

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2017年5月11日 (11.05.2017)

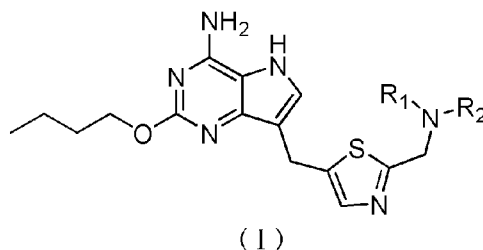


(10) 国际公布号
WO 2017/076346 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 31/20 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/104644
- (22) 国际申请日: 2016年11月4日 (04.11.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510744651.6 2015年11月5日 (05.11.2015) CN
- (71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。
- (72) 发明人: 丁照中 (DING, Zhaozhong); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 孙飞 (SUN, Fei); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 吴立方 (WU, Lifang); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 吴颢 (WU, Hao); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 陈曙辉 (CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 杨玲 (YANG, Ling); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。
- (74) 代理人: 北京永新同创知识产权代理有限公司 (NTD UNIVATION INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市西城区金融大街27号投资广场A座1802, Beijing 100033 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: 7-(THIAZOL-5-YL) PYRROLOPYRIMIDINE COMPOUND AS TLR7 AGONIST

(54) 发明名称: 作为TLR7激动剂的7-(噻唑-5-基)吡咯并嘧啶化合物



(57) Abstract: The present invention relates to a 7-(thiazol-5-yl) pyrrolopyrimidine compound as a TLR7 agonist, and particularly relates to a compound shown in formula (I), pharmaceutically acceptable salt and preparation method thereof, a pharmaceutical composition containing such a compound, and usage thereof in preparing an antiviral drug.

(57) 摘要: 本发明涉及作为TLR7激动剂的7-(噻唑-5-基)吡咯并嘧啶化合物, 具体涉及式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐、其制备方法、含有该类化合物的药物组合物、及其用于制备抗病毒药物的用途。

WO 2017/076346 A1

作为 TLR7 激动剂的 7-(噻唑-5-基)吡咯并嘧啶化合物

技术领域

本发明涉及作为 TLR7 激动剂的 7-(噻唑-5-基)吡咯并嘧啶环化合物或其药学上可接受的盐，其可用于用于治疗或预防病毒感染，特别是乙型或丙型肝炎病毒感染。

背景技术

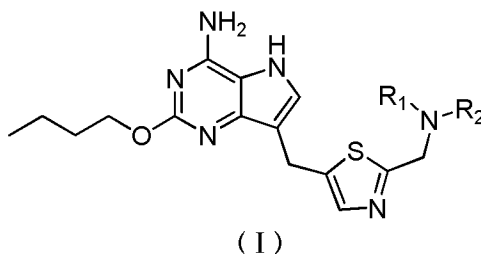
Toll 样受体由多种免疫细胞表达。Toll 样受体识别高度保守结构基序：由微生物病原体表达的病原体相关的微生物模式(PAMP)或由坏死细胞释放的损伤相关分子模式(DAMP)。通过相应的 PAMP 或 DAMP 刺激 Toll 样受体引发信号级联导致转录因子如 AP-1、NF- κ B 和干扰素调节因子(脉冲响应函数)的激活。这导致多种细胞反应，包括产生干扰素、促炎性细胞因子和效应细胞因子，从而引发免疫应答。

迄今为止在哺乳动物中已发现 13 种 Toll 样受体。Toll 样受体 1、2、4、5 和 6 主要表达在细胞表面上，而 Toll 样受体 3、7、8 和 9 表达在内体中。不同的 Toll 样受体可以识别不同病原体衍生的配体。Toll 样受体 7 (TLR7)主要由浆细胞样树突细胞(pDC)表达，并通过配体识别而诱导干扰素 α (IFN- α)的分泌。Toll 样受体 7(TLR7)和 Toll 样受体 8 (TLR8)高度同源，因此 TLR7 配体在很多情况下也是 TLR8 配体。TLR8 刺激主要诱导产生细胞因子，如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和趋化因子。干扰素 α 是治疗慢性乙型肝炎或丙型肝炎的主要药物之一，而 TNF- α 则是一种促炎细胞因子，其过多的分泌可能导致严重的副作用。

迄今为止已经报道了几种 TLR7 激动剂，如咪喹莫特(Imiquimod, British Journal of Dermatology 2003; 149 (Suppl. 66): 5-8)、瑞喹莫德(Resiquimod, Antiviral Research 64 (2004) 79-83)、GS-9620 (Gastroenterology (2013), 144(7), 1508-1517)，但具备更好的选择性、活性和安全性的新的 TLR7 激动剂仍然有很大需求。

发明内容

在一方面，本发明涉及式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

R_1 和 R_2 各自独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基, 或者

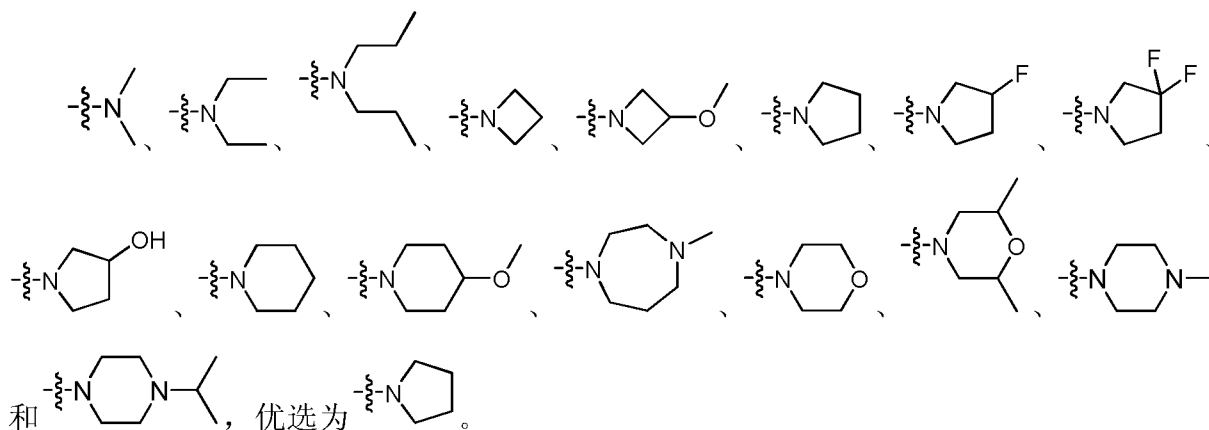
R_1 和 R_2 与所连的 N 原子一起形成 4~8 元杂环烷基, 所述 4~8 元杂环烷基任选地被一个或多个 R_3 取代, R_3 各自独立地选自羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

在一实施方案中, 所述 4~8 元杂环烷基可以包含 0、1、2 或 3 个额外的选自 N、O 和 S 的杂原子。

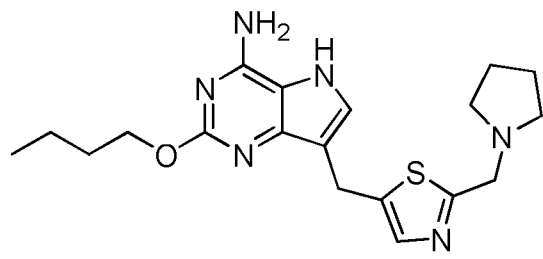
在另一实施方案中, 所述 4~8 元杂环烷基可以为 4 元、5 元、6 元、7 元或 8 元杂环烷基。

在另一实施方案中, R_3 独立地选自羟基、F、Cl、Br、CN、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基和丙氧基。

在一具体实施方案中, R_1 、 R_2 与所连的 N 原子形成的基团选自:



在一些实施方案中, 式(I)所示化合物为下式化合物:



在另一方面, 本发明涉及一种药物组合物, 其包含式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体和/或赋形剂。所述药物组合物还可以任选地包含一种或多种额外的治疗剂。

在又一方面, 本发明涉及一种治疗或预防病毒感染的方法, 所述方法包括向有此需要的个体给予治疗或预防有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或者本发明的药物组合物。

在进一步的方面, 本发明提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或者本发明的药物组合物在制备用于治疗或预防病毒感染的药物中的用途。

在更进一步的方面, 本发明提供用于治疗或预防病毒感染的式(I)的化合物或其药学

上可接受的盐或者本发明的药物组合物。

在本发明的一些实施方案中，所述病毒感染是登革热病毒、黄热病毒、西尼罗病毒、日本脑炎病毒、蜱传脑炎病毒、昆津病毒、墨累山谷脑炎病毒、圣路易脑炎病毒、鄂木斯克出血热病毒、牛病毒性腹泻病毒、济卡病毒或肝炎病毒感染。在优选的实施方案中，所述病毒感染是肝炎病毒感染。在更优选的实施方案中，所述病毒感染是乙型或丙型肝炎病毒感染。

附图说明

图 1: AAV 携带乙型肝炎感染小鼠模型体内药效学试验药效结果(血浆 HBsAg 拷贝水平)。

图 2: AAV 携带乙型肝炎感染小鼠模型体内药效学试验药效结果(血浆 HBV DNA 拷贝水平)。

图 3: AAV 携带乙型肝炎感染小鼠模型体内药效学试验药效结果(血浆 Anti-HBsAb 产生水平)。

具体实施方式

一般定义和术语

除非另有说明，本文所用的术语和短语具有下文所列的含义。特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域技术人员通常理解的含义进行解释。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

术语“约”、“大约”当与数值变量并用时，通常指该变量的数值和该变量的所有数值在实验误差内(例如对于平均值 95%的置信区间内)或在指定数值的 $\pm 10\%$ 内，或更宽范围内。

表述“包含”或与其同义类似表述“包括”、“含有”和“具有”等是开放性的，不排除额外的未列举的元素、步骤或成分。表述“由...组成”排除未指明的任何元素、步骤或成分。表述“基本上由...组成”指范围限制在指定的元素、步骤或成分，加上任选存在的不会实质上影响所要求保护的主题的基本和新的特征的元素、步骤或成分。应当理解，表述“包含”涵盖表述“基本上由...组成”和“由...组成”。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如，乙基“任选”被卤素取代，指该乙基可以是未被取代的(CH_2CH_3)、单取代的(如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)、多取代的(如 CHFCH_2F 、

CH₂CHF₂ 等)或完全被取代的(CF₂CF₃)。本领域技术人员应当理解,对于包含一个或多个取代基的任何基团,不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

本文所用的术语“C_{m-n}”指该部分中具有 m-n 个碳原子。例如,“C₁₋₄ 烷基”指具有 1-4 个碳原子的烷基。

本文中的数字范围涵盖给定范围中的各个整数以及由这些整数形成的亚范围。例如“C₁₋₄”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子或 4 个碳原子。相应地,“C₁₋₄ 烷基”涵盖“C₂₋₃ 烷基”、“C₁₋₃ 烷基”、“C₂₋₄ 烷基”以及 C₁ 烷基、C₂ 烷基、C₃ 烷基、C₄ 烷基等。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基代替,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。

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

除非另有规定,术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的原子团),即碳和氢以外的原子或含有这些原子的原子团。优选地,杂原子独立地选自氧、氮、硫等。在出现两个或更多杂原子的实施方案中,所述两个或更多杂原子可彼此相同,或者所述两个或更多杂原子中的部分或全部彼此不同。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“氰基”指-CN 基团。

术语“烷基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的饱和的脂肪烃基团,其通过单键与分子的其余部分连接。C₁₋₄ 烷基的非限制性实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

术语“C₁₋₄ 烷氧基”表示通过“-O-”基团连接至分子的其余部分的“C₁₋₄ 烷基”,其中“C₁₋₄ 烷基”如上文所定义。

术语“杂环烷基”是指饱和的单环或多环体系基团,其中部分环原子是选自 N、O、S 的杂原子,其余环原子为 C。相应地,术语“4~8 元杂环烷基”表示体系中包含 4~8 个环原子的杂环烷基,其中一个或多个环原子是选自 N、O、S 的杂原子。4 元杂环烷基的实例包括但不限于吡啶基,5 元杂环烷基的实例包括但不限于吡咯烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基,6 元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、吗啉基、哌嗪基,7 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷基、

氧杂氮杂双环[2.2.1]庚基等。

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

术语“药物组合物”指活性化合物(如式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐)，其任选地与一种或多种药学上可接受的化学成分(例如，但不限于载体和/或赋形剂)组合。

术语“药学上可接受的载体”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些载体。“药学上可接受的载体”是指与活性成份一同给药的、有利于活性成份给药的惰性物质，包括但不限于国家食品药品监督管理局许可的可接受的用于人或动物(例如家畜)的任何助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、崩解剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。所述载体的非限制性实例包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖和各类淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇等。关于载体的其他信息，可以参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)，该文献的内容通过引用的方式并入本文。术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要的媒介物、稀释剂和/或介质等。

术语“给药”或“给予”等指可以使化合物或组合物能够递送至期望的生物作用位点的方法。这些方法包括但不限于口服、肠胃外(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、血管内注射或输注)、局部、直肠给药等。

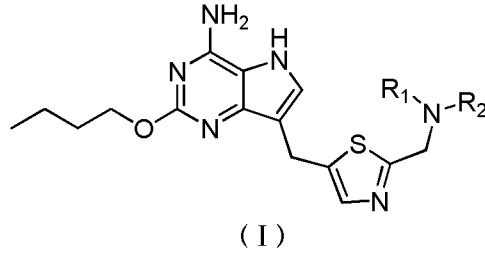
针对药物或药理学活性剂而言，术语“有效量”、“治疗有效量”或“预防有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型，组合物中一种活性物质的“有效量”可以是与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

术语“活性成分”、“治疗剂”、“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体，它可以有效地治疗或预防目标紊乱、疾病或病症。

“保护基”是指一类用于与化合物上其它官能团反应而阻隔或保护特定官能团的取代基。例如，“氨基保护基”是指联接在氨基上阻隔或保护化合物上氨基官能团的取代基。适合的氨基保护基团包括但不限于乙酰基、三氟基、叔丁氧羰基(BOC)、苄氧羰基(CBZ)、氯甲酸-9-芴基甲酯(Fmoc)、2-(三甲基硅)乙氧基甲基(SEM)等。对于保护基的一般描述和使用说明可以参见 Greene and Wuts 的 Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991。

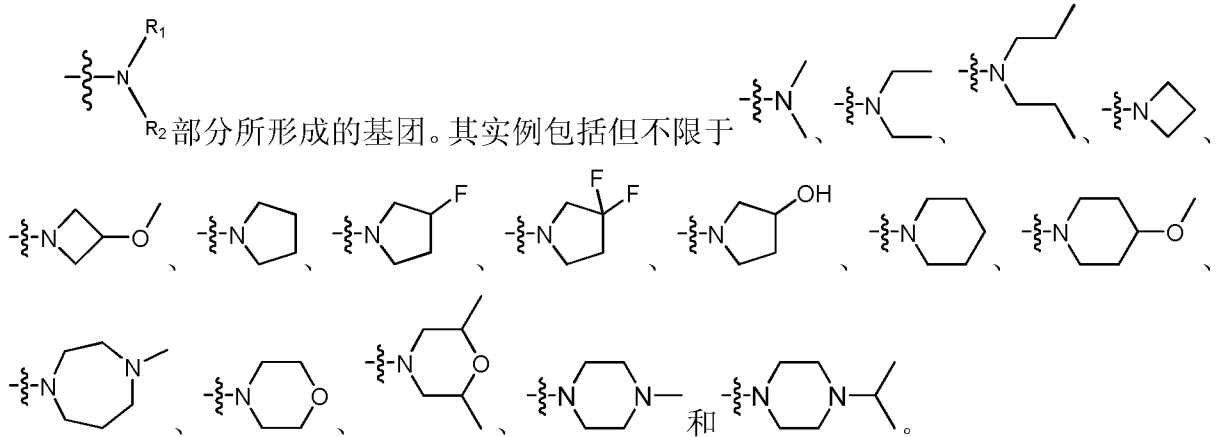
本发明的化合物

本发明涉及式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐，

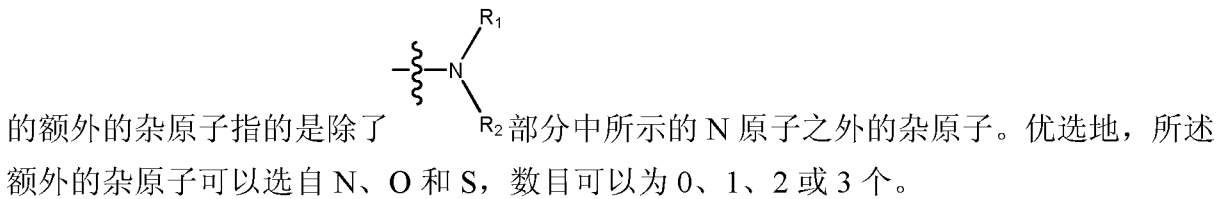


其中各基团的定义如上文所述。

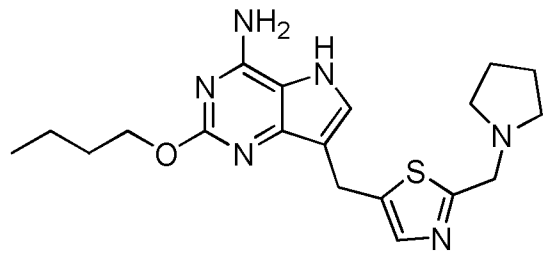
表述“R₁、R₂与所连的N原子形成的基团”指的是式(I)的化合物中，



表述“4~8元杂环烷基可以包含0、1、2或3个额外的选自N、O或S的杂原子”中



在优选的实施方案中，本发明涉及下式的化合物：



应当理解，本发明的化合物可以作为药物学上可接受的盐的形式存在。作为药学上可接受的盐，例如，可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。金属盐的非限制性实例包括但不限于碱金属的盐，例如钠盐、钾盐等；碱土金属的盐，例如钙盐、镁盐、钡盐等；铝盐等。与有机碱形成的盐的非限制性实例包括但不限于与三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基

吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、环己胺、二环己基胺等形成的盐。与无机酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成的盐。与有机酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与甲酸、乙酸、三氟乙酸、富马酸、草酸、苹果酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸等形成的盐。与碱性氨基酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等形成的盐。与酸性氨基酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与天冬氨酸、谷氨酸等形成的盐。

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

本发明的化合物可以具有一个或多个立体异构中心，并且各中心可以以 R 或 S 构型或它们的组合存在。因此，本发明的化合物包括所有单独的构型立体异构形式、位置异构形式、非对映体形式、对映体形式和差向异构体形式以及它们相应的混合物。使特定立构中心翻转或保持不变的技术以及拆分立体异构体的混合物的技术是本领域公知的，并且针对特定情况选择适当的方法完全在本领域技术人员的能力之内。

本发明的化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。本发明的化合物可以以多晶或无定形形式存在，并且这样的形式也涵盖在本发明的范围之内。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或 C-14(^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

本发明还涵盖式(I)的化合物的任何药学可接受的衍生物，如酯、酯的盐等。一种特别优选的衍生物是前药。当向接受者给药时，这样的衍生物能够直接或间接地提供本发明的化合物或其药学活性代谢物或残留物。特别优选的衍生物(如前药)是当向患者给予这样的化合物时，提高本发明的化合物的生物利用度的衍生物，或者改善母体化合物向生物组织或器官递送的衍生物。

给药、药物组合物和试剂盒

本发明涉及一种治疗或预防病毒感染的方法，所述方法包括向有此需要的个体给予治疗或预防有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或者本发明的药物组合物。所述方法可以任选地包括给予一种或多种额外的活性剂来治疗或预防所述病毒感染。

或者，本发明提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或者本发明的药物组合物在制备用于治疗或预防病毒感染的药物中的用途。在特定的实施方案中，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以与一种或多种额外的活性剂联合使用来治疗或预防所述病毒感染。

或者，本发明提供用于治疗或预防病毒感染的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或者本发明的药物组合物。在特定的实施方案中，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以与一种或多种额外的活性剂联合使用来治疗或预防所述病毒感染。

在本发明的一些实施方案中，上文所述的病毒感染是登革热病毒、黄热病毒、西尼罗病毒、日本脑炎病毒、蜱传脑炎病毒、昆津病毒、墨累山谷脑炎病毒、圣路易脑炎病毒、鄂木斯克出血热病毒、牛病毒性腹泻病毒、济卡病毒或肝炎病毒感染。在优选的实施方案中，所述病毒感染是肝炎病毒感染，特别是乙型或丙型肝炎病毒感染。

本发明还涉及一种药物组合物，其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体和/或赋形剂。任选地，所述药物组合物可以包含一种或多种额外的活性剂。

本发明的药物组合物可通过将本发明的化合物或其盐与适宜的药学上可接受的载体组合而制备，例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

本发明的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等等。

给予本发明的化合物或其药物可接受的盐或其立体异构体或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、透黏膜、经肠给药，或者局部、经皮、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

对于口服给药，可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的载体混合来配制该药物组合物。这些载体能使本发明的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等，用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如，可通过下述方法获得：将所述的活性化合物与固体赋形剂混合，任选地碾磨所得的混合物，如果需要则加入其它合适的辅剂，然后将该混合物加工成颗粒，得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于：粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。如微晶纤维素、葡萄糖溶液、阿拉伯胶浆、明胶溶液、蔗糖和淀粉糊；滑石、淀粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸；乳糖、蔗糖、淀粉、甘露糖醇、山梨糖醇或磷酸二钙；二氧化硅；交联羧甲基纤维素钠、预交化淀粉、淀粉羟乙酸钠、藻酸、玉米淀粉、

马铃薯淀粉、甲基纤维素、琼脂、羧甲基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮等。可以根据通常药物实践中公知的方法任选地对糖衣剂的核心进行包衣，尤其使用肠溶包衣。

本发明的药物组合物还可适用于肠胃外给药，如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品。能够使用适当的赋形剂，例如填充剂、缓冲剂或表面活性剂。

本发明的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以通过任何适用的途径和方法给药，例如通过口服或肠胃外(例如，静脉内)给药。式(I)的化合物的治疗或预防有效量为从约 0.0001 到 20mg/Kg 体重/天，例如从 0.001 到 10mg/Kg 体重/天。

式(I)化合物的剂量频率由患者个体的需求决定，例如，每天 1 次或 2 次，或每天更多次。给药可以是间歇性的，例如，其中在若干天的期间内，患者接受式 I 化合物的每日剂量，接着在若干天或更多天的期间，患者不接受式(I)化合物的每日剂量。

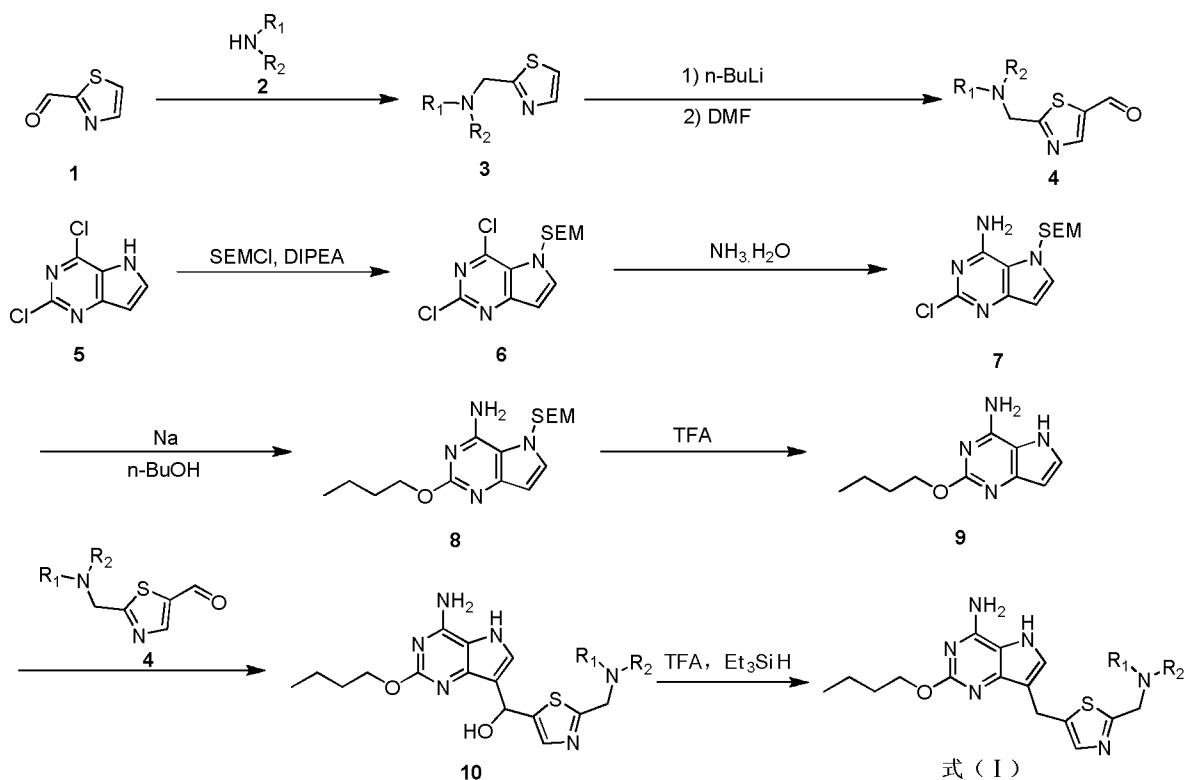
本发明还涉及一种药物组合，例如试剂盒，其包含 a) 第一活性物质，其为本文公开的化合物；b) 一种或多种额外的活性剂。所述药物组合还可以根据需要包含使用说明。根据需要，上述 a)和 b)可以在相同或不同容器中提供。所述药物组合还可以包含在相同或不同容器中提供的用于辅助给药的物质，如上文提及的药学上可接受的载体和/或赋形剂。任选地，所述试剂盒还可以包含用于诊断病毒感染(如上文所述的那些病毒感染)的单元。

合成与制备

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。本发明具体实施方式的化学反应可以在合适的溶剂中完成，所述的溶剂须适合于本发明的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本发明的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本领域任何合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团(如本发明中的氨基)选择合适的保护基。对于经过训练的从业者来说，Greene and Wuts 的 *Protective Groups In Organic Synthesis*, Wiley and Sons, 1991 是这方面的权威。本发明引用的所有参考文献整体上并入本发明。

例如，本发明的式(I)的化合物可以由有机合成领域技术人员通过下述路线用本领域的标准方法来制备：



式 4 化合物的制备：以式 1 化合物为原料，与式 2 化合物发生缩合反应得式 3 化合物，式 3 化合物在正丁基锂和 DMF 的作用下得到式 4 化合物。

式(I)化合物的制备：式 5 化合物用 SEM 保护得式 6 化合物，用氨基取代得式 7 化合物，式 7 化合物在 Na 的作用下与正丁醇反应得式 8 化合物，式 8 化合物在 TFA 的作用下脱 SEM 保护基得式 9 化合物，式 9 化合物与式 4 化合物反应得式 10 化合物，式 10 化合物脱去羟基得式(I)化合物。

本发明所使用的所有溶剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。反应一般是在惰性氮气下、无水溶剂中进行的。质子核磁共振数据记录在 Bruker Avance III 400(400 MHz) 分光仪上，化学位移以四甲基硅烷低场处的(ppm)表示。质谱在安捷伦 1200 系列加 6110(&1956A)上测定。LC/MS 或 Shimadzu MS 包含一个 DAD: SPD-M20A(LC)和 Shimadzu Micromass 2020 检测器。质谱仪配备有一个正或负模式下操作的电喷雾离子源 (ESI)。

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

用配有 ShimadzuSIL-20A 自动进样器和日本岛津 DAD: SPD-M20A 探测器的岛津 LC20AB 系统进行高效液相色谱分析，采用 Xtimate C18 (3m 填料，规格为 2.1x300 mm) 色谱柱。0-60AB_6 分钟的方法：应用线性梯度，以 100%A (A 为 0.0675%TFA 的水溶液) 开始洗脱，并以 60%B (B 为 0.0625%TFA 的 MeCN 溶液)结束洗脱，整个过程为 4.2 分钟，然后以 60%B 洗脱 1 分钟。将色谱柱再平衡 0.8 分钟达到 100:0，总运行时间为 6 分钟。10-80AB_6 分钟的方法：应用线性梯度，以 90%A (A 为 0.0675%TFA 的水溶液)

开始洗脱，并以 80%B (B 为 0.0625%TFA 的乙腈溶液)结束洗脱，整个过程为 4.2 分钟，然后以 80%B 洗脱 1 分钟。将色谱柱再平衡 0.8 分钟达到 90:10，总运行时间为 6 分钟。柱温为 50°C，流速为 0.8mL/min。二极管阵列检测器扫描波长为 200-400nm。

在 Sanpont-group 的硅胶 GF254 上进行薄层色谱分析(TLC)，常用紫外光灯照射检出斑点，在某些情况下也采用其他方法检视斑点，在这些情况下，用碘(10g 硅胶中加入约 1g 碘并彻底混合而成)、香草醛(溶解大约 1g 香草醛于 100 mL 10% H₂SO₄ 中制得)、茚三酮(从 Aldrich 购得)或特殊显色剂(彻底混合(NH₄)₆Mo₇O₂₄•4H₂O、5 g (NH₄)₂Ce(IV)(NO₃)₆、450 mL H₂O 和 50 mL 浓 H₂SO₄ 而制得)展开薄层板，检视化合物。采用 Still, W. C.; Kahn, M.; and Mitra, M. Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923-2925 中所公开技术的类似方法，在 Silicycle 的 40-63μm (230-400 目)硅胶上进行快速柱色谱。快速柱色谱或薄层色谱的常用溶剂是二氯甲烷/甲醇、乙酸乙酯/甲醇和己烷/乙酸乙酯的混合物。

在 Gilson-281 Prep LC 322 系统上采用吉尔森 UV/VIS-156 探测器进行制备色谱分析，所采用的色谱柱是 Agella Venusil ASB Prep C18, 5m、150×21.2 mm; Phenomenex Gemini C18、5 m、150×30 mm; Boston Symmetrix C18, 5m、150×30 mm; 或者 Phenomenex Synergi C18、4 m、150×30 mm。在流速约为 25 mL/min 时，用低梯度的乙腈/水洗脱化合物，其中水中含有 0.05% HCl、0.25% HCOOH 或 0.5% NH₃•H₂O，总运行时间为 8 -15 分钟。

本发明采用下述缩略词：n-BuLi 代表正丁基锂；THF 代表四氢呋喃；SEM 代表 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；IPA 代表异丙醇；TFA 代表三氟乙酸；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；n-BuOH 代表正丁醇；Et₃SiH 代表三乙基硅烷。

有益效果

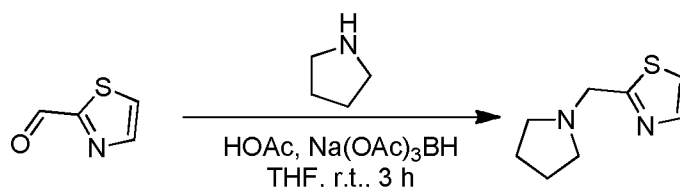
本发明的化合物具有对 Toll 样受体 7 的高结合活性以及对 Toll 样受体 8 的低结合活性，从而表现出更好的选择性、活性和安全性以及更低的副作用，可用于有效地治疗或预防病毒感染，特别是乙型或丙型肝炎病毒感染。

实施例

下面的具体实施例的目的是使本领域的技术人员能更清楚地理解和实施本发明。它们不应该被认为是对本发明范围的限制，而只是本发明的示例性说明和典型代表。除非另外专门定义，本文中使用的比例(包括百分比)或份数均按重量计。

实施例 1 2-丁氧基-7-(2-(吡咯烷-1-基甲基)噻唑-5-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
(I)

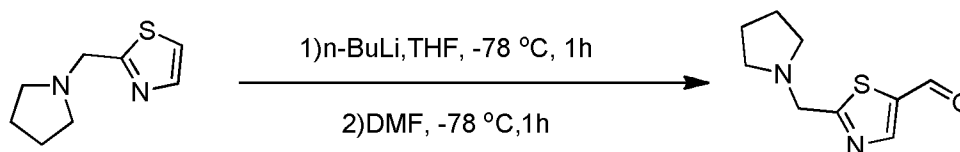
步骤 1: 2-(吡咯烷-1-基甲基)噻唑



将噻唑-2-甲醛(25.00 g, 220.90 mmol)和四氢呋喃(300.0 mL)投入 500 mL 反应瓶中, 搅拌 5min, 之后加入冰醋酸(39.80 g, 662.90 mmol), 搅拌降温至 0-10℃, 滴加吡咯烷(13.80 g, 194.40 mmol), 在滴加中保持温度低于 10℃。滴毕, 分批次加入三乙酰氧基硼氢化钠(56.20 g, 265.10 mmol), 在 10-20℃ 下反应 12 hr, TLC 监控至原料完全消失。反应完全后, 向反应液缓慢滴加饱和碳酸氢钠水溶液至 pH 为 9-10, 用 150 mL 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥后减压浓缩。残留物经用柱层析法纯化(流动相梯度: 乙酸乙酯/石油醚/:3/1/到 1/1)得到标题化合物黄色油状物 15.00g, 收率: 40.3%。

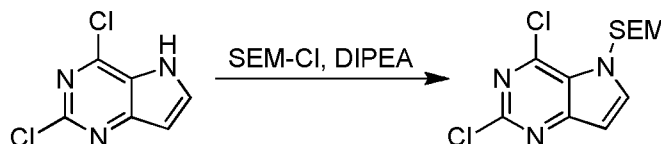
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 7.71 (d, $J=3.26$ Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.60-2.75 (m, 4H), 1.84 (td, $J=3.20, 6.65$ Hz, 4H)。

步骤 2: 2-(吡咯烷-1-基甲基)噻唑-5-甲醛



将 2-(吡咯烷-1-基甲基)噻唑(15.00 g, 89.10 mmol)和四氢呋喃(250.00 mL)投入 500 mL 三口瓶中, 用干冰丙酮冷却至 -78℃。在 -78℃ 下缓慢滴加正丁基锂(2.5 M, 71.3 mL)。滴加完毕后, 在 -78℃ 下搅拌半小时后, 继续在 -78℃ 下向反应液中滴加 DMF (13.00 g, 178.30 mmol)。滴加完毕后, 在 -78℃ 下再搅拌半小时后, 经 TLC 检测原料反应完毕。反应液用 50 mL 饱和氯化铵水溶液终止, 用 150 mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机相经饱和硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物黄色油状物 15.00 g, 粗品直接用于下一步。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 10.03 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.73 (t, $J=6.02$ Hz, 4H), 1.86 (td, $J=3.20, 6.65$ Hz, 4H)。

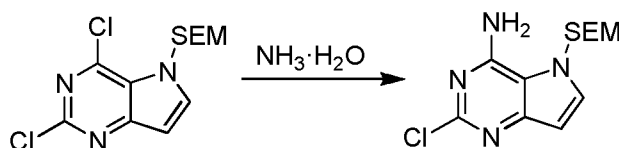
步骤 3: 2,4-二氯-5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶

将 2,4-二氯-5H-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶(4.00 kg, 21.28 mol)溶解于 DMF(20.00 L); 室温(25℃)下分批加入 DIPEA (2.58 kg, 20.00 mol), 随后搅拌 30 min。将反应液用冰浴降温至 0℃, 然后在 5 小时内, 以 1~2 滴/秒的滴速, 缓慢滴加 SEM-Cl (4.00 kg, 24.00 mol), 滴完后, 将反应液在 0℃ 下搅拌反应 4 小时, HPLC 监测反应完全。反应液用 70 L 水终

止并稀释后，用乙酸乙酯(15L×3)萃取，合并的有机相依次用 1M 的盐酸水溶液(5L×2)和饱和食盐水(7L×2)洗涤，减压蒸馏除去溶剂后得标题化合物(6.40kg, 20.11mol, 产率 94.50%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.24 - 8.35 (m, 1 H), 6.70 - 6.85 (m, 1 H), 5.77 (s, 2 H), 3.45 - 3.57 (m, 2 H), 0.74 - 0.86 (m, 2 H), 0.00 (s, 9 H)。

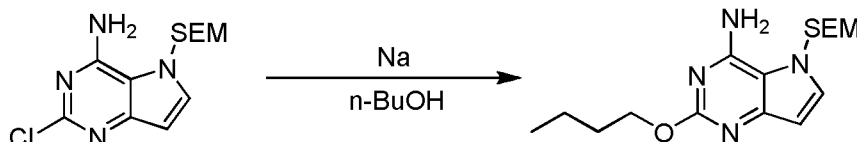
步骤 4: 2-氯-5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



在 10L 高压釜中，将 2,4-二氯-5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(1.60 kg, 5.03mol)溶于异丙醇(1.60 L)，室温(25°C)下一次性加入氨水(4L)。将反应混合物在 95°C 下搅拌 7 小时，HPLC 监测反应完毕，反应液自然冷却到室温，经布氏漏斗过滤后得到黑褐色固体。该固体依次用乙酸乙酯/正庚烷(1/1, 5L×2)打浆，用乙酸乙酯(4 L)打浆，得到标题化合物棕色固体(1.25kg, 4.18mol, 产率 83.1%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.61 - 7.77 (m, 1 H), 6.97 - 7.19 (m, 2 H), 6.28 - 6.38 (m, 1 H), 5.54 - 5.67 (m, 2 H), 3.43 - 3.53 (m, 2 H), 0.76 - 0.91 (m, 2 H), 0.07 (s, 9 H)。

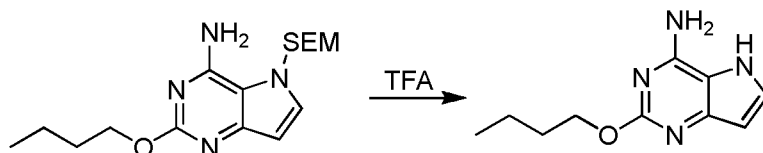
步骤 5: 2-丁氧基-5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



在氮气保护下，将金属钠(525.05 g, 22.84 mol)缓慢分批加入到 n-BuOH (17.0L)中；加入完毕后，使体系升温至 60°C，并在该温度下持续搅拌，直至金属钠全部溶解。随后，使体系冷却至 25°C，将 2-氯-5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(1.95kg, 6.53 mol)分批加入。搅拌混合均匀后，将反应物在 90°C 下持续搅拌 8 小时，HPLC 监测反应完全。使反应混合物自然降温至 25°C 后，缓慢倒入 30 L 饱和氯化铵水溶液中，随后用乙酸乙酯(15L×3)萃取，合并的有机相用饱和食盐水(20L×2)洗涤，经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤后，减压蒸馏除去溶剂后，将残余物在正庚烷(4L)中打浆，过滤分离得到固体，再在乙酸乙酯(5L)中打浆，得到标题化合物黄白色固体(1.53kg, 4.55mol, 69.7%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 6.54 - 6.62 (m, 2 H), 6.15 - 6.20 (m, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 4.10 - 4.22 (m, 2 H), 3.42 - 3.55 (m, 2 H), 1.58 - 1.73 (m, 2 H), 1.35 - 1.47 (m, 2 H), 0.90 - 0.96 (m, 3 H), 0.83 - 0.89 (m, 2 H), 0.05 (s, 9 H)。

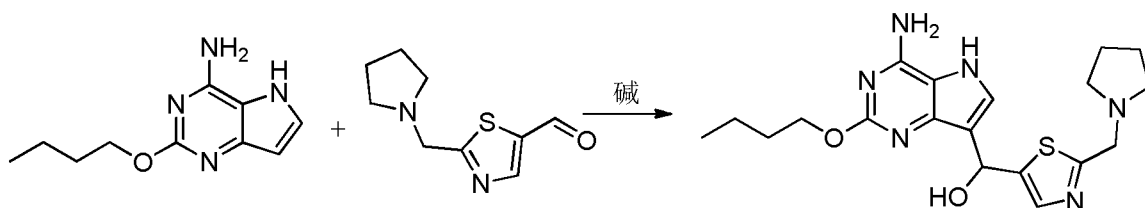
步骤 6: 2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



将 2-丁氧基-5-((2-(三甲基硅)基乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(1.10 kg, 3.27 mol)溶于 TFA(5.50 L), 反应液在 25°C 下持续搅拌 16 小时, HPLC 监测反应完全, 减压蒸馏除去 TFA, 剩余物溶解在甲醇(1.2 L)和冰水(1.2 L)中, 在均匀搅拌下, 用浓氨水调节体系 pH 至 12, 然后搅拌 2 小时。溶液中不断有沉淀析出, 过滤后, 滤饼为白色固体, 依次用 15%的氨水(1.2 L×3)和乙酸乙酯(4L)打浆, 得到标题化合物白色固体(550.00 g, 2.67 mol, 81.7%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, METHANOL- d_4) δ 7.37 (d, $J=2.89$ Hz, 1 H), 6.29 (d, $J=3.01$ Hz, 1 H), 4.27 (t, $J=6.53$ Hz, 2 H), 1.75 (d, $J=7.91$ Hz, 2 H), 1.44 - 1.61 (m, 2 H), 1.00 (t, $J=7.40$ Hz, 3 H)。

步骤 7: ((4-氨基-2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)-羟基甲基)-[2-(吡咯烷-1-亚甲基)噻唑-5-基]甲醇



将 2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(10.00 g, 48.49 mmol)、碳酸钾(7.37 g, 53.34 mmol)、水(100 mL)和异丙醇(100 mL)投入 500 mL 三口瓶中, 在搅拌下加入 2-(吡咯烷-1-基甲基)噻唑-5-甲醛 (14.27 g, 72.74 mmol), 在 25°C 下反应 16 hr, LCMS 监控至 2-(吡咯烷-1-亚甲基)噻唑-5-甲醛反应完全。向反应液加 100 mL 水稀释, 用 100 mL 二氯甲烷萃取三遍。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤去除固体, 减压浓缩得到残留物, 用柱层析法纯化(流动相梯度: 二氯甲烷/甲醇/氨水/:30/1/0.1 到 10/1/0.1)得到棕色固体状的标题化合物(5.20 g, 12.92 mmol, 收率: 26.6%)。MS (ESI) m/z : 403.3 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

步骤 8: 2-丁氧基-7-(2-(吡咯烷-1-基甲基)噻唑-5-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



将((4-氨基-2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)-羟基甲基)-[2-(吡咯烷-1-亚甲基)噻唑-5-基]甲醇(5.10 g, 12.60 mmol)、三乙基硅烷(10.00 mL)和三氟乙酸(40.00 mL)投入

100 mL 茄型瓶中，在 20°C 下搅拌 12 小时，LCMS 监控至原料反应完全。减压浓缩去除溶剂，加入 100 mL 乙酸乙酯，之后加入饱和碳酸钠溶液调节溶液 pH=9-10，用 50mL 乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤去除固体，有机相减压浓缩得到残留物。残留物通过制备高效液相色谱分离得到 2-丁氧基-7-(2-(吡咯烷-1-基甲基)噻唑-5-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺淡黄色油状物 4.2g (标题化合物的二甲酸盐)。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.30 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.44 (q, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.33 – 3.28 (m, 4H), 2.02 (s, 4H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 2H), 0.99 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

实验例 1: Toll 样受体 7 和 Toll 样受体 8 体外受体结合活性

试剂:

HEK-blue hTLR7 细胞和 HEK-blue hTLR8 细胞(来源于 InvivoGen 公司)

DMEM 培养基

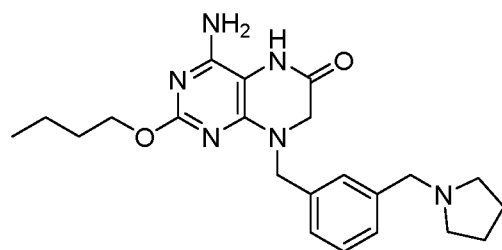
热灭活胎牛血清

抗支原体试剂 NormocinTM

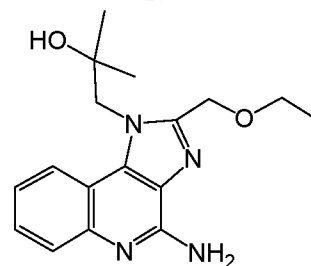
博来霉素

杀稻瘟菌素

所用的 GS-9620 和 R848 的结构如下，其中 GS-9620 可以参考 US20100143301 中公开的方法制备；R848 购自百奇生物(货号 IMG-2208，规格 0.5 mg)。



GS9620



R848/Resiquimod

方案:

1. 96 孔化合物板的准备: 利用液体工作站 POD 将化合物从 10 毫摩尔/升浓度起始，用 DMSO 做 3 倍梯度稀释，共稀释 10 个点(从第 2 列到第 11 列，每个点 2 个重复)。在第 12 列加入 1 微升 5 毫克/毫升的阳性化合物 R848 作为阳性对照，在第 1 列加入 1 微升 DMSO 作为阴性对照。每孔中含有的 DMSO 体积都是 1 微升。

2. 收取细胞培养瓶中的细胞，将细胞密度稀释成 250,000 个细胞/毫升。

3. 加入 200 微升(50,000 个细胞/孔)细胞悬液至准备好的化合物板中。每孔中 DMSO 终浓度为 0.5%。

4. 将含有细胞和化合物的培养板放入 CO₂ 培养箱中培养 24 小时, 培养条件为 37°C, 5%CO₂ 浓度。

5. 培养 24 小时后, 从细胞培养板中每孔取出 20 微升上清液转移到一块 96 孔透明检测板中。然后往检测板中每孔加入 180 微升 Quanti-Blue 试剂, 并置于 37°C, 5%CO₂ 培养箱孵育 1 小时。

6. 1 小时后, 用酶标仪在 OD₆₅₀ 处读板检测 20 微升上清液中碱性磷酸酶的含量。

7. 利用 Prism 软件分析数据, 得出各化合物的 EC₅₀。

实验结果如表 1 所示:

表 1

供试样	TLR7 EC ₅₀ (nM)	TLR8 EC ₅₀ (nM)
GS-9620	517	7867
实施例 1	454.1	29332

从上表可见, 本发明的化合物展现出比对照品 Toll 样受体 7 激动剂 GS-9620 更高的与 Toll 样受体 7 体外受体结合活性, 并且展现出比对照品 Toll 样受体 7 激动剂 GS-9620 更低的与 Toll 样受体 8 体外受体结合活性。本发明的化合物对不同受体具有明显的选择性差异, 且效果优于现有技术。

实验例 2: 大鼠药代动力学实验

试验用雄性 SD 大鼠共 12 只, 分成四组, 每组 3 只 SD 大鼠。2 组动物静脉注射(IV) 给药, 分别注射 1 mg/kg 的对照品 Toll 样受体 7 激动剂 GS-9620 和实施例 1 化合物的 10% 羟丙基-β-环糊精水溶液(浓度 0.5mg/mL)。另外 2 组口服给药(PO), 分别口服 5 mg/kg 的 GS-9620 和 3 mg/kg 实施例 1 化合物的 0.5%甲基纤维素/0.2%吐温 80 纯水混悬液(浓度 1mg/mL)。静脉注射后的每只大鼠于给药后 2、15、30 分钟和 1、2、4、8、24 小时连续采集全血样本并制备血浆。口服给药后的每只大鼠于给药后 15、30 分钟和 1、2、4、8、24 小时连续采集全血样本并制备血浆。应用 LC-MS/MS 方法, 分别测定 GS-9620 和实施例 1 化合物血浆浓度。

结果如表 2 所示。

表 2

平均血药浓度				
化合物名称	GS-9620		实施例 1	
时间 (h)	IV1 (1mpk)	PO1 (5mpk)	IV2 (1mpk)	PO2 (3mpk)
0.083	170	--	500	--
0.25	102	56.3	277	45.4
0.5	65.4	33.2	197	52.0
1	48.1	83.4	120	86.8
2	21.6	136	66.1	113
4	13	16.7	30.6	23.6
8	4.17	9.49	13.1	5.64
24	ND	ND	ND	ND
C0 或 Cmax(nM)	220	164	673	148
T1/2 (hr)	2.57	2.24	3.08	1.54
Vdss (L/kg)	32.8	--	13.5	--
Cl (mL/min/kg)	205	--	75.8	--
AUC0-last (nM.hr)	185	316	541	313
AUC0-inf (nM.hr)	201	359	573	325

在同等条件下，无论是静脉注射还是口服给药(折算给药量)，相对于对照品 Toll 样受体 7 激动剂 GS-9620，本发明的化合物在大鼠中有更高的曝露量。

实验例 3: AAV (Adeno Associated Virus, 腺伴随病毒)携带乙型肝炎(HBV)感染小鼠模型的体内药效学实验

实验设计和方法:

给药途径: 灌胃;

给药时间: 自注射病毒后第 26 天起, 每三天给药一次, 共 6 周;

给药组: 第一组, 媒介物, 10% HP- β -CD; 第二组, GS-9620, 20mg/kg; 第三组, 实施例 1 化合物, 20 mg/kg;

采血: 首次给药后第 3 天起, 每周两次, 共 8 周;

取肝: 首次给药后第 64 天收集肝样本。

详情见表 3 和表 4。

表 3

小鼠数量	注射流程		采血
	AAV-HBV v.g./ 200 μ L	注射方式	
30+6	1×10^{11}	200 μ L/只,尾静脉,第0天起。	1.注射病毒后第14天和第21天,30只小鼠按照HBV DNA、HBsAg和HBeAg血液水平,分6组; 2.注射病毒第26天采血样作为给药前预备样品。

*HBsAg: 乙肝表面抗原; HBeAg: 乙型肝炎E抗原

表 4

组别	小鼠数量	实验安排				采血时间	取肝时间
		化合物	给药量 (mg/kg)	给药体积 (mL/kg)	给药方法		
1	5	媒介物	/	10	在注射病毒26天后,灌胃,每三天一次,共6周。	首次采血在给药后第三天,每周采血两次,共8周。	首次给药后第64天。
2	5	GS9620	20				
3	5	实施例1	20				

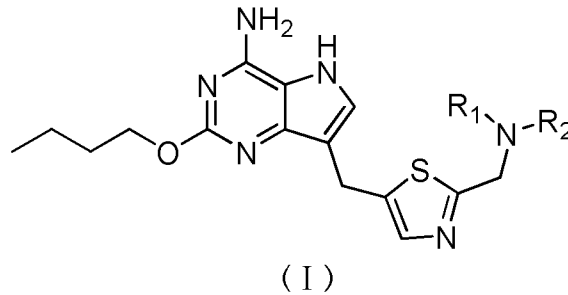
AAV携带乙型肝炎感染小鼠模型体内药效学试验药效结果详情见图1至图3。血浆中的HBV DNA拷贝数、血浆中的HBsAg拷贝数和血浆中的Anti-HBsAb(乙肝表面抗原抗体)产生水平检测数据显示,实施例1化合物在同等条件下药效优于对照品Toll样受体7激动剂GS-9620,从而证实其更优异的效果。

除非另有说明,本说明书(包括权利要求书)中使用的所有表示成分、细胞培养、处理条件等的量的数字应当理解为在所有条件下受到术语“约”的修饰。因此,除非另有相反的说明,数值参数为近似值,并且可以根据通过本发明试图获得的期望特性而变化。除非另有说明,一系列元素之前的术语“至少”应当理解为指该系列中的每个元素。本领域技术人员会认识到或者能够利用不超过常规实验确定本文所述的本发明的具体实施方案的许多等同物。所附权利要求书意图涵盖这类等同物。

本领域技术人员会清楚,可以进行本发明的许多修改和变化而不背离其精神和范围。本文所述的具体实施方案仅通过实例的方式提供,并不意味着以任何方式限制。本发明的真正范围和精神通过所附权利要求书示出,说明书和实施例仅是示例性的。

权 利 要 求

1. 式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐，



其中

R_1 和 R_2 各自独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基，或者

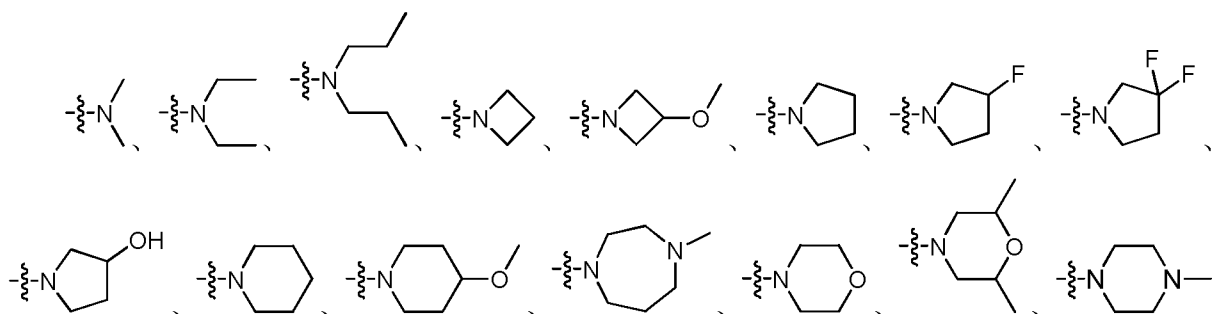
R_1 和 R_2 与所连 N 原子一起形成 4~8 元杂环烷基，所述 4~8 元杂环烷基任选地被一个或多个 R_3 取代， R_3 各自独立地选自羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

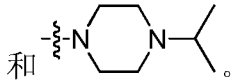
2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述 4~8 元杂环烷基包含 0、1、2 或 3 个额外的选自 N、O 和 S 的杂原子。

3. 如权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述 4~8 元杂环烷基为 4 元、5 元、6 元、7 元或 8 元杂环烷基。

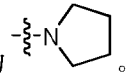
4. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于， R_3 独立地选自羟基、F、Cl、Br、CN、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基和丙氧基。

5. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于， R_1 、 R_2 与所连的 N 原子形成的基团选自：

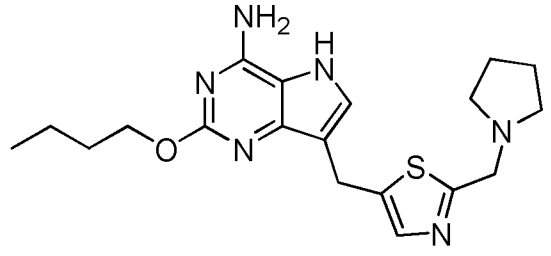




6. 如权利要求 5 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，

R_1 、 R_2 与所连的 N 原子形成的基团为 。

7. 下式表示的化合物或其药学上可接受的盐：



8. 一种药物组合物，其包含治疗或预防有效量的权利要求 1-7 中任一项所述的化合物和/或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体和/或赋形剂。

9. 权利要求 1-7 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求 8 的药物组合物在制备用于治疗或预防病毒感染的药物中的用途。

10. 如权利要求 9 所述的用途，其特征在于，所述病毒感染是登革热病毒、黄热病毒、西尼罗病毒、日本脑炎病毒、蜱传脑炎病毒、昆津病毒、墨累山谷脑炎病毒、圣路易脑炎病毒、鄂木斯克出血热病毒、牛病毒性腹泻病毒、济卡病毒或肝炎病毒感染。

11. 如权利要求 10 所述的用途，其特征在于，所述病毒感染是肝炎病毒感染。

12. 如权利要求 11 所述的用途，其特征在于，所述病毒感染是乙型或丙型肝炎病毒感染。

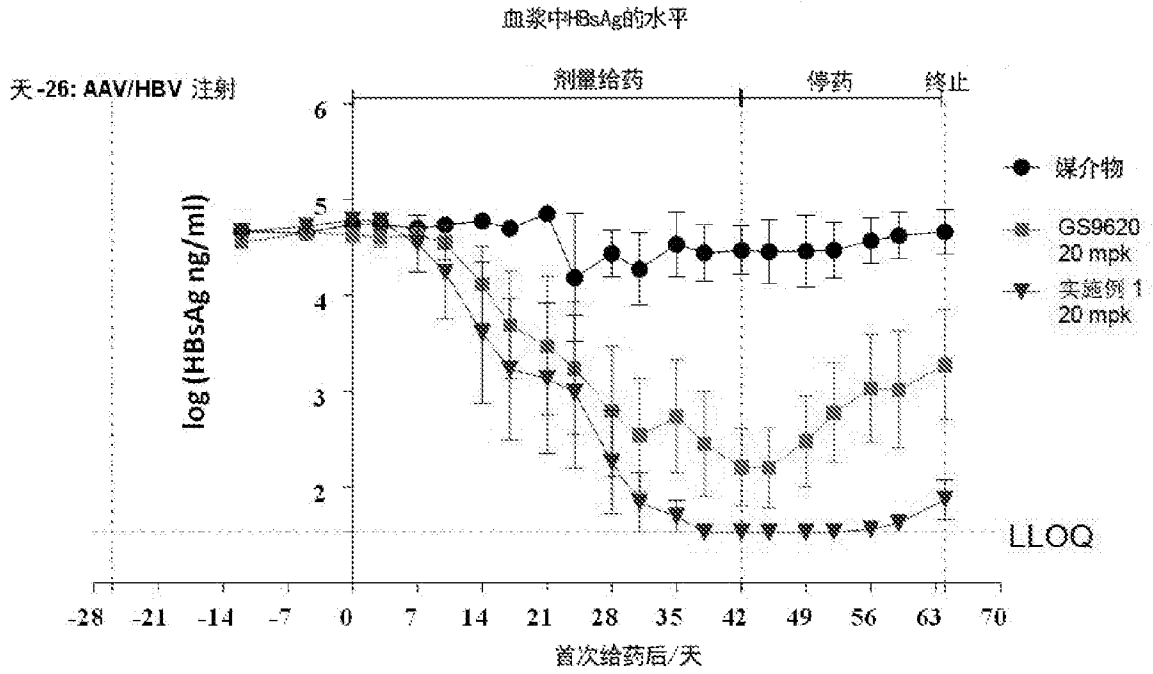


图 1

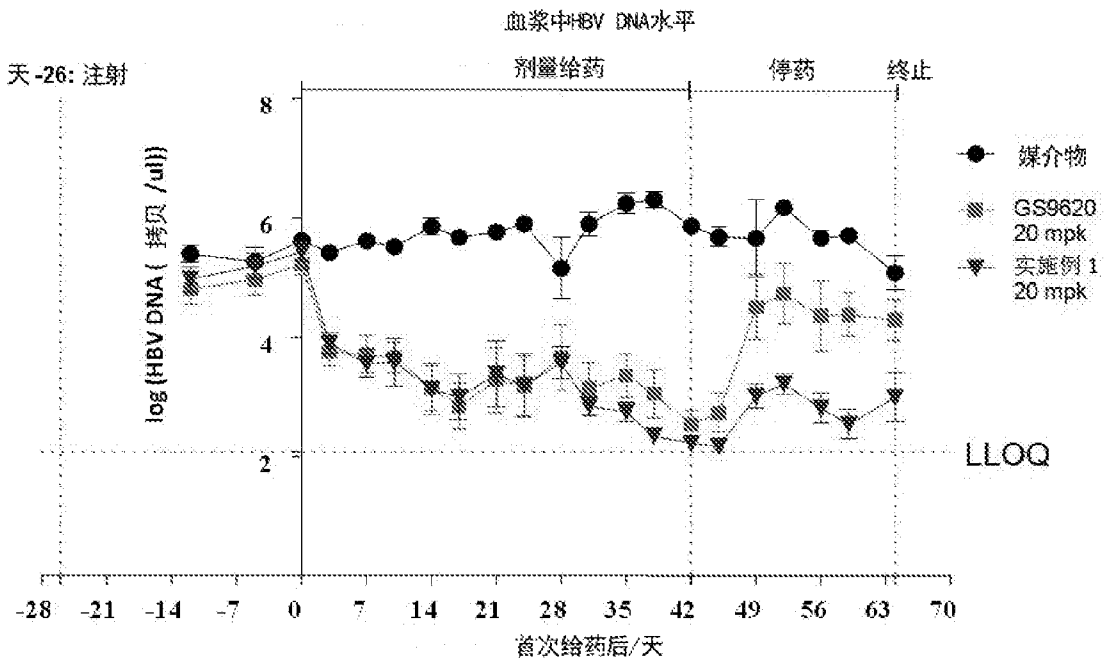


图 2

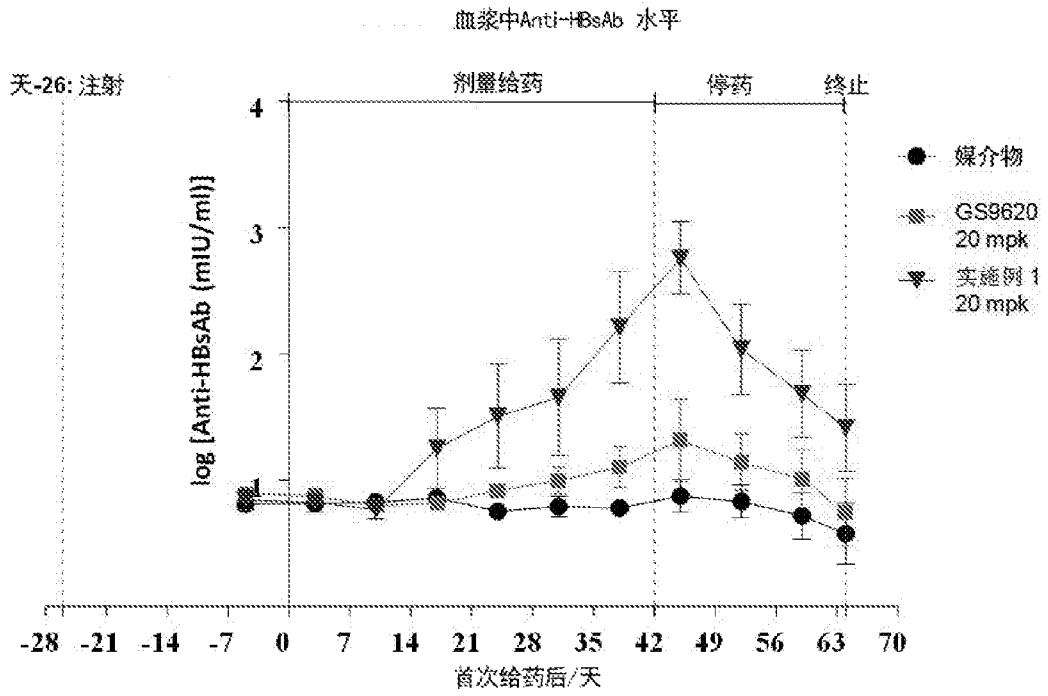


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/104644

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04 (2006.01) i; A61K 31/519 (2006.01) i; A61P 31/12 (2006.01) i; A61P 31/14 (2006.01) i; A61P 31/20 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 487, A61K 31, A61P 31

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

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

CNABS, SIPOABS, DWPI, CNKI, REGISTRY, CAPLUS (STN): toll, tlr7, tnf, hepatitis, pyrrole, pyrimidine, pyrrolopyrimidine, viral, virus, infections, thiazol+, structural formula search based on claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 105367576 A (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.), 02 March 2016 (02.03.2016), description, pages 1-7, and paragraphs [0003]-[0033]	1-12
A	CN 104780922 A (GLAXOSMITHKLINE LLC), 15 July 2015 (15.07.2015), the whole document, particularly description, pages 2-3, paragraphs [0009]-[0012] and page 59, embodiment 43	1-12
A	CN 104780924 A (GLAXOSMITHKLINE LLC), 15 July 2015 (15.07.2015), the whole document	1-12

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
23 January 2017 (23.01.2017)

Date of mailing of the international search report
06 February 2017 (06.02.2017)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
WANG, Ying
Telephone No.: (86-10) **62084463**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/104644

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 105367576 A	02 March 2016	WO 2016023511 A	18 February 2016
CN 104780922 A	15 July 2015	CA 2892218 A1	30 May 2014
		SG 11201503282R A	29 June 2015
		US 2015284396 A1	08 October 2015
		WO 2014081645 A1	30 May 2014
		CL 2015001342 A1	02 October 2015
		AU 2013348218 B2	13 October 2016
		PH 12015501100 A1	27 July 2015
		DO P2015000121 A	30 November 2015
		EP 2922549 A1	30 September 2015
		CR 20150268 A	01 July 2015
		HK 1208826 A1	18 March 2016
		PE 10862015 A1	20 August 2015
		IL 238800 D0	30 June 2015
		MX 2015006375 A	05 October 2015
		JP 2016500068 A	07 January 2016
		CN 104780922 B	07 September 2016
		AU 2013348218 A1	04 June 2015
		EP 2922549 A4	06 April 2016
		IL 238800 A	30 June 2015
		KR 20150085055 A	22 July 2015
CN 104780924 A	15 July 2015	WO 2014081644 A1	30 May 2014
		KR 20150085080 A	22 July 2015
		CA 2890201 A1	30 May 2014
		JP 2016500067 A	07 January 2016
		AU 2013348217 B2	06 October 2016
		EP 2922550 A1	30 September 2015
		CN 104780924 B	14 September 2016
		EP 2922550 A4	15 June 2016
		US 2015266883 A1	24 September 2015
		AU 2013348217 A1	04 June 2015

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/104644

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i; A61P 31/20(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D487, A61K31, A61P31</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS, SIPOABS, DWPI, CNKI, REGISTRY, CAPLUS (STN): 病毒, toll, tlr7, tnf, 感染, 肝炎, 噬啞, 吡咯, 嘧啶, pyrrolopyrimidine, viral, virus, infections, thiazol+, 基于权利要求1的结构式检索</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 105367576 A (正大天晴药业集团股份有限公司) 2016年 3月 2日 (2016 - 03 - 02) 说明书第1-7页, [0003]-[0033]段</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104780922 A (葛兰素史克有限责任公司) 2015年 7月 15日 (2015 - 07 - 15) 全文, 尤其是说明书第2-3页, [0009]-[0012]段, 第59页实施例43</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104780924 A (葛兰素史克有限责任公司) 2015年 7月 15日 (2015 - 07 - 15) 全文</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 105367576 A (正大天晴药业集团股份有限公司) 2016年 3月 2日 (2016 - 03 - 02) 说明书第1-7页, [0003]-[0033]段	1-12	A	CN 104780922 A (葛兰素史克有限责任公司) 2015年 7月 15日 (2015 - 07 - 15) 全文, 尤其是说明书第2-3页, [0009]-[0012]段, 第59页实施例43	1-12	A	CN 104780924 A (葛兰素史克有限责任公司) 2015年 7月 15日 (2015 - 07 - 15) 全文	1-12
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
PX	CN 105367576 A (正大天晴药业集团股份有限公司) 2016年 3月 2日 (2016 - 03 - 02) 说明书第1-7页, [0003]-[0033]段	1-12												
A	CN 104780922 A (葛兰素史克有限责任公司) 2015年 7月 15日 (2015 - 07 - 15) 全文, 尤其是说明书第2-3页, [0009]-[0012]段, 第59页实施例43	1-12												
A	CN 104780924 A (葛兰素史克有限责任公司) 2015年 7月 15日 (2015 - 07 - 15) 全文	1-12												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>														
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>														
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2017年 1月 23日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2017年 2月 6日</p>												
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>王影</p> <p>电话号码 (86-10)62084463</p>												

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/104644

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	105367576	A	2016年 3月 2日	WO	2016023511	A	2016年 2月 18日
CN	104780922	A	2015年 7月 15日	CA	2892218	A1	2014年 5月 30日
				SG	11201503282R	A	2015年 6月 29日
				US	2015284396	A1	2015年 10月 8日
				WO	2014081645	A1	2014年 5月 30日
				CL	2015001342	A1	2015年 10月 2日
				AU	2013348218	B2	2016年 10月 13日
				PH	12015501100	A1	2015年 7月 27日
				DO	P2015000121	A	2015年 11月 30日
				EP	2922549	A1	2015年 9月 30日
				CR	20150268	A	2015年 7月 1日
				HK	1208826	A1	2016年 3月 18日
				PE	10862015	A1	2015年 8月 20日
				IL	238800	D0	2015年 6月 30日
				MX	2015006375	A	2015年 10月 5日
				JP	2016500068	A	2016年 1月 7日
				CN	104780922	B	2016年 9月 7日
				AU	2013348218	A1	2015年 6月 4日
				EP	2922549	A4	2016年 4月 6日
				IL	238800	A	2015年 6月 30日
				KR	20150085055	A	2015年 7月 22日
CN	104780924	A	2015年 7月 15日	WO	2014081644	A1	2014年 5月 30日
				KR	20150085080	A	2015年 7月 22日
				CA	2890201	A1	2014年 5月 30日
				JP	2016500067	A	2016年 1月 7日
				AU	2013348217	B2	2016年 10月 6日
				EP	2922550	A1	2015年 9月 30日
				CN	104780924	B	2016年 9月 14日
				EP	2922550	A4	2016年 6月 15日
				US	2015266883	A1	2015年 9月 24日
				AU	2013348217	A1	2015年 6月 4日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)