q、R 或 n 如通式(IV)中所定义。

19. 根据权利要求 12 所述的通式(IIB)所示的化合物, 其为通式(IIC)所示的化合物:



20 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合

物形式或其可药用的盐，

其中：

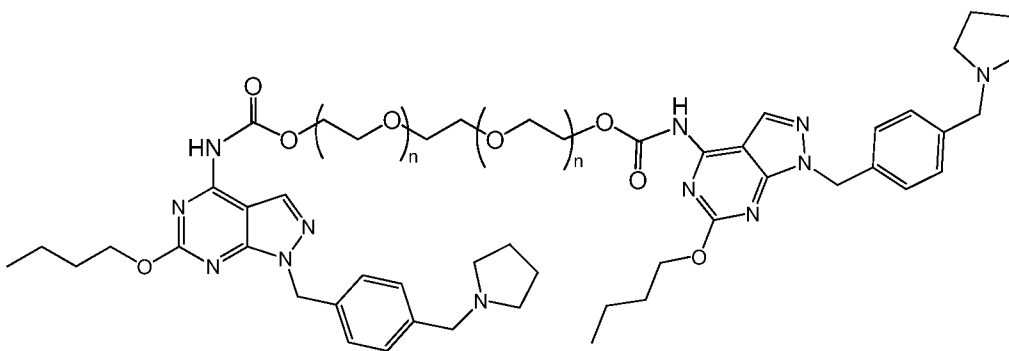
n 为 0 至 20 的整数；

p 为 0 至 18 的整数；且 n 和 p 不同时为 0。

5

20. 根据权利要求 1 至 19 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的 n 为 8 至 460 的均数，优选为 10-460 的均数。

21. 根据权利要求 12 所述的通式(IIIB)所示的化合物，其为通式(IIIC)所示的化合物：



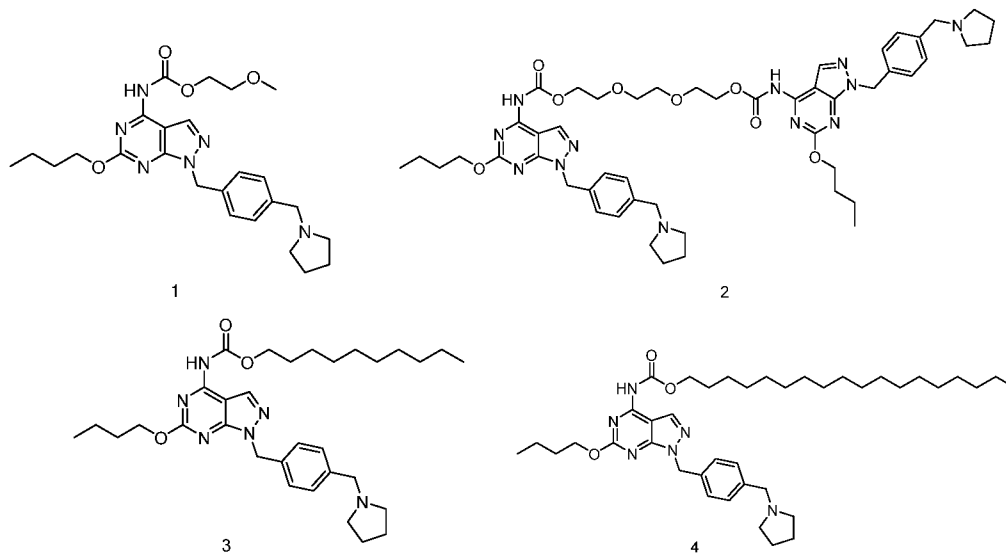
(IIIC)

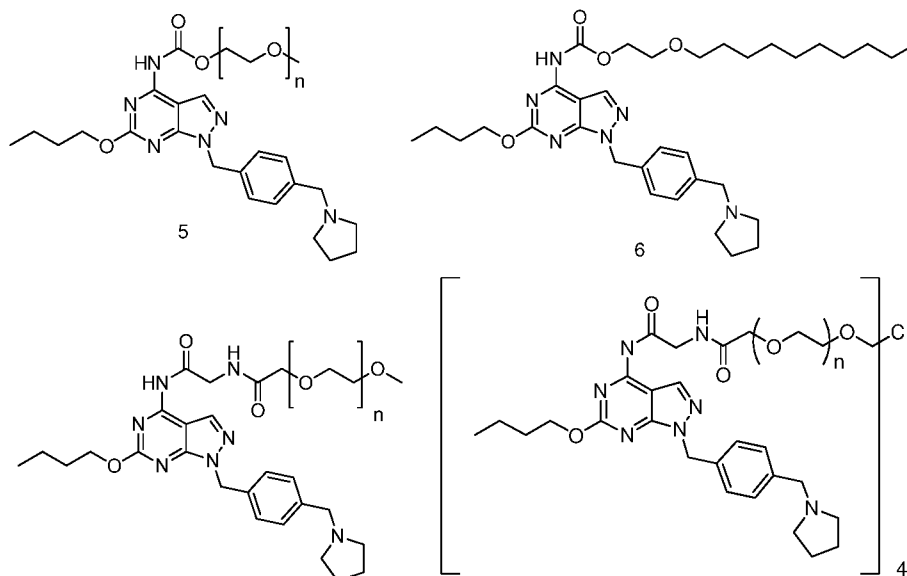
或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

其中：

15 n 为 1 至 10 的整数。

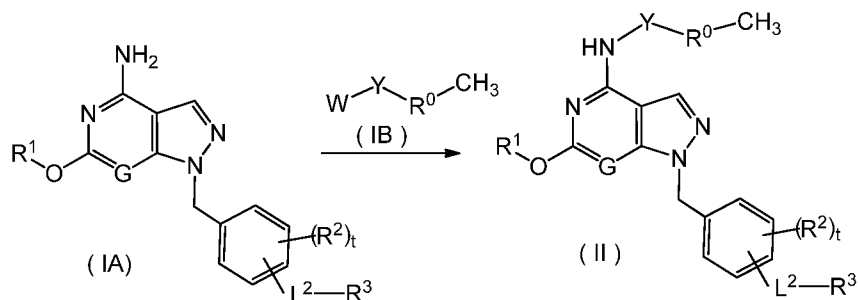
22. 根据权利要求 1 至 21 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其选自：



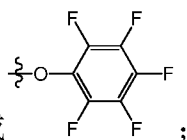


n 为 8 至 500 的均数, 优选为 10-460 的均数。

23. 一种制备根据权利要求 4 所述的通式(II)所示的化合物的方法, 该方法包括:

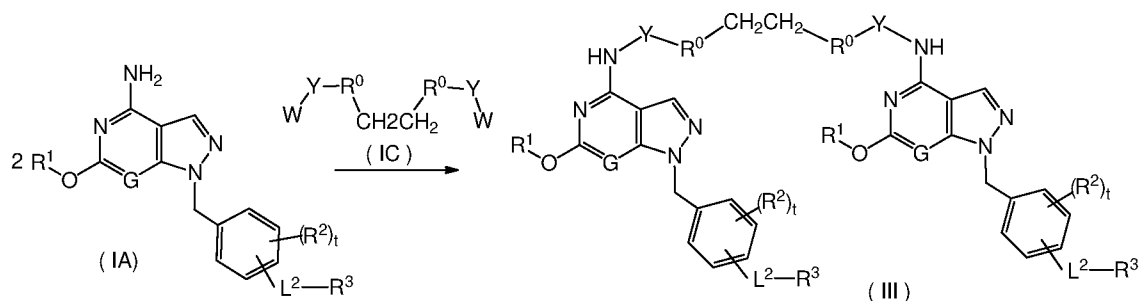


通式(IA)的化合物和通式(IB)的化合物反应, 得到通式(II)的化合物;
其中:



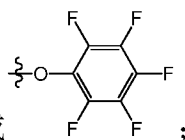
- W 为离去基团, 优选卤素或
Y 为 -C(O)O- 或 -C(O)-;
R⁰、G、L²、R¹~R³ 和 t 如权利要求 4 中所定义。

24. 一种制备根据权利要求 4 所述的通式(III)所示的化合物的方法, 该方法包括:



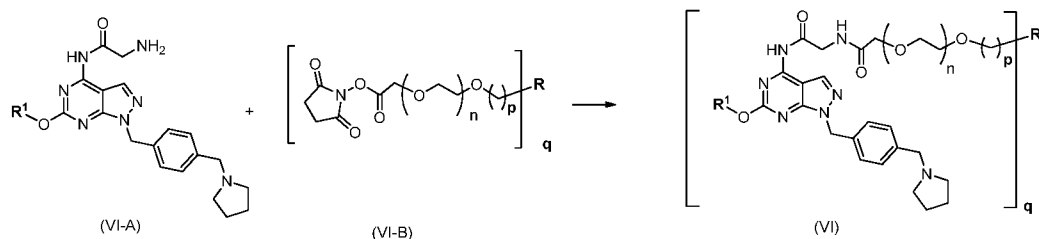
2 分子的通式(IA)的化合物和 1 分子的通式(IC)的化合物反应,得到通式(III)的化合物;

其中:



- 5 W 为离去基团, 优选卤素或
 Y 为 -C(O)O- 或 -C(O)-;
 R⁰、G、L²、R¹~R³ 和 t 如权利要求 4 中所定义。

10 25. 一种制备根据权利要求 4 所述的通式(III)所示的化合物的方法,该方法包括:



通式(VI-A)的化合物和(VI-B)的化合物在碱性条件下发生反应,得到通式(VI)的化合物;

其中, R¹、R 和 p 如通式(VI)中所定义。

15 26. 一种药物组合物, 所述药物组合物含有治疗有效量的根据权利要求 1~22 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

20 27. 根据权利要求1~22中任一项所述的的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或根据权利要求26所述的药物组合物在制备用于激动TLR7的药物中的用途。

25 28. 根据权利要求 1~22 中任一项所述的的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或根

据权利要求 26 所述的药物组合物在制备用于治疗或预防 TLR7 介导的疾病的药物中的用途。

29. 根据权利要求 1~22 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或根据权利要求 26 所述的药物组合物在制备用于治疗或预防肿瘤的药物中的用途；其中所述的肿瘤优选选自黑色素瘤、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肝细胞癌、基底细胞癌、肾细胞癌、骨髓瘤、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、脑瘤、食管癌、结肠直肠癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肾癌、皮肤癌、神经母细胞瘤、肉瘤、骨软骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌、头颈癌、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、真性红细胞增多症、白血病、霍奇金病、肾上腺皮质瘤、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱癌、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌和儿科肿瘤。

30. 根据权利要求 1~22 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或根据权利要求 26 所述的药物组合物在制备用于治疗由病毒引起的感染的药物中的用途，所述病毒选自：登革热病毒、黄热病毒、西尼罗病毒、日本脑炎病毒、蜱传脑炎病毒、昆津病毒、墨累山谷脑炎病毒、圣路易脑炎病毒、鄂木斯克出血热病毒、牛病毒性腹泻病毒、济卡病毒、HIV、HBV、HCV、HPV、RSV、SARS 和流感病毒。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/110294

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/395(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D471/-; A61K31/-; A61P31/-; A61P35/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS, TOLL, TLR, PEG, 前药, 吡唑并嘧啶, 聚乙二醇, prodrug, pyrazolo, pyrimidin

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018095426 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO. et al.) 31 May 2018 (2018-05-31) claims 1-24	1-30
A	CN 1845745 A (ANADYS PHARMACEUTICALS INC.) 11 October 2006 (2006-10-11) description, page 30, embodiment 38, and claim 21	1-30
A	CN 101870732 A (LANZHOU UNIVERSITY) 27 October 2010 (2010-10-27) description, pages 1-6	1-30
A	CN 103623394 A (NANJING ANJI BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 12 March 2014 (2014-03-12) description, pages 1-14	1-30
A	PRYDE, D.C. et al. "The Discovery of a Novel Prototype Small Molecule TLR7 Agonist for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection" <i>Med. Chem. Commun.</i> , Vol. 2, No. (3), 20 December 2010 (2010-12-20), pages 185-189	1-30



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 December 2019

Date of mailing of the international search report

08 January 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/110294

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018095426	A1	31 May 2018	CA	3044903	A1	31 May 2018
				TW	201819387	A	01 June 2018
				BR	112019010182	A2	17 September 2019
				CN	108884092	A	23 November 2018
				AU	2017366621	A1	23 May 2019
				KR	20190084991	A	17 July 2019
				EP	3546457	A1	02 October 2019
CN	1845745	A	11 October 2006	ZA	200601632	A	30 April 2008
				CN	1845745	B	02 November 2011
				ZA	200601632	B	30 April 2008
CN	101870732	A	27 October 2010	CN	101870732	B	20 March 2013
CN	103623394	A	12 March 2014	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/110294

A. 主题的分类 C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/395(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																				
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D471/-; A61K31/-; A61P31/-; A61P35/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNPAT, CNKI, EPDOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS, TOLL, TLR, PEG, 前药, 吡唑并嘧啶, 聚乙二醇, prodrug, pyrazolo, pyrimidin																				
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>W0 2018095426 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO等) 2018年 5月 31日 (2018 - 05 - 31) 权利要求1-24</td> <td>1-30</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1845745 A (安那迪斯药品股份有限公司) 2006年 10月 11日 (2006 - 10 - 11) 说明书第30页, 实施例38, 权利要求21</td> <td>1-30</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101870732 A (兰州大学) 2010年 10月 27日 (2010 - 10 - 27) 说明书第1-6页</td> <td>1-30</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103623394 A (南京安吉生物科技有限公司) 2014年 3月 12日 (2014 - 03 - 12) 说明书第1-14页</td> <td>1-30</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>David C. Pryde 等. "The discovery of a novel prototype small molecule TLR7 agonist for the treatment of hepatitis C virus infection" Med. Chem. Commun., 第2卷, 第3期, 2010年 12月 20日 (2010 - 12 - 20), 第185-189页</td> <td>1-30</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	W0 2018095426 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO等) 2018年 5月 31日 (2018 - 05 - 31) 权利要求1-24	1-30	A	CN 1845745 A (安那迪斯药品股份有限公司) 2006年 10月 11日 (2006 - 10 - 11) 说明书第30页, 实施例38, 权利要求21	1-30	A	CN 101870732 A (兰州大学) 2010年 10月 27日 (2010 - 10 - 27) 说明书第1-6页	1-30	A	CN 103623394 A (南京安吉生物科技有限公司) 2014年 3月 12日 (2014 - 03 - 12) 说明书第1-14页	1-30	A	David C. Pryde 等. "The discovery of a novel prototype small molecule TLR7 agonist for the treatment of hepatitis C virus infection" Med. Chem. Commun., 第2卷, 第3期, 2010年 12月 20日 (2010 - 12 - 20), 第185-189页	1-30
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
A	W0 2018095426 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO等) 2018年 5月 31日 (2018 - 05 - 31) 权利要求1-24	1-30																		
A	CN 1845745 A (安那迪斯药品股份有限公司) 2006年 10月 11日 (2006 - 10 - 11) 说明书第30页, 实施例38, 权利要求21	1-30																		
A	CN 101870732 A (兰州大学) 2010年 10月 27日 (2010 - 10 - 27) 说明书第1-6页	1-30																		
A	CN 103623394 A (南京安吉生物科技有限公司) 2014年 3月 12日 (2014 - 03 - 12) 说明书第1-14页	1-30																		
A	David C. Pryde 等. "The discovery of a novel prototype small molecule TLR7 agonist for the treatment of hepatitis C virus infection" Med. Chem. Commun., 第2卷, 第3期, 2010年 12月 20日 (2010 - 12 - 20), 第185-189页	1-30																		
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																				
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件																				
国际检索实际完成的日期 2019年 12月 12日		国际检索报告邮寄日期 2020年 1月 8日																		
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 李敏 电话号码 (86-10)53962148																		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/110294

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2018095426	A1	2018年 5月 31日	CA	3044903	A1	2018年 5月 31日
				TW	201819387	A	2018年 6月 1日
				BR	112019010182	A2	2019年 9月 17日
				CN	108884092	A	2018年 11月 23日
				AU	2017366621	A1	2019年 5月 23日
				KR	20190084991	A	2019年 7月 17日
				EP	3546457	A1	2019年 10月 2日
CN	1845745	A	2006年 10月 11日	ZA	200601632	A	2008年 4月 30日
				CN	1845745	B	2011年 11月 2日
				ZA	200601632	B	2008年 4月 30日
CN	101870732	A	2010年 10月 27日	CN	101870732	B	2013年 3月 20日
CN	103623394	A	2014年 3月 12日	无			