



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115135655 B

(45) 授权公告日 2024.07.02

(21) 申请号 202180015782.4

(22) 申请日 2021.01.26

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115135655 A

(43) 申请公布日 2022.09.30

(30) 优先权数据
62/966,092 2020.01.27 US
63/057,661 2020.07.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.08.19

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/014979 2021.01.26

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/154665 EN 2021.08.05

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 张谦 S·甘瓦 A·V·加瓦伊
丛强 Y·B·保德尔 何立崎
P·西瓦普拉卡萨姆 C·M·塔比

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理人 封新琴

(51) Int.Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2020028608 A1, 2020.02.06

审查员 黄清昌

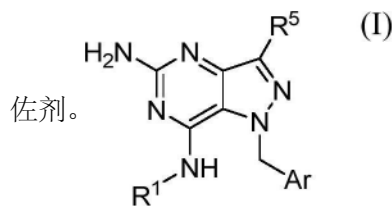
权利要求书1页 说明书66页

(54) 发明名称

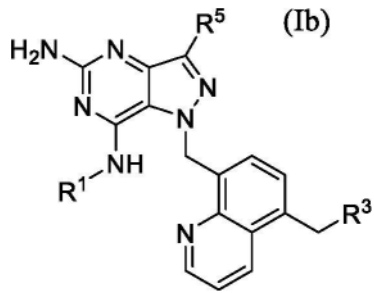
作为Toll样受体7 (TLR7) 激动剂的1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶化合物

(57) 摘要

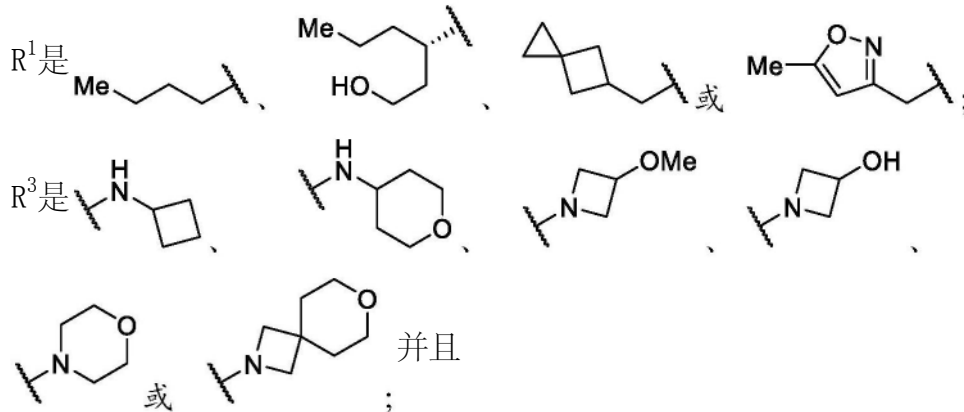
根据式I的化合物可用作Toll样受体7 (TLR7) 的激动剂。此类化合物可以用于癌症治疗,尤其是与抗癌免疫治疗剂组合,或用作疫苗佐剂。



1. 一种化合物,所述化合物具有根据式 (Ib) 的结构:



其中



R⁵是H。

2. 根据权利要求1所述的化合物在制备用于在一种治疗癌症的方法中使用的药物中的用途,所述方法包括向患有这种癌症的患者施用抗癌免疫治疗剂和根据权利要求1所述的化合物的治疗有效组合。

3. 根据权利要求2所述的用途,其中所述抗癌免疫治疗剂是拮抗性抗CTLA-4、抗PD-1、或抗PD-L1抗体。

4. 根据权利要求2所述的用途,其中所述癌症是肺癌、胰腺癌、肾癌、头颈癌、淋巴瘤、皮肤癌、尿路上皮癌、胃癌、肝细胞癌或结直肠癌。

5. 根据权利要求2所述的用途,其中所述癌症是非小细胞肺癌。

6. 根据权利要求2所述的用途,其中所述癌症是霍奇金淋巴瘤。

7. 根据权利要求2所述的用途,其中所述癌症是黑素瘤。

8. 根据权利要求2所述的用途,其中所述癌症是梅克尔皮肤癌。

9. 根据权利要求2所述的用途,其中所述癌症是膀胱癌。

10. 根据权利要求4-9任一项所述的用途,其中所述抗癌免疫治疗剂是伊匹单抗、纳武单抗或派姆单抗。

作为Toll样受体7 (TLR7) 激动剂的1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年7月28日提交的美国临时申请序列号63/057,661和2020年1月27日提交的美国临时申请序列号62/966,092的在35 U.S.C. §119(e) 下的权益;将其公开内容通过引用并入本文。

背景技术

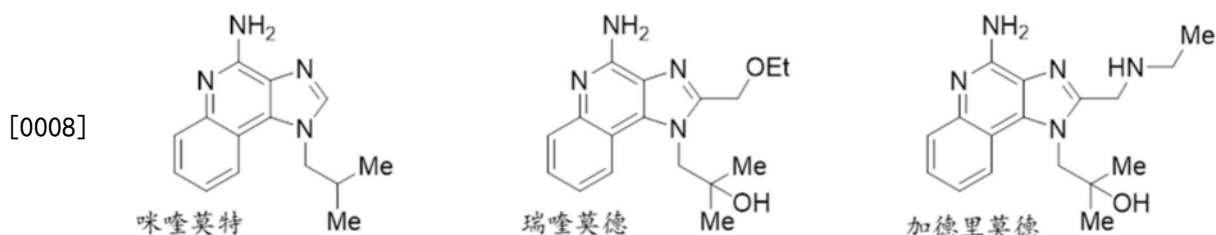
[0003] 本公开文本涉及Toll样受体7 (“TLR7”) 激动剂及其缀合物以及用于此类激动剂及其缀合物的制备和使用方法。

[0004] Toll样受体 (“TLR”) 是识别病原体相关分子模式 (“PAMP”) 的受体,所述病原体相关分子模式是在某些种类的病原体中保守的小分子基序。TLR可以位于细胞表面或细胞内。通过结合其同源PAMP而激活TLR传递了宿主内存在相关病原体 (即感染) 的信号并且刺激宿主的免疫系统以抵抗感染。人具有10种TLR,称为TLR1、TLR2、TLR3等。

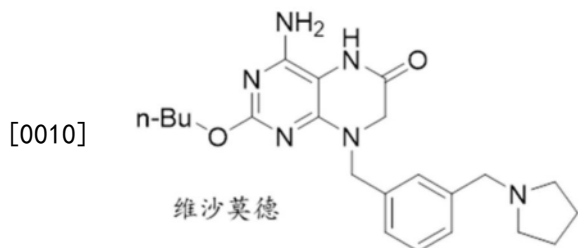
[0005] 通过激动剂激活TLR (TLR7是被研究最多的) 可以对疫苗和免疫治疗剂通过刺激总体免疫应答而在治疗除实际病原体感染以外的多种病症中的作用产生积极效果。因此,对TLR7激动剂在癌症免疫疗法中作为疫苗佐剂或作为增强剂的用途存在很大兴趣。参见,例如,Vasilakos和Tomai 2013,Sato-Kaneko等人2017,Smits等人2008以及Ota等人2019。

[0006] TLR7 (位于内体膜上的细胞内受体) 识别与单链RNA病毒相关的PAMP。它的激活诱导I型干扰素的分泌,如IFN α 和IFN β (Lund等人,2004)。TLR7有两个结合位点,一个用于单链RNA配体 (Berghöfer等人2007),并且一个用于小分子,如鸟苷 (Zhang等人2016)。

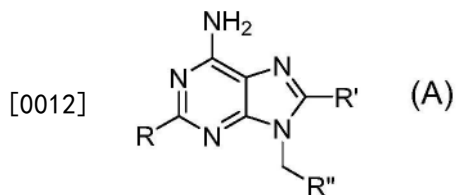
[0007] TLR7可以结合基于1H-咪唑并[4,5-c]喹啉骨架的鸟苷样合成激动剂 (诸如咪喹莫特、瑞喹莫德和加德里莫德 (gardiquimod)) 并且被其激活。关于小分子TLR7激动剂的综述,参见Cortez和Va 2018。



[0009] 基于嘧啶酮分子骨架的合成TLR7激动剂也是已知的,如通过维沙莫德 (vesatolimod) 例示 (Desai等人2015)。



[0011] 经常根据通式 (A) 公开基于嘌呤样骨架的其他合成TLR7激动剂:



[0013] 其中R、R' 和R'' 是结构变量,并且R'' 典型地含有未取代的或取代的芳族或杂芳族环。

[0014] 具有嘌呤样骨架的生物活性分子及其在治疗诸如纤维化、炎症障碍、癌症或病原体感染的病症中的用途的披露包括:Akinbobuyi等人2015和2016;Barberis等人2012;Carson等人2014;Ding等人2016,2017a,和2017b;Graupe等人2015;Hashimoto等人2009;He等人2019a和2019b;Hollmack等人2012;Isobe等人2009a和2012;Poudel等人2019a和2019b;Pryde 2010;和Young等人2019。

[0015] 基团R'' 可以是吡啶基:Bonfanti等人2015a和2015b;Halcomb等人2015;Hirota等人2000;Isobe等人2002,2004,2006,2009a,2009b,2011,和2012;Kasibhatla等人2007;Koga-Yamakawa等人2013;Musmuca等人2009;Nakamura 2012;Ogita等人2007;和Yu等人2013。

[0016] 有文献披露了其中式 (A) 的6,5-稠合环系统(与咪唑五元环稠合的嘧啶六元环)被修饰的相关分子。(a) Dellaria等人2007, Jones等人2010和2012,以及Pilatte等人2017公开了其中嘧啶环被吡啶环替代的化合物。(b) Chen等人2011, Coe等人2017, Poudel等人2020a和2020b,以及Zhang等人2018披露了其中咪唑环被吡唑环替代的化合物。(c) Cortez等人2017和2018;Li等人2018;以及McGowan等人2016a,2016b,和2017披露了其中咪唑环被吡咯环替代的化合物。

[0017] Bonfanti等人2015b和2016以及Purandare等人2019公开了其中大环跨越嘌呤部分的两个环的TLR7调节剂:

[0018] TLR7激动剂可以与配偶体分子缀合,所述配偶体分子可以是例如磷脂、聚(乙二醇) (“PEG”)、抗体或另一种TLR(通常是TLR2)。示例性的公开文本包括:Carson等人2013,2015,和2016,Chan等人2009和2011,Cortez等人2017,Gadd等人2015,Lioux等人2016,Maj等人2015,Vernejoul等人2014,以及Zurawski等人2012。频繁的缀合位点是在式 (A) 的R'' 基团处。

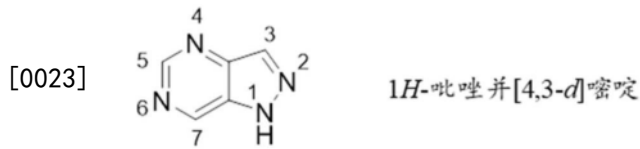
[0019] Jensen等人2015披露了阳离子脂质媒介物用于递送TLR7激动剂的用途。

[0020] 一些TLR7激动剂(包括瑞喹莫德)是双重TLR7/TLR8激动剂。参见,例如,Beesu等人2017,Embrechts等人2018,Lioux等人2016,和Vernejoul等人2014。

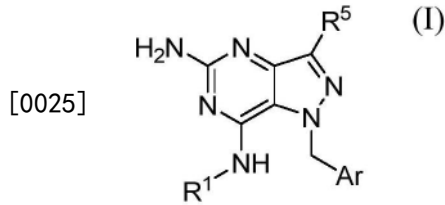
[0021] 本说明书的结尾处列出了通过第一作者或发明人和年份对本文中引用的文献的完全引用。

发明内容

[0022] 本说明书涉及具有1H-吡唑并[4,3d]嘧啶芳族系统的化合物,其具有作为TLR7激动剂的活性。

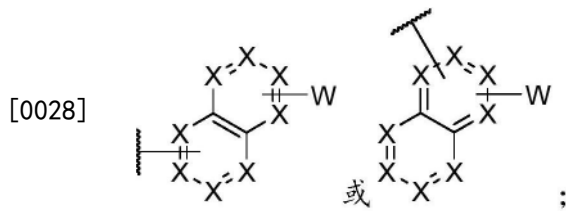


[0024] 在一方面,提供了一种具有根据式I的结构化合物



[0026] 其中

[0027] Ar是



[0029] W是H、卤基、 C_1-C_3 烷基、CN、 $(C_1-C_4$ 烷二基)OH、 $-(CH_2)_n-R^3$ 、 $-C(=O)-R^4$ 或 $-(CH_2)_p-S(=O)_2-R^6$;

[0030] 每个X独立地是N或 CR^2 ;

[0031] R^1 是 $(C_1-C_5$ 烷基)、

[0032] $(C_2-C_5$ 烯基)、

[0033] $(C_1-C_8$ 烷二基) $_{0-1}$ $(C_3-C_6$ 环烷基)、

[0034] $(C_1-C_8$ 烷二基) $_{0-1}$ $(C_5-C_{10}$ 螺烷基)、

[0035] $(C_2-C_8$ 烷二基)OH、

[0036] $(C_2-C_8$ 烷二基)O $(C_1-C_3$ 烷基)、

[0037] $(C_1-C_4$ 烷二基) $_{0-1}$ (5-6元杂芳基)、

[0038] $(C_1-C_4$ 烷二基) $_{0-1}$ 苯基、

[0039] $(C_1-C_4$ 烷二基)CF₃、

[0040] $(C_2-C_8$ 烷二基)N[C(=O)] $(C_1-C_3$ 烷基)、

[0041] 或

[0042] $(C_2-C_8$ 烷二基)NR^xR^y;

[0043] 每个R²独立地是H、O $(C_1-C_3$ 烷基)、S $(C_1-C_3$ 烷基)、SO₂ $(C_1-C_3$ 烷基)、 C_1-C_3 烷基、

[0044] O $(C_3-C_4$ 环烷基)、S $(C_3-C_4$ 环烷基)、SO₂ $(C_3-C_4$ 环烷基)、 C_3-C_4 环烷基、Cl、F、CN或

[0045] [C(=O)] $_{0-1}$ NR^xR^y;

[0046] R³是H、卤基、OH、CN、

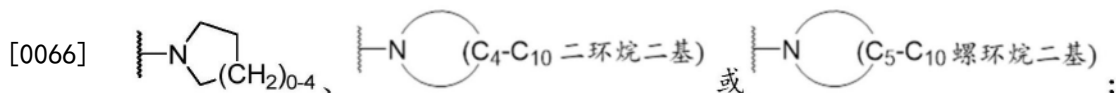
[0047] NH₂、

[0048] NH[C(=O)] $_{0-1}$ $(C_1-C_5$ 烷基)、

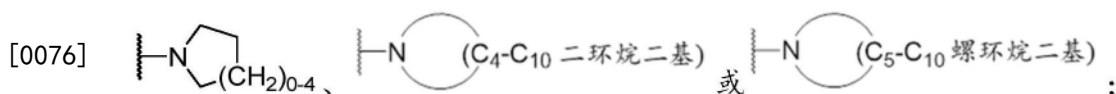
[0049] N $(C_1-C_5$ 烷基) $_2$ 、

[0050] NH[C(=O)] $_{0-1}$ $(C_1-C_4$ 烷二基) $_{0-1}$ $(C_3-C_8$ 环烷基)、

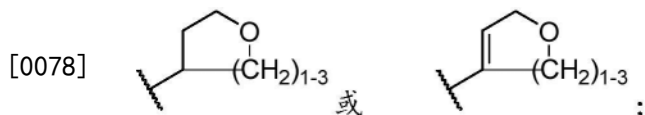
- [0051] $\text{NH}[\text{C}(=\text{O})]_{0-1}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_4\text{-C}_{10}\text{二环烷基})$ 、
 [0052] $\text{NH}[\text{C}(=\text{O})]_{0-1}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{螺烷基})$ 、
 [0053] $\text{N}(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})_2$ 、
 [0054] $0(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{环烷基})$ 、
 [0055] $0(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_4\text{-C}_8\text{二环烷基})$ 、
 [0056] $0(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{螺烷基})$ 、
 [0057] $0(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、
 [0058] $\text{N}[\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基}]\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、
 [0059] $\text{NH}(\text{SO}_2)(\text{C}_1\text{-C}_5\text{烷基})$ 、
 [0060] $\text{NH}(\text{SO}_2)(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{环烷基})$ 、
 [0061] $\text{NH}(\text{SO}_2)(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_4\text{-C}_{10}\text{二环烷基})$ 、
 [0062] $\text{NH}(\text{SO}_2)(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{螺烷基})$ 、
 [0063] 6元芳香族或杂芳香族部分、
 [0064] 5元杂芳香族部分,或
 [0065] 具有以下结构的部分



- [0067] R^4 是 NH_2 、
 [0068] $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_5\text{烷基})$ 、
 [0069] $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_5\text{烷基})_2$ 、
 [0070] $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{环烷基})$ 、
 [0071] $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_4\text{-C}_{10}\text{二环烷基})$ 、
 [0072] $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{螺烷基})$ 、
 [0073] $\text{N}(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})_2$ 、
 [0074] 或
 [0075] 具有以下结构的部分



- [0077] R^5 是 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_5\text{烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_5\text{烯基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基}$ 、卤基、 $0(\text{C}_1\text{-C}_5\text{烷基})$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})\text{OH}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})0(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 、苯基、 $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_5\text{烷基})$ 、5或6元杂芳基、

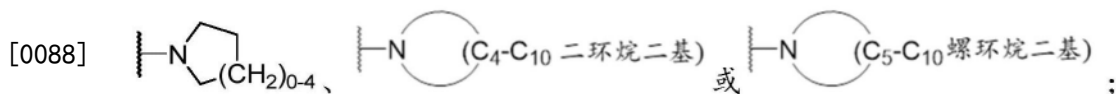


- [0079] R^6 是 NH_2 、
 [0080] $(\text{NH})_{0-1}(\text{C}_1\text{-C}_5\text{烷基})$ 、
 [0081] $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_5\text{烷基})_2$ 、
 [0082] $(\text{NH})_{0-1}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{环烷基})$ 、
 [0083] $(\text{NH})_{0-1}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_4\text{-C}_{10}\text{二环烷基})$ 、
 [0084] $(\text{NH})_{0-1}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{螺烷基})$ 、

[0085] $N(C_3-C_6\text{环烷基})_2$ 、

[0086] 或

[0087] 具有以下结构的部分



[0089] R^x 和 R^y 独立地是H或 C_1-C_3 烷基,或 R^x 和 R^y 与它们键合的氮组合以形成3至7元杂环;

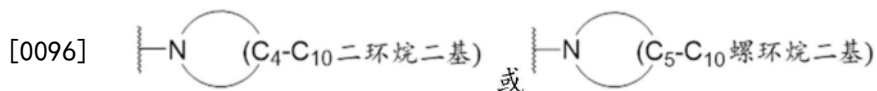
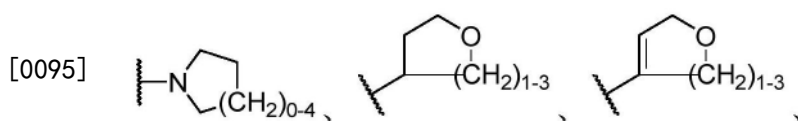
[0090] n 是1、2或3;

[0091] 并且

[0092] p 是0、1、2或3;

[0093] 其中在 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中,

[0094] 烷基、环烷基、烷二基、二环烷基、螺烷基、环胺、6元芳族或杂芳族部分、5元杂芳族部分或以下式的部分

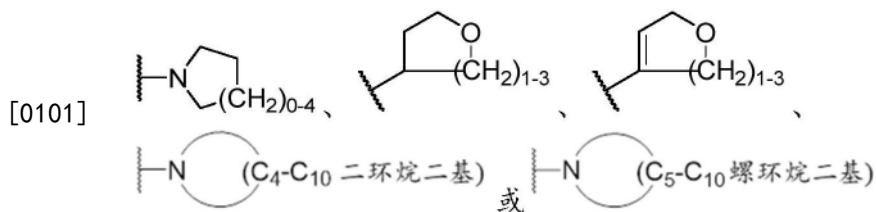


[0097] 任选地被选自以下的一个或多个取代基取代:OH、卤基、CN、(C_1-C_3 烷基)、O(C_1-C_3 烷基)、C(=O)(C_1-C_3 烷基)、 SO_2 (C_1-C_3 烷基)、 NR^xR^y 、

[0098] (C_1-C_4 烷二基)OH、(C_1-C_4 烷二基)O(C_1-C_3 烷基);

[0099] 并且

[0100] 烷基、烷二基、环烷基、二环烷基、螺烷基或以下式的部分



[0102] 可以具有被以下替代的 CH_2 基团:O、 SO_2 、 CF_2 、C(=O)、NH、

[0103] $N[C(=O)]_{0-1}(C_1-C_3\text{烷基})$ 、

[0104] $N[C(=O)]_{0-1}(C_1-C_4\text{烷二基})_{0-1}CF_3$ 、

[0105] 或

[0106] $N[C(=O)]_{0-1}(C_1-C_4\text{烷二基})_{0-1}(C_3-C_5\text{环烷基})$ 。

[0107] 本文公开的化合物具有作为TLR7激动剂的活性,并且一些化合物可以与抗体缀合,用于靶向递送至预期作用的靶组织或器官。还可以将其聚乙二醇化,以调节其药物特性。

[0108] 本文公开的化合物或其缀合物或其聚乙二醇化衍生物可以用于通过向患有适于通过激活免疫系统治疗的病症的受试者施用治疗有效量的这种化合物或其缀合物或其聚乙二醇化衍生物(尤其是与疫苗或癌症免疫治疗剂组合)治疗这样的受试者。

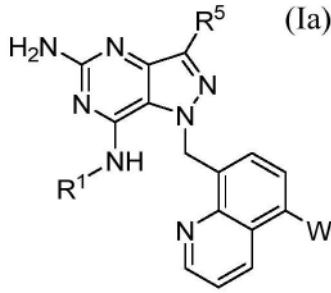
具体实施方式

[0109] 化合物

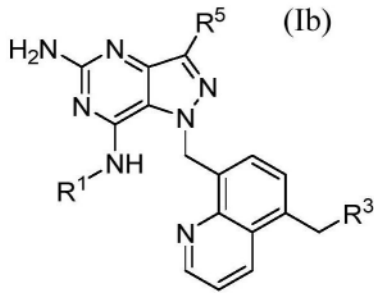
[0110] 在一方面,在式(I)的Ar部分中的一个X是N并且其余的是CH,其中一个CH具有被W替代的H。

[0111] 在一方面,W是 $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---R}^3$ (优选地n等于1) 或 $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{---R}^4$ 。

[0112] 在一方面,本公开文本的化合物是根据式(Ia),其中 R^1 、 R^5 和W是如关于式(I)定义的:



[0114] 在另一方面,本公开文本的化合物是根据式(Ib),其中 R^1 、 R^3 、和 R^5 是如关于式(I)定义的:



[0116] 在根据式(Ib)的化合物的一个实施方案中, R^3 是

[0117] $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_5\text{烷基})$ 、

[0118] $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_5\text{烷基})_2$ 、

[0119] $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{环烷基})$ 、

[0120] $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_4\text{-C}_{10}\text{二环烷基})$ 、

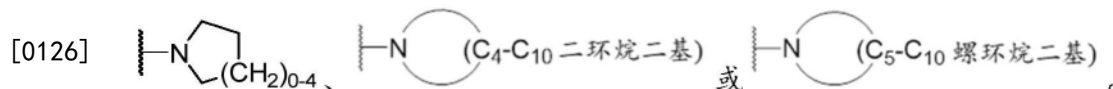
[0121] $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{螺烷基})$ 、

[0122] $\text{N}(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})_2$ 、

[0123] $\text{N}[\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基}](\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、

[0124] 或

[0125] 具有以下结构的部分



[0127] 在根据式(Ib)的化合物的另一个实施方案中, R^3 是

[0128] $\text{NH}[\text{C}(=\text{O})](\text{C}_1\text{-C}_5\text{烷基})$ 、

[0129] $\text{NH}[\text{C}(=\text{O})](\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{环烷基})$ 、

[0130] $\text{NH}[\text{C}(=\text{O})](\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_4\text{-C}_{10}\text{二环烷基})$ 、

[0131] $\text{NH}[\text{C}(=\text{O})](\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{螺烷基})$ 、

[0132] 或

[0133] $\text{N}[\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基}]\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 。

[0134] 在根据式 (Ib) 的化合物的另一个实施方案中, R^3 是

[0135] $0(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{环烷基})$ 、

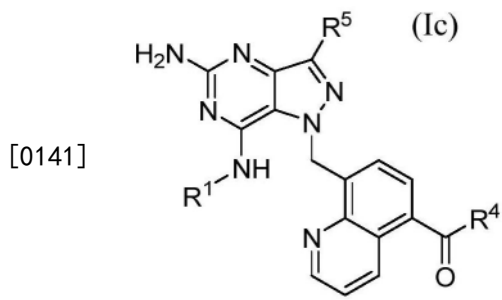
[0136] $0(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_4\text{-C}_8\text{二环烷基})$ 、

[0137] $0(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{螺烷基})$ 、

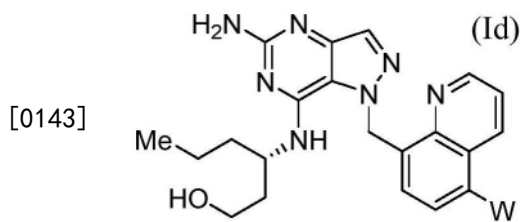
[0138] 或

[0139] $0(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷二基})_{0-1}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 。

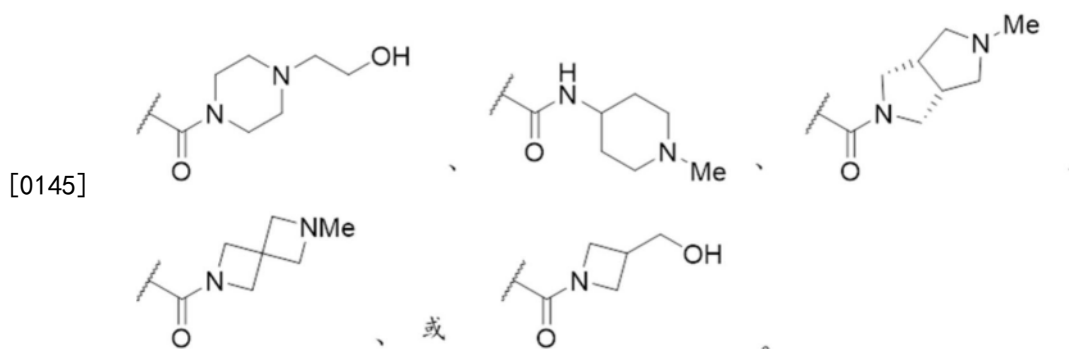
[0140] 在另一方面, 本公开文本的化合物是根据式 (Ic), 其中 R^1 、 R^4 、和 R^5 是如关于式 (I) 定义的:



[0142] 在一方面, 本公开文本提供了具有根据式 (Id) 的结构的化合物

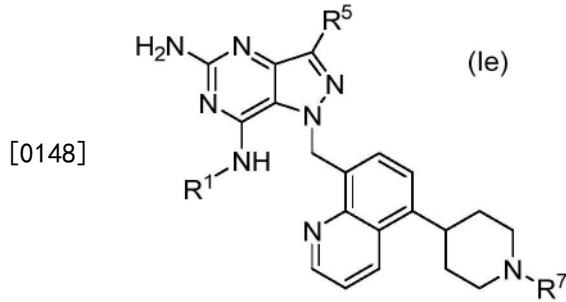


[0144] 其中 W 是



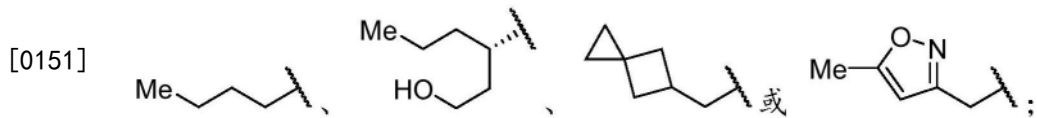
[0146] 在一个实施方案中, 其中 W 是 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^3$, n 是 1、2 或 3。

[0147] 在另一个实施方案中, 本公开文本的化合物是根据式 (Ie)



[0149] 其中

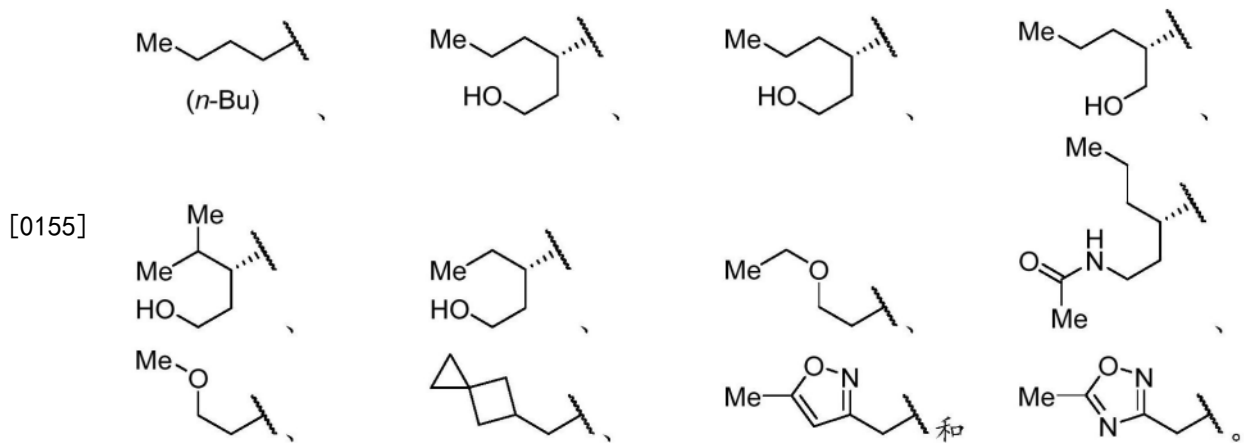
[0150] R¹是



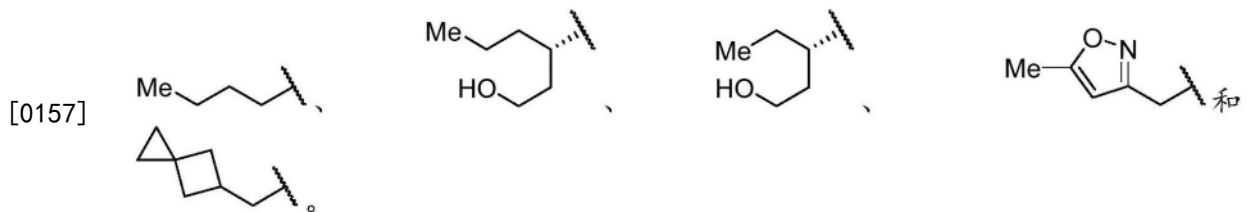
[0152] R⁵是H或Me; 并且

[0153] R⁷是H、C₁-C₅烷基或C₃-C₆环烷基; 其中所述环烷基任选地具有被O、NH或N(C₁-C₃)烷基替代的CH₂基团。

[0154] 基团R¹的例子是

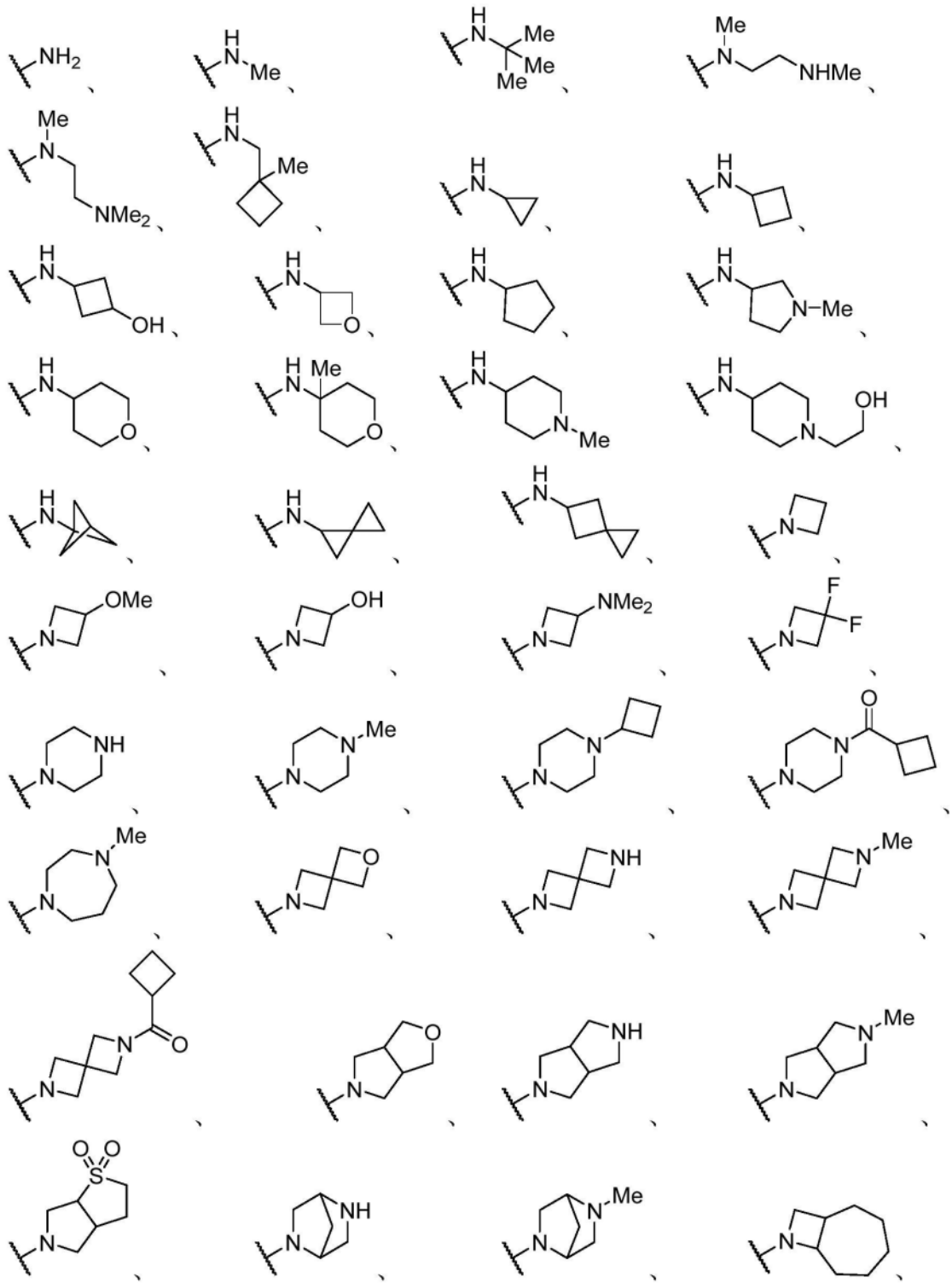


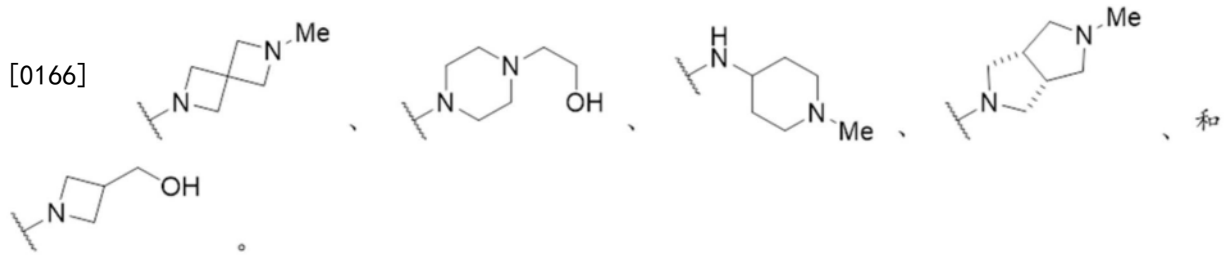
[0156] 优选地, R¹选自以下基团(“优选的R¹基团”), 所述基团由以下组成:



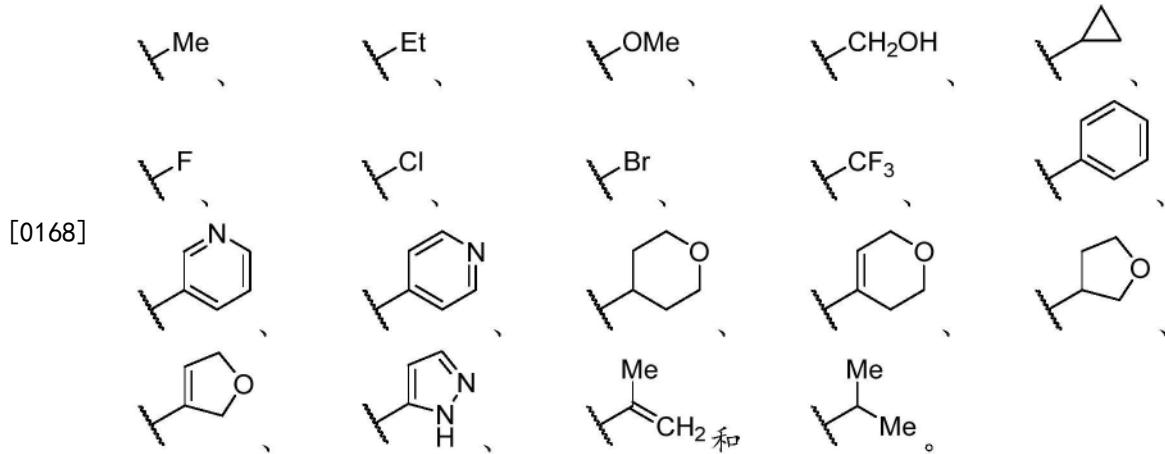
[0158] 基团R³的例子包括:

[0159]





[0167] 基团R⁵的例子是H、

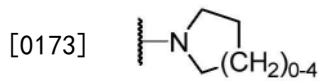


[0169] 优选地, R⁵是H或Me。

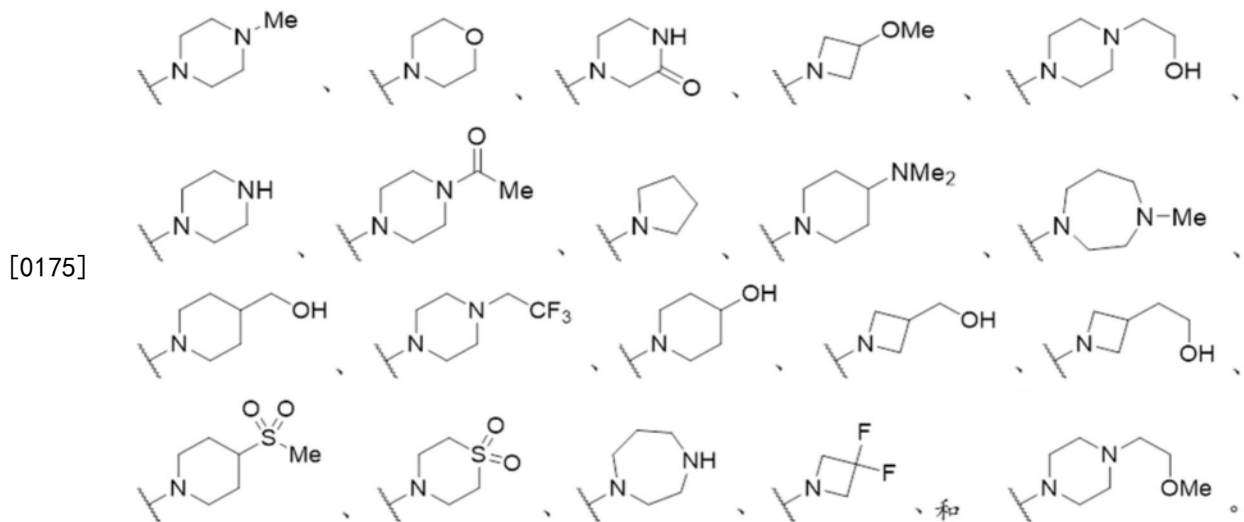
[0170] 在一个实施方案中, 根据式 (Ib) 的化合物具有选自优选的R¹基团的R¹, 选自优选的R³基团的R³, 并且R⁵相当于H或Me。

[0171] 在一个实施方案中, 根据式 (Ic) 的化合物具有选自优选的R¹基团的R¹, 选自优选的R⁴基团的R⁴, 并且R⁵相当于H或Me。

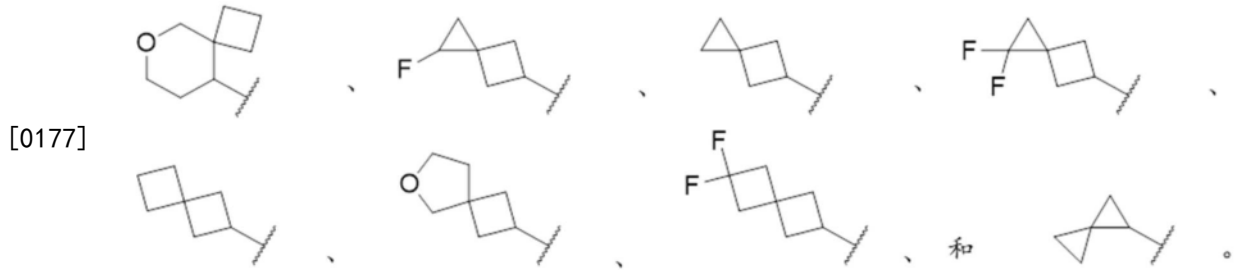
[0172] 通过示例而不是限制的方式, 以下式的部分



[0174] 包括



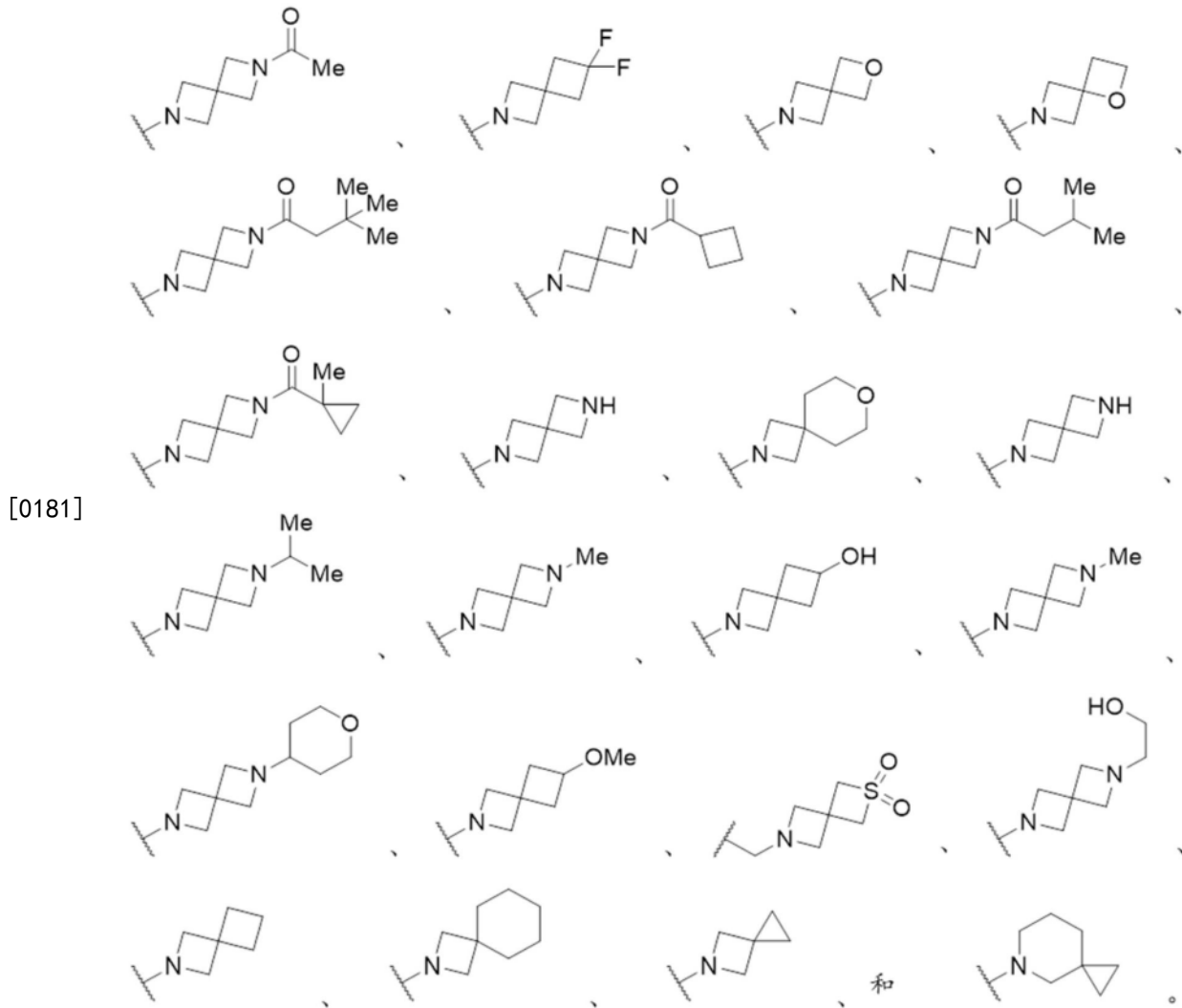
[0176] 通过示例而不是限制的方式, 螺烷基包括



[0178] 通过示例而不是限制的方式,以下式的部分



[0180] 包括



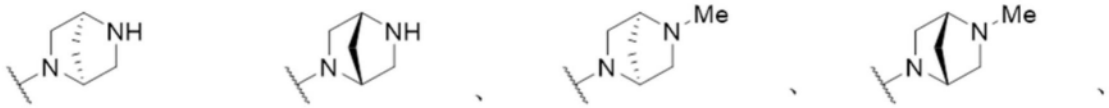
[0182] 通过示例而不是限制的方式,二环烷基包括



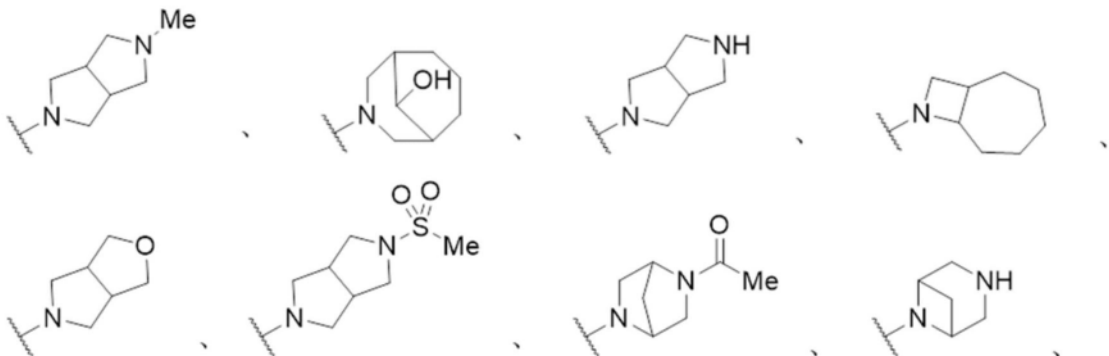
[0184] 通过示例而不是限制的方式,以下式的部分



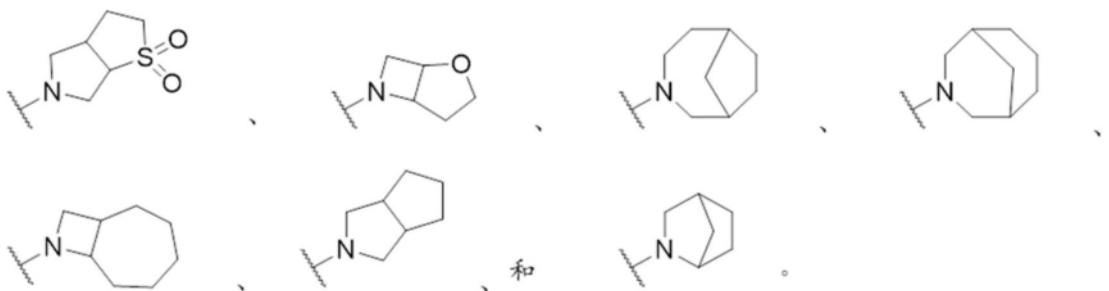
[0186] 包括



[0187]



[0188]



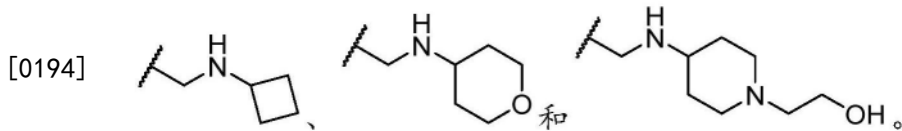
[0189] 在一方面,W是

[0190] $\text{—CH}_2\text{—NH[C(=O)]}_{0-1}(\text{C}_1\text{—C}_4\text{ 烷二基})_{0-1}(\text{C}_3\text{—C}_8\text{ 环烷基})$ 、

[0191] 尤其是

[0192] $\text{—CH}_2\text{—NH}(\text{C}_3\text{—C}_8\text{ 环烷基})$ 、

[0193] 其中特定的示例性实施方案是



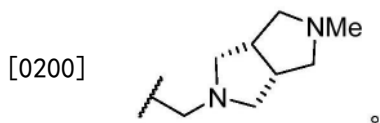
[0195] 在一方面,W是

[0196] $\text{—CH}_2\text{—NH[C(=O)]}_{0-1}(\text{C}_1\text{—C}_4\text{ 环烷基})_{0-1}(\text{C}_4\text{—C}_{10}\text{ 二环烷基})$ 、

[0197] 尤其是

[0198] $\text{—CH}_2\text{—NH}(\text{C}_4\text{—C}_{10}\text{ 二环烷基})$ 、

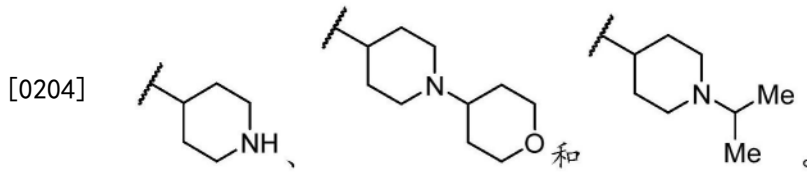
[0199] 其中特定的示例性实施方案是



[0201] 在一方面,W是

[0202] $\text{-(C}_3\text{-C}_8\text{ 环烷基)}$ 、

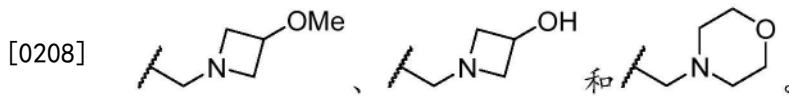
[0203] 其中特定的示例性实施方案是



[0205] 在一方面,W是

[0206] $\text{-CH}_2\text{-N(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{-}$ 、

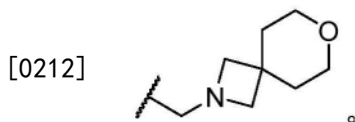
[0207] 其中特定的示例性实施方案是



[0209] 在一方面,W是

[0210] $\text{-CH}_2\text{-N(C}_5\text{-C}_{10}\text{ 螺环烷二基)}$ 、

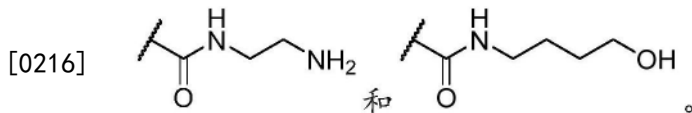
[0211] 其中特定的示例性实施方案是



[0213] 在一方面,W是

[0214] $\text{-C(=O)-NH(C}_1\text{-C}_5\text{ 烷基)}$ 、

[0215] 其中特定的示例性实施方案是



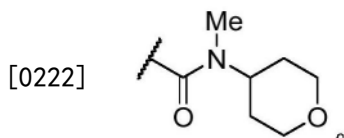
[0217] 在一方面,W是

[0218] $\text{-C(=O)-N(C}_1\text{-C}_5\text{ 烷基)}((\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基二基})_{0-1}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{ 环烷基}))$ 、

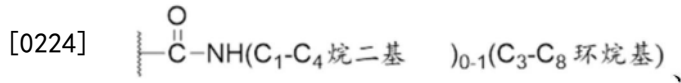
[0219] 尤其是

[0220] $\text{-C(=O)-N(C}_1\text{-C}_5\text{ 烷基)}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{ 环烷基)}$ 、

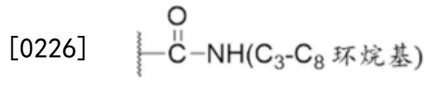
[0221] 其中特定的示例性实施方案是



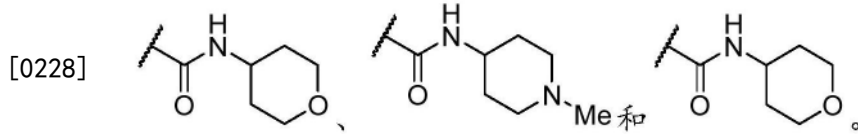
[0223] 在一方面,W是



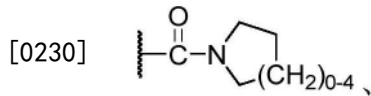
[0225] 尤其是



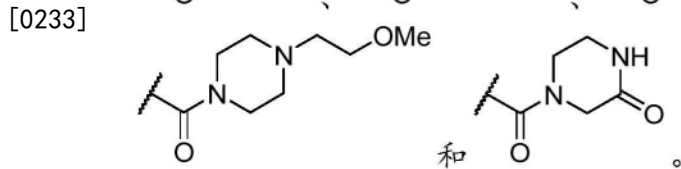
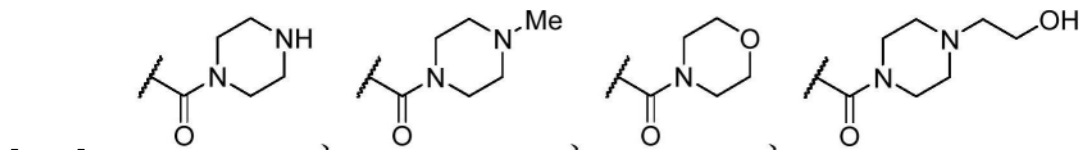
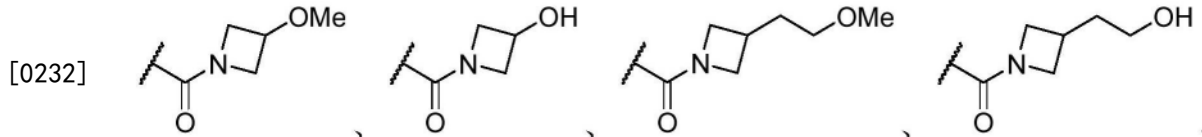
[0227] 其中特定的示例性实施方案是



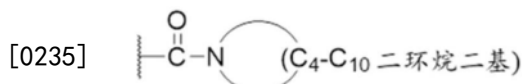
[0229] 在一方面,W是



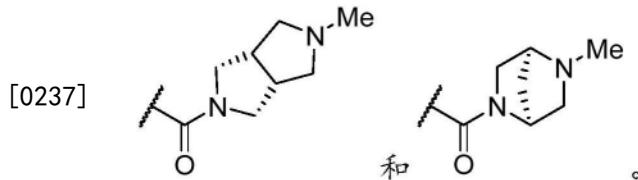
[0231] 其中特定的示例性实施方案是



[0234] 在一方面,W是



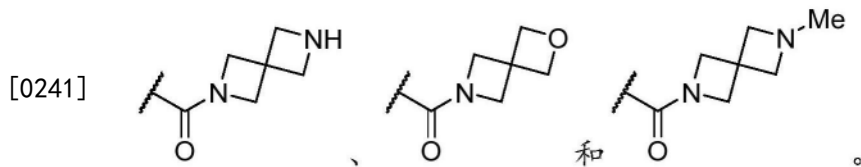
[0236] 其中特定的示例性实施方案是



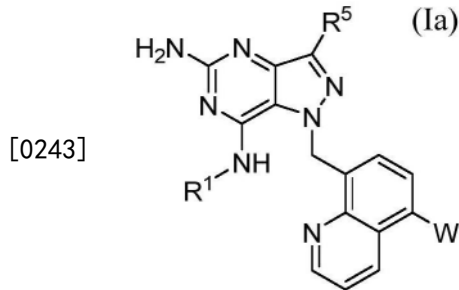
[0238] 在一方面,W是



[0240] 其中特定的示例性实施方案是

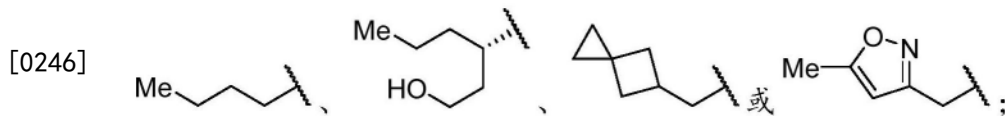


[0242] 在一方面,本公开文本的化合物是根据式 (Ia)



[0244] 其中

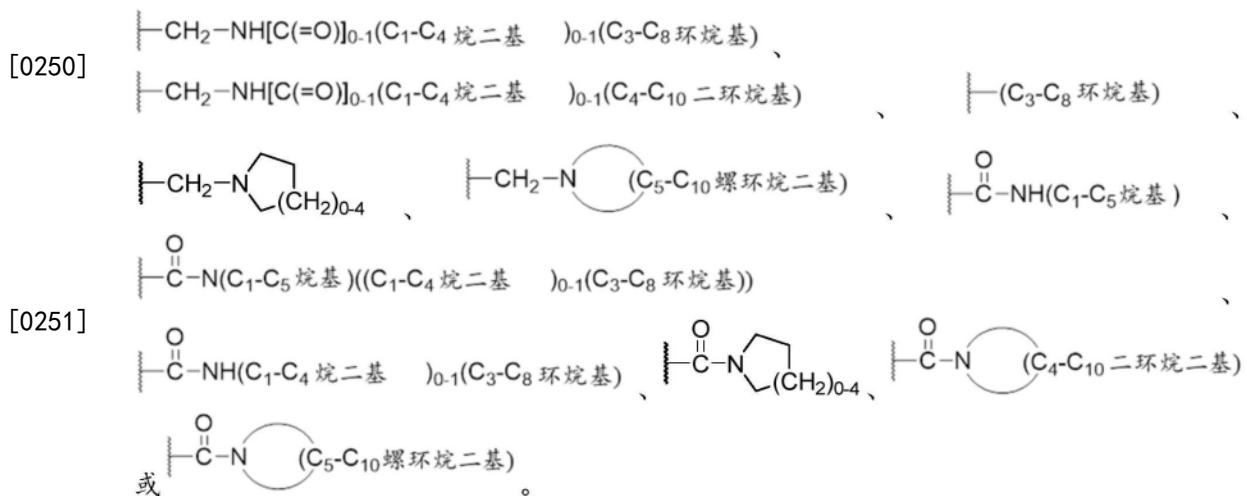
[0245] R^1 是



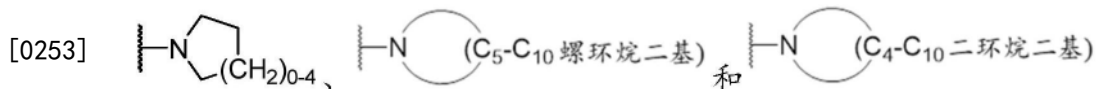
[0247] R^5 是H(优选地)或Me;

[0248] 并且

[0249] W是



[0252] 上述的一些示例性的烷基、环烷基、螺烷基、二环烷基等基团和式的部分

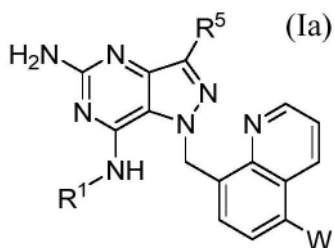


[0254] 具有可取代基和/或任选地具有一个或多个被O、SO₂等替代的CH₂基团,如在上述发明内容中描述的。

[0255] 本文公开的化合物的具体例子在下表A中示出。该表还提供了按下文提供的程序确定的与以下生物活性有关的数据:在人全血中的人TLR7激动性报告物测定和/或CD69基因的诱导。最右边的列含有分析数据(质谱、LC/MS保留时间和NMR)。在一个实施方案中,本公开文本的化合物具有(a)小于1,000nM的人TLR7(hTLR7)报告物测定EC₅₀值以及(b)小于1,

000nM的人全血 (hWB) CD69诱导EC₅₀值。(如果测定进行多次,则报告值是平均值。)

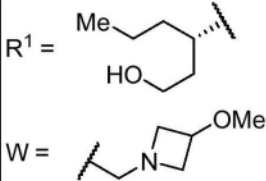
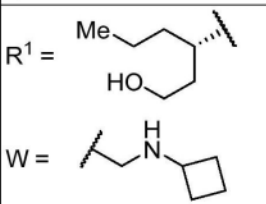
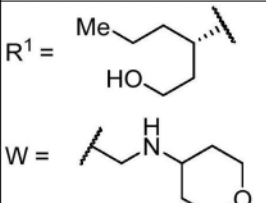
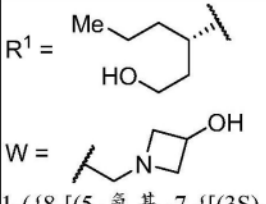
[0256]

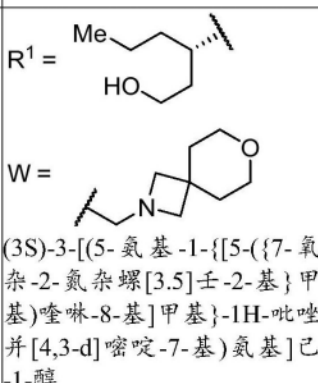
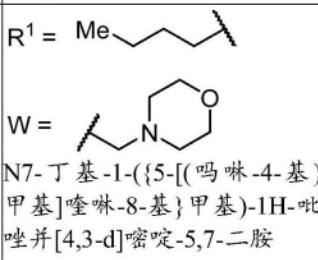
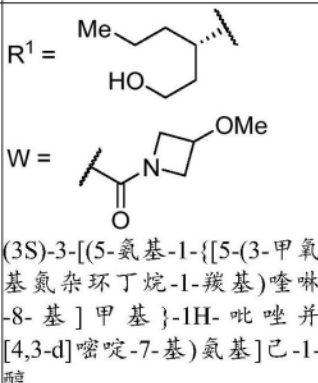
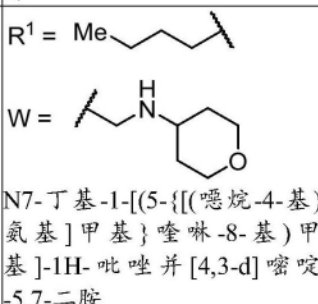


[0257]

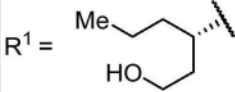
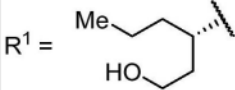
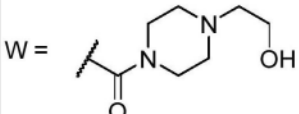
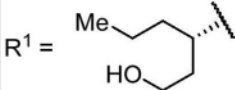
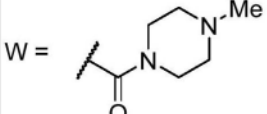
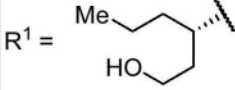
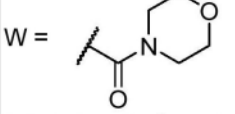
| 表A - 根据式 (Ia) 的化合物 | | | | |
|--------------------|---|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| 化合物编号 | 结构 (R ⁵ = H, 除非另有说明) | TLR7激 动性 EC ₅₀ (nM) | hWB CD69 EC ₅₀ (nM) | 分析数据 (质谱、LC/MS保留时间、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-d ₆)) |
| 101 | <p>R¹ = </p> <p>W = </p> <p>N7-丁基-1-({5-[(环丁基氨基)甲基]喹啉-8-基}甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5,7-二胺</p> | 93.3 | 47.1 | <p>LC/MS [M+H]⁺ 430.9</p> <p>LC/MS RT (min) /方法: 1.17/D</p> <p>δ 9.21 (s, 1H), 9.02 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.75 – 8.69 (m, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 3H), 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.16 (q, J = 10.7, 9.7 Hz, 4H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.58 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.28 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。</p> |

[0258]

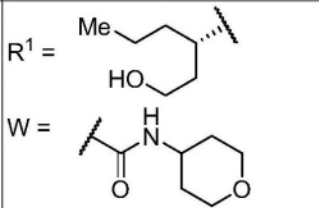
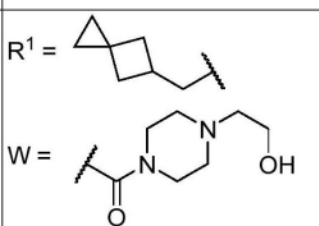
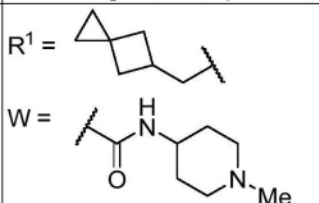
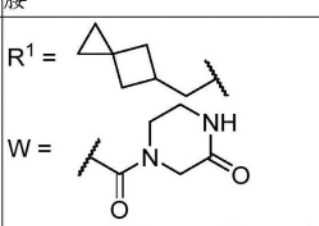
| 表A - 根据式 (Ia) 的化合物 | | | | |
|--------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| 化合物编号 | 结构 (R ⁵ = H, 除非另有说明) | TLR7激 动性 EC ₅₀ (nM) | hWB CD69 EC ₅₀ (nM) | 分析数据 (质谱、LC/MS保留时间、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-d ₆)) |
| 102 |  <p>(3S)-3-({5-氨基-1-({5-[(3-甲基氨基杂环丁烷-1-基)甲基]喹啉-8-基}甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}氨基}己-1-醇</p> | 30.8 | 12.2 | LC/MS [M+H] ⁺ : 490.9 LC/MS RT (min) /方法: 1.09/D δ 9.04 – 8.99 (m, 1H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.33 – 6.24 (m, 2H), 6.10 (d, <i>J</i> = 16.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 2H), 3.20 (qd, <i>J</i> = 13.5, 12.2, 6.1 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.87 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.52 (dd, <i>J</i> = 13.0, 6.3 Hz, 2H), 1.34 – 1.20 (m, 2H), 1.02 (dt, <i>J</i> = 13.9, 7.3 Hz, 1H), 0.80 (s, 1H), 0.59 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H) |
| 103 |  <p>(3S)-3-({5-氨基-1-({5-[(环丁基氨基)甲基]喹啉-8-基}甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}氨基}己-1-醇</p> | 13.8 | 10.6 | LC/MS [M+H] ⁺ : 475.2 LC/MS RT (min) /方法: 1.11/D δ 9.01 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.31 – 6.24 (m, 2H), 6.11 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.29-4.19 (m, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.21 – 3.11 (m, 2H), 2.04 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.66 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 1.52 (ddt, <i>J</i> = 26.4, 18.3, 8.8 Hz, 3H), 1.36-1.18(m, 2H), 1.02 (dd, <i>J</i> = 13.9, 8.6 Hz, 1H), 0.84 (s, 2H), 0.61 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H) |
| 104 |  <p>(3S)-3-({5-氨基-1-({5-[(噁烷-4-基)氨基]甲基}喹啉-8-基}甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}氨基}己-1-醇</p> | 44.8 | 13.4 | LC/MS [M+H] ⁺ : 505.2 LC/MS RT (min) /方法: 0.87/D δ 9.02 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.27 – 4.18 (m, 3H), 3.81 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 3.29 – 3.21 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 1.86 (d, <i>J</i> = 32.1 Hz, 4H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.31 (s, 4H), 1.12-1.00 (m, 1H), 0.85 (s, 2H), 0.62 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H) |
| 105 |  <p>1-({8-[(5-氨基-7-[(3S)-1-羟己基-3-基]氨基}-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基]喹啉-5-基}甲基)氮杂环丁烷-3-醇</p> | 49.4 | 13.8 | LC/MS [M+H] ⁺ : 477.1 LC/MS RT (min) /方法: 1.13/D δ 9.02 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.33 – 6.21 (m, 2H), 6.11 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.14 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.51 (s, 1H), 1.28 (s, 2H), 1.07-0.95 (m, 1H), 0.88-0.75 (m, 2H), 0.60 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H) |

| 表A - 根据式 (Ia) 的化合物 | | | | |
|--------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| 化合物编号 | 结构 (R ⁵ = H, 除非另有说明) | TLR7激 动性 EC ₅₀ (nM) | hWB CD69 EC ₅₀ (nM) | 分析数据 (质谱、LC/MS保留时间、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-d ₆)) |
| 106 |  <p>(3S)-3-[(5-氨基-1-[[5-((7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲基)喹啉-8-基]甲基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基]己-1-醇</p> | 19.3 | 48.1 | LC/MS [M+H] ⁺ : 531.2 LC/MS RT (min) /方法: 0.87/D δ 9.01 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.52-6.47 (s, 1H), 6.31 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.30-4.23 (m, 2H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.20 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 3.07 (s, 2H), 1.62 (t, J = 5.2 Hz, 5H), 1.54 (dd, J = 13.0, 6.1 Hz, 1H), 1.27 (s, 2H), 1.05 (s, 1H), 0.84 (s, 2H), 0.60 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。 |
| 107 |  <p>N7-丁基-1-[[5-[[4-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5,7-二胺</p> | 155.6 | 320.6 | LC/MS [M+H] ⁺ : 447.1 LC/MS RT (min) /方法: 1.13/D δ 9.02 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.48 (s, 4H), 2.36 (s, 4H), 1.90 (s, 2H), 1.37 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.06 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 3H) |
| 108 |  <p>(3S)-3-[(5-氨基-1-[[5-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)喹啉-8-基]甲基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基]己-1-醇</p> | 67.6 | 109.9 | LC/MS [M+H] ⁺ : 505.2 LC/MS RT (min) /方法: 1.23/D δ 9.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 17.1, 10.7 Hz, 1H), 6.22 (ddd, J = 39.7, 16.0, 7.5 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.14 (s, 4H), 1.88 (s, 2H), 1.54 - 1.48 (m, 1H), 1.36-1.20 (m, 2H), 1.12-1.00 (m, 1H), 0.82 (d, J = 17.1 Hz, 2H), 0.58 (q, J = 7.7 Hz, 3H)。 |
| 109 |  <p>N7-丁基-1-[[5-[[4-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5,7-二胺</p> | 55.2 | 41.5 | LC/MS [M+H] ⁺ : 461.2 LC/MS RT (min) /方法: 1.16/E δ 9.20 (s, 1H), 9.03 (dd, J = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 3H), 7.69 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.95 (dd, J = 11.5, 4.3 Hz, 2H), 3.64 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.36-3.31 (m, 1H), 2.09 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.71 - 1.56 (m, 4H), 1.30 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H) |

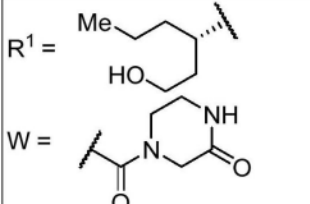
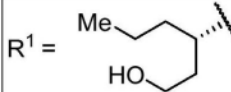
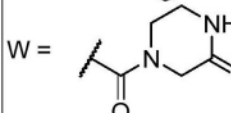
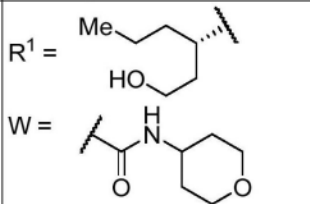
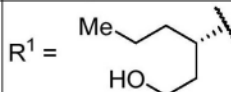
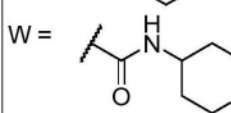
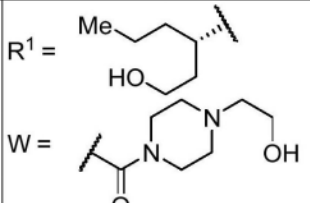
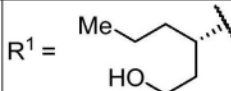
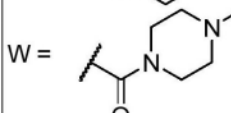
[0259]

| 表A - 根据式 (Ia) 的化合物 | | | | |
|--------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|---|
| 化合物编号 | 结构 (R ⁵ = H, 除非另有说明) | TLR7激 动性 EC ₅₀ (nM) | hWB CD69 EC ₅₀ (nM) | 分析数据 (质谱、LC/MS保留时间、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-d ₆)) |
| 110 |  <p>R¹ =</p> <p>W = H</p> <p>(3S)-3-({5-氨基-1-[(喹啉-8-基)甲基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}氨基)己-1-醇</p> | 286.9 | 729.2 | LC/MS [M+H] ⁺ : 392.2 LC/MS RT (min) /方法: 1.32 δ 9.04 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.37 – 6.27 (m, 2H), 6.14 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.25 – 3.14 (m, 1H), 1.57 – 1.49 (m, 1H), 1.38 (s, 2H), 1.27 (s, 1H), 1.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 0.85 (s, 2H), 0.80 (s, 1H), 0.60 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。 |
| 111 |  <p>R¹ =</p>  <p>W =</p> <p>(3S)-3-{{5-氨基-1-({5-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-羰基]喹啉-8-基}甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}氨基)己-1-醇</p> | 66.0 | 57.7 | LC/MS [M+H] ⁺ : 548.1 LC/MS RT (min) /方法: 1.02/D δ 9.09 – 9.04 (m, 1H), 8.27 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.36 (s, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.57 (s, 2H), 1.46 (s, 1H), 1.33 (s, 2H), 1.21 (s, 2H), 0.91 (s, 2H), 0.64 (s, 3H)。 |
| 112 |  <p>R¹ =</p>  <p>W =</p> <p>(3S)-3-[(5-氨基-1-{{5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)喹啉-8-基}甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}氨基)己-1-醇</p> | 4.9 | 5.1 | LC/MS [M+H] ⁺ : 518.1 LC/MS RT (min) /方法: 1.00/D δ 9.08 – 9.03 (m, 1H), 8.27 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.19 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 1.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.56 (s, 2H), 1.42-1.33 (m, 2H), 1.31-1.19 (m, 2H), 0.94 (s, 2H), 0.65 (s, 3H)。 |
| 113 |  <p>R¹ =</p>  <p>W =</p> <p>(3S)-3-[(5-氨基-1-{{5-(吗啉-4-羰基)喹啉-8-基}甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}氨基)己-1-醇</p> | 186.3 | 131.6 | LC/MS [M+H] ⁺ : 505.1 LC/MS RT (min) /方法: 1.22/D δ 9.10 – 9.05 (m, 1H), 8.32 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 6.16 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 1.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 1.56 (s, 2H), 1.33 (s, 2H), 1.19 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 0.90 (s, 3H), 0.63 (s, 3H)。 |

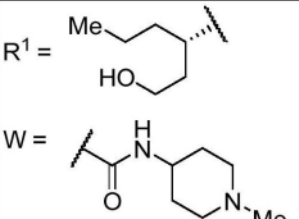
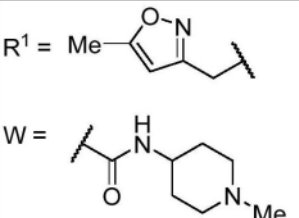
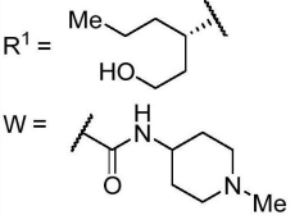
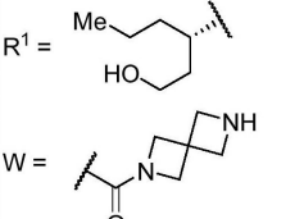
[0260]

| 表A - 根据式 (Ia) 的化合物 | | | | |
|--------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|---|
| 化合物编号 | 结构 (R ⁵ = H, 除非另有说明) | TLR7激 动性 EC ₅₀ (nM) | hWB CD69 EC ₅₀ (nM) | 分析数据 (质谱、LC/MS保留时间、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-d ₆)) |
| 114 |  <p>8-[(5-氨基-7-[(3S)-1-羟基乙基]-3-基]氨基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]甲基-N-(噁烷-4-基)喹啉-5-甲酰胺</p> | 75.2 | 369.3 | LC/MS [M+H] ⁺ : 519.2 LC/MS RT (min) /方法: 1.25/D δ 9.05 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.44 – 6.34 (m, 2H), 6.17 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.85 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 1.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.41-1.31 (m, 1H), 1.27 (s, 1H), 1.08 (s, 1H), 0.88 (s, 1H), 0.82 (s, 1H), 0.62 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。 |
| 115 |  <p>2-[4-[8-[(5-氨基-7-[(螺[2.3]己-5-基]甲基)氨基]-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]甲基]喹啉-5-羰基]哌嗪-1-基]乙-1-醇</p> | 467.6 | 756.2 | LC/MS [M+H] ⁺ : 542.3 LC/MS RT (min) /方法: 1.22/D δ 9.21 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.49 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.25 (s, 2H), 1.98-1.86 (m, 10H), 1.70 (s, 2H), 0.95-0.93(m, 1H), 0.37 (s, 3H)。 |
| 116 |  <p>8-[(5-氨基-7-[(螺[2.3]己-5-基]甲基)氨基]-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-5-甲酰胺</p> | 280.2 | 291.3 | LC/MS [M+H] ⁺ : 526.2 LC/MS RT (min) /方法: 1.31/D δ 9.15 (s, 1H), 9.01 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.15 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.10 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.84 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.73 (s, 2H), 0.33 (s, 4H)。 |
| 117 |  <p>4-[8-[(5-氨基-7-[(螺[2.3]己-5-基]甲基)氨基]-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]甲基]喹啉-5-羰基]哌嗪-2-酮</p> | 447.2 | 266.5 | LC/MS [M+H] ⁺ : 512.4 LC/MS RT (min) /方法: 1.30/D δ 9.09 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 19.4, 7.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 21.5, 7.4 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 1.88 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 0.27 (s, 4H)。 |

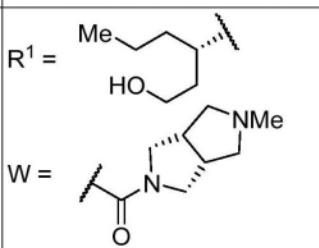
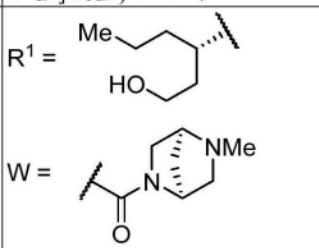
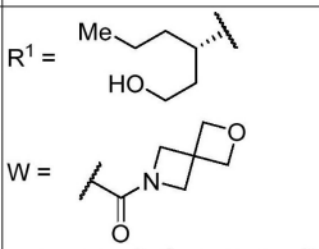
[0261]

| 表A - 根据式 (Ia) 的化合物 | | | | |
|--------------------|---|--------------------------------------|--------------------------------------|---|
| 化合物编号 | 结构 (R ⁵ = H, 除非另有说明) | TLR7激 动性 EC ₅₀ (nM) | hWB CD69 EC ₅₀ (nM) | 分析数据 (质谱、LC/MS保留时间、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-d ₆)) |
| 118 |  <p>R¹ = </p> <p>W = </p> <p>4-{8-[(5-氨基-7-[(3S)-1-羟基己-3-基]氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基]喹啉-5-羰基}哌嗪-2-酮</p> | 311.2 | 208.1 | LC/MS [M+H] ⁺ : 517.9 LC/MS RT (min) /方法: 1.09/D δ 9.07 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 16.8, 7.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.18 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 1.53 (s, 1H), 1.29 (s, 2H), 1.16 - 1.09 (m, 1H), 0.90 - 0.82 (m, 2H), 0.61 (t, J = 7.6 Hz, 3H) |
| 119 |  <p>R¹ = </p> <p>W = </p> <p>R⁵ = Me</p> <p>8-[(5-氨基-7-[(3S)-1-羟基己-3-基]氨基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基]-N-(哌啶-4-基)喹啉-5-甲酰胺</p> | 605.5 | 1,000.0 | LC/MS [M+H] ⁺ : 533.2 LC/MS RT (min) /方法: 1.05/D δ 9.03 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.25 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.04 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.59 - 3.44 (m, 1H), 3.39 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.64 - 1.46 (m, 3H), 1.45 - 1.37 (m, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 1H), 1.21 - 1.10 (m, 1H), 1.01 - 0.81 (m, 2H), 0.65 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。 |
| 120 |  <p>R¹ = </p> <p>W = </p> <p>R⁵ = Me</p> <p>(3S)-3-[(5-氨基-1-({5-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-羰基]喹啉-8-基)甲基]-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基]氨基)己-1-醇</p> | 881.5 | 1,000.0 | LC/MS [M+H] ⁺ : 562.3 LC/MS RT (min) /方法: 1.08/D δ 9.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.34 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.57 (s, 2H), 1.45 (s, 1H), 1.33 (s, 2H), 1.20 (s, 1H), 0.91 (s, 2H), 0.62 (s, 3H)。 |

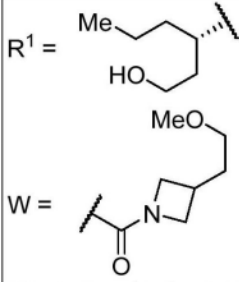
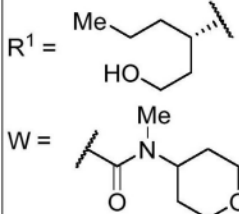
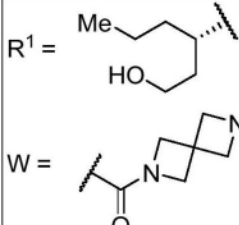
[0262]

| 表A - 根据式 (Ia) 的化合物 | | | | |
|--------------------|---|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| 化合物编号 | 结构 (R ⁵ = H, 除非另有说明) | TLR7激 活性 EC ₅₀ (nM) | hWB CD69 EC ₅₀ (nM) | 分析数据 (质谱、LC/MS保留时间、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-d ₆) |
| 121 |  <p>8-[(5-氨基-7-[(3S)-1-羟基己-3-基]氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-5-甲酰胺</p> | 267.0 | 152.6 | LC/MS [M+H] ⁺ : 532.3 LC/MS RT (min) /方法: 0.76/D δ 9.05 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.30 – 6.22 (m, 1H), 6.16 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.21 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.96 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.85 (s, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.63 (s, 1H), 1.52 (m, 5H), 1.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 0.85 (m, 1H), 0.61 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。 |
| 122 |  <p>8-[(5-氨基-7-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲基]氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-5-甲酰胺</p> | 308.7 | 54.0 | LC/MS [M+H] ⁺ : 527.3 LC/MS RT (min) /方法: 1.01/D δ 8.84 (dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 3H), 6.24 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.88 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.73 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.52 (s, 2H)。 |
| 123 |  <p>8-[(5-氨基-7-[(3S)-1-羟基己-3-基]氨基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-5-甲酰胺</p> | 731.6 | 660.7 | LC/MS [M+H] ⁺ : 546.1 LC/MS RT (min) /方法: 1.12/D δ 9.03 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.29-4.21 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.56 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.73 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.00 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.60 – 1.48 (m, 3H), 1.29 (dd, J = 14.4, 9.1 Hz, 1H), 0.85 (s, 2H), 0.62 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。 |
| 124 |  <p>(3S)-3-[(5-氨基-1-[(5-{2,6-二氮螺[3.3]庚烷-2-羰基}喹啉-8-基)甲基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基]氨基)己-1-醇</p> | 440.2 | 247.9 | LC/MS [M+H] ⁺ : 516.2 LC/MS RT (min) /方法: 1.05/D δ 9.06 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.28 – 6.16 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.00 (q, J = 9.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.76-3.65 (m, 3H), 3.17 (dd, J = 13.2, 6.2 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 1.52 (s, 1H), 1.27 (s, 2H), 1.08 (dt, J = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 0.84 (s, 2H), 0.60 (t, J = 7.3 Hz, 3H) |

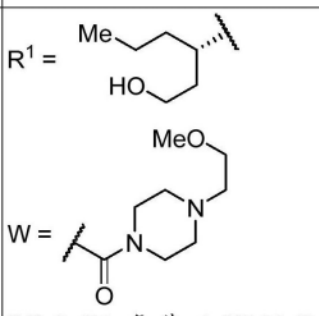
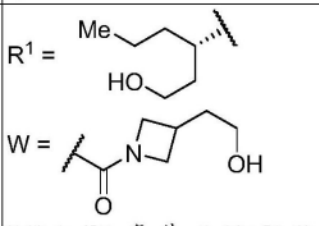
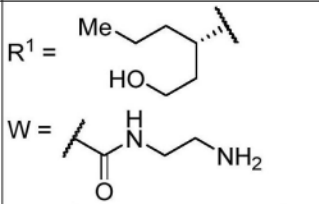
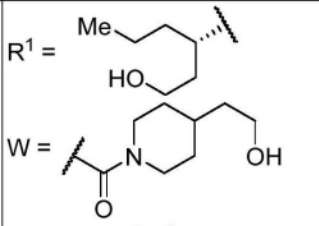
[0263]

| 表A - 根据式 (Ia) 的化合物 | | | | |
|--------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| 化合物编号 | 结构 (R ⁵ = H, 除非另有说明) | TLR7激 动性 EC ₅₀ (nM) | hWB CD69 EC ₅₀ (nM) | 分析数据 (质谱、LC/MS保留时间、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-d ₆)) |
| 125 |  <p>(3S)-3-([1-({5-[(3aR,6aS)-5-甲基-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基]喹啉-8-基}甲基)-5-氨基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基]氨基}己-1-醇</p> | 33.7 | 83.3 | LC/MS [M+H] ⁺ : 544.2 LC/MS RT (min) /方法: 1.06/D δ 9.03 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 16.1, 6.3 Hz, 1H), 6.26 (t, J = 17.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.82 (s, 4H), 1.76-1.65 (m, 3H), 1.64-1.57 (m, 3H), 1.46 (s, 4H), 1.08 (s, 3H), 0.74 (q, J = 7.1 Hz, 3H)。 |
| 126 |  <p>(3S)-3-([5-氨基-1-({5-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]喹啉-8-基}甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基]氨基}己-1-醇</p> | 191.3 | 49.7 | LC/MS [M+H] ⁺ : 530.4 LC/MS RT (min) /方法: 1.05/D δ 9.07 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (dt, J = 8.2, 3.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.6, 10.2 Hz, 2H), 6.21 (dd, J = 16.8, 4.9 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.88 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.86 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.52 (dt, J = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 1.30 (dq, J = 14.0, 6.9, 5.9 Hz, 1H), 1.14 (dq, J = 15.0, 7.8 Hz, 2H), 0.88 (p, J = 7.8 Hz, 2H), 0.62 (q, J = 7.6 Hz, 3H)。 |
| 127 |  <p>(3S)-3-([5-氨基-1-({5-({2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基]喹啉-8-基}甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}氨基}己-1-醇</p> | 54.8 | 91.9 | LC/MS [M+H] ⁺ : 517.2 LC/MS RT (min) /方法: 0.96/D δ 9.06 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.38 - 6.28 (m, 2H), 6.20 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.66 (dd, J = 6.9, 3.0 Hz, 2H), 4.60 - 4.54 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.51 (dt, J = 12.5, 6.4 Hz, 1H), 1.29 (ddt, J = 20.5, 14.3, 7.2 Hz, 2H), 1.11 (dd, J = 14.2, 6.4 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 0.61 (t, J = 7.3 Hz, 3H) |

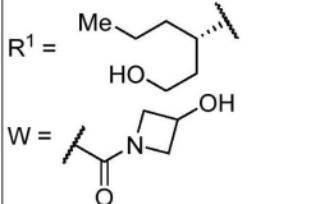
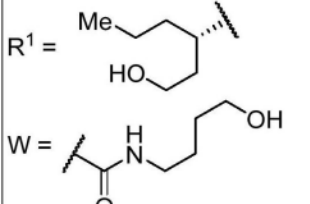
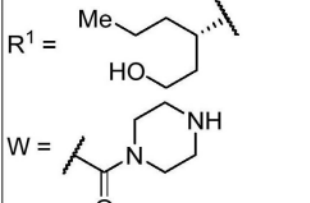
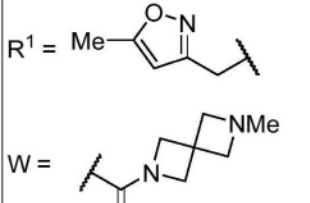
[0264]

| 表A - 根据式 (Ia) 的化合物 | | | | |
|--------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|---|
| 化合物编号 | 结构 (R ⁵ = H, 除非另有说明) | TLR7激 动性 EC ₅₀ (nM) | hWB CD69 EC ₅₀ (nM) | 分析数据 (质谱、LC/MS保留时间、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-d ₆)) |
| 128 |  <p>(3S)-3-([5-氨基-1-({5-[3-(2-甲氧基乙基)氮杂环丁烷-1-羰基]喹啉-8-基}甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基]氨基)己-1-醇</p> | 54.6 | 102.0 | LC/MS [M+H] ⁺ : 533.3 LC/MS RT (min) /方法: 1.13 δ 9.06 (dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.12 – 7.07 (m, 1H), 6.41 – 6.30 (m, 2H), 6.18 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.18 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.92 (dq, J = 18.6, 10.0, 9.3 Hz, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.24 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.66 – 2.59 (m, 1H), 2.53 (s, 2H), 1.76 (tt, J = 14.2, 7.8 Hz, 2H), 1.53 (dt, J = 13.3, 6.3 Hz, 1H), 1.33 (dq, J = 13.9, 6.0 Hz, 1H), 1.26 (s, 1H), 1.08 (s, 1H), 0.83 (dt, J = 14.5, 7.2 Hz, 2H), 0.59 (td, J = 7.3, 2.6 Hz, 3H) |
| 129 |  <p>8-[(5-氨基-7-[(3S)-1-羟基己-3-基]氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基]甲基-N-甲基-N-(噁烷-4-基)喹啉-5-甲酰胺</p> | 33.7 | 83.3 | LC/MS [M+H] ⁺ : 533.1 LC/MS RT (min) /方法: 1.31/D δ 9.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 19.3, 8.3 Hz, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.00 – 3.93 (m, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.81 (s, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.56 (s, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.22 – 1.15 (m, 1H), 1.06 (s, 1H), 0.90 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 0.63 (t, J = 7.4 Hz, 3H) |
| 130 |  <p>(3S)-3-([5-氨基-1-[(5-{6-甲基-2,6-二氮螺[3.3]庚烷-2-羰基}喹啉-8-基)甲基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基]氨基)己-1-醇</p> | 191.3 | 49.7 | LC/MS [M+H] ⁺ : 530.2 LC/MS RT (min) /方法: 1.11/D δ 9.06 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.62 – 8.56 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 6.25 – 6.16 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.95 (q, J = 9.3 Hz, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 13.5, 7.4 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (s, 2H), 1.52 (dt, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 1.33-1.24 (m, 1H), 1.09 (dd, J = 14.0, 5.8 Hz, 1H), 0.85 (dd, J = 15.2, 7.7 Hz, 2H), 0.60 (t, J = 7.3 Hz, 3H) |

[0265]

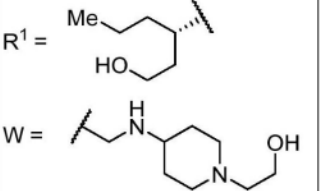
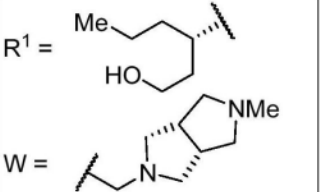
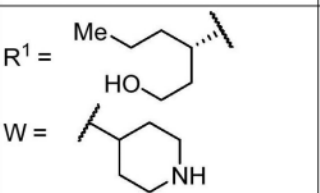
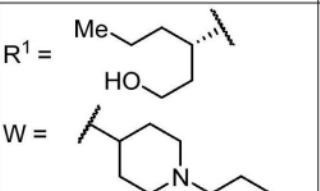
| 表A - 根据式 (Ia) 的化合物 | | | | |
|--------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|---|
| 化合物编号 | 结构 (R ⁵ = H, 除非另有说明) | TLR7激 活性 EC ₅₀ (nM) | hWB CD69 EC ₅₀ (nM) | 分析数据 (质谱、LC/MS保留时间、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-d ₆)) |
| 131 |  <p>(3S)-3-{{[5-氨基-1-({5-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-羰基]喹啉-8-基}甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基]氨基}己-1-醇</p> | 54.8 | 91.9 | LC/MS [M+H] ⁺ : 562.2 LC/MS RT (min) /方法: 1.09/D δ 9.07 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.18-6.09 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.07 (s, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.49 (s, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.16 (s, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.29 (s, 2H), 1.14 (s, 2H), 0.90 (s, 1H) 0.82 (s, 1H), 0.67-0.53 (m, 4H) |
| 132 |  <p>(3S)-3-{{[5-氨基-1-({5-[3-(2-羟乙基)氮杂环丁烷-1-羰基]喹啉-8-基}甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基]氨基}己-1-醇</p> | 54.6 | 102.0 | LC/MS [M+H] ⁺ : 519.0 LC/MS RT (min) /方法: 1.19/D δ 9.07 - 9.02 (m, 1H), 8.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.44 - 6.32 (m, 2H), 6.16 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.19 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.93 (dt, J = 17.6, 8.6 Hz, 1H), 3.79-3.65(m, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.33 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.96(s, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 1.66 (s, 2H), 1.52 (dt, J = 12.6, 6.5 Hz, 1H), 1.34 (s, 1H), 1.26 (s, 1H), 1.08 (s, 1H), 0.82 (dt, J = 14.9, 7.2 Hz, 2H), 0.58 (td, J = 7.3, 2.8 Hz, 3H)。 |
| 133 |  <p>8-[[5-氨基-7-{{(3S)-1-羟基己-3-基}氨基}-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基]甲基]-N-(2-氨基乙基)喹啉-5-甲酰胺</p> | 408.7 | 592.8 | LC/MS [M+H] ⁺ : 478.0 LC/MS RT (min) /方法: 1.05/D δ 9.08 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.36 (t, J = 15.9 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.22 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.48 (s, 1H), 1.37 (s, 1H), 1.29 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 0.96-0.86 (m, 2H), 0.64 (t, J = 7.3 Hz, 3H) |
| 134 |  <p>(3S)-3-{{[5-氨基-1-({5-[4-(2-羟乙基)哌啶-1-羰基]喹啉-8-基}甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基]氨基}己-1-醇</p> | 35.4 | 193.5 | LC/MS [M+H] ⁺ : 547.2 LC/MS RT (min) /方法: 1.26/D δ 9.07 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.31-8.18 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.40 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.46-6.37 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.14 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.00-2.82 (m, 1H), 2.87 (s, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.78 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.63 (s, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.33 (s, 5H), 1.17 (s, 3H), 0.93 (s, 1H), 0.85 (s, 1H), 0.66 (s, 2H), 0.60 (s, 2H) |

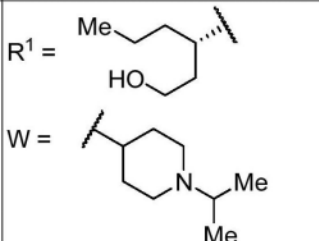
[0266]

| 表A - 根据式 (Ia) 的化合物 | | | | |
|--------------------|---|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| 化合物编号 | 结构 (R ⁵ = H, 除非另有说明) | TLR7激 动性 EC ₅₀ (nM) | hWB CD69 EC ₅₀ (nM) | 分析数据 (质谱、LC/MS保留时间、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-d ₆)) |
| 135 |  <p>1-{8-[(5-氨基-7-[(3S)-1-羟基己-3-基]氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基]甲基}喹啉-5-羰基}氮杂环丁烷-3-醇</p> | 125.7 | 80.1 | LC/MS [M+H] ⁺ : 491.0 LC/MS RT (min) /方法: 1.15 δ 9.07 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.09 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.34 (tt, J = 23.2, 10.4 Hz, 2H), 6.19 (dd, J = 17.3, 5.3 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.03 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.28 (s, 1H), 1.11 (s, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.60 (q, J = 7.0 Hz, 3H)。 |
| 136 |  <p>8-[(5-氨基-7-[(3S)-1-羟基己-3-基]氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基]甲基]-N-(4-羟基丁基)喹啉-5-甲酰胺</p> | 230.5 | 418.1 | LC/MS [M+H] ⁺ : 506.9 LC/MS RT (min) /方法: 1.20 δ 9.07 – 9.02 (m, 1H), 8.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.43 – 6.33 (m, 2H), 6.17 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.22 (s, 2H), 1.55 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.50 – 1.43 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 2H), 1.28 (s, 2H), 1.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 0.88 (s, 1H), 0.82 (s, 1H), 0.61 (t, J = 7.3 Hz, 3H) |
| 137 |  <p>(3S)-3-[(5-氨基-1-{5-(哌嗪-1-羰基)喹啉-8-基}甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基]氨基]己-1-醇</p> | 60.9 | 20.4 | LC/MS [M+H] ⁺ : 504.0 LC/MS RT (min) /方法: 1.06/D δ 9.11 – 9.06 (m, 1H), 8.32 – 8.26 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.89 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 1.53 (s, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.28 (s, 2H), 1.14 (s, 1H), 0.95-0.76 (m, 2H), 0.61 (s, 3H)。 |
| 138 |  <p>N7-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-1-[(5-{6-甲基-2,6-二氮螺[3.3]庚烷-2-羰基}喹啉-8-基)甲基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5,7-二胺</p> | 274.6 | 41.7 | LC/MS [M+H] ⁺ : 524.9 LC/MS RT (min) /方法: 1.02/D δ 8.92 (dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 13.4, 3.9 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.67 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 4H), 1.89 (s, 3H)。 |

[0267]

[0268]

| 表A - 根据式 (Ia) 的化合物 | | | | |
|--------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| 化合物编号 | 结构 (R ⁵ = H, 除非另有说明) | TLR7激 活性 EC ₅₀ (nM) | hWB CD69 EC ₅₀ (nM) | 分析数据 (质谱、LC/MS保留时间、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-d ₆)) |
| 139 |  <p>(3S)-3-((5-氨基-1-[(5-{[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]甲基}喹啉-8-基)甲基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基]氨基)己-1-醇</p> | 5.5 | 16.2 | LC-MS [M+H] ⁺ 534.3 LC/MS RT (min) /方法: 1.14/D δ 9.02 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.27 – 4.21 (m, 1H), 3.91 – 3.77 (m, 1H), 3.26 – 3.12 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.37 (s, 7H), 2.32 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.90 (s, 4H), 1.52 (dd, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 1.27 (ddd, J = 27.4, 13.2, 6.6 Hz, 2H), 1.04 (dt, J = 13.9, 7.2 Hz, 1H), 0.81 (dd, J = 14.9, 7.7 Hz, 2H), 0.58 (t, J = 7.3 Hz, 3H) |
| 140 |  <p>(3S)-3-((1-((3aR,6aS)-5-甲基-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)甲基}喹啉-8-基)甲基)-5-氨基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基]氨基)己-1-醇</p> | 8.3 | 21.1 | LC-MS [M+H] ⁺ 530.3 LC/MS RT (min) /方法: 1.05/D δ 9.01 (dd, J = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 6.10 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.24 – 3.13 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.20 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.15 – 2.07 (m, 5H), 1.87 (s, 4H), 1.51 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.27 (ddd, J = 35.2, 17.0, 10.2 Hz, 2H), 1.03 (dt, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 0.81 (dt, J = 15.5, 7.3 Hz, 2H), 0.58 (t, J = 7.3 Hz, 3H) |
| 141 |  <p>(3S)-3-((5-氨基-1-((5-(哌啶-4-基)喹啉-8-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)己-1-醇</p> | 21.7 | 0.3 | LC-MS [M+H] ⁺ 475.2 LC/MS RT (min) /方法: 1.14/D δ 9.09 – 9.04 (m, 1H), 8.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.37 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.24 – 3.08 (m, 2H), 1.95 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.91 (s, 7H), 1.86 (s, 2H), 1.56 – 1.50 (m, 1H), 1.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.06 – 0.98 (m, 1H), 0.82 (dd, J = 14.3, 7.0 Hz, 2H), 0.60 (t, J = 7.4 Hz, 3H) |
| 142 |  <p>(3S)-3-((5-氨基-1-((5-[1-(噁烷-4-基)哌啶-4-基]喹啉-8-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基]氨基)己-1-醇</p> | 8.6 | | LC-MS [M+H] ⁺ 559.3 LC/MS RT (min) /方法: 1.34/D δ 9.04 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 6.11 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.93 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.60 – 2.50 (m, 2H), 1.91 (s, 7H), 1.81 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 1.57 – 1.49 (m, 4H), 1.34 – 1.25 (m, 2H), 1.00 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 0.82 – 0.77 (m, 2H), 0.59 (t, J = 7.3 Hz, 3H) |

| 表A - 根据式 (Ia) 的化合物 | | | | |
|--------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| 化合物编号 | 结构 (R ⁵ = H, 除非另有说明) | TLR7激 活性 EC ₅₀ (nM) | hWB CD69 EC ₅₀ (nM) | 分析数据 (质谱、LC/MS保留时间、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-d ₆)) |
| 143 |  <p>(3S)-3-{{[5-氨基-1-({5-[1-(丙-2-基)哌啶-4-基]喹啉-8-基)甲基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基]氨基}己-1-醇</p> | 6.1 | | LC-MS [M+H] ⁺ 517.0 LC/MS RT (min) /方法: 1.25 |

[0269]

[0270] 药物组合物和施用

[0271] 在另一方面,提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含与药学上可接受的载体或赋形剂一起配制的如本文公开的化合物或其缀合物。它可以任选地含有一种或多种另外的药物活性成分,诸如生物制剂或小分子药物。所述药物组合物可以在组合疗法中与另一种治疗剂(尤其是抗癌剂)一起施用。

[0272] 所述药物组合物可以包含一种或多种赋形剂。可以使用的赋形剂包括载体、表面活性剂、增稠剂或乳化剂、固体粘合剂、分散或悬浮助剂、增溶剂、着色剂、调味剂、包衣、崩解剂、润滑剂、甜味剂、防腐剂、等渗剂、及其组合。在下文中传授了合适的赋形剂的选择和使用:Gennaro,编,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第20版(Lippincott Williams&Wilkins 2003)。

[0273] 优选地,药物组合物适用于静脉内、肌内、皮下、肠胃外、脊髓或表皮施用(例如,通过注射或输注)。根据施用途径,可以将活性化合物包被在材料中以保护所述化合物免受可能使其失活的酸和其他天然条件的作用。短语“肠胃外施用”意指除了肠施用和外用施用之外的施用方式,通常通过注射进行,并且包括而限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心脏内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外以及胸骨内注射和输注。可替代地,所述药物组合物可以经由非肠胃外途径施用,所述非肠胃外途径诸如外用、表皮或粘膜施用途径,例如鼻内、口服、阴道、直肠、舌下或外用。

[0274] 药物组合物可以呈无菌水性溶液或分散体的形式。它们也可以配制成微乳液、脂质体、或适合于实现高药物浓度的其他有序结构。所述组合物也可以以冻干物(用于在施用前在水中重构)的形式提供。

[0275] 可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据正在被治疗的受试者和特定的施用方式而变化并且将总体上是产生治疗效果的组合物量。通常,从百分比来说,该量范围在约0.01%至约99%的活性成分,优选约0.1%至约70%、最优选约1%至约30%的活性成分内,所述活性成分与药学上可接受的载体相组合。

[0276] 调整剂量方案以提供治疗反应。例如,可以施用单次推注,可以随时间施用几个分开的剂量,或者可以如根据情况的紧急程度所指示,按比例减少或增加剂量。以剂量单位形式配制肠胃外组合物是尤其有利的,以便于施用和剂量的均匀。“剂量单位形式”是指适合作为剂量单位用于待治疗的受试者的物理上离散的单位;每个单位含有与所需的药物载体

联合的经计算产生所希望的治疗反应的预定量的活性化合物。

[0277] 剂量在从约0.0001至100mg/kg宿主体重并且更通常0.01至5mg/kg宿主体重的范围内。例如,剂量可以是0.3mg/kg体重、1mg/kg体重、3mg/kg体重、5mg/kg体重或10mg/kg体重或者在1-10mg/kg或可替代地0.1至5mg/kg的范围内。示例性的治疗方案是每周一次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每月一次、每3个月一次、或每3至6个月一次的施用。优选的剂量方案包括使用以下给药时间表中的一种经由静脉内施用1mg/kg体重或3mg/kg体重:(i)每四周,持续六个剂量,然后每三个月;(ii)每三周;(iii)一次3mg/kg体重,然后是每三周1mg/kg体重。在一些方法中,调整剂量以达到约1-1000 μ g/mL的血浆抗体浓度,并且在一些方法中达到约25-300 μ g/mL。

[0278] 本发明的化合物的“治疗有效剂量”优选地导致疾病症状的严重程度的降低、无疾病症状时期的频率和持续时间的增加、或对由于疾病困扰而引起的损伤或残疾的预防。例如,对于荷瘤受试者的治疗,相对于未经治疗的受试者,“治疗有效剂量”优选地抑制肿瘤生长至少约20%、更优选至少约40%、甚至更优选至少约60%、以及仍更优选至少约80%。治疗有效量的治疗化合物可以减小受试者的肿瘤大小或在其他方面改善受试者的症状,所述受试者通常是人,但是可以是另一种哺乳动物。在组合治疗中施用两种或更多种治疗剂的情况下,“治疗有效量”是指组合作为整体的功效,而不是单独地每种药剂的功效。

[0279] 所述药物组合物可以是控释或缓释配制品,包括植入物、透皮贴剂和微囊化递送系统。可以使用可生物降解的可生物相容的聚合物,诸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。参见例如,Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems,J.R.Robinson编辑,Marcel Dekker,Inc.,New York,1978。

[0280] 可以经由诸如(1)无针皮下注射装置;(2)微量输注泵;(3)透皮装置;(4)输注装置;和(5)渗透装置的医疗装置施用治疗组合物。

[0281] 在某些实施方案中,可以配制所述药物组合物以确保在体内的适当分布。例如,为了确保本发明的治疗化合物穿过血脑屏障,可以将它们配制在脂质体中,所述脂质体可以另外地包含靶向部分以增强向特定细胞或器官的选择性转运。

[0282] 工业实用性和用途

[0283] 本文公开的TLR7激动剂化合物可以用于治疗可通过激活TLR7而改善的疾病或病症。

[0284] 在一个实施方案中,将TLR7激动剂与抗癌免疫治疗剂(也称为免疫肿瘤学药剂)组合使用。抗癌免疫治疗剂通过刺激身体的免疫系统以攻击和破坏癌细胞,尤其是通过激活T细胞来工作。免疫系统具有许多检查点(调节)分子,以帮助维持其攻击正当的靶细胞与防止其攻击健康的正常细胞之间的平衡。一些分子是刺激剂(上调剂),这意味着它们的参与促进T细胞激活并且增强免疫应答。其他分子是抑制剂(下调剂或制止剂),这意味着它们的参与抑制T细胞激活并且减轻免疫应答。激动性免疫治疗剂与刺激性检查点分子的结合可以导致后者的激活和针对癌细胞的免疫应答增强。相反,拮抗性免疫治疗剂与抑制性检查点分子的结合可以防止免疫系统被后者下调并且帮助维持针对癌细胞的强烈应答。刺激性检查点分子的例子是B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、CD40、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3和CD28H。抑制性检查点分子的例子是CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳凝素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳凝素-1、CD113、

GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1、CD96和TIM-4。

[0285] 无论抗癌免疫治疗剂的作用方式是哪种,均可以通过总体上调免疫系统(诸如通过激活TLR7)来提高其有效性。因此,在一个实施方案中,本说明书提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向患有这样的癌症的患者施用抗癌免疫治疗剂和如本文公开的TLR7激动剂的治疗有效组合。施用时间可以是同时的、顺序的或交替的。施用方式可以是全身的或局部的。可以经由缀合物以靶向的方式递送所述TLR7激动剂。

[0286] 可以通过如上所述的组合治疗进行治疗的癌症包括急性髓系白血病、肾上腺皮质癌、卡波西肉瘤、淋巴瘤、肛门癌、阑尾癌、畸胎样/横纹肌样瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、支气管肿瘤、类癌瘤、心脏肿瘤、宫颈癌、脊索瘤、慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓增生性肿瘤、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、胆管癌、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、鼻腔神经胶质瘤、尤因肉瘤、眼癌、输卵管癌、胆囊癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤、生殖细胞瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌症、肝癌、下咽癌、胰腺癌、肾癌、喉癌、慢性髓细胞性白血病、唇和口腔癌、肺癌、黑素瘤、梅克尔细胞癌、间皮瘤、口癌、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、阴茎癌、咽喉癌、前列腺癌、直肠癌、唾液腺癌、皮肤癌、小肠癌、软组织肉瘤、睾丸癌、喉癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、阴道癌和外阴癌。

[0287] 可以用于如本文公开的组合疗法的抗癌免疫治疗剂包括:AMG 557、AMP-224、阿替利珠单抗(atenzolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、BMS 936559、西米普利单抗(cemiplimab)、CP-870893、达西珠单抗(dacetuzumab)、度伐鲁单抗(durvalumab)、依诺妥珠单抗(enoblituzumab)、加利昔单抗(galiximab)、IMP321、伊匹单抗、鲁卡木单抗(lucatumumab)、MEDI-570、MEDI-6383、MEDI-6469、莫罗单抗(muromonab)-CD3、纳武单抗、派姆单抗、匹地利珠单抗(pidilizumab)、斯巴达珠单抗(spartalizumab)、曲美目单抗(tremelimumab)、乌瑞鲁单抗(urelumab)、乌托鲁单抗(utomilumab)、瓦立鲁单抗(varlilumab)、珀伽利珠单抗(vonlerolizumab)。下表B列出了它们的一个或多个替代名称(商标名称、曾用名、研究代码或同义词)和各自的靶检查点分子。

| 表B | | |
|------------|--|----------------|
| 免疫治疗剂 | 一个或多个替代名称 | 靶标 |
| AMG 557 | | B7RP-1 (ICOSL) |
| AMP-224 | | PD-1 |
| 阿替利珠单抗 | MPDL3280A 、 RO5541267 、 TECENTRIQ® | PD-L1 |
| 阿维鲁单抗 | BAVENCIO® | PD-L1 |
| BMS 936559 | | PD-L1 |
| 西米普利单抗 | LIBTAYO® | PD-1 |
| CP-870893 | | CD40 |
| 达西珠单抗 | | CD40 |
| 度伐鲁单抗 | IMFINZI® | PD-L1 |
| 依诺妥珠单抗 | MGA271 | B7-H3 |
| 加利昔单抗 | | B7-1 (CD80) |
| IMP321 | | LAG-3 |
| 伊匹单抗 | YERVOY® | CTLA-4 |
| 鲁卡木单抗 | | CD40 |
| MEDI-570 | | ICOS (CD278) |
| MEDI-6383 | | OX40 |
| MEDI-6469 | | OX40 |
| 莫罗单抗-CD3 | | CD3 |
| 纳武单抗 | OPDIVO® | PD-1 |
| 派姆单抗 | KEYTRUDA® | PD-1 |
| 匹地利珠单抗 | MDV9300 | PD-1 |
| 斯巴达珠单抗 | PDR001 | PD-1 |
| 曲美目单抗 | 替西木单抗(Ticilimumab)、CP-675、 CP-675,206 | CTLA-4 |
| 乌瑞鲁单抗 | BMS-663513 | CD137 |
| 乌托鲁单抗 | PF-05082566 | CD137 |
| 瓦立鲁单抗 | CDX 1127 | CD27 |

[0288]

[0289]

| 表B | | |
|--------|---|------|
| 免疫治疗剂 | 一个或多个替代名称 | 靶标 |
| 珀伽利珠单抗 | RG7888、MOXR0916、泊加丽珠单 抗(pogalizumab) | OX40 |

[0290] 在用TLR7激动剂的组合治疗的一个实施方案中,所述抗癌免疫治疗剂是拮抗性抗CTLA-4、抗PD-1或抗PD-L1抗体。所述癌症可以是肺癌(包括非小细胞肺癌)、胰腺癌、肾癌、头颈癌、淋巴瘤(包括霍奇金淋巴瘤)、皮肤癌(包括黑素瘤和梅克尔皮肤癌)、尿路上皮癌(包括膀胱癌)、胃癌、肝细胞癌或结直肠癌。

[0291] 在用TLR7激动剂的组合治疗的另一个实施方案中,所述抗癌免疫治疗剂是拮抗性抗CTLA-4抗体,优选伊匹单抗。

[0292] 在用TLR7激动剂的组合治疗的另一个实施方案中,所述抗癌免疫治疗剂是拮抗性抗PD-1抗体,优选纳武单抗或派姆单抗。

[0293] 本文公开的TLR7激动剂还可用作疫苗佐剂。

[0294] 通过参考以下实施例可以进一步理解本发明的实践,所述实施例是通过说明而非限制的方式来提供的。

[0295] 分析程序

[0296] NMR

[0297] 以下条件用于获得质子核磁共振 (NMR) 谱: 使用DMSO-d₆或CDCl₃作为溶剂和内标, 在400Mz或500Mhz Bruker仪器中采集NMR谱。通过使用ADC Labs的ACD Spectrus版本2015-01或MestReNova软件分析原始NMR数据。

[0298] 化学位移以相对于内部四甲基硅烷 (TMS) 或相对于由氘化NMR溶剂推断出的TMS位置的低场百万分率 (ppm) 报告。表观多重性报告为: 单峰-s、双峰-d、三重峰-t、四重峰-q或九重峰-m。表现出展宽的峰进一步表示为br。积分是近似的。应当注意, 积分强度、峰形、化学位移和耦合常数可以取决于溶剂、浓度、温度、pH和其他因素。此外, 在NMR谱中与水或溶剂峰重叠或交换的峰可能不能提供可靠的积分强度。在一些情况下, 可以使用水峰抑制获得NMR谱, 水峰抑制可能导致重叠峰不可见或具有改变的形状和/或积分。

[0299] 液相色谱

[0300] 使用以下制备型和/或分析型液相色谱方法:

[0301] 制备型HPLC/MS方法A: 柱: XBridge C18, 200mm x 19mm, 5- μ m颗粒; 流动相A: 5:95 乙腈:水 (含0.05% TFA); 流动相B: 95:5 乙腈:水 (含0.05% TFA); 梯度: 经20分钟0-47%B, 然后在100%B下保持0分钟; 流速: 20mL/min; 柱温: 25°C。

[0302] 制备型HPLC/MS方法B: 柱: XBridge C18, 150mm x 19mm, 5- μ m颗粒; 流动相A: 含0.05% TFA的水; 流动相B: 含0.05% TFA的乙腈; 梯度: 在10%B下保持2分钟, 经20分钟10%-100%B, 然后在100%B下保持3分钟; 流速: 19mL/min; 柱温: 25°C。

[0303] 制备型HPLC/MS方法C: 柱: XBridge C18, 200mm x 19mm, 5- μ m颗粒; 流动相A: 5:95 乙腈:水 (含10mM 乙酸铵); 流动相B: 95:5 乙腈:水 (含10mM 5乙酸铵); 梯度: 经20分钟1%-65%B, 然后在100%B下保持0分钟; 流速: 20mL/min; 柱温: 25°C。

[0304] 分析型LC/MS方法D: 柱: Waters XBridge C18, 2.1mm x 50mm, 1.7 μ m颗粒; 流动相A: 5:95 乙腈:水 (含0.1% TFA); 流动相B: 95:5 乙腈:水 (含0.1% TFA); 温度: 50°C; 梯度: 经3min 0%B至100%B, 然后在100%B下保持0.50min; 流速: 1mL/min; 检测: MS和UV (220nm)。

[0305] 分析型LC/MS方法E: 柱: Acquity UPLC BEH C18, 2.1mm x 50mm, 1.7 μ m颗粒; 流动相A: 含0.1% 甲酸的水; 流动相B: 含0.1% 甲酸的乙腈; 温度: 40°C; 梯度: 在5%B下保持0.2min; 经2.3min 5%B至95%B, 然后在95%B下保持0.20min; 流速: 1mL/min; 检测: UV (254nm&220nm)。

[0306] 分析型LC/MS方法F: 柱: Acquity UPLC BEH C18, 2.1mm x 50mm, 1.7 μ m颗粒; 流动相A: 含0.1% 甲酸的水; 流动相B: 含0.1% 甲酸的乙腈; 温度: 40°C; 梯度: 在50%B下保持0.2min; 经2.3min 50%B至95%B, 然后在95%B下保持0.20min; 流速: 1mL/min; 检测: UV (254nm&220nm)。

[0307] 合成-通用程序

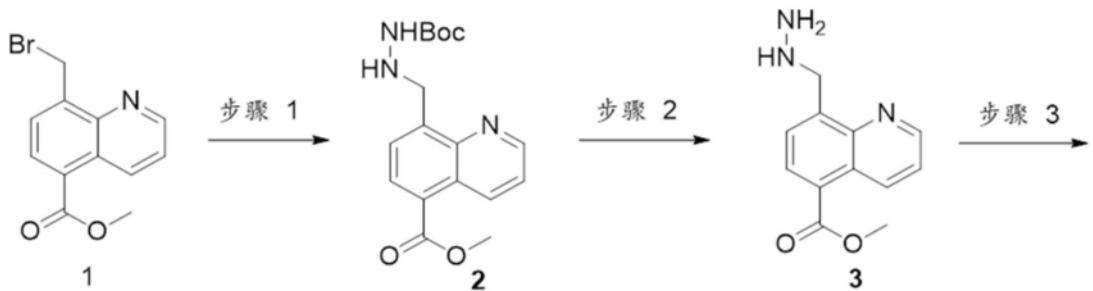
[0308] 通常, 本文公开的程序产生在吡唑并嘧啶环系统的1H或2H位置处烷基化的区域异构体 (其也分别称为N1和N2区域异构体, 暗指被烷基化的氮) 的混合物。为简洁起见, 未示出N2区域异构体, 但是应理解的是它们存在于最初的产物混合物中, 并且稍后例如通过制备型HPLC进行分离。



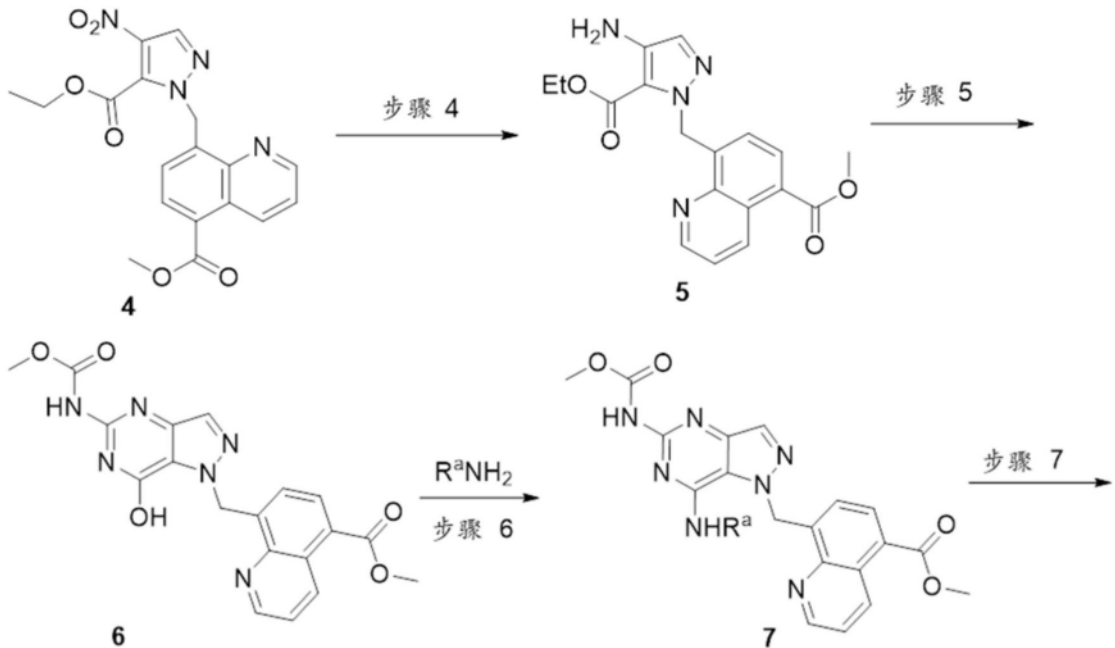
[0310] 可以在合成的早期分离区域异构体的混合物,并且用1H区域异构体进行剩余的合成步骤,或者可替代地,可以携带区域异构体的混合物进行合成,并且根据需要在后期进行分离。

[0311] 可以通过合成有机化学领域的技术人员熟知的多种方法制备本公开文本的化合物。这些方法包括下文描述的那些或其变体。优选的方法包括但不限于下文在以下方案中描述的那些。所述方案旨在是通用的,但是在一些情况下,为方便起见,可以具体描绘特征(例如,甲酯或特定的区域异构体)。

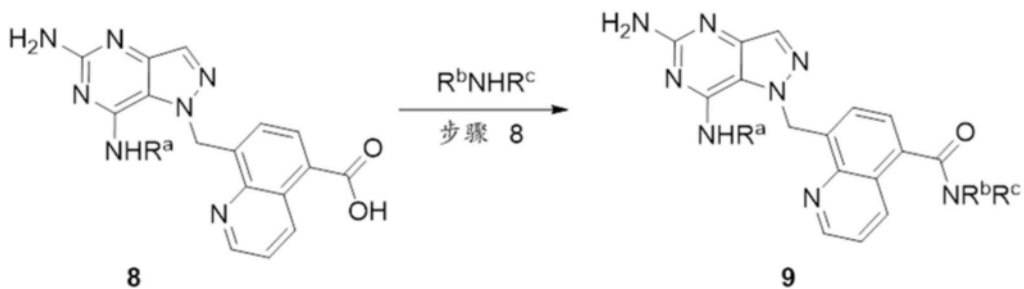
[0312] 方案1



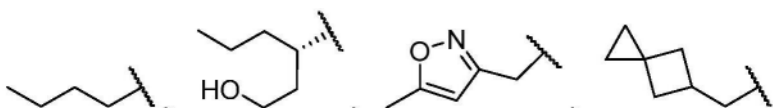
[0313]



[0314]



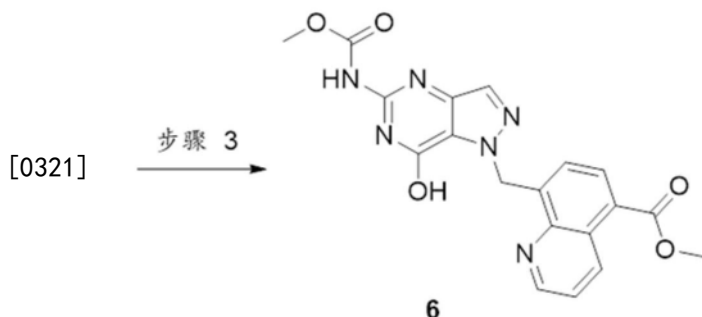
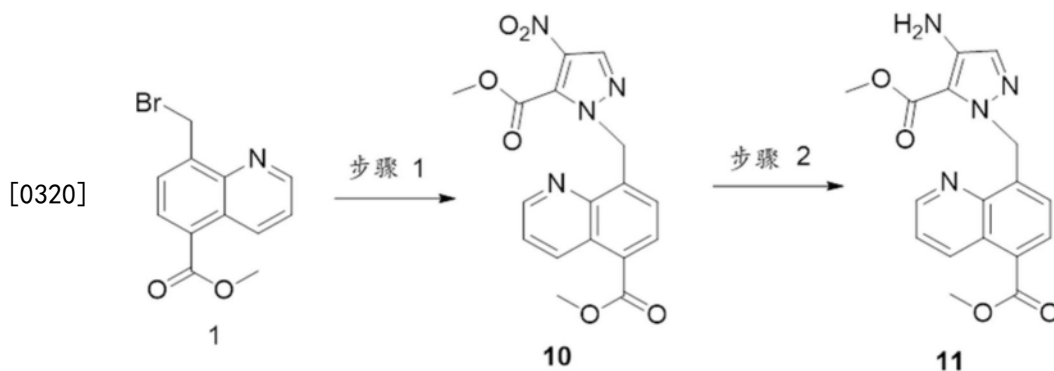
[0315] 在方案1中及其其他出现情况下, R^a 可以是例如

[0316]  或其他合适的部分。

[0317] 在方案1中及其他出现情况下, R^bNHR^c 是伯胺或仲胺。在合成过程期间, R^a 、 R^b 和/或 R^c 可以具有被保护基团掩蔽的官能团, 所述保护基团在适当的时候被去除。

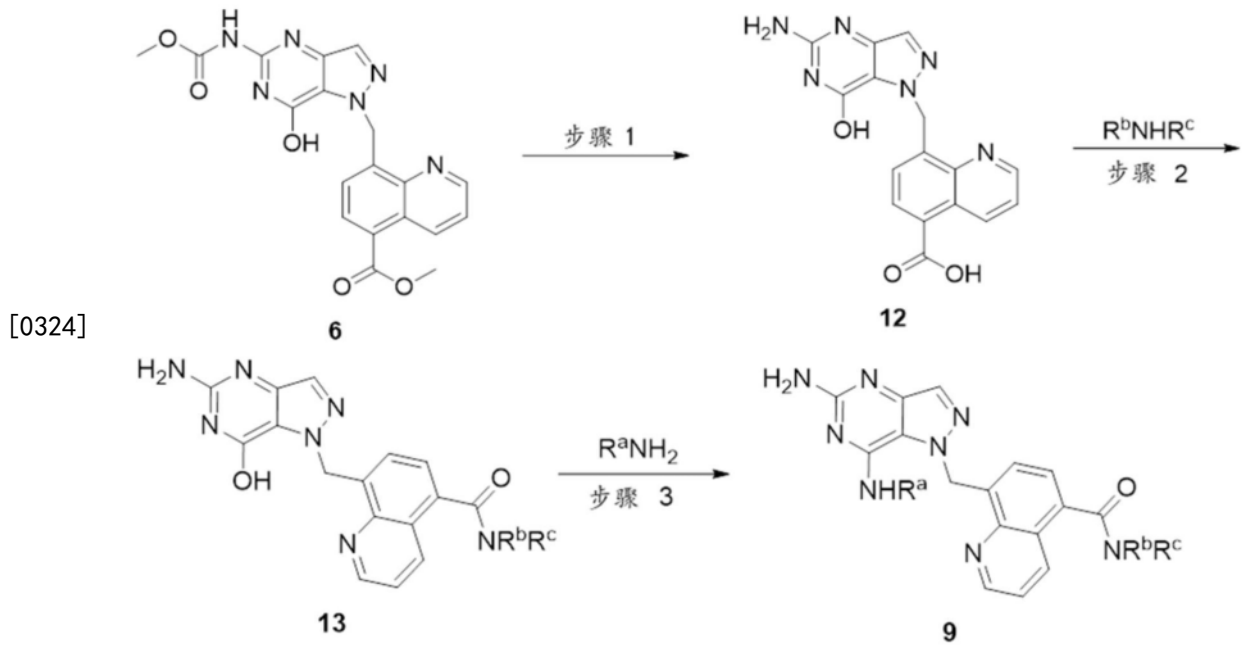
[0318] 可以通过方案1中概述的合成顺序制备化合物9。将喹啉1 (CAS登记号82867-40-6) 用BOC保护的胍转化为胍中间体2。用盐酸处理之后, 获得中间体3。通过将乙基-2-氯-2-氧代乙酸盐与 (Z)-N,N-二甲基-2-硝基乙烯-1-胺混合, 然后添加中间体3, 获得中间体4。通过将硝基用锌还原成胺基, 将中间体4转化为中间体5。通过将中间体5用1,3-双(甲氧基羰基)-2-硫代异脲和乙酸然后甲醇钠处理获得中间体6。在BOP和DBU的存在下, 通过中间体6与 R^aNH_2 的反应合成中间体7。经NaOH羟基化后, 获得中间体8。在方案1的最后一步, 通过酰胺与 R^bNHR^c 偶联制备化合物9。

[0319] 方案2



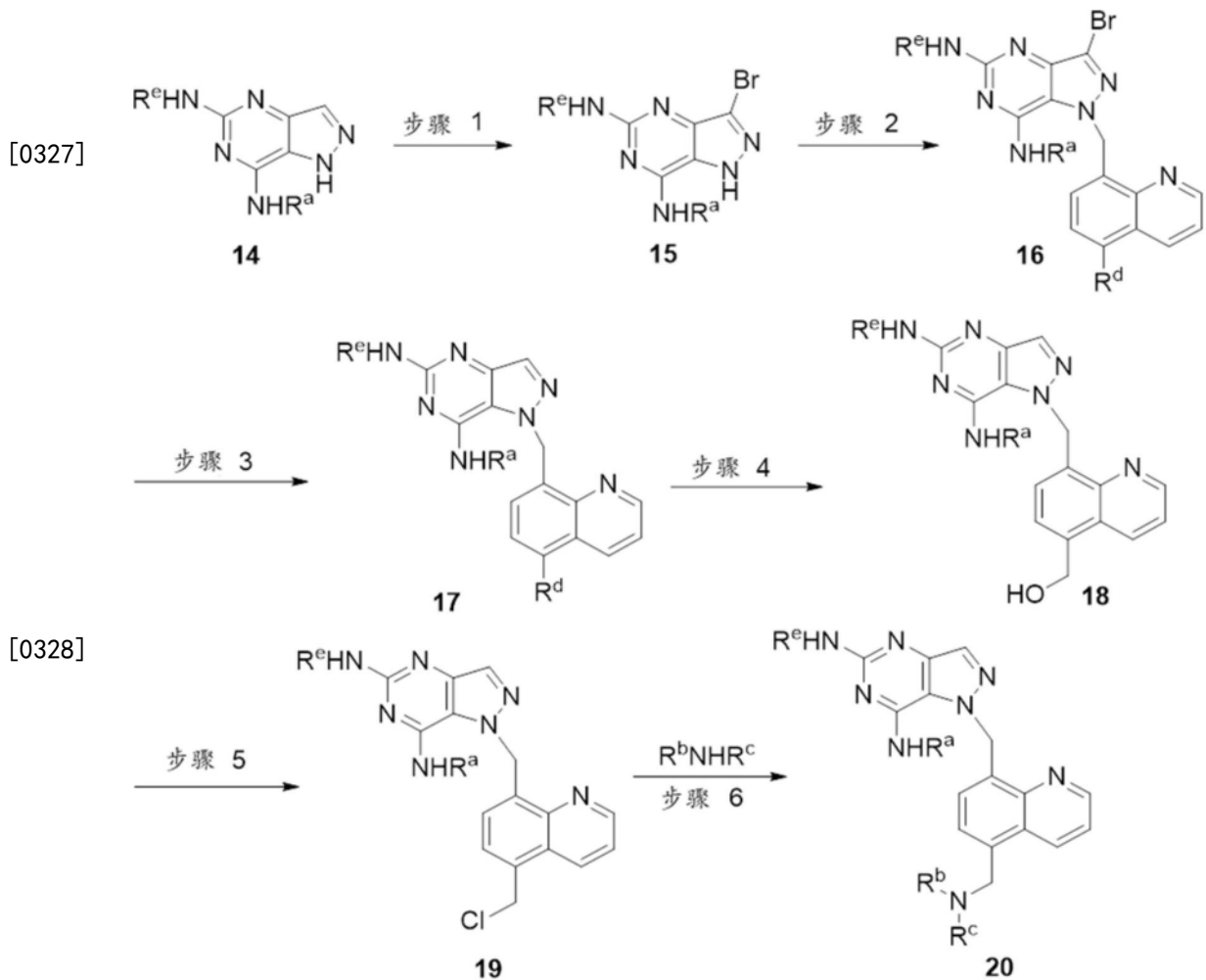
[0322] 上述方案2示出了通过以下方式制备中间体6的替代性方法: 将喹啉1与4-硝基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯 (CAS登记号138786-86-9) 偶联以形成中间体10。通过将中间体10的硝基用锌还原为胺基获得中间体11。如在方案2的步骤3中示出的, 通过将中间体11用1,3-双(甲氧基羰基)-2-硫代异脲和乙酸然后甲醇钠处理, 获得中间体6。

[0323] 方案3



[0325] 上述的方案3示出了通过以下方式制备化合物9的替代性方法:使中间体6羟基化以形成酸12。在酰胺偶联后,获得中间体13。在最后的步骤,在BOP和DBU的存在下,通过将中间体13用 R^aNH_2 处理获得化合物9。

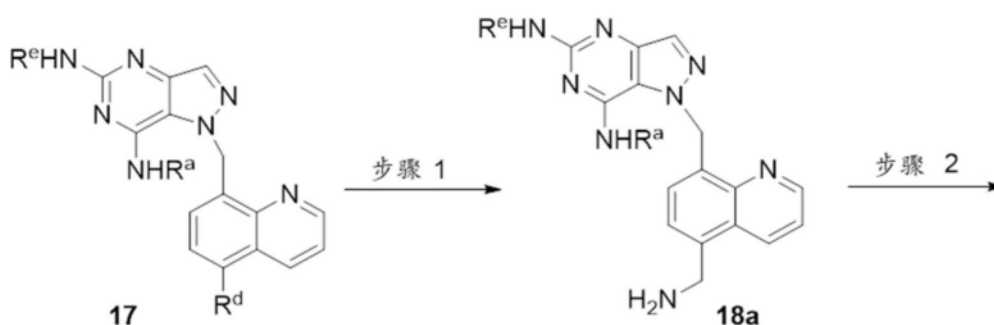
[0326] 方案4



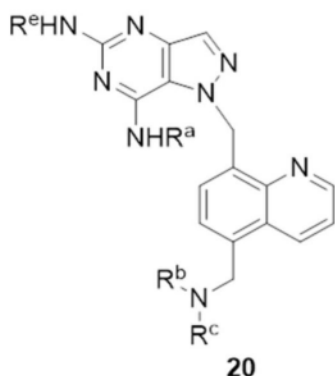
[0329] 在方案4中及其其他出现情况下, R^d 是例如H、F、 CO_2Me (或Et) 或氰基。在方案4中及其其他出现情况下, R^e 是例如H或 CO_2Me (或Et) 或保护基团。

[0330] 上述方案4的方法可以用来制备化合物20。用NBS (N-溴代琥珀酰亚胺) 将化合物14溴化形成中间体15。通过将中间体15与喹啉化合物 (其中 R^d 是甲酸酯) 偶联获得中间体16。(我们观察到, 在C3位置具有溴通常导致在产物混合物中N1/N2比率更高。) 将中间体16的溴基团通过催化加氢作用去除以得到中间体17。将中间体17中的甲酸酯用 $LiAlH_4$ 或 $LiBH_4$ 还原, 以产生中间体18。通过将中间体18用亚硫酸氯处理获得中间体19。通过用胺 R^bNHR^c 处理获得化合物20。如果 R^e 包含氨基甲酸酯或其他保护基团, 在此阶段可将后者用氢氧化钠或合适的去保护试剂去除。

[0331] 方案5

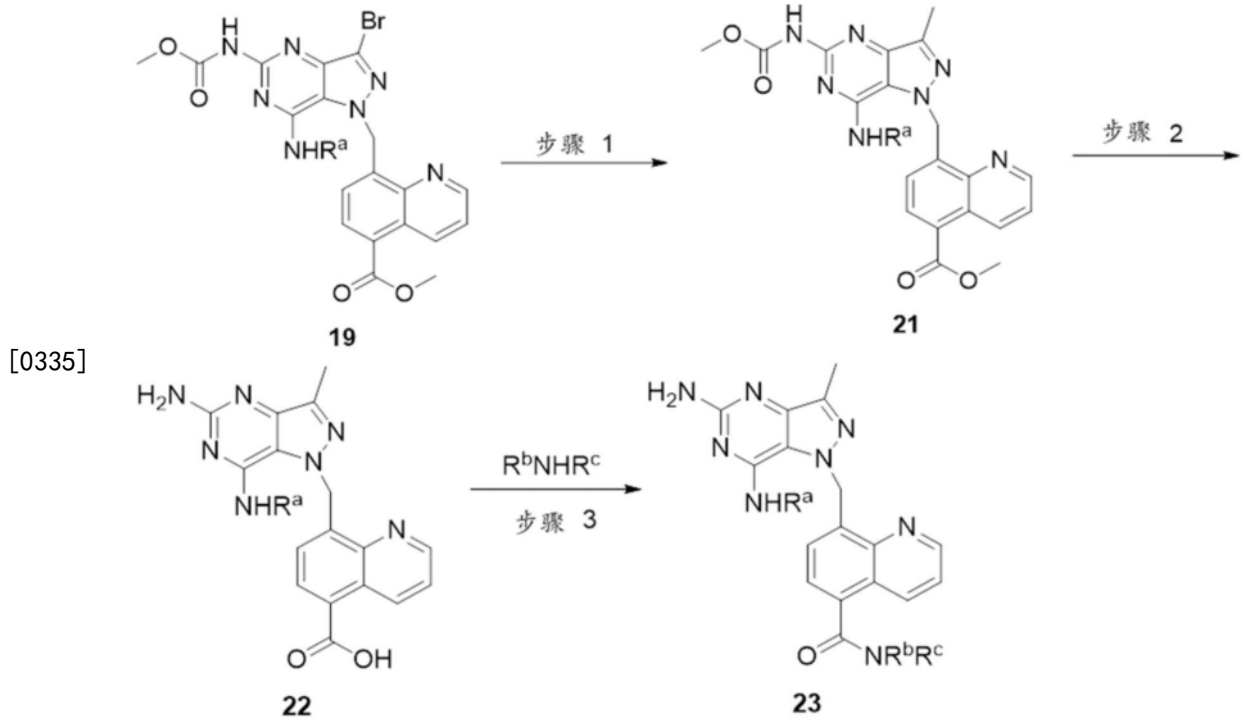


[0332]



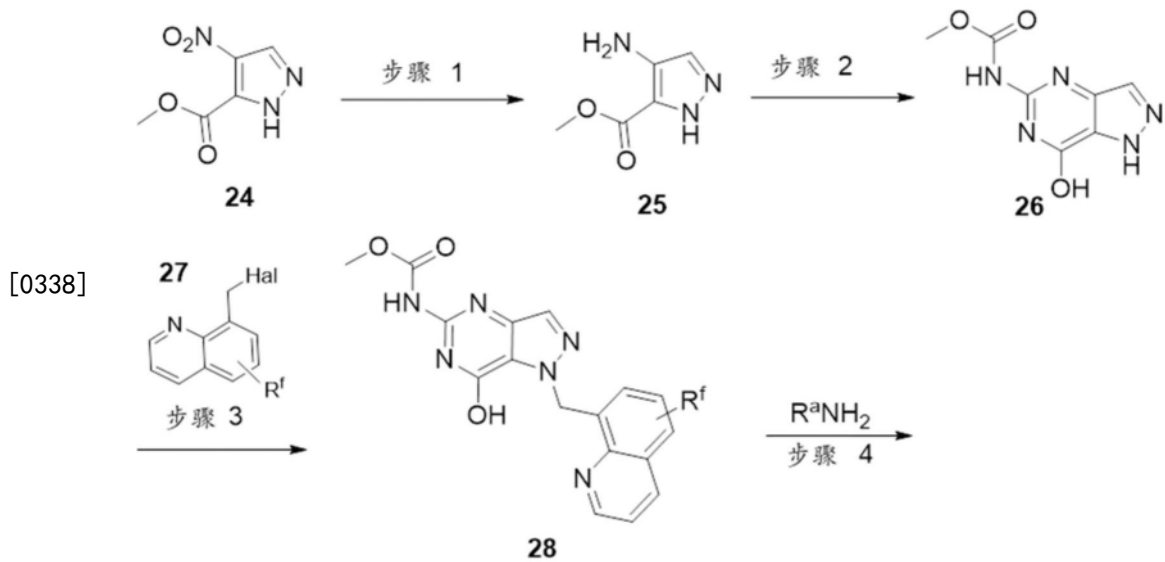
[0333] 上述方案5示出了通过还原胺化制备化合物20的替代性方法。将中间体17还原为胺18a (在 R^d 是氰基的情况下)。然后将胺18a与相应的酮进行还原胺化以形成化合物20。

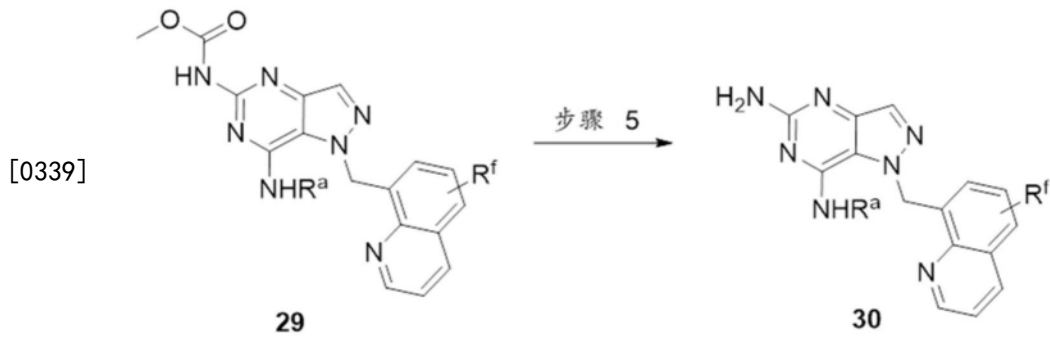
[0334] 方案6



[0336] 上述方案6示出了制备化合物23的方法。开始于中间体19 (其中R^d是甲酸酯并且R^e是氨基甲酸酯保护基团), 通过将中间体19用2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂六环和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物处理实现甲基化以得到中间体21。用氢氧化钠水解后, 获得中间体22。在最后步骤, 通过将中间体22与R^bNHR^c形成酰胺获得化合物23。

[0337] 方案7

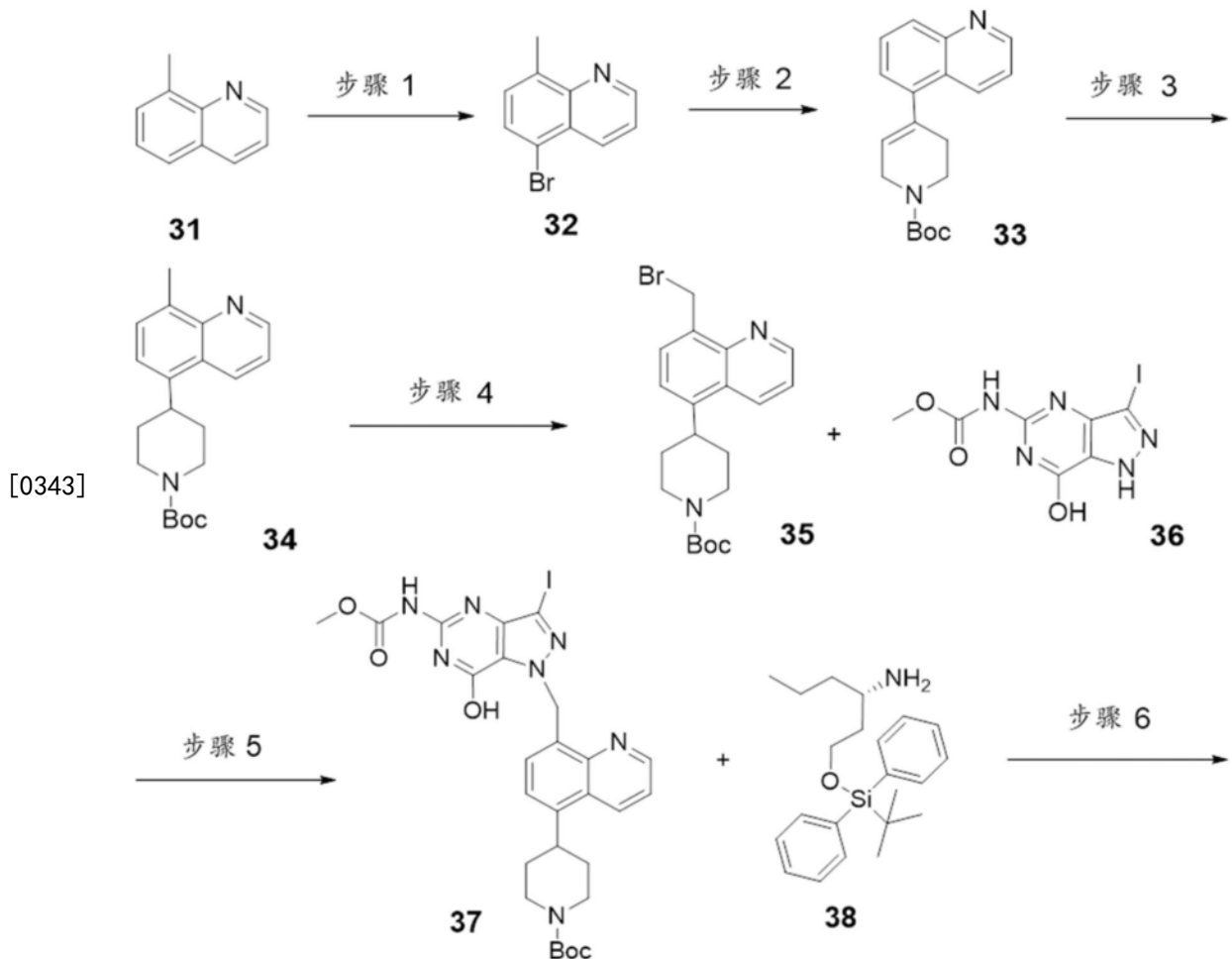


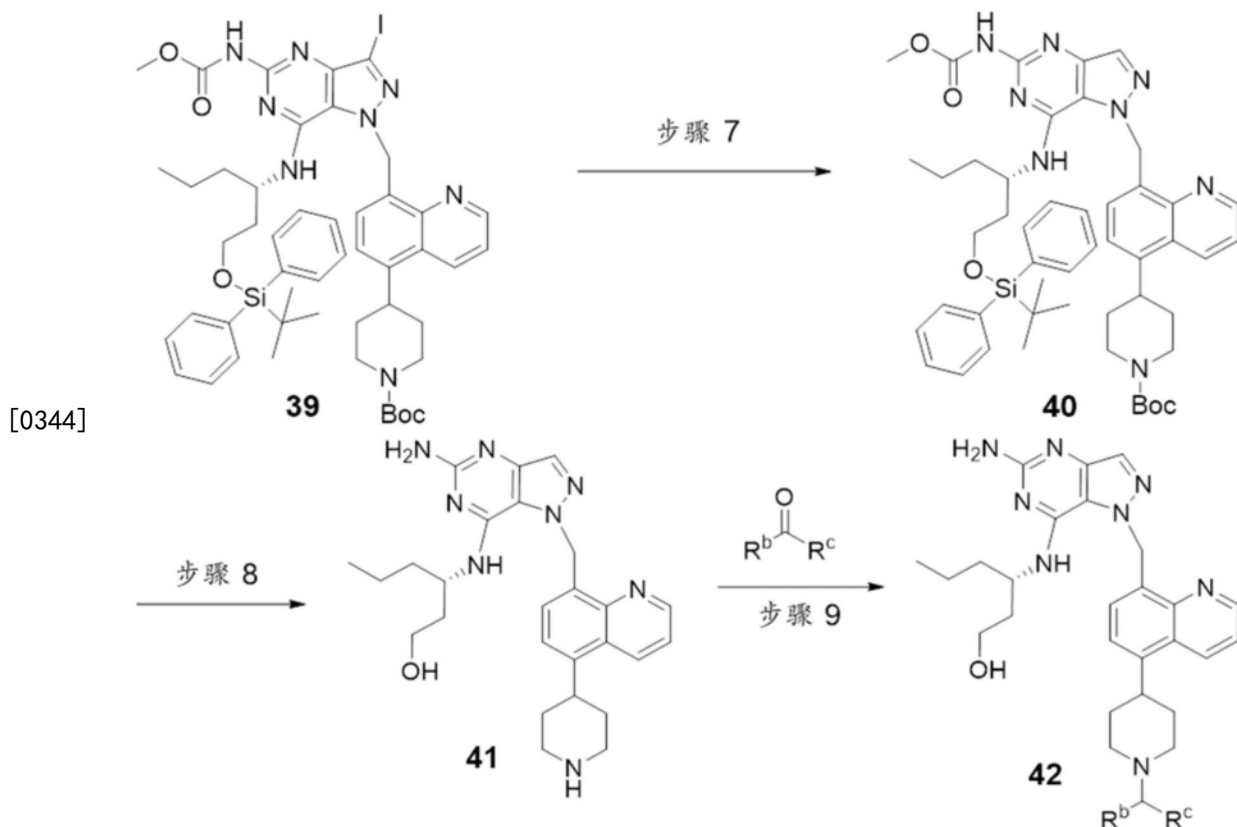


[0340] 在方案7中及其其他出现情况下, R^f 是酰胺或胺部分并且 $Ha1$ 是卤素, 如Cl或Br。

[0341] 上述方案7的方法可以通过将吡唑并嘧啶核与喹啉部分偶联制备化合物30。起始材料24的硝基还原为化合物25的胺基。通过将中间体25用1,3-双(甲氧基羰基)-2-硫代异脲和乙酸然后甲醇钠处理获得吡唑并嘧啶26。将喹啉化合物27以与在上文中的其他方案中描述的反应类似地制备。将吡唑并嘧啶26与喹啉27偶联得到中间体28。在BOP和DBU的存在下, 通过将中间体28用胺 R^aNH_2 处理获得中间体29。在最后的步骤, 将中间体29的氨基甲酸酯保护基团用氢氧化钠去除, 以产生化合物30。

[0342] 方案8





[0345] 上述方案8示出了如何可制备其中W是 $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---R}^3$ 并且n等于0的化合物。

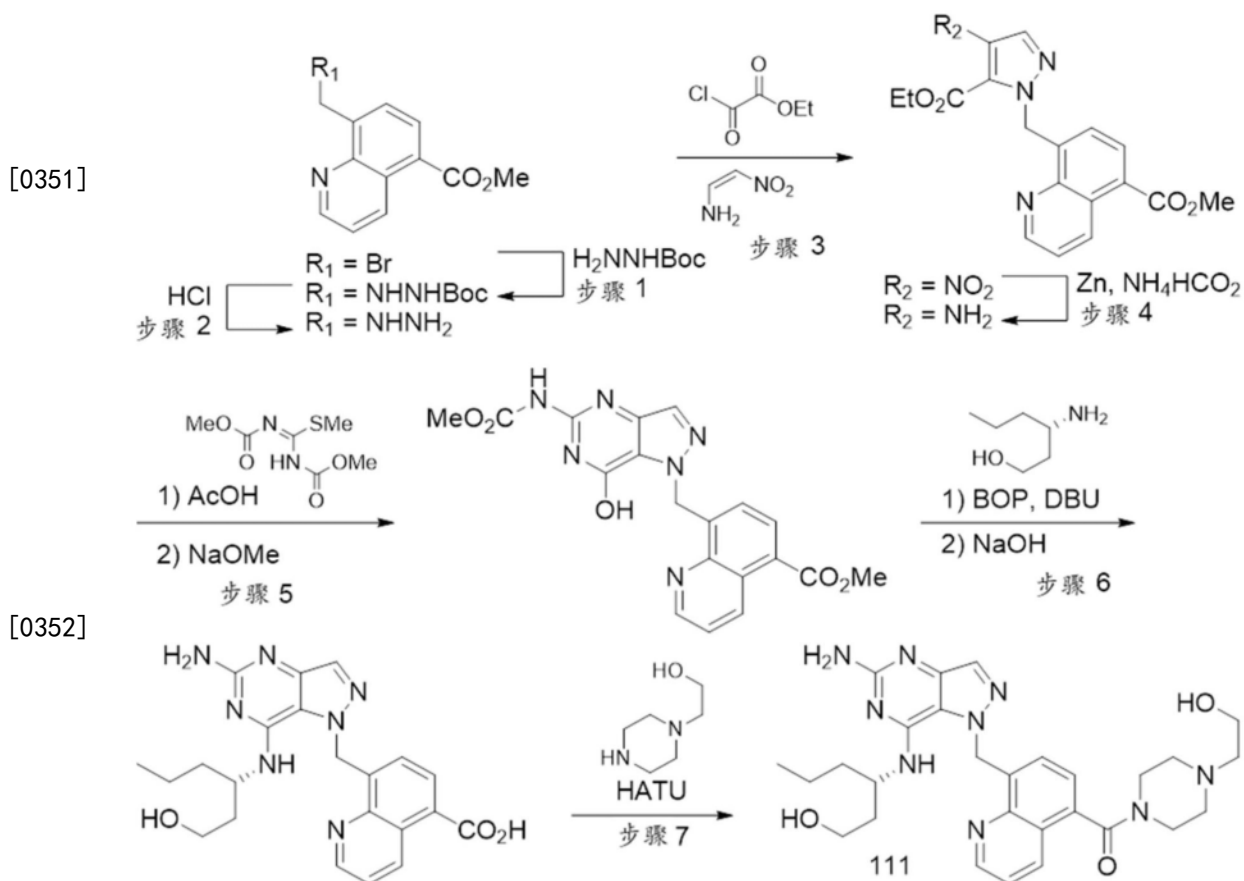
[0346] 将起始材料31(CAS登记号611-32-5)通过溴化转化为中间体32。与4-(3,3,4,4-四甲基环戊硼烷-1-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯偶联后,获得中间体33。通过加氢作用获得中间体34。用NBS和AIBN处理后,获得中间体35。通过将中间体35和36与碱混合获得中间体37。通过与中间体38偶联,中间体37转化为中间体39。中间体39的碘基团通过还原去除以形成中间体40。通过用氢氧化钠和酸的水解,获得化合物41。通过化合物41与酮 $\text{R}^b\text{R}^c\text{C}(=\text{O})$ 的还原胺化获得化合物42。

[0347] 合成-具体实施例

[0348] 为了进一步说明上述内容,包括以下非限制性、以下示例性合成方案。在权利要求范围内的这些实施例的变化在本领域技术人员的能力范围内,并且被认为落入本公开文本的范围内。读者应认识到,被提供本公开文本并且是相关领域的技术人员的技术人员将能够在没有穷举实施例的情况下制备和使用本文公开的化合物。

[0349] 编号100以上的化合物的分析数据见于表A。

[0350] 实施例1-化合物111



[0353] 步骤1. 将TEA (1.493mL, 10.71mmol) 添加到8-(溴甲基)喹啉-5-甲酸甲酯 (1g, 3.57mmol)、胍甲酸叔丁酯 (2.359g, 17.85mmol) 在DMF (4mL) 中的溶液中。将反应混合物在75℃下搅拌4h, 用100mL水稀释, 并且用EtOAc (3x75mL) 萃取。将有机相合并, 浓缩并且通过柱色谱法纯化: 柱: 40g CombiFlash柱; 流动相A: 己烷; 流动相B: 乙酸乙酯; 梯度: 在0%B下保持1min, 经14min 0-50%B, 然后在100%B下保持3min; 流速: 40mL/min; 柱温: 25℃。将含有期望产物的级分合并, 在高真空下浓缩并且干燥1h, 以产生8-((2-(叔丁氧基羰基)胍基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯 (0.71g, 60.0%产率)。

[0354] LC-MS m/z 332.2 $[M+H]^+$; 保留时间: 1.61min (方法E)。

[0355] 步骤2. 将在二噁烷中的HCl (5.36mL, 21.43mmol) 添加到8-((2-(叔丁氧基羰基)胍基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯 (0.71g, 2.143mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 之后它变成了浆液。将沉淀物通过过滤收集并且在高真空下干燥1h, 以产生8-(胍基甲基)喹啉-5-甲酸甲酯的HCl盐 (0.58g, 1.705mmol, 79.6%产率)。

[0356] LC-MS m/z 232.1 $[M+H]^+$; 保留时间: 1.05min (方法E)。

[0357] 步骤3. 将(Z)-N,N-二甲基-2-硝基乙烯-1-胺 (1.528g, 13.16mmol) 在DCM (26mL) 和吡啶 (17.49mL, 216mmol) 中的溶液冷却至-10℃。缓慢添加2-氯-2-氧代乙酸乙酯 (2.226mL, 19.89mmol)。将反应混合物经2h温热至室温并且在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩至20mL。添加8-(胍基甲基)喹啉-5-甲酸甲酯HCl盐 (1g, 4.32mmol)。将产生的混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物浓缩并且通过反相柱色谱法纯化: 柱: 50g CombiFlash Aq柱; 流动相A: 含0.05TFA的水; 流动相B: 含0.05% TFA的乙腈; 梯度: 在0%B下保持1min, 经12min 0-50%B, 然后在100%B下保持3min; 流速: 40mL/min; 柱温: 25℃。将包含期望产物的级分合并

并且冷冻干燥,以产生呈固体的8-((5-(乙氧基羰基)-4-硝基-1H-吡唑-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯(627mg,1.633mmol,37.8%产率)。LC-MS m/z 385.2[M+H]⁺;保留时间:2.22min(方法E)。

[0358] 步骤4.将锌(358mg,5.48mmol)添加到8-((5-(乙氧基羰基)-4-硝基-1H-吡唑-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯(421mg,1.095mmol)和甲酸铵(691mg,10.95mmol)在MeOH(3mL)和THF(5mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1h。LCMS分析示出了反应完成。将反应混合物过滤,浓缩,并且用乙腈和水冷冻干燥,以产生粗的8-((4-氨基-5-(乙氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯(285mg,0.804mmol,73.5%)。

[0359] LC-MS m/z 355.2[M+H]⁺;保留时间:1.83min(方法E)。

[0360] 步骤5.将乙酸(0.64623mL,11.28mmol)和TFA(0.07mL)添加到1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲(279mg,1.355mmol)和8-((4-氨基-5-(乙氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯(400mg,1.129mmol)在MeOH(20mL)中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。LCMS分析示出了转化为中间体(LC-MS m/z 513.3[M+H]⁺)。添加NaOMe(4.2mL,33.87mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。添加乙酸以将pH调节至5。将产物通过过滤收集并且在高真空下干燥过夜,以产生8-((7-羟基-5-((甲氧基羰基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯(313mg,0.765mmol,67.9%产率)。

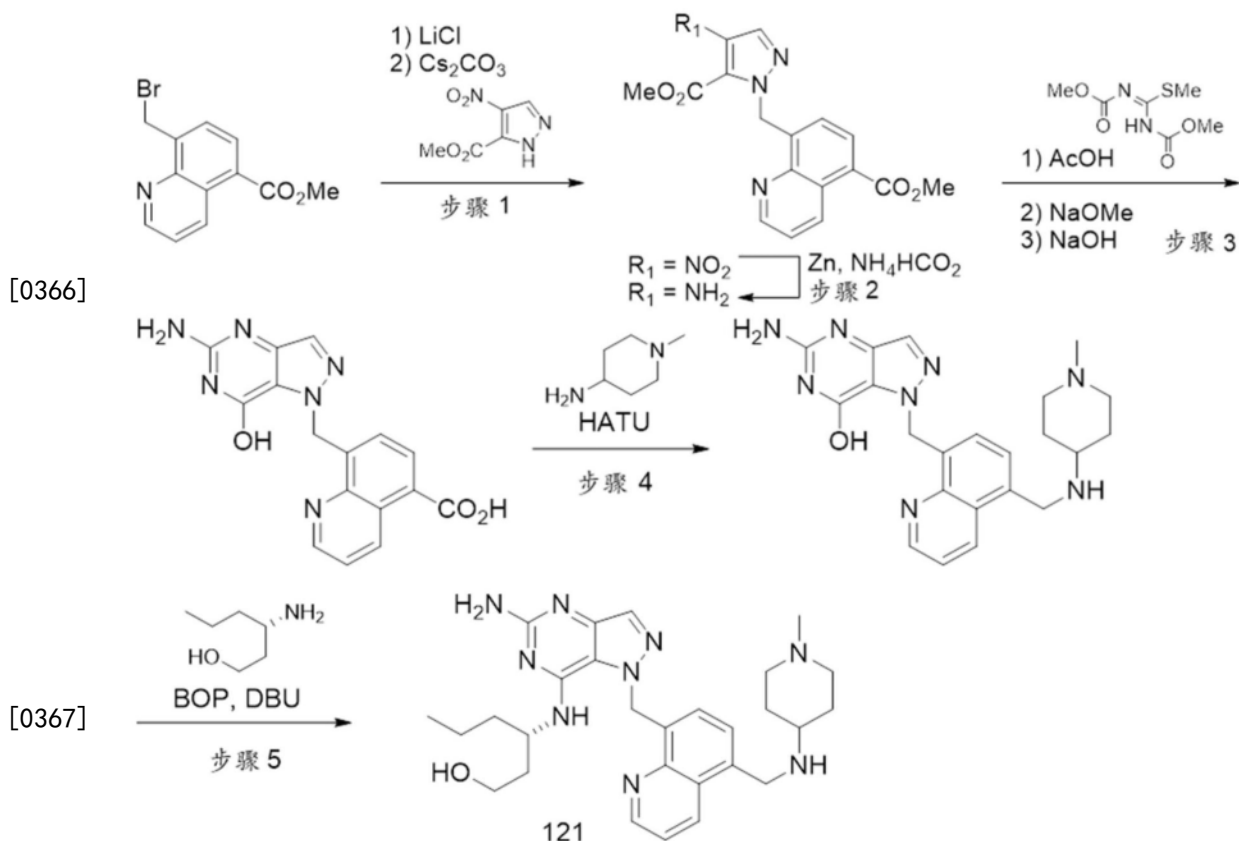
[0361] LC-MS m/z 409.2[M+H]⁺;保留时间:1.67min(方法E)。

[0362] 步骤6.将((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(V)(401mg,0.906mmol)添加到8-((7-羟基-5-((甲氧基羰基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯(185mg,0.453mmol)、(S)-3-氨基己-1-醇(HCl盐,348mg,2.265mmol)和2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]氮杂卓(0.305mL,2.039mmol)在DMSO(1.5mL)中的溶液中。将反应混合物在70℃下搅拌过夜并且用EtOAc、盐水和水处理。将合并的有机相浓缩并且在高真空下干燥,以产生粗中间体(165mg,LC-MS m/z 508.2[M+H]⁺)。向粗中间体(165mg)在二噁烷(0.6mL)中的溶液中添加NaOH(10N,0.3mL)。将反应混合物在70℃下搅拌5h,用0.2mL乙酸中和,并且通过方法B纯化。将含有期望产物的级分合并并且冷冻干燥,以产生(S)-8-((5-氨基-7-((1-羟基己-3-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸(82mg,0.188mmol,2步骤产率41.6%)。LC-MS m/z 436.2[M+H]⁺;保留时间:1.33min(方法E)。

[0363] 步骤7.将DIPEA(0.032mL,0.184mmol)添加到(S)-8-((5-氨基-7-((1-羟基己-3-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸(20mg,0.046mmol)、2-(哌嗪-1-基)乙-1-醇(0.023mL,0.184mmol)和HATU(26.2mg,0.069mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液中。将反应混合物在20℃下搅拌3h,用0.05mL乙酸中和,并且通过方法C纯化。将含有化合物111的级分合并并且经由离心蒸发干燥(2.74mg,0.005mmol,14.5%)。

[0364] 类似地制备下列化合物:化合物108、化合物112、化合物113、化合物114、化合物125、化合物126、化合物127、化合物128、化合物129、化合物130、化合物131、化合物132、化合物133、化合物134、化合物135、化合物136和化合物137。

[0365] 实施例2-化合物121



[0368] 步骤1. 将LiCl (0.908g, 21.42mmol) 添加到8-(溴甲基)喹啉-5-甲酸甲酯 (3g, 10.71mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌30min。LCMS分析示出了起始材料转化为氯中间体 (LC-MS m/z 236.1[M+H]⁺)。添加4-硝基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯 (3g, 17.53mmol) 和Cs₂CO₃ (6.98g, 21.42mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。LCMS分析示出了反应完成并且产生2种异构体 (保留时间: 在3min酸性运行下1.874min和1.992min, M+H/z 371.1)。将反应混合物用EtOAc、水和盐水处理。将有机相合并, 浓缩并且通过柱色谱法纯化: 柱: 80g CombiFlash柱; 流动相A: 己烷; 流动相B: 乙酸乙酯; 梯度: 在0%B下保持2min, 经24min 0-40%B, 然后在100%B下保持3min; 流速: 60mL/min; 柱温: 25°C。将保留时间1.992min处的早期级分合并, 浓缩并且在真空下干燥, 以产生8-((5-(甲氧基羰基)-4-硝基-1H-吡唑-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯 (635mg, 1.715mmol, 16.01%产率)。

[0369] LC-MS m/z 371.1[M+H]⁺; 保留时间: 1.87min (方法E)。

[0370] 步骤2. 将锌 (785mg, 12.00mmol) 经1h分批添加到8-((5-(甲氧基羰基)-4-硝基-1H-吡唑-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯 (635mg, 1.715mmol) 在MeOH (7mL) 和THF (15mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2h, 用EtOAc (50mL) 稀释, 并且过滤。将滤液浓缩并且干燥, 以产生8-((4-氨基-5-(甲氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯盐 (685mg, 2.013mmol, 117%产率)。

[0371] LC-MS m/z 341.1[M+H]⁺; 保留时间: 1.61min (方法E)。

[0372] 步骤3. 将乙酸 (0.530mL, 9.26mmol) 和TFA (0.4mL) 添加到1,3-双(甲氧基羰基)-2-甲基-2-硫代异脲 (458mg, 2.221mmol) 和8-((4-氨基-5-(甲氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯 (630mg, 1.851mmol) 在MeOH (15mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。LCMS分析示出了反应完成, 得到中间体 (LC-MS m/z 499.2[M+H]⁺)。添加甲醇

钠(5.78mL, 46.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10min。LCMS分析示出了反应完成并且形成了另一种中间体(LC-MS m/z 409.2[M+H]⁺)。将反应混合物浓缩至干。将2mL DMF和1mL 水中的NaOH(10N)添加到残余物中。将反应混合物在60°C下搅拌3h, 用1mL乙酸中和, 并且在真空下浓缩。通过反相色谱法纯化残余物: 柱: 150g CombiFlash Aq柱; 流动相A: 含0.05TFA的水; 流动相B: 含0.05% TFA的乙腈; 梯度: 在0%B下保持2min, 经23min 0-40%B, 然后在100%B下保持4min; 流速: 75mL/min; 柱温: 25°C。将含有期望产物的级分合并并且冷冻干燥, 以产生8-((5-氨基-7-羟基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸(265mg, 0.788mmol, 42.6%产率)。

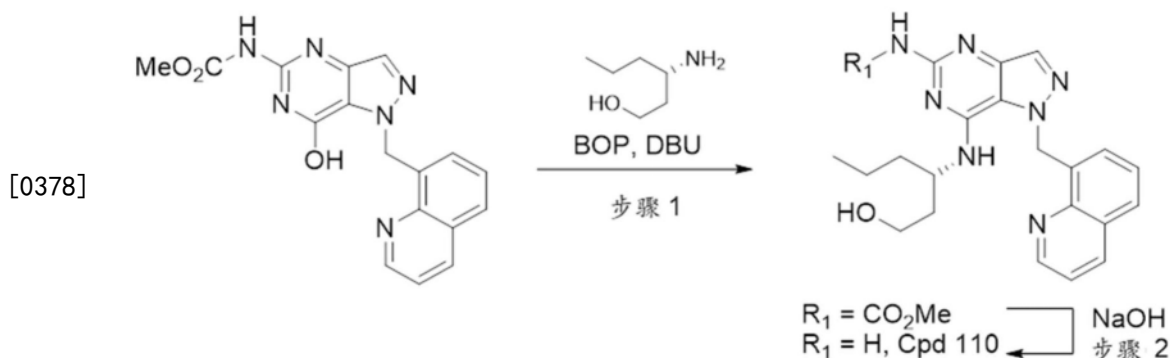
[0373] LC-MS m/z 337.1[M+H]⁺; 保留时间: 1.05min(方法E)。

[0374] 步骤4. 将DIPEA(50uL)添加到8-((5-氨基-7-羟基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸(28mg, 0.083mmol)和HATU(38.0mg, 0.100mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1h, 用0.1mL乙酸中和, 并且通过方法B纯化。将含有期望产物的级分合并并且冷冻干燥, 以产生8-((5-氨基-7-羟基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-5-甲酰胺(25mg, 0.058mmol, 69.7%)。LC-MS m/z 433.2[M+H]⁺; 保留时间: 0.96min(方法E)。

[0375] 步骤5. 将((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(V)(51.1mg, 0.116mmol)添加到8-((5-氨基-7-羟基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-5-甲酰胺(25mg, 0.058mmol)、2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]氮杂卓(0.039mL, 0.260mmol)和(S)-3-氨基己-1-醇(27.1mg, 0.231mmol)在DMSO(1.25mL)中的溶液中。将反应混合物在70°C下搅拌5h并且用乙腈和水冷冻干燥。将残余物通过方法C纯化。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥, 以产生化合物121(9.39mg, 0.018mmol, 30.4%)。

[0376] 类似地制备以下化合物: 化合物115、化合物116、化合物117、化合物118、化合物122、化合物124和化合物138。

[0377] 实施例3-化合物110



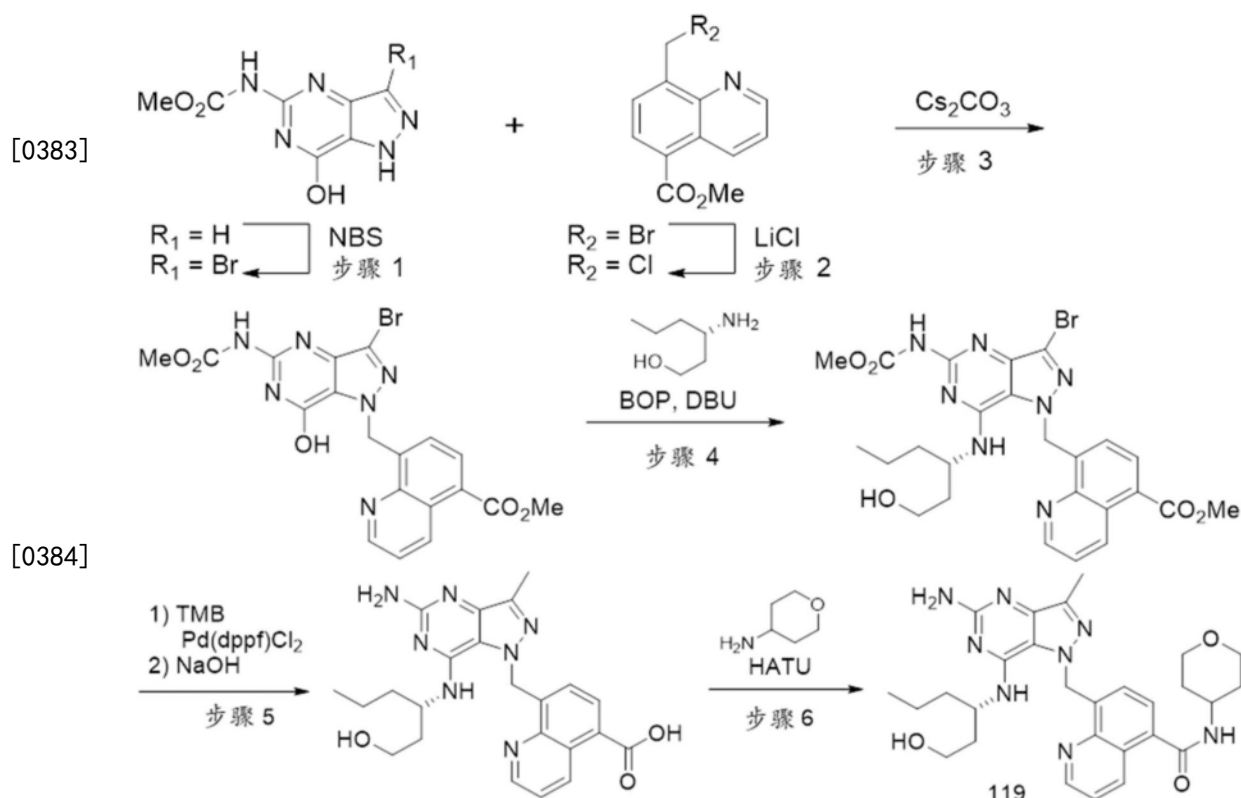
[0379] 步骤1. 将((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(V)(26.0mg, 0.059mmol)添加到(7-羟基-1-(喹啉-8-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)氨基甲酸甲酯(10.3mg, 0.029mmol; 由8-(溴甲基)喹啉按实施例1类似地制备)、(S)-3-氨基己-1-醇(17.23mg, 0.147mmol)和2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]氮杂卓(8.79 μL , 0.059mmol)在DMSO(0.5mL)中的溶液中。将反应混合物在70°C下搅拌3h, 用0.2mL乙酸中和, 并且通过方法B纯化。将含有期望产物的级分合并并且冷冻干燥, 以产生(S)-(7-((1-羟

基己-3-基)氨基)-1-(喹啉-8-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)氨基甲酸甲酯(7.3mg,0.016mmol,55.2%产率)。

[0380] LC-MS m/z 450.1[M+H]⁺;保留时间:1.64min(方法E)。

[0381] 步骤2.将水性NaOH(0.3mL,3.00mmol)添加到(S)-(7-((1-羟基己-3-基)氨基)-1-(喹啉-8-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)氨基甲酸甲酯(7.3mg,0.016mmol)在二噁烷(0.6mL)中的溶液中。将反应混合物在70℃下搅拌4h,用HOAc中和,并且通过方法B纯化,以产生化合物110(0.80mg,0.002mmol,12.6%)。

[0382] 实施例4-化合物119



[0385] 步骤1.将1-溴代吡咯烷-2,5-二酮(N-溴代琥珀酰亚胺(NBS),2.059g,11.57mmol)添加到(7-羟基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)氨基甲酸甲酯(2.2g,10.52mmol)在DMF(20mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1h并且与EtOAc、水和盐水一起。将有机相合并,浓缩并且在高真空下干燥1h,以产生(3-溴-7-羟基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)氨基甲酸甲酯(2.85g,9.89mmol,94%产率)。

[0386] LC-MS m/z 288.0;290.0[M+H]⁺;保留时间:1.07min(方法E)。

[0387] 步骤2和3.将LiCl(143mg,3.37mmol)添加到8-(溴甲基)喹啉-5-甲酸甲酯(236mg,0.842mmol)在DMF(3mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌30min.LCMS分析示出了氯中间体的完全形成,LC-MS m/z 236.1[M+H]⁺。添加(3-溴-7-羟基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)氨基甲酸甲酯(291mg,1.010mmol)和Cs₂CO₃(1098mg,3.37mmol)。将反应混合物在室温下搅拌120h并且用EtOAc、水和盐水处理。将有机相合并,浓缩并且通过柱色谱法纯化:柱:24g CombiFlash柱;流动相A:己烷;流动相B:乙酸乙酯;梯度:在0%B下保持1min,经11min 0-70%B,然后在100%B下保持2min;流速:35mL/min;柱温:25℃。将含有产物的级分合并,浓缩并且在高真空下干燥,以产生8-((3-溴-7-羟基-5-((甲氧基羰基)氨基)-1H-吡唑并

[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯(167mg,0.343mmol,40.7%产率)。

[0388] LC-MS m/z 487.1;489.1[M+H]⁺;保留时间:1.89min(方法E)。

[0389] 步骤4.将((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(V)(178mg,0.402mmol)添加到8-((3-溴-7-羟基-5-((甲氧基羰基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯(98mg,0.201mmol)、(S)-3-氨基己-1-醇HCl盐(155mg,1.006mmol)和2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]氮杂卓(92mg,0.603mmol)在DMSO(2.5mL)中的溶液中。将反应混合物在70℃下搅拌过夜,用HOAc中和,并且纯化(方法B)。将含有产物的级分合并并且冷冻干燥,以产生(S)-8-((3-溴-7-((1-羟基己-3-基)氨基)-5-((甲氧基羰基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯(63mg,0.107mmol,53.4%产率)。

[0390] LC-MS m/z 586.2[M+H]⁺;保留时间:2.00min(方法E)。

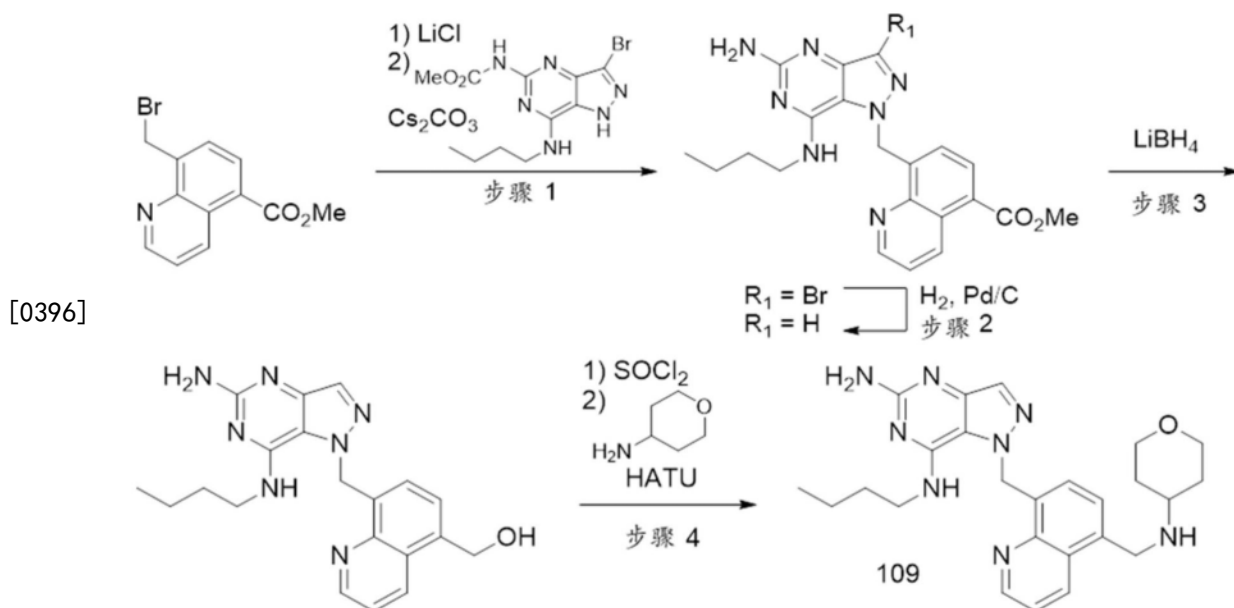
[0391] 步骤5.将(S)-8-((3-溴-7-((1-羟基己-3-基)氨基)-5-((甲氧基羰基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯(50mg,0.085mmol)、K₂CO₃(41.2mg,0.298mmol)和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(6.24mg,8.53μmol)在二噁烷(0.35mL)和H₂O(0.07mL)中的混合物用N₂鼓泡1min。添加2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂六环(TMB,107mg,0.853mmol),用N₂鼓泡1min,然后密封并且在110℃下搅拌过夜。LCMS分析示出了起始材料的消失和新主峰的形成(LC-MS m/z 464.3[M+H]⁺)。添加二噁烷(0.43mL)和0.2mL 5N NaOH。将反应混合物在60℃下搅拌2h,用0.2mL乙酸中和并且通过方法B纯化。将含有(S)-8-((5-氨基-7-((1-羟基己-3-基)氨基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸的级分合并并且冷冻干燥(29mg,0.065mmol,76%产率)。

[0392] LC-MS m/z 450.3[M+H]⁺。保留时间:1.40min(方法E)。

[0393] 步骤6.将DIPEA(0.019mL,0.107mmol)添加到(S)-8-((5-氨基-7-((1-羟基己-3-基)氨基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸(12mg,0.027mmol)、四氢-2H-吡喃-4-胺(10.80mg,0.107mmol)和HATU(15.23mg,0.040mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液中。将反应混合物在20℃下搅拌0.5h,用0.05mL乙酸中和,并且通过方法C纯化。将含有化合物119的级分合并并且经由离心蒸发干燥(3.49mg,0.007mmol,24.3%)。

[0394] 类似地制备化合物120和化合物123。

[0395] 实施例5-化合物109



[0397] 步骤1.向8-(溴甲基)喹啉-5-甲酸甲酯(236mg,0.842mmol)在DMF(3mL)中的溶液中添加LiCl(236mg,5.57mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。LCMS分析示出了反应完成(氯中间体,LC-MS m/z 236.1[M+H]⁺)。添加3-溴-N7-丁基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5,7-二胺(200mg,0.701mmol)和Cs₂CO₃(914mg,2.81mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过周末。LCMS分析示出了反应完成,其中2种异构体对应于所希望的质量(LC-MS m/z 484.2;486.2[M+H]⁺)。将反应混合物用EtOAc、水和盐水处理。将有机相合并,浓缩并且用柱色谱法纯化:柱:40g CombiFlash柱;流动相A:己烷;流动相B:乙酸乙酯;梯度:在0%B下保持1min,经14min 0-100%B,然后在100%B下保持3min;流速:40mL/min;柱温:25℃。将含有产物的级分合并,浓缩并且在高真空下干燥,以产生8-((5-氨基-3-溴-7-(丁基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯(161mg,0.332mmol,47.5%)。

[0398] LC-MS m/z 484.2;486.2[M+H]⁺;保留时间:1.85min(方法E)。

[0399] 步骤2.向8-((5-氨基-3-溴-7-(丁基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯(161mg,0.332mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加Pd-C(10%,53mg)。将反应混合物在氢气气囊下搅拌过夜并且过滤。将滤液浓缩并且在高真空下干燥,以产生8-((5-氨基-7-(丁基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-4-甲酸甲酯(128mg,0.316mmol,95.2%)。

[0400] LC-MS m/z 406.3[M+H]⁺。保留时间:1.67min(方法E)。

[0401] 步骤3.向8-((5-氨基-7-(丁基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯(60mg,0.148mmol)在THF(1mL)和MeOH(0.1mL)中的溶液中添加在THF中的LiBH₄(0.740mL,0.740mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌1h,用0.07mL HOAc中和,并且用方法B纯化。将含有期望产物的级分合并并且冷冻干燥,以产生8-((5-氨基-7-(丁基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-基)甲醇(25mg,0.066mmol,44.8%)。

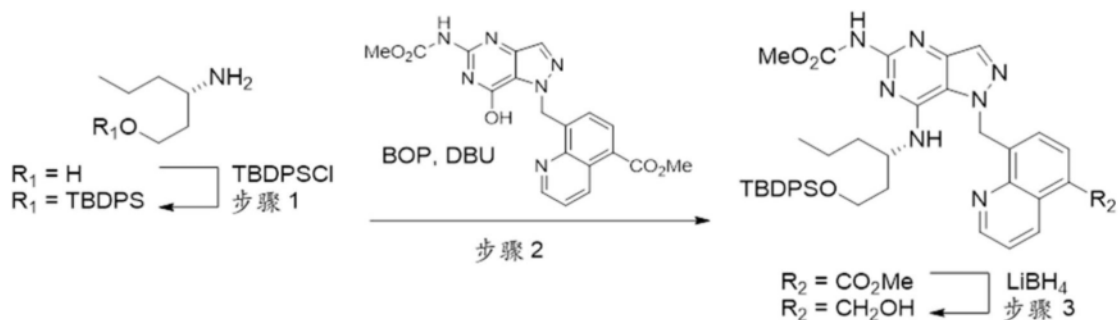
[0402] LC-MS m/z 378.3[M+H]⁺。保留时间:1.45min(方法E)。

[0403] 步骤4.向8-((5-氨基-7-(丁基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-基)甲醇(25mg,0.066mmol)在THF(1mL)中的溶液中添加二氯化亚硫(0.024mL,0.331mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。LCMS分析示出了反应完成(LC-MS m/z

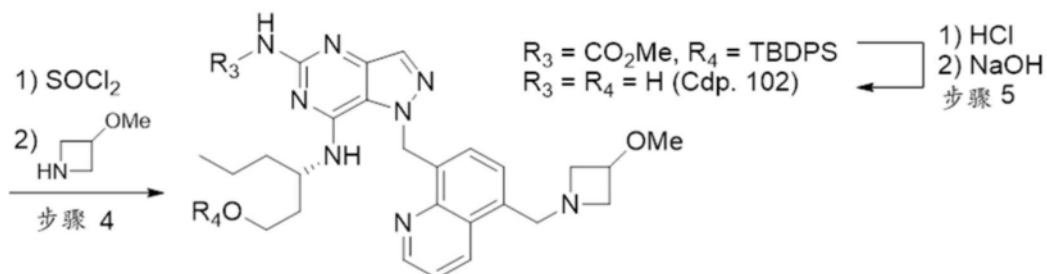
396.3[M+H]⁺)。将反应混合物在真空下浓缩并且与干DCM (2x5mL) 共蒸发。将残余物在高真空下干燥10min并且溶解在DMF (1mL) 中。添加四氢-2H-吡喃-4-胺 (67.0mg, 0.662mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌4h并且用方法A纯化。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥,以产生化合物109 (14.49mg, 0.021mmol, 31.9%)。

[0404] 类似地制备化合物101和化合物107。

[0405] 实施例6-化合物102



[0406]



[0407] 步骤1. 将咪唑 (1.452g, 21.33mmol) 添加到 (S)-3-氨基己-1-醇 (1g, 8.53mmol) 和叔丁基氯联苯基硅烷 (TBDPSCI, 3.28mL, 12.80mmol) 在DMF (6mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜并且用EtOAc、水和盐水处理。将有机相合并, 浓缩并且通过柱色谱法纯化: 柱: 40g CombiFlash柱; 流动相A: 己烷; 流动相B: 乙酸乙酯; 梯度: 在0%B下保持1min, 经14min 0-100%B, 然后在100%B下保持3min; 流速: 40mL/min; 柱温: 25℃。将含有期望产物的级分合并, 浓缩并且在高真空下干燥, 以产生 (S)-1-((叔丁基联苯基甲硅烷基)氧基)己-3-胺 (2.09g, 5.88mmol, 68.9% 产率)。

[0408] LC-MS m/z 356.2[M+H]⁺; 保留时间: 2.51min (方法E)。

[0409] 步骤2. 将BOP (433mg, 0.979mmol) 添加到8-((7-羟基-5-((甲氧基羰基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯 (200mg, 0.490mmol)、(S)-1-((叔丁基联苯基甲硅烷基)氧基)己-3-胺 (871mg, 2.449mmol) 和DBU (0.148mL, 0.979mmol) 在DMSO (3mL) 中的溶液中。将反应混合物在70℃下搅拌3h, 用0.2mL乙酸中和, 并且通过反相柱色谱法纯化: 柱: 50g CombiFlash Aq柱; 流动相A: 含0.05TFA的水; 流动相B: 含0.05% TFA的乙腈; 梯度: 在0%B下保持0.75min, 经8.75min 0-50%B, 然后在100%B下保持1.5min; 流速: 35mL/min; 柱温: 25℃。将含有 (S)-8-((7-((1-((叔丁基联苯基甲硅烷基)氧基)己-3-基)氨基)-5-((甲氧基羰基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-甲酸甲酯的级分合并并且冷冻干燥 (258mg, 0.346mmol, 70.6% 产率)。LC-MS m/z 746.3[M+H]⁺。保留时间: 2.57min (方法E)。

[0410] 步骤3. 将LiBH₄ (2N, 0.4mL) 添加到 (S)-8-((7-((1-((叔丁基联苯基甲硅烷基)氧基)己-3-基)氨基)-5-((甲氧基羰基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-

甲酸甲酯(121mg, 0.162mmol)在THF(1.8mL)和MeOH(0.2mL)中的溶液中。将反应混合物在40℃下搅拌1h,用0.2mL乙酸中和,并且通过方法B纯化。将含有(S)-7-((1-((叔丁基联苯基甲硅烷基)氧基)己-3-基)氨基)-1-((5-(羟基甲基)喹啉-8-基)甲基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氨基甲酸甲酯的级分合并并且冷冻干燥(43mg, 0.060mmol, 36.9%)。LC-MS m/z 718.3[M+H]⁺。保留时间:2.51min(方法E)。

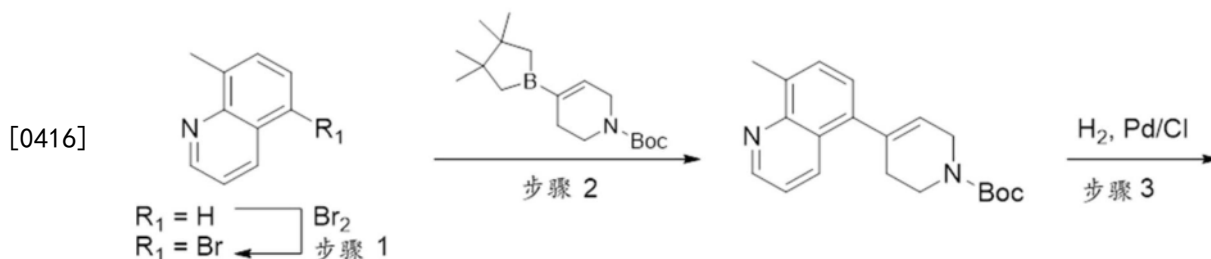
[0411] 步骤4. 将SOCl₂(0.024mL, 0.334mmol)添加到(S)-7-((1-((叔丁基联苯基甲硅烷基)氧基)己-3-基)氨基)-1-((5-(羟基甲基)喹啉-8-基)甲基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氨基甲酸甲酯(48mg, 0.067mmol)在THF(1mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌5min。LCMS分析示出了起始材料完全转化为氯中间体(LC-MS m/z 736.3[M+H]⁺)。将反应混合物在真空下浓缩并且与干DCM(2x5mL)共蒸发。将残余物在高真空下干燥10min至残渣。将所述残渣溶解在DMF(1mL)和DIEA(0.070mL, 0.401mmol)中并且添加3-甲氧基氮杂环丁烷(34.9mg, 0.401mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌30min并且用乙腈和水冷冻干燥,以产生粗的(S)-7-((1-((叔丁基联苯基甲硅烷基)氧基)己-3-基)氨基)-1-((5-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)喹啉-8-基)甲基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氨基甲酸甲酯(52.1mg, 0.066mmol, 99%)。

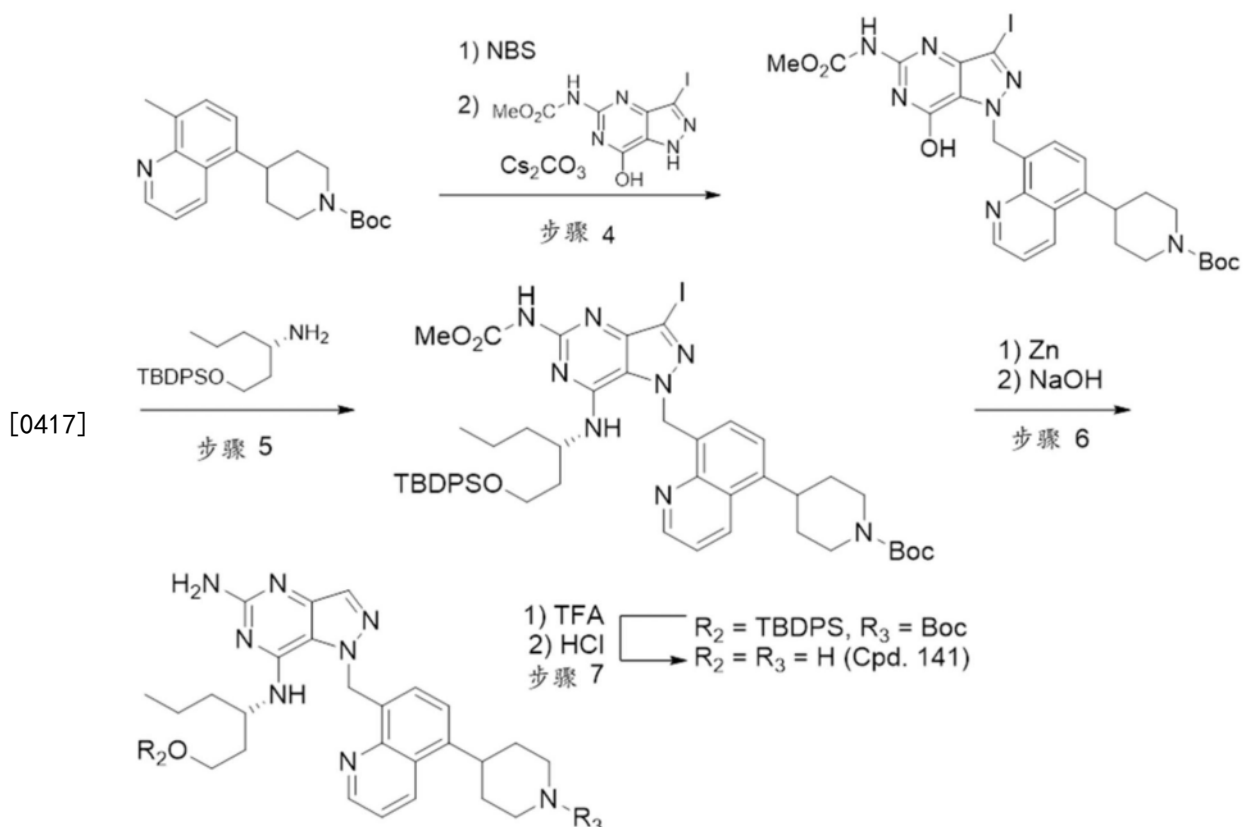
[0412] LC-MS m/z 787.3[M+H]⁺。保留时间:2.60min(方法E)。

[0413] 步骤5. 将在水中的NaOH(0.3mL, 3.00mmol)添加到(S)-7-((1-((叔丁基联苯基甲硅烷基)氧基)己-3-基)氨基)-1-((5-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)喹啉-8-基)甲基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氨基甲酸甲酯(52.1mg, 0.066mmol)在1,4-二噁烷(0.6mL)中的溶液中。将反应混合物在70℃下搅拌3h,用0.3mL HCl(12M)中和,并且用乙腈和水冷冻干燥以得到粗中间体。向中间体(143mg粗品)在MeOH(0.8mL)中的混合物中添加HCl(12M, 0.3mL)。将浆液在室温下搅拌1h,用乙腈(10mL)和水(10mL)稀释,并且冷冻干燥以给出粗产物。将粗产物溶解在1mL DMSO中并且过滤。将滤液通过方法C纯化。将含有希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥,以产生化合物102(7.62mg, 0.016mmol, 24.3%)。

[0414] 类似地制备以下化合物:化合物103、化合物104、化合物105、化合物106、化合物139和化合物140。

[0415] 实施例7-化合物141





[0418] 步骤1. 将溴 (3.60mL, 69.8mmol) 添加到8-甲基喹啉 (9.51mL, 69.8mmol) 和硫酸银 (32.7g, 105mmol) 在浓 H_2SO_4 (98%, 100mL) 中的溶液 (在冰块中冷却至 0°C) 中。将反应混合物在 25°C 下搅拌4h并且用冰稀释。缓慢添加 NH_4OH 溶液 (14.8M), 使pH高于7。将反应混合物用EtOAc (4x250mL) 萃取。将有机相合并, 浓缩并且通过柱色谱法纯化: 柱: 80g CombiFlash柱; 流动相A: 己烷; 流动相B: 乙酸乙酯; 梯度: 在0%B下保持3min, 经45min 0-10%, 然后在10%B下保持3min; 流速: 85mL/min; 含0.05% TEA的己烷; 柱温: 25°C 。将含有期望产物的级分合并, 浓缩并且在减少的真空上干燥30min, 以产生5-溴-8-甲基喹啉 (13.1g, 59.0mmol, 84%产率)。

[0419] LC-MS m/z 222.1&224.1[M+H]⁺; 保留时间: 2.05min (方法E)。

[0420] 步骤2. 将5-溴-8-甲基喹啉 (1g, 4.50mmol)、4-(3,3,4,4-四甲基环戊硼烷-1-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (1.787g, 5.85mmol) 和5-溴-8-甲基喹啉 (1g, 4.50mmol)、4-(3,3,4,4-四甲基环戊硼烷-1-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (1.787g, 5.85mmol) 在DMF (15mL) 中的混合物用 N_2 鼓泡3min。添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.329g, 0.450mmol)。用 N_2 再鼓泡2min。将反应器皿密封。将反应混合物在 80°C 下搅拌5h, 用EtOAc稀释, 并且通过CELITE过滤。将滤液浓缩并且通过柱色谱法纯化: 柱: 80g CombiFlash柱; 流动相A: 己烷; 流动相B: 乙酸乙酯; 梯度: 在0%B下保持3min, 经45min 0-10%, 然后在10%B下保持3min; 流速: 85mL/min; 含0.05% TEA的己烷; 柱温: 25°C 。将所希望的级分浓缩, 以产生4-(8-甲基喹啉-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (1.28g, 3.95mmol, 88%产率)。

[0421] LC-MS m/z 324.9[M+H]⁺; 保留时间: 1.98min (方法E)。

[0422] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (dd, $J=4.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.35 (dd, $J=8.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.49 (m, 2H), 7.32 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.06 (q, $J=2.8\text{Hz}$, 2H), 3.64

(t, J=5.6Hz, 2H), 2.71 (d, J=0.9Hz, 3H), 2.44 (ddt, J=7.9, 5.6, 2.7Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[0423] 步骤3. 将4-(8-甲基喹啉-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1.35g, 4.16mmol)和Pd-C(0.222g, 0.21mmol)在MeOH(15mL)中的混合物在氢气气囊下搅拌。用LCMS监测反应。反应在8小时内完成40%。将反应混合物过滤并且将滤液浓缩并且通过柱色谱法纯化:柱:40g CombiFlash柱;流动相A:己烷;流动相B:乙酸乙酯;梯度:在0%B下保持1min, 经14min 0-10%, 然后在10%B下保持1min;流速:40mL/min;含0.05%TEA的己烷;柱温:25℃。将含有期望产物的级分合并, 浓缩并且在高真空下干燥, 以产生4-(8-甲基喹啉-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.412g, 1.262mmol, 30.3%产率)。LC-MS m/z 324.9[M+H]⁺;保留时间:1.98min(方法E)。

[0424] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (dd, J=4.1, 1.6Hz, 1H), 8.64 (dd, J=8.7, 1.6Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.38 (dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 4.13 (d, J=12.9Hz, 2H), 3.64-3.46 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.60 (qd, J=12.5, 4.1Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

[0425] 步骤4. 将AIBN(14.59mg, 0.089mmol)添加到4-(8-甲基喹啉-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(290mg, 0.888mmol)和NBS(190mg, 1.066mmol)在CCl₄(4mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。LCMS分析示出了30%转化为中间体(以方法E, 2.393min, M+H/z=405.2; 407.2)。添加额外的AIBN(14.59mg, 0.089mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。LCMS分析示出了50%转化。将反应混合物用EtOAc、水和盐水处理。将有机相浓缩并且在真空下干燥, 以产生粗中间体4-(8-(溴甲基)喹啉-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(349mg)。

[0426] 将Cs₂CO₃(868mg, 2.67mmol)添加到(7-羟基-3-碘-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)氨基甲酸甲酯(298mg, 0.888mmol)和粗中间体4-(8-(溴甲基)喹啉-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(349mg)在DMF(3mL)中的溶液中。将反应混合物在25℃下搅拌30min。LCMS示出了反应完成。将反应混合物用EtOAc、水和盐水处理。将有机物合并, 浓缩并且通过柱色谱法纯化:柱:24g CombiFlash柱;流动相A:己烷;流动相B:乙酸乙酯;梯度:在0%B下保持1min, 经14min 0-100%, 然后在100%B保持1min;流速:25mL/min;柱温:25℃。将含有所希望的产物的级分浓缩, 以产生4-(8-((7-羟基-3-碘-5-((甲氧基羰基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(135mg, 0.205mmol, 23.04%产率)。

[0427] LC-MS m/z [M+H]⁺;保留时间:min(方法E)。

[0428] 步骤5. 将DBU(0.371mL, 2.464mmol)添加到4-(8-((7-羟基-3-碘-5-((甲氧基羰基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(325mg, 0.493mmol)、(S)-1-((叔丁基联苯基甲硅烷基)氧基)己-3-胺(350mg, 0.986mmol)和BOP(436mg, 0.986mmol)在DMSO(4.5mL)中的溶液中。将反应混合物在45℃下搅拌4h并且用EtOAc、水和盐水处理。将有机相合并, 浓缩并且通过柱色谱法纯化:柱:12g CombiFlash柱;流动相A:己烷;流动相B:乙酸乙酯;梯度:在0%B下保持1min, 经15min 0-10%, 然后在10%B下保持1min;流速:20mL/min;柱温:25℃。将含有所希望的产物的级分浓缩并且在减压下干燥, 以产生(S)-4-(8-((7-((1-((叔丁基联苯基甲硅烷基)氧基)己-3-基)氨基)-3-碘-5-((甲氧基羰基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(315mg, 0.316mmol, 64.1%产率)。

[0429] LC-MS m/z 997.6[M+H]⁺;保留时间:2.56min(方法F)。

[0430] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.98 (dd, $J=4.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.78-8.70 (m, 1H), 7.66 (dd, $J=8.7, 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.42-7.13 (m, 10H), 6.82 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.58 (s, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.91 (s, 5H), 2.68 (s, 1H), 2.53 (s, 1H), 1.74 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.99 (s, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.72 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0431] 步骤6. 将锌 (168mg, 2.57mmol) 添加到 (S)-4-(8-((7-((1-((叔丁基联苯基甲硅烷基)氧基)己-3-基)氨基)-3-碘-5-((甲氧基羰基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (256mg, 0.257mmol) 在 MeOH (4mL) 和 AcOH (2mL) 中的溶液中。将反应混合物在 25°C 下搅拌 1h 并且用 EtOAc、水和盐水处理。将有机相合并, 浓缩并且产生中间体 (S)-4-(8-((7-((1-((叔丁基联苯基甲硅烷基)氧基)己-3-基)氨基)-5-((甲氧基羰基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (186mg)。

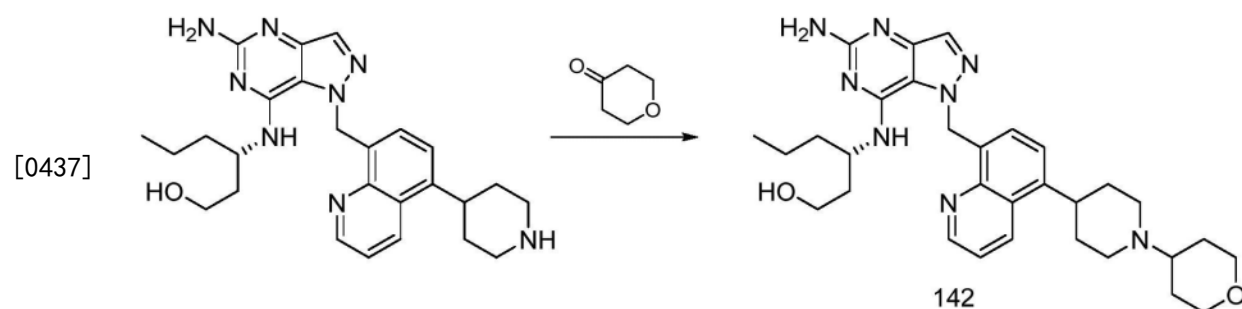
[0432] LC-MS m/z 871.7 [M+H] $^+$; 保留时间: 1.82min (方法F)。

[0433] 将 NaOH (10N, 1mL) 添加到中间体 (186mg) 在二噁烷 (4mL) 中的溶液中。将反应混合物在 78°C 下搅拌过夜并且用 EtOAc、水和盐水处理。将有机相浓缩并且在真空下干燥, 以产生 (S)-4-(8-((5-氨基-7-((1-((叔丁基联苯基甲硅烷基)氧基)己-3-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (151mg, 0.186mmol, 72.3% 产率)。

[0434] LC-MS m/z 813.7 [M+H] $^+$; 保留时间: 2.48min (方法E)。

[0435] 步骤7. 将 TFA (0.5mL) 添加到 (S)-4-(8-((5-氨基-7-((1-((叔丁基联苯基甲硅烷基)氧基)己-3-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基)喹啉-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (32mg, 0.039mmol) 在 DCM (0.5mL) 中的溶液中, 将反应混合物在 25°C 下搅拌 30min。LCMS 示出了 Boc 保护基团的去除。将反应混合物浓缩并且溶解在二噁烷 (0.5mL) 中。向其中添加 HCl (12N, 0.5mL)。将反应混合物在室温下搅拌 15min 并且浓缩并且通过方法 C 纯化。将含有所有希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥, 以产生化合物 141 (2.4mg, 0.005mmol, 13.0%)。

[0436] 实施例8-化合物142



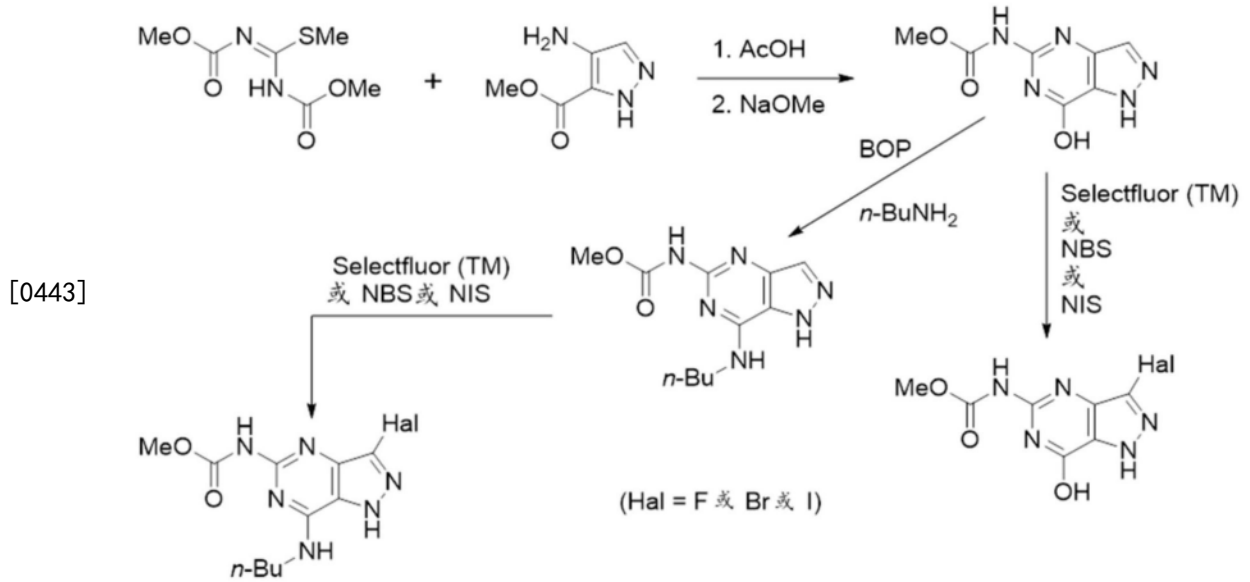
[0438] 将 (S)-3-((5-氨基-1-((5-((哌啶-4-基)喹啉-8-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)己-1-醇 (20mg, 0.042mmol) 在 DMF (0.6mL) 中的溶液用分子筛 (Molecular Sieves)、四氢-4H-吡喃-4-酮 (21.09mg, 0.211mmol) 和 1 滴 HOAc 处理, 然后用三乙酰氧基硼氢化钠 (35.7mg, 0.169mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜并且通过方法 C 纯化, 以产生化合物 142 (5.0mg, 8.55 μmol , 20.28% 产率)。

[0439] 类似地制备化合物 143。

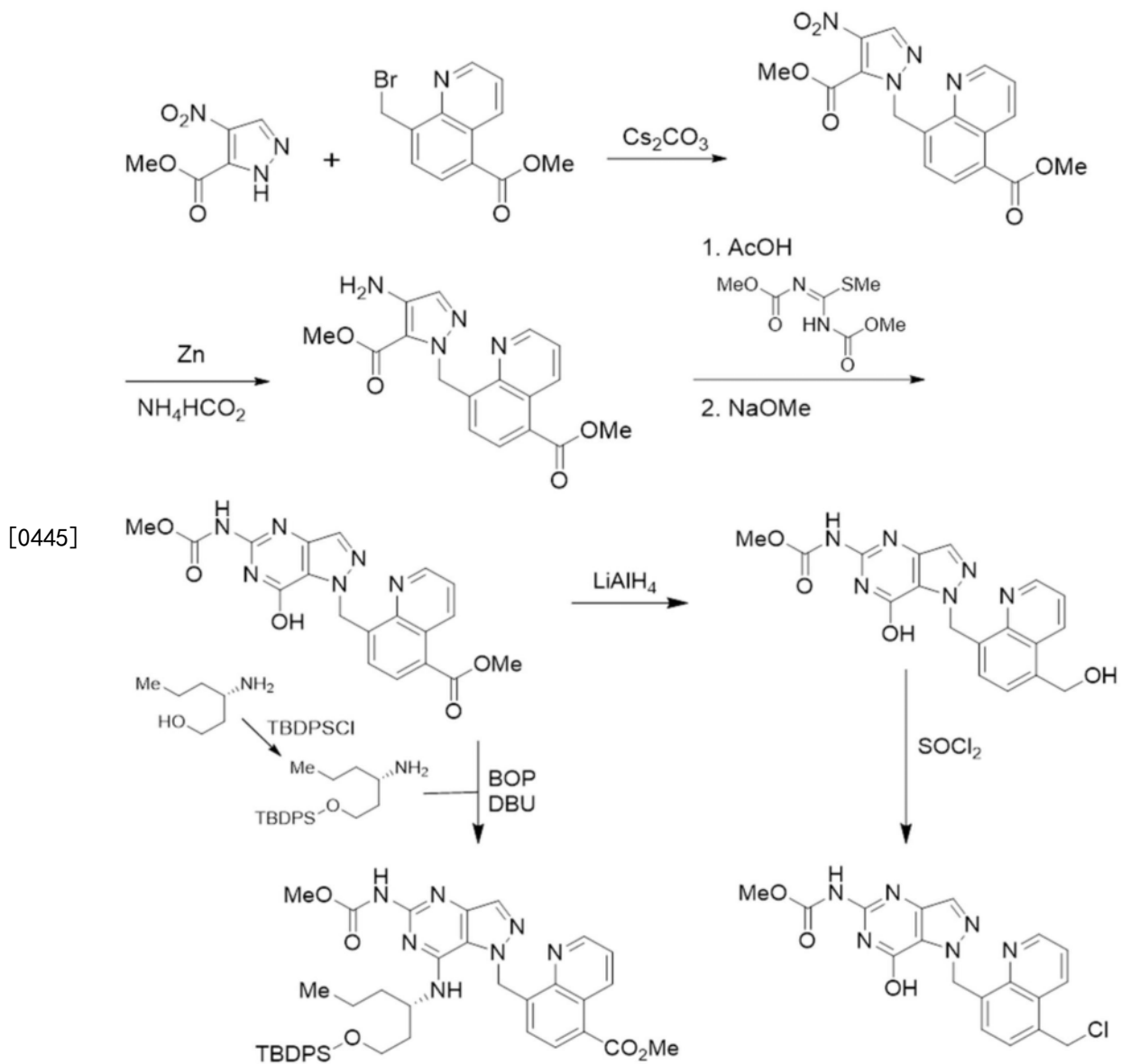
[0440] 实施例9-起始材料和中间体

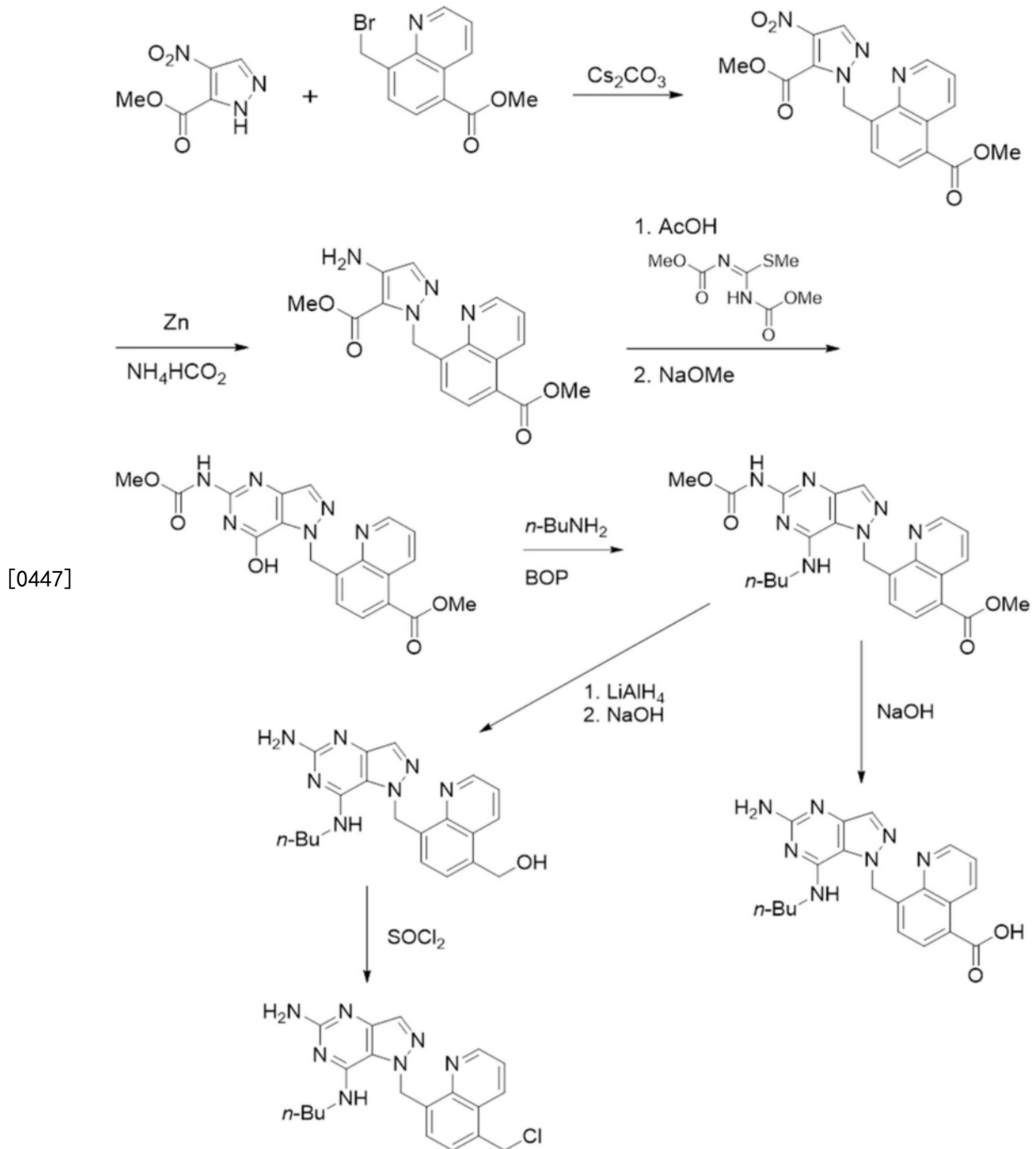
[0441] 下文的图示出了用于制备可用于制备本文公开的TLR7激动剂的起始材料或中间体的化合物的方案。所述方案可以适用于制备其他类似的可以用作起始材料或中间体的化合物。所采用的试剂是本领域熟知的,并且在许多情况下,它们的使用已经在前述实施例中进行了展示。

[0442] 图表1



[0444] 图表2





[0448] 生物活性

[0449] 可以通过以下程序测定本文公开的作为TLR7激动剂的化合物的生物活性。

[0450] 人TLR7激动剂活性测定

[0451] 此程序描述了用于测定在本说明书中公开的化合物的人TLR7 (hTLR7) 激动剂活性的方法。

[0452] 将具有人TLR7分泌型胚胎碱性磷酸酶 (SEAP) 报告转基因的工程化人胚肾蓝细胞 (HEK-BlueTMTLR7细胞; Invivogen) 悬浮在非选择性培养基 (补充有10%胎牛血清 (Sigma) 的DMEM高葡萄糖 (Invitrogen)) 中。将HEK-BlueTMTLR7细胞添加到384孔组织培养板的每个孔中 (15,000个细胞/孔), 并且在37°C、5%CO₂下孵育16-18h。将化合物 (100nl) 分配到含有

HEK-Blue™TLR细胞的孔中,并且将经处理的孔在37℃、5%CO₂下孵育。在处理18h后,将十微升的新鲜制备的Quanti-Blue™试剂(Invivogen)添加到每个孔中,孵育30min(37℃,5%CO₂),并且使用Envision读板仪(OD=620nm)测量SEAP水平。计算半数最大有效浓度值(EC₅₀;在测定基线与最大值之间引起反应的一半的化合物浓度)。

[0453] 人血液中I型干扰素基因(MX-1)和CD69的诱导

[0454] I型干扰素(IFN)MX-1基因和B细胞激活标记物CD69的诱导是在TLR7途径激活后发生的下游事件。以下是人全血测定,其测量响应于TLR7激动剂的诱导。

[0455] 从人类受试者中收获肝素化的人全血,并且将其用1mM的测试TLR7激动剂化合物处理。将血液用RPMI 1640培养基稀释,并且使用Echo预加样(predot) 10nL/孔,从而得到1uM的最终浓度(在10uL血液中有10nL)。在摇床上混合30秒后,将板盖住并且置于37℃室中过夜=17h。制备固定/裂解缓冲液(在H₂O中5x->1x,在37℃下加温;目录号BD 558049),并且保持perm缓冲液(在冰上),以备后用。

[0456] 对于表面标记物(CD69)染色:制备表面Ab:0.045ul hCD14-FITC(ThermoFisher目录号MHCD1401)+0.6ul hCD19-ef450(ThermoFisher目录号48-0198-42)+1.5ul hCD69-PE(目录号BD555531)+0.855ul FACS缓冲液。添加3ul/孔,1000rpm旋转1min,并且在摇床上混合30秒,置于冰上30min。在用70uL预加温的1x固定/裂解缓冲液30分钟后停止刺激,并且使用Feliex伴侣重悬(15次,对每个板更换吸头)并且在37C下孵育10分钟。

[0457] 在2000rpm下离心5分钟,用HCS板清洗器抽出,在摇床上混合30秒,然后用在dPBS中的70uL洗涤并且沉淀2次(2000rpm,持续5min),并且用在FACS缓冲液中的50ul洗涤,沉淀1次(2000rpm,持续5min)。在摇床上混合30秒。对于细胞内标记物(MX-1)染色:添加50ul BD Perm缓冲液III,并且在摇床上混合30秒。在冰上孵育30分钟(在黑暗中)。用50uL FACS缓冲液洗涤2次(在perm后,在2300rpm下旋转5min),然后在摇床上混合30秒。在20ul含有MX1抗体() (4812)-Alexa 647:Novus Biologicals#NBP2-43704AF647) 20ul FACS缓冲液+0.8ul hIgG+0.04ul MX-1的FACS缓冲液中重悬。1000rpm旋转1min,在摇床上混合30秒,并且将样品在黑暗中在室温下孵育45分钟,然后用FACS缓冲液洗涤2次(在perm后,在2300rpm下旋转5min)。在20ul(每孔总计35uL)FACS缓冲液重悬,并且用箔纸覆盖,并且置于4℃下,以在第二天读数。在iQuePlus上读取板。将结果加载到工具集中,并且在curve master中生成IC50曲线。将y轴100%设置为1uM瑞喹莫德。

[0458] 小鼠血液中TNF- α 和I型IFN反应基因的诱导

[0459] TNF- α 和I型IFN反应基因的诱导是在TLR7途径激活后发生的下游事件。以下是测量在小鼠全血中响应于TLR7激动剂的诱导的测定。

[0460] 将肝素化的小鼠全血用含青霉素-链霉素的RPMI 1640培养基以5:4的比率稀释(50uL全血和40uL培养基)。将90uL体积的经稀释的血液转移到Falcon平底96孔组织培养板的孔中,并且将板在4℃下孵育1h。将100%DMSO储备溶液中的测试化合物在相同培养基中稀释20倍用于进行浓度反应测定,然后将10uL经稀释的测试化合物添加到孔中,使得最终DMSO浓度为0.5%。对照孔接受10uL含有5%DMSO的培养基。然后将板在37℃下在5%CO₂培养箱中孵育17h。在孵育后,将100uL培养基添加到每个孔中。将板离心,并且取出130uL上清液用于通过ELISA(Invitrogen,目录号88-7324,Thermo-Fisher Scientific)测定TNFa的产生。将来自Invitrogen mRNA Catcher Plus试剂盒(目录号K1570-02)的70uL体积的含

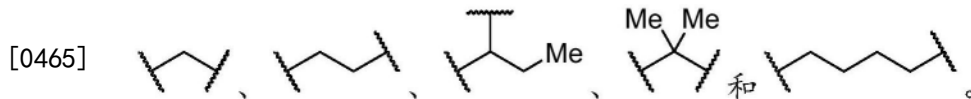
DTT的mRNA捕获裂解缓冲液(1x)添加到孔中剩余的70uL样品中,并且通过上下移液5次进行混合。然后在室温下将板摇动5-10min,然后向每个孔中添加2uL的蛋白酶K(20mg/mL)。然后将板在室温下摇动15-20min。然后将板在-80℃下储存直到进一步处理。

[0461] 将冷冻样品解冻,并且根据制造商的说明书,使用Invitrogen mRNA Catcher Plus试剂盒(目录号K1570-02)提取mRNA。使用Invitrogen SuperScript IV VIL0 Master Mix(目录号11756500),使用来自RNA提取的一半产率的mRNA在20μL逆转录酶反应中合成cDNA。使用来自ThermoFisher(Applied Biosystems)的QuantStudio实时PCR系统进行TaqMan®实时PCR。使用针对小鼠IFIT1、IFIT3、MX1和PPIA基因表达的商业化预设计的TaqMan测定和TaqMan Master Mix一式两份地运行所有实时PCR反应。将PPIA用作管家基因。遵循来自制造商的建议。通过平均管家基因(Ct)归一化所有原始数据(Ct),然后利用比较Ct($\Delta \Delta Ct$)方法量化相对基因表达(RQ)用于进行实验分析。

[0462] 定义

[0463] “脂族”意指直链或支链的饱和或不饱和的非芳族烃部分,其具有指定数量的碳原子(例如,如在“C₃脂族”、“C₁₋₅脂族”、“C₁-C₅脂族”或“C₁至C₅脂族”中,后三个短语与具有从1至5个碳原子的脂族部分同义)或者在未明确指定碳原子数量的情况下从1至4个碳原子(在不饱和脂族部分的情况下2至4个碳)。类似的理解适用于其他类型中的碳数量,如在C₂₋₄烯烃、C₄-C₇脂环族等中。以类似的方式,诸如“(CH₂)₁₋₃”的术语应理解为对下标是1、2或3的简写,使得这样的术语代表CH₂、CH₂CH₂和CH₂CH₂CH₂。

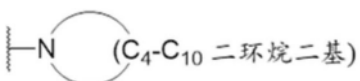
[0464] “烷基”意指饱和的脂族部分,其中用于指定碳原子数量的相同惯例是可适用的。通过说明的方式,C₁-C₄烷基部分包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1-丁基、2-丁基等。“烷二基”(有时也称为“亚烷基”)意指烷基的二价对应物,诸如



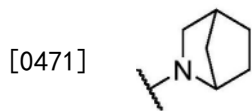
[0466] “烯基”意指具有至少一个碳-碳双键的脂族部分,其中用于指定碳原子数量的相同惯例是可适用的。通过说明的方式,C₂-C₄烯基部分包括但不限于乙烯基(ethenyl/vinyl)、2-丙烯基(烯丙基或丙-2-烯基)、顺式-1-丙烯基、反式-1-丙烯基、E-(或Z)-2-丁烯基、3-丁烯基、1,3-丁二烯基(丁-1,3-二烯基)等。

[0467] “炔基”意指具有至少一个碳-碳三键的脂族部分,其中用于指定碳原子数量的相同惯例是可适用的。通过说明的方式,C₂-C₄炔基包括乙炔基(ethynyl/acetylenyl)、炔丙基(丙-2-炔基)、1-丙炔基、丁-2-炔基等。

[0468] “脂环族”意指具有从1至3个环的饱和或不饱和的非芳族烃部分,每个环具有从3至8个(优选地从3至6个)碳原子。“环烷基”意指每个环是饱和的脂环族部分。“环烯基”意指至少一个环具有至少一个碳-碳双键的脂环族部分。“环炔基”意指至少一个环具有至少一个碳-碳三键的脂环族部分。通过说明的方式,脂环族部分包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基和金刚烷基。优选的脂环族部分是环烷基部分,尤其是环丙基、环丁基、环戊基和环己基。“环烷二基”(有时也称为“环亚烷基”)意指环烷基的二价对应物。类似地,“二环烷二基”(或“二环亚烷基”)和“螺烷二基”(或“螺亚烷基”)是指二环烷基和螺烷基(或“螺环烷基”)的二价对应物。通过说明的方式,

[0469]  (C₄-C₁₀ 二环烷二基)

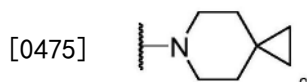
[0470] 部分的例子是



[0472] 并且

[0473]  (C₅-C₁₀ 螺环烷二基)

[0474] 部分的例子是



[0476] “杂脂环族”意指这样的脂环族部分,其中在其至少一个环中,至多三个(优选地1至2个)碳已经被独立地选自N、O或S的杂原子替代,其中N和S任选地可以被氧化并且N任选地可以被季铵化。优选的脂环族部分由一个大小为5至6元的环组成。类似地,“杂环烷基”、“杂环烯基”和“杂环炔基”分别意指其至少一个环已经被如此修饰的环烷基、环烯基或环炔基部分。示例性杂脂环族部分包括氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、1,3-二噁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、四氢噻喃基砷、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3-二氧戊环基、四氢-1,1-二氧代噻吩基、1,4-二噁烷基、硫杂环丁烷基等。“杂环亚烷基”意指杂环烷基的二价对应物。

[0477] “烷氧基”、“芳氧基”、“烷硫基”和“芳硫基”分别意指-O(烷基)、-O(芳基)、-S(烷基)和-S(芳基)。例子分别是甲氧基、苯氧基、甲硫基和苯硫基。

[0478] 除非指示较窄的含义,否则“卤素”或“卤代”意指氟、氯、溴或碘。

[0479] “芳基”意指具有单、双或三环环系统(优选地单环)的烃部分,其中每个环具有从3至7个碳原子,并且至少一个环是芳族的。环系统中的环可以彼此稠合(如在萘基中)或彼此键合(如在联苯基中),并且可以与非芳族环稠合或键合(如在茚满基或环己基苯基中)。通过进一步说明的方式,芳基部分包括但不限于苯基、萘基、四氢萘基、茚满基、联苯基、菲基、蒽基和茈基。“亚芳基”意指芳基的二价对应物,例如1,2-亚苯基、1,3-亚苯基或1,4-亚苯基。

[0480] “杂芳基”意指具有单、双或三环环系统(优选地5至7元单环)的部分,其中每个环具有从3至7个碳原子,并且至少一个环是含有从1至4个独立地选自N、O或S的杂原子的芳族环,其中N和S任选地可以被氧化并且N任选地可以被季铵化。这样的至少一个含有杂原子的芳族环可以与其他类型的环稠合(如在苯并呋喃基或四氢异喹啉基中),或者与其他类型的环直接键合(如在苯基吡啶基或2-环戊基吡啶基中)。通过进一步说明的方式,杂芳基部分包括吡咯基、呋喃基、噻吩基(thiophenyl/thienyl)、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、N-氧代吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基(isoquinolynyl)、喹唑啉基、噌啉基、喹唑啉基(quinozalinylyl)、茶啶基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并噻吩基、噁二唑基、噻二唑基、吩噻唑基(phenothiazolylyl)、苯并咪唑基、苯并三唑基、二苯并呋喃基、呋唑基、二苯并噻吩基、吡啶基等。“杂亚芳基”意指杂芳基

的二价对应物。

[0481] 在指示部分可以被取代(诸如通过使用如在“未经取代或经取代的C₁-C₅烷基”或“任选经取代的杂芳基”中的短语“未经取代或经取代的”或“任选经取代的”)的情况下,这样的部分可以具有一个或多个独立选择的取代基,优选地数量为1至5、更优选地数量为1或2。考虑到取代基所附接的部分,本领域普通技术人员可以选择取代基和取代模式,以提供化学稳定的并且可以通过本领域已知的技术以及本文列出的方法合成的化合物。在部分被鉴定为“未经取代或经取代的”或“任选经取代的”的情况下,在一个优选实施方案中,这样的部分是未经取代的。

[0482] “芳基烷基”、“(杂脂环族)烷基”、“芳基烯基”、“芳基炔基”、“联芳基烷基”等意指被芳基、杂脂环族、联芳基等部分(视情况而定)取代的烷基、烯基或炔基部分(视情况而定),其中开放的(未满足的)化合价在烷基、烯基或炔基部分处,例如如在苄基、苯乙基、N-咪唑基乙基、N-吗啉代乙基等中。相反,“烷基芳基”、“烯基环烷基”等意指被烷基、烯基等部分(视情况而定)取代的芳基、环烷基等部分(视情况而定),例如如在甲基苯基(甲苯基)或烯丙基环己基中。“羟基烷基”、“卤代烷基”、“烷基芳基”、“氰基芳基”等意指被一个或多个鉴定的取代基(羟基、卤代等,视情况而定)取代的烷基、芳基等部分(视情况而定)。

[0483] 例如,允许的取代基包括但不限于烷基(尤其是甲基或乙基)、烯基(尤其是烯丙基)、炔基、芳基、杂芳基、脂环族、杂脂环族、卤代(尤其是氟)、卤代烷基(尤其是三氟甲基)、羟基、羟基烷基(尤其是羟基乙基)、氰基、硝基、烷氧基、-O(羟基烷基)、-O(卤代烷基)(尤其是-OCF₃)、-O(环烷基)、-O(杂环烷基)、-O(芳基)、烷硫基、芳硫基、=O、=NH、=N(烷基)、=NOH、=NO(烷基)、-C(=O)(烷基)、-C(=O)H、-CO₂H、-C(=O)NHOH、-C(=O)O(烷基)、-C(=O)O(羟基烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)N(烷基)₂、-OC(=O)(烷基)、-OC(=O)(羟基烷基)、-OC(=O)O(烷基)、-OC(=O)O(羟基烷基)、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NH(烷基)、-OC(=O)N(烷基)₂、叠氮基、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、-NH(芳基)、-NH(羟基烷基)、-NHC(=O)(烷基)、-NHC(=O)H、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NH(烷基)、-NHC(=O)N(烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-OSO₂(烷基)、-SH、-S(烷基)、-S(芳基)、-S(环烷基)、-S(=O)烷基、-SO₂(烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(烷基)、-SO₂N(烷基)₂等。

[0484] 在被取代的部分是脂族部分的情况下,优选的取代基是芳基、杂芳基、脂环族、杂脂环族、卤代、羟基、氰基、硝基、烷氧基、-O(羟基烷基)、-O(卤代烷基)、-O(环烷基)、-O(杂环烷基)、-O(芳基)、烷硫基、芳硫基、=O、=NH、=N(烷基)、=NOH、=NO(烷基)、-CO₂H、-C(=O)NHOH、-C(=O)O(烷基)、-C(=O)O(羟基烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)N(烷基)₂、-OC(=O)(烷基)、-OC(=O)(羟基烷基)、-OC(=O)O(烷基)、-OC(=O)O(羟基烷基)、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NH(烷基)、-OC(=O)N(烷基)₂、叠氮基、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、-NH(芳基)、-NH(羟基烷基)、-NHC(=O)(烷基)、-NHC(=O)H、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NH(烷基)、-NHC(=O)N(烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-OSO₂(烷基)、-SH、-S(烷基)、-S(芳基)、-S(=O)烷基、-S(环烷基)、-SO₂(烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(烷基)和-SO₂N(烷基)₂。更优选的取代基是卤代、羟基、氰基、硝基、烷氧基、-O(芳基)、=O、=NOH、=NO(烷基)、-OC(=O)(烷基)、-OC(=O)O(烷基)、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NH(烷基)、-OC(=O)N(烷基)₂、叠氮基、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、-NH(芳基)、-NHC(=O)(烷基)、-NHC(=O)H、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NH(烷基)、-NHC(=O)N(烷基)₂和-NHC(=NH)NH₂。尤其优选的是苯基、氰基、卤代、羟基、硝基、

C_1 - C_4 烷氧基、 $O(C_2$ - C_4 烷二基)OH和 $O(C_2$ - C_4 烷二基)卤代。

[0485] 在被取代的部分是脂环族、杂脂环族、芳基或杂芳基部分的情况下,优选的取代基是烷基、烯基、炔基、卤代、卤代烷基、羟基、羟基烷基、氰基、硝基、烷氧基、- O (羟基烷基)、- O (卤代烷基)、- O (芳基)、- O (环烷基)、- O (杂环烷基)、烷硫基、芳硫基、- $C(=O)$ (烷基)、- $C(=O)H$ 、- CO_2H 、- $C(=O)NHOH$ 、- $C(=O)O$ (烷基)、- $C(=O)O$ (羟基烷基)、- $C(=O)NH_2$ 、- $C(=O)NH$ (烷基)、- $C(=O)N$ (烷基) $_2$ 、- $OC(=O)$ (烷基)、- $OC(=O)$ (羟基烷基)、- $OC(=O)O$ (烷基)、- $OC(=O)O$ (羟基烷基)、- $OC(=O)NH_2$ 、- $OC(=O)NH$ (烷基)、- $OC(=O)N$ (烷基) $_2$ 、叠氮基、- NH_2 、- NH (烷基)、- N (烷基) $_2$ 、- NH (芳基)、- NH (羟基烷基)、- $NHC(=O)$ (烷基)、- $NHC(=O)H$ 、- $NHC(=O)NH_2$ 、- $NHC(=O)NH$ (烷基)、- $NHC(=O)N$ (烷基) $_2$ 、- $NHC(=NH)NH_2$ 、- OSO_2 (烷基)、- SH 、- S (烷基)、- S (芳基)、- S (环烷基)、- $S(=O)$ 烷基、- SO_2 (烷基)、- SO_2NH_2 、- SO_2NH (烷基)和- SO_2N (烷基) $_2$ 。更优选的取代基是烷基、烯基、卤代、卤代烷基、羟基、羟基烷基、氰基、硝基、烷氧基、- O (羟基烷基)、- $C(=O)$ (烷基)、- $C(=O)H$ 、- CO_2H 、- $C(=O)NHOH$ 、- $C(=O)O$ (烷基)、- $C(=O)O$ (羟基烷基)、- $C(=O)NH_2$ 、- $C(=O)NH$ (烷基)、- $C(=O)N$ (烷基) $_2$ 、- $OC(=O)$ (烷基)、- $OC(=O)$ (羟基烷基)、- $OC(=O)O$ (烷基)、- $OC(=O)O$ (羟基烷基)、- $OC(=O)NH_2$ 、- $OC(=O)NH$ (烷基)、- $OC(=O)N$ (烷基) $_2$ 、- NH_2 、- NH (烷基)、- N (烷基) $_2$ 、- NH (芳基)、- $NHC(=O)$ (烷基)、- $NHC(=O)H$ 、- $NHC(=O)NH_2$ 、- $NHC(=O)NH$ (烷基)、- $NHC(=O)N$ (烷基) $_2$ 和- $NHC(=NH)NH_2$ 。尤其优选的是 C_1 - C_4 烷基、氰基、硝基、卤代和 C_1 - C_4 烷氧基。

[0486] 在陈述范围的情况下,如在“ C_1 - C_5 烷基”或“5%至10%”中,这样的范围包括所述范围的端点,如在第一个实例中的 C_1 和 C_5 以及在第二个实例中的5%和10%。

[0487] 除非具体指示特定的立体异构体(例如,通过在结构式中的相关立体中心处的加粗或加虚线的键,通过在结构式中将双键描绘为具有E或Z构型,或通过使用立体化学指定的命名法或符号),否则作为纯化合物及其混合物的所有立体异构体都包括在本发明的范围内。除非另外指示,否则外消旋体、单独的对映体(不论是光学纯的还是部分拆分的)、非对映体、几何异构体及其组合和混合物都被本发明涵盖。

[0488] 本领域技术人员应理解,化合物可以具有互变异构体形式(例如,酮和烯醇形式)、共振形式和两性离子形式,所述形式等效于在本文使用的结构式中描绘的那些,并且所述结构式涵盖此类互变异构体形式、共振形式或两性离子形式。

[0489] “药学上可接受的酯”意指在体内(例如在人体中)水解产生母体化合物或其盐或者本身具有与母体化合物类似的活性的酯。合适的酯包括 C_1 - C_5 烷基、 C_2 - C_5 烯基或 C_2 - C_5 炔基酯,尤其是甲基、乙基或正丙基酯。

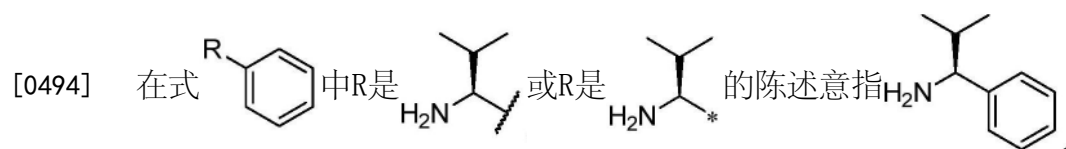
[0490] “药学上可接受的盐”意指适用于药物配制品的化合物的盐。在化合物具有一个或多个碱性基团的情况下,所述盐可以是酸加成盐,诸如硫酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐、乙酸盐、双羟萘酸盐(恩波酸盐(embonate))、氢碘酸盐、硝酸盐、盐酸盐、乳酸盐、甲基硫酸盐、富马酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、乳糖醛酸盐、辛二酸盐、甲苯磺酸盐等。在化合物具有一个或多个酸性基团的情况下,所述盐可以是诸如以下的盐:钙盐、钾盐、镁盐、葡甲胺盐、铵盐、锌盐、哌嗪盐、氨丁三醇盐、锂盐、胆碱盐、二乙胺盐、4-苯基环己胺盐、苯乍生盐、钠盐、四甲基铵盐等。多晶型结晶形式和溶剂化物也涵盖在本发明的范围内。

[0491] “受试者”是指动物,包括但不限于灵长类动物(例如,人)、猴、牛、猪、绵羊、山羊、

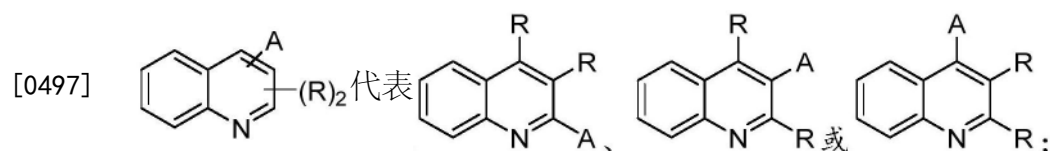
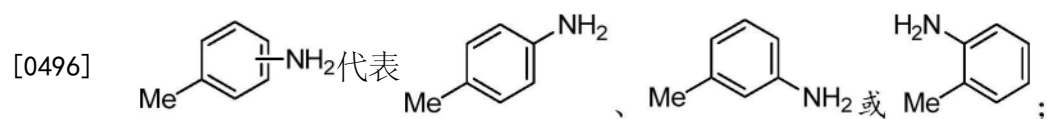
马、狗、猫、兔、大鼠或小鼠。关于例如哺乳动物受试者(诸如人)的术语“受试者”和“患者”在本文中可互换地使用。

[0492] 在治疗疾病或障碍的上下文中,术语“治疗”(“treat”、“treating”和“treatment”)意在包括减轻或消除障碍、疾病或病症,或与障碍、疾病或病症相关的一种或多种症状;或减慢障碍、疾病或病症或其一种或多种症状的进展、扩散或恶化。“癌症的治疗”是指以下作用中的一种或多种:(1)在一定程度上抑制肿瘤生长,包括(i)减慢和(ii)完全阻止生长;(2)减少肿瘤细胞的数量;(3)维持肿瘤大小;(4)减小肿瘤大小;(5)抑制,包括(i)减少、(ii)减慢或(iii)完全防止肿瘤细胞浸润到外周器官中;(6)抑制,包括(i)减少、(ii)减慢或(iii)完全防止转移;(7)增强抗肿瘤免疫应答,这可以导致(i)维持肿瘤大小、(ii)减小肿瘤大小、(iii)减慢肿瘤生长、(iv)减少、减慢或防止侵袭和/或(8)在一定程度上缓解与障碍相关的一种或多种症状的严重程度或数量。

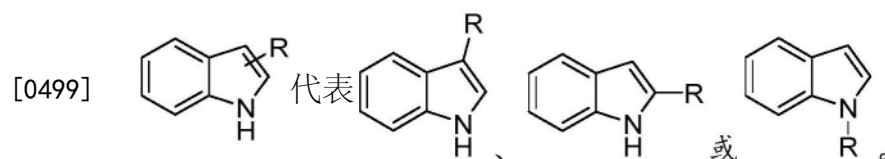
[0493] 在本说明书的式中,横向于键的波浪线(~~~~)或在键末端的星号(*)表示共价附接位点。例如,



[0495] 在本说明书的式中,在其两个碳之间横穿芳族环的键意指附接至所述键的基团可以位于所述芳族环的任何位置,所述任何位置是通过除去隐含地在那里(或明确地在那里,如果写出来的话)的氢而变得可用的。通过说明方式:



[0498] 并且



[0500] 本公开文本包括在本文描述的化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的那些原子。通过一般举例而非限制的方式,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。本发明的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过本文所述的那些类似的方法使用适当的同位素标记的试剂代替原本采用的未标记的试剂来制备。通过举例的方式,C₁-C₃烷基可以是未氘化的、部分氘化的或完全氘化的,并且“CH₃”包括CH₃、¹³CH₃、¹⁴CH₃、CH₂T、CH₂D、CHD₂、CD₃等。在一个实施方案中,化合物中的各种元素以其天然同位素丰度存在。

[0501] 本领域技术人员应理解,某些结构可以绘制呈一种互变异构体形式或另一种互变

异构体形式,例如酮与烯醇,并且这两种形式是等效的。

[0502] 首字母缩略词和缩写

[0503] 表C提供了在本说明书中使用的首字母缩略词和缩写及其含义的列表。

[0504]

| 表C | |
|------------|--|
| 首字母缩略词或缩写 | 含义或定义 |
| AIBN | 偶氮二异丁腈 |
| Alloc | 烯丙氧基羰基 |
| Aq. | 水性 |
| ACN | 乙腈 |
| Boc | 叔丁氧基羰基 |
| BOP | (苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(V) |
| BOP | (苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(V) |
| DBU | 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯 |
| DCM | 二氯甲烷 |
| DIAD | 偶氮二甲酸二异丙酯 |
| DIPEA、DIEA | N,N-二异丙基乙胺,也称为胡宁氏碱 |
| DMA | N,N-二甲基乙酰胺 |
| DMAP | 4-(二甲基氨基)吡啶 |
| DMF | N,N-二甲基甲酰胺 |
| DMSO | 二甲亚砜 |
| DTDP | 2,2'-二硫代二吡啶 |
| DTPA | 二亚乙基三胺五乙酸 |
| EEDQ | 2-乙氧基喹啉-1(2H)-甲酸乙酯 |
| Fmoc | 芴基甲氧基羰基 |
| HATU | 六氟磷酸盐氮杂苯并三唑四甲基脲鎓; 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐 |

| 表C | |
|------------------|---|
| 首字母缩略词或缩写 | 含义或定义 |
| HEPES | 4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-乙烷磺酸、N-(2-羟基乙基)哌嗪-N'-(2-乙烷磺酸) |
| HPLC | 高压液相色谱 |
| 胡宁氏碱 | 参见DIPEA、DIEA |
| LCMS、LC-MS、LC/MS | 液相色谱-质谱 |
| mCPBA | 间氯过氧苯甲酸 |
| MS | 质谱 |
| MsCl | 甲磺酰氯(Methanesulfonyl chloride、mesyl chloride) |
| NBS、NCS、NIS | 分别是，N-溴代琥珀酰亚胺、N-氯代琥珀酰亚胺和N-碘代琥珀酰亚胺 |
| [0505] NMR | 核磁共振 |
| PEG | 聚(乙二醇) |
| PTFE | 聚(四氟乙烯) |
| RT(在液相色谱的背景下) | 保留时间，以min计 |
| RT(在反应条件的背景下) | 室(环境)温，近似25°C |
| Sat. | 饱和的 |
| Soln | 溶液 |
| TBDPS | 叔丁基二苯基甲硅烷基 |
| TBS | 叔丁基二甲基甲硅烷基 |
| TEA | 三乙胺 |
| TEAA | 三乙基乙酸铵 |
| TFA | 三氟乙酸 |
| THF | 四氢呋喃 |

[0506] 参考文献

[0507] 以下提供了在本说明书中较早以缩写方式通过第一作者(或发明人)和日期引用的以下参考文献的完整引用。将这些参考文献的每一个出于所有目的通过引用并入本文。

[0508] Akinbobuyi et al., Tetrahedron Lett. 2015, 56, 458, "Facile syntheses of functionalized toll-like receptor 7 agonists".

[0509] Akinbobuyi et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016, 26, 4246, "Synthesis and immunostimulatory activity of substituted TLR7 agonists."

[0510] Barberis et al., US 2012/0003298 A1 (2012).

[0511] Beesu et al., J. Med. Chem. 2017, 60, 2084, "Identification of High-Potency Human TLR8 and Dual TLR7/TLR8 Agonists in Pyrimidine-2,4-diamines."

[0512] Berghöfer et al., J. Immunol. 2007, 178, 4072, "Natural and Synthetic TLR7 Ligands Inhibit CpG-A- and CpG-C-Oligodeoxynucleotide-Induced IFN- α Production."

[0513] Bonfanti et al., US 2014/0323441 A1 (2015) [2015a].

[0514] Bonfanti et al., US 2015/0299221 A1 (2015) [2015b].

[0515] Bonfanti et al., US 2016/0304531 A1 (2016).

[0516] Carson et al., US 2013/0202629 A1 (2013).

[0517] Carson et al., US 8,729,088 B2 (2014).

[0518] Carson et al., US 9,050,376 B2 (2015).

[0519] Carson et al., US 2016/0199499 A1 (2016).

- [0520] Chan et al., *Bioconjugate Chem.* 2009, 20, 1194, "Synthesis and Immunological Characterization of Toll-Like Receptor 7 Agonistic Conjugates."
- [0521] Chan et al., *Bioconjugate Chem.* 2011, 22, 445, "Synthesis and Characterization of PEGylated Toll Like Receptor 7 Ligands."
- [0522] Chen et al., US 7,919,498 B2 (2011).
- [0523] Coe et al., US 9,662,336 B2 (2017).
- [0524] Cortez and Va, *Medicinal Chem. Rev.* 2018, 53, 481, "Recent Advances in Small-Molecule TLR7 Agonists for Drug Discovery".
- [0525] Cortez et al., US 2017/0121421 A1 (2017).
- [0526] Cortez et al., US 9,944,649 B2 (2018).
- [0527] Dellaria et al., WO 2007/028129 A1 (2007).
- [0528] Desai et al., US 9,127,006 B2 (2015).
- [0529] Ding et al., WO 2016/107536 A1 (2016).
- [0530] Ding et al., US 2017/0273983 A1 (2017) [2017a].
- [0531] Ding et al., WO 2017/076346 A1 (2017) [2017b].
- [0532] Gadd et al., *Bioconjugate Chem.* 2015, 26, 1743, "Targeted Activation of Toll-Like Receptors: Conjugation of a Toll-Like Receptor 7 Agonist to a Monoclonal Antibody Maintains Antigen Binding and Specificity."
- [0533] Graupe et al., US 8,993,755 B2 (2015).
- [0534] Embrechts et al., *J. Med. Chem.* 2018, 61, 6236, "2,4-Diaminoquinazolines as Dual Toll Like Receptor (TLR) 7/8 Modulators for the Treatment of Hepatitis B Virus."
- [0535] Halcomb et al., US 9,161,934 B2 (2015).
- [0536] Hashimoto et al., US 2009/0118263 A1 (2009).
- [0537] He et al., US 10,487,084 B2 (2019) [2019a].
- [0538] He et al., US 10,508,115 B2 (2019) [2019b].
- [0539] Hirota et al., US 6,028,076 (2000).
- [0540] Holldack et al., US 2012/0083473 A1 (2012).
- [0541] Isobe et al., US 6,376,501 B1 (2002).
- [0542] Isobe et al., JP 2004137157 (2004).
- [0543] Isobe et al., *J. Med. Chem.* 2006, 49 (6), 2088, "Synthesis and Biological Evaluation of Novel 9-Substituted-8-Hydroxyadenine Derivatives as Potent Interferon Inducers."
- [0544] Isobe et al., US 7,521,454 B2 (2009) [2009a].
- [0545] Isobe et al., US 2009/0105212 A1 (2009) [2009b].
- [0546] Isobe et al., US 2011/0028715 A1 (2011).
- [0547] Isobe et al., US 8,148,371 B2 (2012).
- [0548] Jensen et al., WO 2015/036044 A1 (2015).
- [0549] Jones et al., US 7,691,877 B2 (2010).

- [0550] Jones et al.,US 2012/0302598 A1(2012) .
- [0551] Kasibhatla et al.,US 7,241,890 B2(2007) .
- [0552] Koga-Yamakawa et al.,Int.J.Cancer 2013,132(3) ,580,“Intratracheal and oral administration of SM-276001:A selective TLR7 agonist,leads to antitumor efficacy in primary and metastatic models of cancer.”
- [0553] Li et al.,US 9,902,730 B2(2018) .
- [0554] Lioux et al.,US 9,295,732 B2(2016) .
- [0555] Lund et al.,Proc.Nat’l Acad.Sci(USA)2004,101(15) ,5598,“Recognition of single-stranded RNA viruses by Toll-like receptor 7.”
- [0556] Maj et al.,US 9,173,935 B2(2015) .
- [0557] McGowan et al.,US 2016/0168150 A1(2016) [2016a] .
- [0558] McGowan et al.,US 9,499,549 B2(2016) [2016b] .
- [0559] McGowan et al.,J.Med.Chem.2017,60,6137,“Identification and Optimization of Pyrrolo[3,2-d]pyrimidine Toll-like Receptor 7(TLR7) Selective Agonists for the Treatment of Hepatitis B.”
- [0560] Musmuca et al.,J.Chem.Information&Modeling 2009,49(7) ,1777,“Small-Molecule Interferon Inducers.Toward the Comprehension of the Molecular Determinants through Ligand-Based Approaches.”
- [0561] Nakamura et al.,Bioorg.Med.Chem.Lett.2013,13,669,“Synthesis and evaluation of 8-oxoadenine derivatives as potent Toll-like receptor agonists with high water solubility.”
- [0562] Ogita et al.,US 2007/0225303 A1(2007) .
- [0563] Ota et al.,WO 2019/124500 A1(2019) .
- [0564] Pilatte et al.,WO 2017/216293 A1(2017) .
- [0565] Poudel et al.,US 10,472,361B2(2019) [2019a] .
- [0566] Poudel et al.,US 10,494,370B2(2019) [2019b] .
- [0567] Poudel et al.,US 2020/0038403 A1(2020) [2020a] .
- [0568] Poudel et al.,US 2020/0039986 A1(2020) [2020b] .
- [0569] Purandare et al.,WO 2019/209811 A1(2019) .
- [0570] Pryde,US 7,642,350 B2(2010) .
- [0571] Sato-Kaneko et al.,JCI Insight 2017,2,e93397,“Combination Immunotherapy with TLR Agonists and Checkpoint Inhibitors Suppresses Head and Neck Cancer” .
- [0572] Smits et al.,The Oncologist 2008,13,859,“The Use of TLR7 and TLR8 Ligands for the Enhancement of Cancer Immunotherapy” .
- [0573] Vasilakos and Tomai,Expert Rev.Vaccines 2013,12,809,“The Use of Toll-like Receptor 7/8Agonists as Vaccine Adjuvants” .
- [0574] Vernejoul et al.,US 2014/0141033 A1(2014) .
- [0575] Young et al.,US 10,457,681B2(2019) .

[0576] Yu et al., PLoS One 2013, 8(3), e56514, "Toll-Like Receptor 7 Agonists: Chemical Feature Based Pharmacophore Identification and Molecular Docking Studies."

[0577] Zhang et al., Immunity 2016, 45, 737, "Structural Analysis Reveals that Toll-like Receptor 7 Is a Dual Receptor for Guanosine and Single-Stranded RNA."

[0578] Zhang et al., WO 2018/095426 A1 (2018) >

[0579] Zurawski et al., US 2012/0231023 A1 (2012) .

[0580] 前述具体实施方式包括主要或专门涉及本发明的特定部分或方面的段落。应当理解, 这是为了清楚和方便, 特定特征可能在不只是公开它的段落中是相关的, 并且本文所公开的内容包括在不同段落中找到的信息的所有适当组合。类似地, 尽管本文中的各种附图和描述涉及本发明的具体实施方案, 但是应当理解, 在特定附图或实施方案的背景下公开了特定特征的情况下, 也可以在另一个附图或实施方案的背景下、与另一个特征组合、或总体上在本发明中在适当的程度上使用这样的特征。

[0581] 此外, 尽管已经根据某些优选实施方案具体描述了本发明, 但是本发明不限于此类优选实施方案。而是, 本发明的范围由所附权利要求限定。