

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97109457

※申請日期：97.3.18

※IPC 分類：

A61K 31/52 (2006.01,

A61K 31/5377 (2006.01,

C07D 473/18 (2006.01,

A61P 37/62 (2006.01,

A61P 11/20 (2006.01,

A61P 37/08 (2006.01,

## 一、發明名稱：(中文/英文)

新穎之腺嘌呤化合物

NOVEL ADENINE COMPOUND

## 二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 大日本住友製藥股份有限公司 / DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.
2. 阿斯特捷利康公司 / ASTRAZENECA AKTIEBOLAG

代表人：(中文/英文)

1. 宮武健次郎 / MIYATAKE, KENJIRO
2. 薩莫塞爾 李察 / SUMMERSELL, RICHARD

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 日本國大阪市中央區道修町 2 丁目 6 番 8 號  
6-8, DOSHO-MACHI 2-CHOME, CHUO-KU, OSAKA-SHI, OSAKA-FU, JAPAN
2. 瑞典索德塔爾杰 SE-151 85  
SE-151 85 Soedertaelje, SWEDEN

國籍：(中文/英文)

1. 日本 / JAPAN
2. 瑞典 / SWEDEN

## 三、發明人：(共 2 人)

姓名：(中文/英文)

1. 磯部義明 / ISOBE, YOSHIKI
2. 中村智昭 / NAKAMURA, TOMOAKI

國籍：(中文/英文)

- 1.~2. 日本 / JAPAN

#### 四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本、 2007/03/20、 2007-071713

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

技術領域

本發明係有關於一種作為過敏性疾病、病毒性疾病或  
5 是癌症等之治療劑、預防劑有用的新穎之具有芳香環的腺  
嘌呤化合物。

### 【先前技術】

背景技術

免疫系統係存在以當細菌、病毒、或是寄生蟲等之異  
10 物入侵活體內時用於將其等排除。於後天性免疫系統中，  
當有異物入侵則會進行藉由樹狀細胞(DC)等之抗原呈現細  
胞之所造成的抗原加工(antigen processing)，而以 DC/Th 細  
胞之相互作用為中介，使得單純 Th 細胞(naive Th cell)功能  
分化成於活體內擔任免疫反應中心角色的 Th1 細胞或是  
15 Th2 細胞。現已認為此過程中，於免疫平衡偏向 Th1 細胞  
或是 Th2 細胞之一方向時會導致免疫疾病發作。

亦即，於過敏性疾病患者之活體內 Th2 細胞所分泌的  
介白素-4(IL-4)及介白素-5(IL-5)等之細胞介素會過  
剩分泌，而可期待抑制 Th2 細胞免疫反應的化合物能成為  
20 過敏性疾病之治療劑。再者，會增進干擾素 $\alpha$ 之誘導活性  
等 Th1 細胞免疫反應的化合物，則可期待成為病毒性疾  
病、癌症等之治療劑或預防劑。

而，先天性免疫系統至今雖被認為是藉由非專一性的  
吞食作用而達成者，但現已明瞭有類鐸受體(Toll-like

receptor(TLR))之存在，且已判明先天性免疫活化之主要部分是以 TLR 為中介來進行。再者，當 TLR 辨識配體時，就會誘導 IL-12、TNF 等之炎症性細胞介素，且因 IL-12 會將單純 T 細胞分化誘導成 Th1 細胞，故 TLR 之配體具有

5 Th1/Th2 分化控制劑的功能，而可期待對免疫疾病之治療或是預防有用。實際上，現已知於氣喘、異位性皮膚炎等之患者中 Th2 細胞係處於優位，而作為 TLR9 促效劑之源於微生物的 DNA(CpG DNA)現已有以氣喘為目標進行臨床試驗。再者，現已知作為 TLR7/8 促效劑之咪唑并喹啉衍生物

10 (參照專利文獻 1)亦會顯示 Th2 細胞介素之介白素-4(IL-4)及介白素-5(IL-5)的生產抑制活性，且已知實際上於動物模式中對過敏性疾病有效。

另一方面，對病毒性疾病、過敏性疾病等之免疫病有效的具有腺嘌呤骨架之化合物，現已知如專利文獻 2~4 中

15 所記載的化合物等。

【專利文獻 1】美國專利第 4689338 號說明書

【專利文獻 2】國際公開第 98/01448 號小冊

【專利文獻 3】國際公開第 99/28321 號小冊

【專利文獻 4】國際公開第 04/029054 號小冊

## 20 【發明內容】

發明所欲解決之課題

本發明所欲解決之課題，係提供一種 TLR 活化劑，更詳而言之，係提供一種作為 TLR7 活化劑發揮作用的新穎之腺嘌呤化合物，以及將其作為有效成分的免疫調節劑，

例如用於氣喘、COPD、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎或是異位性皮膚炎等之過敏性疾病、B 型肝炎、C 型肝炎、HIV 或是 HPV 等之病毒性疾病、細菌感染症、癌症或是皮膚炎等之治療或是預防的藥劑。

5 用於解決課題的方法

本發明人為了得到具有優異 TLR 活化作用之過敏性疾病、病毒性疾病或癌症等之免疫疾病治療劑或預防劑，在全力研究後，結果發現本發明之新穎腺嘌呤化合物。亦即，本發明之化合物作為過敏性疾病、病毒性疾病、或是癌症

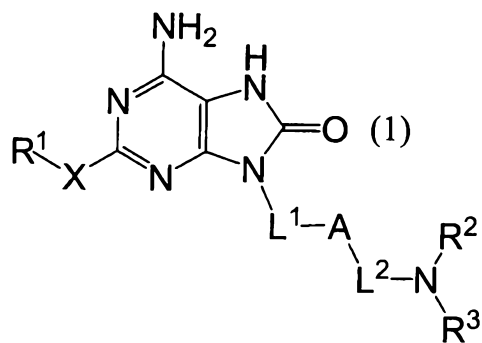
10 等之治療劑或預防劑十分有效。

本發明係基於前述知識而完成者。

亦即，本發明係：

[1] 一種腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，該腺嘌呤化合物係以式(1)所表示：

15 【化 1】



[式中，

A 表示經取代或無取代的芳香族碳環或是經取代或無取代的芳香族雜環；

20  $L^1$  表示單鍵、或是直鏈或分支的伸烷基；

$L^2$  表示單鍵、或是可以羥基、胺基、烷基胺基或是二烷基

胺基取代的直鏈或分支的伸烷基，但是當  $L^2$  表示單鍵時， $-NR^2R^3$  各自非為無取代的胺基、烷基胺基、二烷基胺基、吡咯啉基、哌啉基或是咪啉基；

於  $L^2$  中的伸烷基之中的任意的 1 至 3 個之伸甲基可以氧原子、硫原子、SO、SO<sub>2</sub>、羰基、NR<sup>4</sup>CO、CONR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>、OCONR<sup>4</sup>、NR<sup>5</sup>CONR<sup>4</sup>、NR<sup>6</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>5</sup>、C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>5</sup>(R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 係獨立表示氫原子或是烷基)取代；

10  $R^1$  表示鹵素原子、經取代或無取代的烷基、經取代或無取代的烯基、經取代或無取代的炔基、經取代或無取代的環烷基、經取代或無取代的芳基或是經取代或無取代的雜芳基；

15  $R^2$  及  $R^3$  係獨立表示氫原子、經取代或無取代的烷基、經取代或無取代的烯基、經取代或無取代的炔基、經取代或無取代的環烷基、經取代或無取代的飽和雜環基、經取代或無取代的芳基或是經取代或無取代的雜芳基，或者  $R^2$  可與  $L^2$  或是  $R^3$  合在一起形成經取代或無取代的 4~8 員之含氮飽和雜環，

20 X 表示氧原子、硫原子、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO(R<sup>7</sup> 表示氫原子或是烷基)或是單鍵(但，當  $R^1$  表示鹵素原子時，X 為單鍵)]。

[ 2 ]

如前述 [ 1 ] 所記載的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，

其中於式(1)中， $L^2$  表示單鍵、或是直鏈或分支的伸烷基，且於該伸烷基中的任意的 1 至 3 個之伸甲基可以氧原子、硫原子、 $SO$ 、 $SO_2$ 、羰基、 $NR^4CO$ 、 $CONR^4$ 、 $NR^4SO_2$ 、 $SO_2NR^4$ 、 $NR^4CO_2$ 、 $OCOR^4$ 、 $NR^5CONR^4$ 、 $NR^6C(=NR^4)NR^5$ 、  
 5  $C(=NR^4)NR^5$  ( $R^4$ 、 $R^5$  及  $R^6$  係獨立表示氫原子或是烷基) 取代。  
 [ 3 ]

如前述 [ 1 ] 或 [ 2 ] 所記載的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中於式(1)中，A 為經取代或無取代的苯環或是經取代或無取代的 5~6 員之單環芳香族雜環，且當 A 被取  
 10 代時，可以獨立選自於以下之群的 1 或是複數之取代基取  
 代：

鹵素原子、羥基、硝基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之  
 鹵烷基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 1~6 之烷基硫基、碳  
 數 1~6 之鹵烷氧基、碳數 2~6 之烷基羰基、碳數 1~6 之  
 15 烷基磺醯基、碳數 1~6 之烷基亞磺醯基及胺基(該胺基可  
 以 1 或是 2 之相同或相異的碳數 1~6 之烷基取代)。

[ 4 ]

如前述 [ 3 ] 所記載的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中 5~6 員之單環芳香族雜環為吡啶、呋喃或是噻吩。

20 [ 5 ]

如前述 [ 1 ] 至 [ 4 ] 中任一項所記載的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中當於  $R^1$  中的烷基、烯基或是炔基被取代時，可以選自於下列(a)~(c)的 1 或是複數之取代基取  
 代：

- (a) 鹵素原子、羥基、羧基、巰基、碳數 1~6 之鹵烷基及碳數 1~6 之鹵烷氧基；
- (b) 碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烷基羰基、碳數 2~6 之烷氧羰基、碳數 1~6 之烷基磺醯基、碳數 1~6 之烷基亞磺醯基、碳數 2~6 之烷基羰基氧基及碳數 1~6 之烷基硫基(該群基團可以獨立選自於鹵素原子、羥基、羧基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烷氧羰基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺甲醯基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之磺醯胺基及碳數 1~6 之烷基磺醯基之 1 或是複數之基團取代)；
- (c) 經取代或無取代的 3~8 員之環烷基及經取代或無取代的 4~8 員之飽和雜環基(該群基團係可以選自於由以下的(d)、(e)及(f)所組成的群之 1 或是複數之取代基取代)、經取代或無取代的 6~10 員之芳基、經取代或無取代的 5~10 員之雜芳基、經取代或無取代的 6~10 員之芳氧基及經取代或無取代的 5~10 員之雜芳氧基(該群基團係可以選自於由以下的(g)、(h)、(i)及(j)所組成的群之 1 或是複數之取代基取代)以及經取代或無取代的胺基、經取代或無取代的胺甲醯基及經取代或無取代的磺醯胺基(該群基團係可以選自於由以下的(k)、(l)及(m)所組成之群之 1 或是 2 之取代基取代)；
- 當於  $R^1$  中的環烷基被取代時，可以選自於由以下的(d)、(e)及(f)所組成之群之 1 或是複數之取代基取代：

- (d) 鹵素原子、羥基、羧基、醜基、側氧基、氰基、硝基、  
碳數 1~6 之鹵烷基及碳數 1~6 之鹵烷氧基；
- (e) 碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之  
烯基、碳數 2~6 之炔基、碳數 2~6 之烷氧羰基及碳數 1  
5 ~6 之烷基硫基(該群基團可以獨立選自於鹵素原子、羥  
基、羧基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烷氧羰基、  
可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺  
基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之  
胺甲醜基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基  
10 取代之磺醜胺基及碳數 1~6 之烷基磺醜基之 1 或是複數之  
基團取代)；
- (f) 經取代或無取代的 6~10 員之芳基及經取代或無取代  
的 5~10 員之雜芳基(該群基團係可以選自於由以下的  
(g)、(h)、(i)及(j)所組成之群之 1 或是複數之取代基取代)、  
15 經取代或無取代的胺基、經取代或無取代的胺甲醜基及經  
取代或無取代的磺醜胺基(該群基團係可以選自於以下的  
(k)、(l)及(m)之 1 或是 2 之取代基取代)；
- 當於  $R^1$  中的芳基及雜芳基被取代時，可以選自於以下的  
(g)、(h)、(i)及(j)之 1 或是複數之取代基取代：
- 20 (g) 鹵素原子、羥基、醜基、氰基、硝基、碳數 1~6 之鹵  
烷基及碳數 1~6 之鹵烷氧基；
- (h) 碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之  
烯基、碳數 2~6 之炔基及碳數 1~6 之烷基硫基(該群基團  
係可以獨立選自於鹵素原子、羥基、羧基、碳數 1~6 之烷

- 氧基、碳數 2~6 之烷氧羰基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺甲醯基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之磺醯胺基及碳數 1~6 之烷基磺醯基之 1 或是複數之基團取代)；
- (i) 3~8 員之環烷基及 4~8 員之飽和雜環基(該群基團可以獨立選自於鹵素原子、羥基、羧基、碳數 1~6 之烷基及碳數 1~6 之烷氧基之 1 或是複數之基團取代)；
- (j) 經取代或無取代的胺基、經取代或無取代的胺甲醯基及經取代或無取代的磺醯胺基(該群基團可以獨立選自於由以下的(k)、(l)及(m)所組成之群之 1 或是 2 之取代基取代)、當於前述(c)、(f)及(j)中的胺基、胺甲醯基及磺醯胺基被取代時，可以獨立選自於由以下的(k)、(l)及(m)所組成之群之 1 或是 2 之取代基取代；
- (k) 碳數 1~6 之烷基、碳數 2~6 之烯基、碳數 2~6 之炔基、碳數 2~6 之烷基羰基、碳數 2~6 之烷氧羰基、碳數 1~6 之烷基磺醯基、碳數 1~6 之烷基亞磺醯基、3~8 員之環烷基、3~8 員之環烷基羰基及 3~8 員之環烷氧羰基、3~8 員之環烷基磺醯基及 3~8 員之環烷基亞磺醯基(該群基團係可以獨立選自於鹵素原子、羥基、羧基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基及碳數 2~6 之烷氧羰基之 1 或是複數之基團取代)；
- (l) 6~10 員之芳基、6~10 員之芳基羰基、6~10 員之芳氧羰基、6~10 員之芳基磺醯基、6~10 員之芳基亞磺醯基、

5~10 員之雜芳基、5~10 員之雜芳基羰基、5~10 員之雜芳氧羰基、5~10 員之雜芳基磺醯基及 5~10 員之雜芳基亞磺醯基(該群基團可以鹵素原子、羥基、巰基、羧基、氰基、硝基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烷氧羰基、或是碳數 1~6 之烷基硫基取代)；

(m) 2 個取代基係合在一起，且與氮原子一起形成包含選自於 1~3 之氮原子、0~1 之氧原子及 0~1 之硫原子的 1~4 之雜原子之 4~8 員之含氮飽和雜環之基(該含氮飽和雜環只要是於化學上穩定，則可在任意的碳原子上或氮原子上，以鹵素原子、羥基、羧基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烷氧羰基或是碳數 2~6 之烷基羰基取代)；

當於  $R^2$  及  $R^3$  中的烷基、烯基及炔基被取代時，可以獨立選自於以下的(a')~(c')之 1 或是複數之取代基取代：

15 (a') 鹵素原子、羥基、巰基、碳數 1~4 之鹵烷基及碳數 1~6 之鹵烷氧基、氰基；

(b') 碳數 1~6 之烷氧基、碳數 1~6 之烷基磺醯基、碳數 1~6 之烷基亞磺醯基、碳數 2~6 之烷基羰基氧基、碳數 1~6 之烷基硫基、經取代或無取代的 3~8 員之環烷基及經  
20 取代或無取代的 3~8 員之環烷基氧基(該群基團係可以選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷基及碳數 1~6 之烷氧基之 1 或是複數之相同或相異的取代基取代)；

(c') 經取代或無取代的 6~10 員之芳基、經取代或無取代的 6~10 員之芳氧基、經取代或無取代的 5~10 員之雜芳基及

經取代或無取代的 5~10 員之雜芳氧基(該群基團係可以選自於以下之(g')~(j')之相同或相異的 1 或是複數之取代基取代)、經取代或無取代的胺基、經取代或無取代的胺甲醯基及經取代或無取代的磺醯胺基(該群基團係可以選自於  
5 以下之(k')~(m')之相同或相異的 1 或是複數之取代基取代);

當於前述(c')中的芳基、芳氧基、雜芳基及雜芳氧基被取代時,可以選自於由以下的(g')~(j')所組成的群之 1 或是複數之取代基取代:

10 (g') 鹵素原子、羥基、巰基、氰基、硝基、碳數 1~6 之鹵烷基及碳數 1~6 之鹵烷氧基;

(h') 碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烯基、碳數 2~6 之炔基及碳數 1~6 之烷基硫基(該群基團係可以獨立選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷氧基、  
15 可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺甲醯基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之磺醯胺基及碳數 1~6 之烷基磺醯基之 1 或是複數之基團取代);

20 (i') 3~8 員之環烷基及 4~8 員之飽和雜環基  
(該群基團係可以獨立選自於鹵素原子、羥基、側氧基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基及碳數 2~6 之烷基羰基之 1 或是複數之基團取代);

(j') 胺基、胺甲醯基、磺醯胺基

(該群基團可以選自於以下的(k')~(m')之 1 或是 2 之取代基取代)；

當於前述(c')及(j')中的胺基、胺甲醯基及磺醯胺基被取代時，可以選自於以下的(k')、(l')及(m')之 1 或是 2 之取代基取代：

(k')碳數 1~6 之烷基、碳數 2~6 之烯基、碳數 2~6 之炔基、碳數 2~6 之烷基羰基、碳數 1~6 之烷基磺醯基、碳數 1~6 之烷基亞磺醯基、3~8 員之環烷基、3~8 員之環烷基羰基、3~8 員之環烷氧羰基、3~8 員之環烷基磺醯基、  
10 3~8 員之環烷基亞磺醯基

(該群基團係可以獨立選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷基及碳數 1~6 之烷氧基之 1 或是複數之基團取代)；

(l') 6~10 員之芳基、6~10 員之芳基烷基、6~10 員之芳氧烷基、6~10 員之芳基羰基、6~10 員之芳基磺醯基、6~  
15 10 員之芳基亞磺醯基、5~10 員之雜芳基、5~10 員之雜芳基烷基、5~10 員之雜芳氧烷基、5~10 員之雜芳基羰基、5~10 員之雜芳基磺醯基及 5~10 員之雜芳基亞磺醯基

(該群基團係可以選自於鹵素原子、羥基、巰基、氰基、硝基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基及碳數 1~6 之  
20 烷基硫基之 1 或是複數之基團取代)；

(m')2 個取代基係合在一起，且與氮原子一起形成包含選自於 1~3 之氮原子、0~1 之氧原子及 0~1 之硫原子的 1~4 之雜原子的 4~8 員之含氮飽和雜環之基

(前述含氮飽和雜環只要是於化學上穩定，則可在任意的碳

原子上或氮原子上，以選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基及碳數 2~6 之烷基羰基的 1 或是複數之基團取代)；

- 當於  $R^2$  中的環烷基、飽和雜環基、 $R^2$  及  $R^3$  結合形成的含  
 5 氮飽和雜環及  $R^2$  及  $L^2$  結合形成的含氮飽和雜環被取代時，可以獨立選自於以下之群之 1 或是複數之取代基取代：  
 鹵素原子；羥基；側氧基；經取代或無取代的碳數 1~6 之  
 烷基、經取代或無取代的碳數 1~6 之烷氧基及經取代或無  
 10 取代的碳數 2~6 之烷基羰基(當該烷基、烷氧基或是烷基  
 羰基被取代時，可以獨立選自於前述(a')~(c')之 1 或是複數  
 之取代基取代)；經取代或無取代的芳基、經取代或無取代  
 的芳氧基、經取代或無取代的雜芳基及經取代或無取代的  
 雜芳氧基(當該芳基、芳氧基、雜芳基或是雜芳氧基被取代  
 時，可以獨立選自於前述(g')~(j')之 1 或是複數之取代基取  
 15 代)；經取代或無取代的胺基、經取代或無取代的胺甲醯基  
 及經取代或無取代的磺醯胺基(當該胺基、胺甲醯基或是磺  
 醯胺基被取代時，可以獨立選自於前述 (k')~(m')之 1 或是  
 2 之取代基取代)；

- 當於  $R^2$  中的芳基及雜芳基被取代時，可以獨立選自於由前  
 20 述(g')~(j')所組成之群之 1 或是複數之取代基取代。

[ 6 ]

如前述 [ 5 ] 所記載的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，  
 其中：

$R^2$  及  $R^3$  係獨立表示氮原子、經取代或無取代的碳數 1~6

之烷基、經取代或無取代的具有選自於 0~3 個之氮原子、  
0~1 個之氧原子及 0~1 個之硫原子的 1~4 個之雜原子的  
4~8 員之飽和雜環基、經取代或無取代的 3~8 員之環烷  
基、經取代或無取代的 6~10 員之芳基、或是經取代或無  
5 取代的 5~10 員之雜芳基，或者  $R^2$  及  $R^3$  結合形成包含選  
自於 1~3 之氮原子、0~1 之氧原子及 0~1 之硫原子的 1  
~4 之雜原子之 4~8 員之含氮飽和雜環；

該烷基係可以選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷氧基、  
經取代或無取代的 6~10 員之芳基、經取代或無取代的 6  
10 ~10 員之芳氧基、經取代或無取代的胺基及可以相同或相  
異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代的胺甲醯基之 1 或是  
複數之基團取代；

該飽和雜環基、環烷基及  $R^2$  及  $R^3$  結合形成的含氮飽和雜  
環係可以選自於鹵素原子、羥基、側氧基、碳數 1~6 之烷  
15 基、碳數 1~6 之烷氧基、經取代或無取代的 6~10 員之芳  
基、經取代或無取代的 6~10 員之芳氧基、經取代或無取  
代的 6~10 員之芳基烷基、經取代或無取代的 6~10 員之  
芳氧烷基、經取代或無取代的 5~10 員之雜芳基、經取代  
或無取代的 5~10 員之雜芳氧基、經取代或無取代的 5~10  
20 員之雜芳基烷基、經取代或無取代的 5~10 員之雜芳氧烷  
基、經取代或無取代的胺基及可以相同或相異的 1 或是 2  
之碳數 1~6 之烷基取代的胺甲醯基之 1 或是複數之基團取  
代；

當該芳基、芳氧基、芳基烷基、芳氧烷基、雜芳基、雜芳

氧基、雜芳基烷基及雜芳氧烷基被取代時，可以獨立選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、經取代或無取代的胺基之 1 或是複數之基團取代；於此，該胺基被取代時，可以選自於碳數 1~6 之烷基、碳數 5  
 2~6 之烷基羰基及碳數 1~6 之烷基磺醯基之相同或相異的 1 或是 2 個之取代基取代；該胺基之 2 個取代基可結合形成具有選自於 1~3 個之氮原子、0~1 個之氧原子及 0~1 個之硫原子之 1~4 個之雜原子的 4~8 員之飽和雜環(該飽和雜環係可以選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷基、  
 10 碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烷基羰基及以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代的胺基之 1 或是複數之基團取代)。

[ 7 ]

如前述 [ 1 ] 至 [ 5 ] 中任一項所記載的腺嘌呤化合物或其  
 15 藥學上容許的鹽，其中：

$R^2$  及  $R^3$  係獨立表示可以選自於氮原子；碳數 1~6 之烷基；或是鹵素原子、氰基、羥基、碳數 1~6 之烷氧基、經取代或無取代的芳基、經取代或無取代的芳氧基及經取代或無取代的胺基之 1~3 之取代基取代的碳數 1~6 之烷基；

20 當該芳基及芳氧基被取代時，可以獨立選自於由鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基及經取代或無取代的胺基所組成之群之 1 或是複數之基團取代；於此，當該胺基被取代時，可以選自於碳數 1~6 之烷基、碳數 2~6 之烷基羰基及碳數 1~6 之烷基磺醯基之相同或

相異的 1 或是 2 個之取代基取代，該胺基之 2 個取代基可結合形成具有選自於 1~3 個之氮原子、0~1 個之氧原子及 0~1 個之硫原子之 1~4 個之雜原子的 4~8 員之飽和雜環 (該飽和雜環係可以選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烷基羰基及以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代的胺基之 1 或是複數之基團取代)。

[8]

如前述 [7] 所記載的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中：

$R^2$  及  $R^3$  係獨立表示氫原子或是碳數 1~6 之烷基 (該烷基可以羥基、碳數 1~6 之烷氧基、或是可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺基取代)。

[9]

如前述 [1] 至 [5] 中任一項所記載的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中：

$R^2$  表示經取代或無取代的具有選自於 0~3 個之氮原子、0~1 個之氧原子及 0~1 個之硫原子之 1~4 個之雜原子的 4~8 員之飽和雜環基、經取代或無取代的 3~8 員之環烷基、經取代或無取代的 6~10 員之芳基、或是經取代或無取代的 5~10 員之雜芳基；

$R^3$  表示氫原子或是碳數 1~6 之烷基；

當該飽和雜環基、環烷基、芳基及雜芳基被取代時，可以選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之

烷氧基、經取代或無取代的胺基之 1 或是複數之基團取代；  
 於此，當該胺基被取代時，可以選自於碳數 1~6 之烷基、  
 碳數 2~6 之烷基羰基及碳數 1~6 之烷基磺醯基之相同或  
 相異的 1 或是 2 個之取代基取代；該胺基之 2 個取代基可  
 5 結合形成具有選自於 1~3 個之氮原子、0~1 個之氧原子及  
 0~1 個之硫原子之 1~4 個之雜原子的 4~8 員之飽和雜環  
 (該飽和雜環係可以選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之  
 烷基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烷基羰基及以相  
 同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代的胺基之 1 或  
 10 是複數之基團取代)。

[ 10 ]

如前述 [ 1 ] 至 [ 5 ] 中任一項所記載的腺嘌呤化合物或其  
 藥學上容許的鹽，其中：

$R^2$  及  $R^3$  係結合形成包含選自於 1~3 之氮原子、0~1 之氧  
 15 原子及 0~1 之硫原子的 1~4 之雜原子之 4~8 員之含氮飽  
 和雜環；

該含氮飽和雜環係可以選自於由鹵素原子；羥基；側氧基；  
 碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基及碳數 2~6 之烷基  
 羰基(該烷基、烷氧基及烷基羰基係可以選自於鹵素原子、  
 20 氟基、羥基、碳數 1~6 之烷氧基、經取代或無取代的 6~  
 10 員之芳基、經取代或無取代的 6~10 員之芳氧基、經取  
 代或無取代的胺基及可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1  
 ~6 之烷基取代之胺甲醯基的 1~3 之取代基取代)；經取代  
 或無取代的 3~8 員之環烷基；經取代或無取代的 6~10 員

之芳基、經取代或無取代的 6~10 員之芳氧基、經取代或無取代的 5~10 員之雜芳基、經取代或無取代的 5~10 員之雜芳氧基、經取代或無取代的胺基及可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺甲醯基所組成之群之 1  
5 或是複數之基團取代；

當該芳基、芳氧基、雜芳基及雜芳氧基被取代時，可以選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基及經取代或無取代的胺基之 1 或是複數之基團取代；  
於此，該胺基被取代時，可以選自於碳數 1~6 之烷基、碳  
10 數 2~6 之烷基羰基及碳數 1~6 之烷基磺醯基之相同或相異的 1 或是 2 個之取代基取代；該胺基之 2 個取代基可結合形成具有選自於 1~3 個之氮原子、0~1 個之氧原子及 0~1 個之硫原子之 1~4 個之雜原子的 4~8 員之飽和雜環（該飽和雜環係可以選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之  
15 烷基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烷基羰基及以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺基之 1 或是複數之基團取代）。

[11]

20 如前述 [5] 或 [10] 所記載的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中：

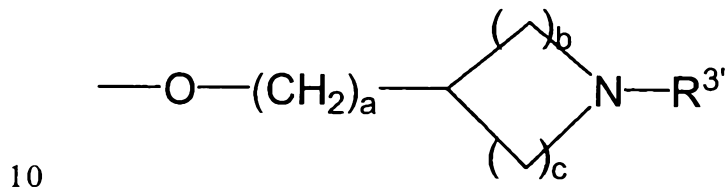
$R^2$  及  $R^3$  結合形成的含氮飽和雜環係分別為經取代或無取代的氮唑、咪啉、哌啶、哌啶、吡咯啶或是 1,4-全氮二氮呼(1,4-perhydrodiazepine)。

〔12〕

如前述〔1〕至〔5〕中任一項所記載的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中於式(1)中， $R^3$ 表示氫原子或是碳數1~6之烷基， $R^2$ 及 $L^2$ 之任意的碳原子結合形成可經取代之包含選自於1~3之氮原子、0~1之氧原子及0~1之硫原子的1~4之雜原子之4~8員之含氮飽和雜環。

〔13〕

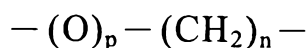
如前述〔12〕所記載的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中於式(1)中，「 $-L^2-NR^2R^3$ 」係以下式表示：



(式中， $a$ 表示0~2之整數； $b$ 表示0~2之整數； $c$ 表示1~4之整數，但 $b$ 及 $c$ 之和為2~4； $R^3$ 表示氫原子或是碳數1~6之烷基)。

〔14〕

15 如前述〔1〕至〔11〕中任一項所記載的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中於式(1)中，「 $-L^2-$ 」表示單鍵或是以下式所表示的二價基：

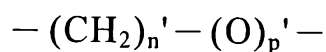


20 (式中， $p$ 表示0或1，且當 $p$ 為0時 $n$ 表示0~6之整數，而當 $p$ 為1時 $n$ 表示2~6之整數)。

〔15〕

如前述〔1〕至〔14〕中任一項所記載的腺嘌呤化合物或其

藥學上容許的鹽，其中於式(1)中， $L^1$  表示碳數 1~6 之伸烷基或是以下式所表示的二價基：



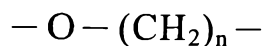
- (式中， $p'$  表示 0 或 1，且當  $p'$  為 0 時  $n'$  表示 1~6 之整數，  
5 而當  $p'$  為 1 時  $n'$  表示 2~6 之整數)。

[ 16 ]

如前述 [ 15 ] 所記載的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中：

$L^1$  表示碳數 1~3 之伸烷基；

- 10  $L^2$  表示伸甲基或是以下式表示的二價基：



(式中  $n$  表示 2~4 之整數)。

[ 17 ]

- 如前述 [ 1 ] 至 [ 16 ] 中任一項所記載的腺嘌呤化合物或其  
15 藥學上容許的鹽，其中於式(1)中， $X$  表示單鍵、NH、氧原子或是硫原子； $R^1$  表示碳數 1~6 之烷基、或是表示以選自於由碳數 1~4 之鹵烷基、碳數 1~4 之烷氧基、3~6 員之環烷基、6~10 員之芳基及 5~10 員之雜芳基所組成之群之  
20 取代基取代的碳數 1~6 之烷基，且該環烷基、芳基及雜芳基係可以選自於由鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷基及碳數 1~6 之烷氧基所組成之群的 1~4 之取代基取代。

[ 18 ]

如前述 [ 17 ] 所記載的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中於式(1)中， $X$  表示 NH 或是氧原子。

〔19〕

如前述〔1〕至〔5〕或〔17〕至〔18〕中任一項所記載的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中於式(1)中，A表示吡啶環；

5  $L^1$  表示碳數 1~3 之伸烷基；

$L^2$  表示單鍵；

$R^2$  表示氫原子；碳數 1~6 之烷基；以胺基、烷基胺基或是二烷基胺基取代的碳數 1~6 之烷基；

10  $R^3$  表示以胺基、烷基胺基或是二烷基胺基取代的碳數 1~6 之烷基，或者， $R^2$  及  $R^3$  可結合形成選自於可以碳數 1~6 之烷基取代的哌啶環、可以碳數 1~6 之烷基取代的 1,4-全氫二氫呋環、或是吡咯啶環、哌啶環、咪啉環、硫基咪啉環及氮呔環之飽和含氮雜環(該飽和含氮雜環係經胺基；烷基胺基；二烷基胺基；或是以胺基、烷基胺基或二烷基胺基取代的碳數 1~6 之烷基取代)。

〔20〕

如前述〔1〕所記載的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，係選自於以下的化合物群：

20 6-胺基-2-丁基-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

6-胺基-2-丁基-9-(4-哌啶-1-基甲基苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

6-胺基-2-丁基-9-[4-(4-甲基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

- 6-氨基-2-丁基-9-[4-(4-二甲基氨基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基-9-[4-(3-二甲基氨基吡咯啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 5 6-氨基-2-丁基-9-(4-{[甲基(1-甲基吡咯啶-3-基)氨基]甲基}苯甲基)-7,9-二氫喋呤-8-酮
- N-{1-[4-(6-氨基-2-丁基-8-側氧基-7,8-二氫喋呤-9-基甲基)苯甲基]哌啶-4-基}乙醯胺
- 1-[4-(6-氨基-2-丁基-8-側氧基-7,8-二氫喋呤-9-基甲基)苯甲基]哌啶-4-羧酸醯胺
- 10 6-氨基-2-丁基-9-[3-(4-甲基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-(4-哌啶-1-基甲基苯甲基)-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 15 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[4-(4-甲基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[4-(4-苯基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[4-(4-苯氧基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 20 6-氨基-9-(4-二甲基氨基甲基苯甲基)-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 6-氨基-9-{4-[(二異丙基氨基)甲基]苯甲基}-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫喋呤-8-酮

- 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-(4-[[2-甲氧乙基]甲基胺基]甲基}苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 6-胺基-9-{4-[(環己基甲基胺基)甲基]苯甲基}-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 5 6-胺基-9-(4-環己基胺基甲基苯甲基)-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-{4-[(甲基苯基胺基)甲基]苯甲基}-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 6-胺基-9-{4-[(苯甲基甲基胺基)甲基]苯甲基}-2-(2-甲氧乙
- 10 氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 6-胺基-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲基)-2-丙氧基-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 6-胺基-2-環丙基甲氧-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 15 6-胺基-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲基)-2-(4,4,4-三氟丁氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 6-胺基-9-[4-(4-甲基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-2-(4,4,4-三氟丁氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 6-胺基-9-(4-[[2-甲氧乙基]甲基胺基]甲基}苯甲
- 20 基)-2-(4,4,4-三氟丁氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 6-胺基-9-[4-(4-甲氧哌啶-1-基甲基)苯甲基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 6-胺基-9-[4-(4-側氧基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

- 6-氨基-2-丁基氨基-9-(4-二甲基氨基甲基苯甲基)-7,9-二氢  
嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基氨基-9-(4-哌啶-1-基甲基苯甲基)-7,9-二氢嘌  
呤-8-酮
- 5 6-氨基-2-丁基氨基-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲基)-7,9-二氢嘌  
呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基氨基-9-[4-(4-二甲基氨基哌啶-1-基甲基)苯甲  
基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基氨基-9-[4-(4-甲基哌啶-1-基甲基)苯甲  
10 基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基氨基-9-(3-哌啶-1-基甲基苯甲基)-7,9-二氢嘌  
呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基-9-(3-咪啉-4-基甲基苯甲基)-7,9-二氢嘌呤-8-  
酮
- 15 6-氨基-9-[4-(4-氨基-哌啶-1-基甲基)苯甲基]-2-丁基-7,9-二  
氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基-9-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯甲基]-7,9-二  
氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基-9-[4-(3-二甲基氨基丙氧基)苯甲基]-7,9-二  
20 氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯甲  
基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基氨基-9-[4-(3-咪啉-4-基丙氧基)苯甲基]-7,9-  
二氢嘌呤-8-酮

- 6-氨基-2-丁基-9-[6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基-9-[6-(4-甲基-[1,4]二氮杂-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 5 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-9-[6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-2-(4,4,4-三氟丁氧基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-乙氧基-9-[6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 10 6-氨基-9-[6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基氨基-9-[6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 15 6-氨基-2-丁基氨基-9-[6-(4-甲基-[1,4]二氮杂-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基氨基-9-(6-哌啶-1-基吡啶-3-基甲基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基氨基-9-[6-(4-二甲基氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 20 6-氨基-2-丁基氨基-9-{6-[(3-二甲基氨基丙基)甲基氨基]吡啶-3-基甲基}-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基氨基-9-[6-(3-二甲基氨基吡咯啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮

- 6-氨基-2-丁基-9-[6-(2-咪啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基氨基-9-[6-(2-咪啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 5 6-氨基-2-丁基氨基-9-[6-(2-二甲基氨基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基氨基-9-[6-(4-二甲基氨基丁氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基氨基-9-[5-氯-6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 10 6-氨基-9-[5-氯-6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-2-乙氧基-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基氨基-9-[5-氯-6-(2-二甲基氨基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 15 6-氨基-2-丁基氨基-9-[5-氯-6-(2-咪啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基氨基-9-[4-(4-甲基哌啶-1-基)-3-硝基苯甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-9-[3-氨基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲基]-2-丁基氨基-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 20 6-氨基-2-乙氧基-9-(3-甲氧基-4-咪啉-4-基甲基苯甲基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-9-(4-二甲基氨基甲基苯甲基)-2-乙氧基-7,9-二氢嘌呤-8-酮

- 6-氨基-9-(4-二乙基胺基甲基苯甲基)-2-乙氧基-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-9-(4-二异丙基胺基甲基苯甲基)-2-乙氧基-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 5 6-氨基-2-乙氧基-9-(4-哌啶-1-基甲基苯甲基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-乙氧基-9-[4-(4-甲氧哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-乙氧基-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 10 -8-酮
- 6-氨基-2-乙氧基-9-(4-硫基咪啉-4-基甲基苯甲基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-乙氧基-9-[4-(4-甲基哌啶-1-基甲基苯甲基)]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 15 6-氨基-2-丁基-9-(4-二甲基胺基甲基苯甲基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基-9-[4-(4-甲氧哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 20 6-氨基-2-丁基-9-[3-(4-二甲基胺基甲基苯氧基)丙基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基-9-(5-二甲基胺基甲基咪喃-2-基甲基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮

- 6-胺基-9-(4-二甲基胺基甲基苯甲基)-2-[(吡啶-4-基甲基)胺基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[4-(4-吡啶-4-基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 5 6-胺基-9-(4-[[雙(2-甲氧乙基)胺基]甲基}苯甲基)-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 6-胺基-9-(4-[[雙(2-羥基乙基)胺基]甲基}苯甲基)-2-丁基-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 6-胺基-2-丁基-9-(4-[[2,3-二羥基丙基)甲基胺基]甲基}苯
- 10 甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 6-胺基-2-丁基-9-(4-[[2-二甲基胺基乙基)甲基胺基]甲基}苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 6-胺基-9-[6-(2-二甲基胺基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 15 6-胺基-2-丁基-9-(4-二甲基胺基甲基苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 6-胺基-2-丁基-9-[4-(3-羥基氮唑-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 6-胺基-9-(4-[[雙(2-二乙基胺基乙基)胺基]甲基}苯甲基)-2-
- 20 丁基-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 6-胺基-2-丁基-9-{4-[4-(2-二甲基胺基乙醯基)哌啶-1-基甲基]苯甲基}-7,9-二氫嘌呤-8-酮
- 2-{4-[4-(6-胺基-2-丁基-8-側氧基-7,8-二氫嘌呤-9-基甲基)苯甲基]哌啶-1-基}-N,N-二甲基乙醯胺

- 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[4-(4-甲氧哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 6-氨基-9-{4-[(丁基甲基胺基)甲基]苯甲基}-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 5 4-({4-[6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-8-側氧基-7,8-二氫喋呤-9-基甲基]苯甲基}甲基胺基)丁腈
- N-(1-{4-[6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-8-側氧基-7,8-二氫喋呤-9-基甲基]苯甲基}吡咯啶-3-基)-N-甲基乙醯胺
- 6-氨基-9-(4-{[乙基(四氫哌喃-4-基)胺基]甲基}苯甲基)-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 10 6-氨基-9-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基甲基)苯甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 6-氨基-9-[4-(4-環戊基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 15 6-氨基-9-(4-{[異丙基(2-甲氧乙基)胺基]甲基}苯甲基)-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基-9-{6-[(2-二甲基胺基乙基)甲基胺基]吡啶-3-基甲基}-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 6-氨基-9-[5-氯-6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 20 6-氨基-9-[5-氯-6-(4-甲基-[1,4]二氫吡-1-基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基-9-(6-{2-[(2-羥基乙基)甲基胺基]乙氧基}吡啶-3-基甲基)-7,9-二氫喋呤-8-酮

- 6-胺基-2-丁基-9-[6-(2-二甲基胺基-1-二甲基胺基甲基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(2-哌啶-1-基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 5 6-胺基-9-[6-(3-二甲基胺基-2,2-二甲基丙氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(1-甲基哌啶-3-基甲氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(1-甲基哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 10 6-胺基-9-[6-(2-二甲基胺基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-2-乙氧基-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 6-胺基-2-乙氧基-9-{6-[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙氧基]吡啶-3-基甲基}-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 15 6-胺基-2-乙氧基-9-{6-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]吡啶-3-基甲基}-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 6-胺基-2-丁基胺基-9-[6-(3-二甲基胺基丙氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 20 6-胺基-9-[5-氯-6-(2-二甲基胺基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫喋呤-8-酮
- 6-胺基-9-[5-氯-6-(3-二甲基胺基丙氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫喋呤-8-酮

- 6-氨基-9-[5-氯-6-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-9-[5-氯-6-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 5 6-氨基-9-{5-氯-6-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]吡啶-3-基甲基}-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-9-[5-氯-6-(1-甲基哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(3-咪啉-4-基-丙基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 10 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(3-二甲基氨基丙基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(1-甲基哌啶-2-基甲氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 15 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(1-甲基吡咯啉-2-基甲氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-9-[6-(1-乙基哌啶-3-基氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-9-[6-(1-異丙基吡咯啉-3-基氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 20 6-氨基-2-丁基-9-{6-[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙氧基]吡啶-3-基甲基}-7,9-二氢嘌呤-8-酮
- 6-氨基-2-丁基-9-{6-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]吡啶-3-基甲基}-7,9-二氢嘌呤-8-酮

6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(1-丙基哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

6-胺基-9-[6-(1-異丙基哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮。

5 [ 21 ]

一種醫藥組成物，係含有如前述 [ 1 ] 至 [ 20 ] 中任一項所記載的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽作為有效成分。

[ 22 ]

10 一種 TLR7 功能增進劑，係含有如前述 [ 1 ] 至 [ 20 ] 中任一項所記載的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽作為有效成分。

[ 23 ]

15 一種免疫反應調節劑，係含有如前述 [ 1 ] 至 [ 20 ] 中任一項所記載的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽作為有效成分。

[ 24 ]

一種過敏性疾病、病毒性疾病或癌症之治療劑或預防劑，係含有如前述 [ 1 ] 至 [ 20 ] 中任一項所記載的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽作為有效成分。

20 [ 25 ]

一種氣喘、慢性阻塞性肺臟疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、癌症、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HPV、細菌感染症或皮膚炎之治療劑或預防劑，係含有如前述 [ 1 ]

至〔20〕中任一項所記載的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽作為有效成分。

發明的效果

- 藉由本發明，可提供一種作為過敏性疾病、病毒性疾
- 5 病、或是癌症等之治療劑或預防劑有用的新穎之腺嘌呤化合物。

### 【實施方式】

實施發明的最佳形態

以下將詳細說明本發明之態樣。

- 10 「鹵素原子」係可舉例如氟、氯、溴、或是碘。較佳可舉例如氟、或是氯。

- 「烷基」係可舉例如碳數 1~12 之直鏈狀或分支狀的烷基。具體而言，可舉例如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、2-甲基丙基、1-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、
- 15 戊基、3-甲基丁基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、1,1-二甲基丙基、己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、庚基、1-甲基己基、1-乙基戊基、辛基、1-甲基庚基、
- 20 2-乙基己基、壬基、或是癸基等。較佳可舉例如碳數 1~6 之烷基，又更佳可舉例如碳數 1~4 之烷基。

「烯基」係可舉例如碳數 2~10 之直鏈狀或分支狀的烯基。具體而言，可舉例如乙烯基、丙烯基、1-甲基乙烯基、丁烯基、2-甲基丙烯基、1-甲基丙烯基、戊烯基、3

— 甲基丁烯基、2-甲基丁烯基、1-乙基丙烯基、己烯基、  
4-甲基戊烯基、3-甲基戊烯基、2-甲基戊烯基、1-甲  
基戊烯基、3,3-二甲基丁烯基、1,2-二甲基丁烯基、庚烯  
基、1-甲基己烯基、1-乙基戊烯基、辛烯基、1-甲基庚  
5 烯基、2-乙基己烯基、壬烯基、或是癸烯基等，且較佳可  
舉例如碳數 2~6 之烯基，又更佳可舉例如碳數 2~4 之烯  
基。

「炔基」係可舉例如碳數 1~10 之直鏈狀或分支狀的  
炔基。具體而言，可舉例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊  
10 炔基、3-甲基丁炔基、己炔基、4-甲基戊炔基、3-甲基  
戊炔基、3,3-二甲基丁炔基、庚炔基、辛炔基、3-甲基  
庚炔基、3-乙基己炔基、壬炔基、或是癸炔基等。較佳可  
舉例如碳數 2~6 之炔基，又更佳可舉例如碳數 2~4 之炔  
基。

15 「環烷基」係可舉例如 3~8 員之單環之環烷基。具體  
而言，可舉例如環丙基、環丁基、環戊基、環庚基、或是  
環辛基。較佳可舉例如 4~6 員之環烷基。

「環烷氧基」係可舉例如 3~8 員之單環之環烷氧基。  
具體而言，可舉例如環丙基氧基、環丁基氧基、環戊氧基、  
20 環庚氧基、或是環辛氧基。較佳係可舉例如 4~6 員之環烷  
氧基。

「芳基」係可舉例如 6~10 員之芳基，且具體而言可  
舉例如苯基、1-萘基、或是 2-萘基。較佳係可舉例如苯  
基。

「雜芳基」係可舉例如包含選自於 0~2 個之氮原子、0~1 個之氧原子及 0~1 個之硫原子之 1~4 個之雜原子之 5~10 員之單環或 2 環之雜芳基。具體而言，可舉例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡啶基、異吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡嗪基、咪唑基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、或是呋喃基等。鍵結位置並無特別限定，只要是化學上穩定則可鍵結在任意的碳原子或是氮原子上。較佳為單環 5 或是 6 員之雜芳基。

「飽和雜環基」係可舉例如包含選自於 0~3 個之氮原子、0~1 個之氧原子及 0~1 個之硫原子的 1~4 個之雜原子之 4~10 員之單環或 2 環的飽和雜環基。具體而言，可舉例如氮坦基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、過氫氮呋基、過氫二氮呋基(高哌嗪基)、咪啉基、硫基咪啉基、1-氧基硫基咪啉基、1,1-二氧基硫基咪啉基、四氫呋喃基等。鍵結位置並無特別限定，只要是化學上穩定則可鍵結在任意的碳原子或是氮原子上。較佳可舉例如 4~8 員之單環飽和雜環基，且更佳可舉例如 4~6 員之飽和雜環基。

「伸烷基」係可舉例如碳數 1~12 之直鏈狀或分支狀的伸烷基。具體而言，可舉例如伸甲基、伸乙基、1,3-伸丙基、1,4-伸丁基、1,5-伸戊基、1,6-伸己基、1,7-伸庚基、1,8-伸辛基、1,9-伸壬基、1,10-伸癸基、1-甲基伸甲基、1-乙基伸甲基、1-丙基伸甲基、1-甲基伸乙基、2-甲基伸乙基、1-甲基 1,3-伸丙基、2-甲基 1,3-伸丙基、2-甲基 1,4-伸丁基、或是 3-甲基 1,5-伸戊基等。較佳可舉例如碳數 1

~10 的直鏈狀或分支狀的伸烷基，且更佳可舉例如碳數 1~8 的直鏈狀或分支狀的伸烷基，又更佳可舉例如碳數 1~6 之直鏈狀或分支狀的伸烷基。

該伸烷基被取代時的取代基係可舉例如羥基、胺基、  
5 烷基胺基、二烷基胺基。

「鹵烷基」係可舉例如以 1~5 個相同或相異的鹵素原子取代的烷基。具體而言，可舉例如三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、2-氟乙基、4,4,4-三氟丁氧基、五氟乙基等。

10 「烷氧基」係可舉例如碳數 1~10 之直鏈狀或分支狀的烷氧基。具體而言，可舉例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、1-甲基乙氧基、丁氧基、2-甲基丙氧基、1-甲基丙氧基、1,1-二甲基乙氧基、戊氧基、3-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、2,2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基、1,1-二甲基丙  
15 氧基、己氧基、4-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、1-甲基戊氧基、3,3-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、庚氧基、1-甲基己氧基、1-乙基戊氧基、辛氧基、1-甲基庚氧基、2-乙基己氧基、壬氧基、或是癸氧基等。較佳可舉  
20 例如碳數 1~6 之烷氧基，又更佳可舉例如碳數 1~4 之烷氧基。

「鹵烷氧基」係可舉例如以 1~5 個相同或相異的鹵素原子所取代的烷氧基。具體而言，可舉例如三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2-氟乙氧基、4,4,4

— 三氟丁氧基、或是五氟乙氧基等。

「烷基硫基」、「烷基羰基」、「烷基羰基氧基」、「烷基磺醯基」、「烷基亞磺醯基」、「烷基胺基」、「二烷基胺基」、「烷基胺甲醯基」、「二烷基胺甲醯基」、「烷基磺醯胺基」及「二烷基磺醯胺基」中的「烷基」係可舉例如與前述烷基相同者。

「烷基硫基」係可舉例如碳數 1~10 之直鏈狀或分支狀的烷基硫基，且較佳可舉例如碳數 1~6 之烷基硫基，又更佳可舉例如碳數 1~4 之烷基硫基。

10 「烷基羰基」具體而言可舉例如直鏈或分支的碳數 2~11 之烷基羰基，且較佳可舉例如碳數 2~6 之烷基羰基，又更佳可舉例如碳數 2~5 之直鏈狀或分支狀烷基羰基。

15 「烷基羰基氧基」係可舉例如直鏈或分支的碳數 2~11 之烷基羰基氧基，且較佳可舉例如碳數 2~6 之烷基羰基氧基，又更佳可舉例如碳數 2~5 之直鏈狀或分支狀烷基羰基氧基。

「烷基磺醯基」係可舉例如直鏈或分支的碳數 1~10 之烷基磺醯基，且較佳可舉例如碳數 1~6 之烷基磺醯基，又更佳可舉例如碳數 1~4 之直鏈狀或分支狀烷基磺醯基。

20 「烷基亞磺醯基」係可舉例如直鏈或分支的碳數 1~10 之烷基亞磺醯基，且較佳可舉例如碳數 1~6 之烷基亞磺醯基，又更佳可舉例如碳數 1~4 之直鏈狀或分支狀烷基亞磺醯基等。

「烷基胺基」係可舉例如以碳數 1~10 之烷基，且較

佳以碳數 1~6 之烷基，又更佳以碳數 1~4 之烷基取代之胺基。「二烷基胺基」可舉例如以相同或相異的 2 個碳數 1~10 之烷基，且較佳以碳數 1~6 之烷基，又更佳以碳數 1~4 之烷基取代之胺基。

5 「烷基胺甲醯基」係可舉例如以碳數 1~10 之烷基，且較佳以碳數 1~6 之烷基，又更佳以碳數 1~4 之烷基取代之胺甲醯基。「二烷基胺甲醯基」係可舉例如以相同或相異的 2 個碳數 1~10 之烷基，且較佳以碳數 1~6 之烷基，又更佳以碳數 1~4 之烷基取代之胺甲醯基。

10 「烷基磺醯胺基」係可舉例如以碳數 1~10 之烷基，且較佳以碳數 1~6 之烷基，又更佳以碳數 1~4 之烷基所取代的磺醯胺基。「二烷基磺醯胺基」係可舉例如以相同或相異的 2 個碳數 1~10 之烷基，且較佳以碳數 1~6 之烷基，又更佳以碳數 1~4 之烷基取代的磺醯胺基。

15 「烷氧羰基」中的「烷氧基」係可舉例如與前述烷氧基相同者。亦即，「烷氧羰基」係可舉例如直鏈或分支的碳數 2~11 之烷氧羰基，且較佳可舉例如碳數 2~6 之烷氧羰基，又更佳可舉例如碳數 2~5 之直鏈狀或分支狀的烷氧羰基。

20 「環烷基羰基」、「環烷基磺醯基」及「環烷基亞磺醯基」中的「環烷基」係可舉例如與前述環烷基相同者。

「環烷基羰基」具體而言係可舉例如 3~8 員之單環環烷基羰基，且較佳可舉例如 4~6 員之環烷基羰基。

「環烷基磺醯基」具體而言係可舉例如 3~8 員之單環

環烷基磺醯基，且較佳可舉例如 4~6 員之環烷基磺醯基。

「環烷基亞磺醯基」具體而言係可舉例如 3~8 員之單環環烷基亞磺醯基，且較佳可舉例如 4~6 員之環烷基亞磺醯基。

- 5 「環烷氧羰基」中的「環烷氧基」係可舉例如與前述環烷氧基相同者。具體而言，可舉例如 3~8 員之單環環烷氧羰基，且較佳可舉例如 4~6 員之環烷氧羰基。

- 「芳氧基」、「芳基羰基」、「芳氧羰基」、「芳基磺醯基」、「芳基亞磺醯基」、「芳基烷基」及「芳氧烷基」中的芳基係可舉例如與前述芳基相同者。具體的「芳氧基」係可舉例如苯氧基、1-萘氧基或是 2-萘氧基。具體的「芳基羰基」係可舉例如苯甲醯基、1-萘醯基(1-naphthaloyl)或是 2-萘醯基。具體的「芳氧羰基」係可舉例如苯氧基羰基、1-萘氧羰基或是 2-萘氧羰基。具體的「芳基磺醯基」係可舉例如苯基磺醯基、1-萘基磺醯基、2-萘基磺醯基。具體的「芳基亞磺醯基」係可舉例如苯基亞磺醯基、1-萘基亞磺醯基、2-萘基亞磺醯基。「芳基烷基」係可舉例如經芳基取代的碳數 1~10，且較佳為碳數 1~6，又更佳為碳數 1~4 之直鏈或分支的烷基。前述芳基係可舉例如苯基。「芳氧烷基」係可舉例如經芳氧基取代之碳數 1~10，且較佳為碳數 1~6，又更佳為碳數 1~4 之直鏈或分支的烷基係可舉例如。前述芳氧基係可舉例如苯氧基。

「雜芳氧基」、「雜芳基羰基」、「雜芳氧羰基」、「雜芳基磺醯基」、「雜芳基亞磺醯基」、「雜芳基烷基」及「雜芳

氧烷基」中的雜芳基係可舉例如與前述雜芳基相同者。具體的「雜芳氧基」係可舉例如吡咯氧基、吡啶氧基、吡啶氧基、嘧啶氧基、噻吩氧基、噻吩基氧基。具體的「雜芳基羰基」係可舉例如吡咯基羰基、吡啶基羰基、  
 5 吡啶基羰基、嘧啶基羰基、噻吩基羰基、呋喃基羰基、噻吩基羰基等。具體的「雜芳氧羰基」係可舉例如吡咯氧基羰基、吡啶氧基羰基、吡啶氧基羰基、嘧啶氧基羰基、噻吩氧基羰基、呋喃氧基羰基、噻吩氧基羰基。具體的「雜芳基磺醯基」係可舉例如吡咯基磺醯基、吡啶基磺醯基、  
 10 吡啶基磺醯基、嘧啶基磺醯基、噻吩基磺醯基、呋喃基磺醯基、噻吩基磺醯基。具體的「雜芳基亞磺醯基」係可舉例如吡咯基亞磺醯基、吡啶基亞磺醯基、吡啶基亞磺醯基、嘧啶基亞磺醯基、噻吩基亞磺醯基、呋喃基亞磺醯基、噻吩基亞磺醯基。「雜芳基烷基」係可舉例如經雜芳基取代的  
 15 碳數 1~10，且較佳為碳數 1~6，又更佳為碳數 1~4 之直鏈或分支的烷基。前述雜芳基係可舉例如吡咯基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻吩基。「雜芳氧烷基」係可舉例如經雜芳基取代的碳數 1~10，且較佳為碳數 1~  
 6，又更佳為碳數 1~4 之直鏈或分支的烷基。前述雜芳基  
 20 係可舉例如吡咯基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻吩基。

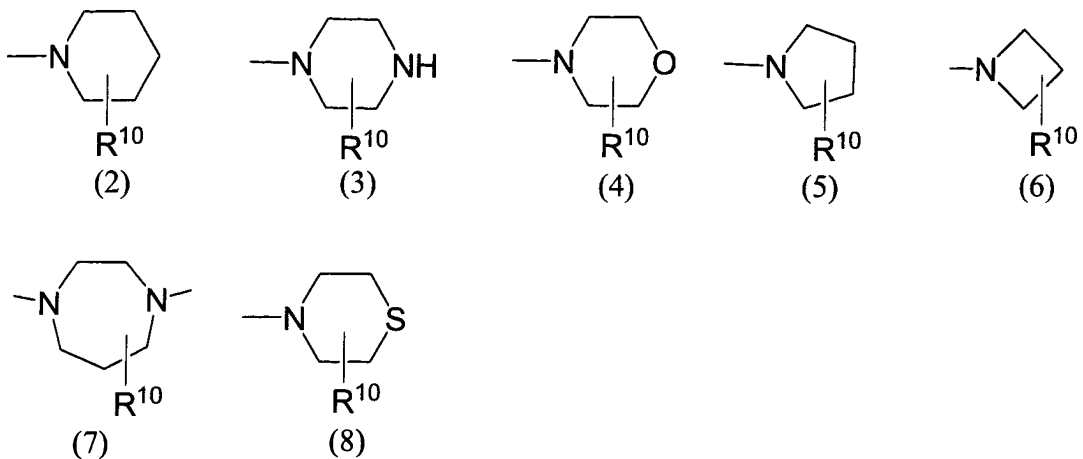
於本說明書中，「含氮飽和雜環」係可舉例如包含選自於 1~3 個之氮原子、0~1 個之氧原子及 0~1 個之硫原子的 1~4 個之雜原子的 4~8 員之含氮飽和雜環。

當  $R^2$  係與  $L^2$  合在一起形成含氮飽和雜環時，該含氮飽和雜環係可舉例如吡咯啉、哌啉、哌啶或是咪啉等。

再者， $R^2$  係與  $R^3$  合在一起形成含氮飽和雜環時的「 $NR^2R^3$ 」，且較佳可舉例如以下式(2)~(8)所表示的含氮飽

5 和雜環：

【化 2】



(式中， $R^{10}$  表示前述含氮飽和雜環之取代基，且可鍵結在  
10 任意的碳原子或醯亞胺基上)。

於此， $R^{10}$  係較佳可舉例如鹵素原子；羥基；側氧基；  
碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烷基  
羰基(該烷基、烷氧基及烷基羰基係可以獨立選自於由鹵素  
原子、氰基、羥基、碳數 1~6 之烷氧基、經取代或無取代  
15 的苯基、經取代或無取代的苯氧基、可以相同或相異的 1  
或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺基及可以相同或相異的  
1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺甲醯基所組成之群之  
1~3 之取代基)；3~6 員之環烷基；可以相同或相異的 1  
或是 2 之烷基取代之胺基；碳數 2~6 之烷基羰基胺基；可

以相同或相異的 1 或是 2 之烷基取代的胺甲醯基、經取代或無取代的苯基、經取代或無取代的苯氧基、經取代或無取代的苯基—碳數 1~6 之烷基、經取代或無取代的苯氧基—碳數 1~6 之烷基、經取代或無取代的 5~6 員之雜芳基、  
 5 經取代或無取代的 5~6 員之雜芳氧基、經取代或無取代的 5~6 員之雜芳基—碳數 1~6 之烷基及經取代或無取代的 5~6 員之雜芳氧基—碳數 1~6 之烷基等。

當前述苯基、苯氧基、雜芳基及雜芳氧基被取代時，可以選自於較佳為鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷基、  
 10 碳數 1~6 之烷氧基、可以相同或相異的 1 或是 2 之烷基取代的胺基之 1 或是複數之基團取代。

於式(1)之化合物中，當  $L^2$  為單鍵時， $NR^2R^3$  係較佳可舉例如以前述式(3)所表示之基團或是以式(7)所表示之基團。

15 於 A 中的芳香族碳環係可舉例如苯環或是萘環，且鍵結位置並無特別限定。於式(1)中，因 A 係二價基，故前述環上二個氮原子會成為鍵。

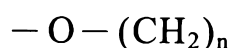
於 A 中的芳香族雜環係可舉例如含有選自於 0~3 個之氮原子、0~1 個之氧原子、0~1 個之硫原子之 1~4 個之  
 20 雜原子的 5~10 員之單環或二環之芳香族雜環，且鍵結位置只要是化學上穩定則無特別限定。具體而言，前述芳香族雜環可舉例如吡喃、噻吩、吡咯、吡啶、吡啶、異吡啶、喹啉、異喹啉、吡嗪、咪嗪、嘧啶、吡嗪、噻嗪、或是嘔嗪等。較佳為單環 5~6 員之芳香族雜環。於式(1)

中，因 A 係二價基，故前述環上二個氫原子會成為鍵。

於 A 中的芳香族碳環及芳香族雜環，可以相同或相異的 1~3 個之取代基取代，且該取代基可舉例如鹵素原子、羥基、硝基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷基羰基、烷基磺醯基、烷基亞磺醯基及可以 1 或是 2 之烷基取代的胺基等。

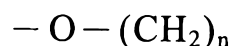
於  $L^2$  中之伸烷基之中的任意的 1 至 3 個之伸甲基，被氧原子、硫原子、SO、SO<sub>2</sub>、羰基、NR<sup>4</sup>CO、CONR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>、OCONR<sup>4</sup>、NR<sup>5</sup>CONR<sup>4</sup>、NR<sup>6</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>5</sup>、  
 10 C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>5</sup>(R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 係獨立表示氫原子或是烷基)取代時，與以「NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>」所表示的基團未直接鍵結的伸甲基被取代，只要是化學上穩定則無特別限定。該伸甲基係較佳可以氧原子、硫原子、SO、SO<sub>2</sub> 或是羰基取代，又更佳可以氧原子取代。

15 式(1)之較佳態樣係可舉例如  $L^1$  及  $L^2$  表示伸甲基的化合物、 $L^1$  表示伸甲基、 $L^2$  表示以下的基團：



(式中 n 表示 2~4 之整數)的化合物。

再者，式(1)之較佳態樣係可舉例如 A 表示吡啶、 $L^1$  表示伸甲基、 $L^2$  表示以下的基團：



(式中 n 表示 2~4 之整數)、NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> 表示胺基、烷基胺基、二烷基胺基、或是前述式(2)~(8)中之任一基團之化合物。

再者，式(1)之較佳態樣係可舉例如 A 表示吡啶、 $L^1$  表

示伸甲基、 $L^2$  表示單鍵、 $NR^2R^3$  表示以式(3)所表示的基團之化合物。

於本說明書中，胺基之 2 個取代基合在一起，且與氮原子一起形成的「4~8 員之含氮飽和雜環」係可舉例如包含選自於 1~3 之氮原子、0~1 之氧原子及 0~1 之硫原子之 1~4 之雜原子的 4~8 員之含氮飽和雜環，且鍵結位置只要是化學上穩定則可，並無特別限定。該含氮飽和雜環上的硫原子可以 1 或是 2 之氧原子氧化。具體而言，可舉例如氮坦、吡咯啉、哌啉、哌啶、咪啉、硫基咪啉、硫基咪啉-1-氧化物、硫基咪啉-1,1-二氧化物、1,4-全氫二氮吡、過氫氮吡、咪唑啉、嘔唑啉等。

於式(1)中，X 較佳係表示氧原子或是單鍵。當 X 係以  $NR^7$  表示時， $R^7$  較佳係表示氮原子或是碳數 1~3 之烷基，且更佳係表示氮原子或是甲基。

於式(1)中， $R^1$  較佳係表示經取代或無取代的碳數 1~6 之直鏈狀或分支狀的烷基，且更佳係表示經取代或無取代的直鏈狀的碳數 1~4 之烷基。具體而言，可舉例如各自經取代或無取代的、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、1-甲基乙基、1-甲基丙基或是 2-甲基丁基等。

當  $R^1$  表示經取代烷基時，該烷基之取代基較佳可舉例如鹵素原子、羥基、碳數 1~4 之直鏈狀或分支狀的烷氧基、或是碳數 1~4 之直鏈狀或分支狀的烷基硫基、3~6 員之環烷基、苯基、5~6 員之雜芳基(該環烷基、苯基及雜芳基可以鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷基或是碳數 1~6 之烷

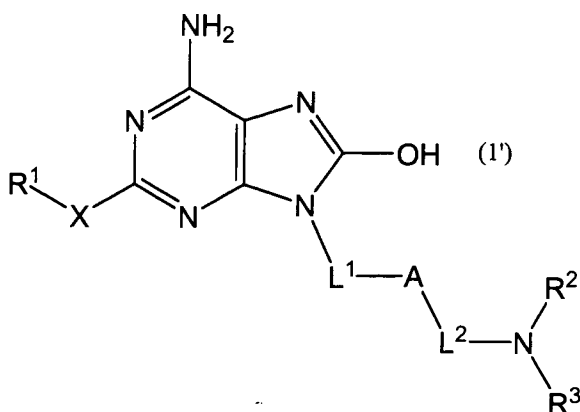
氧基取代)等。更佳地，該取代基可舉例如氟原子、羥基、環丙基或是碳數 1~3 之直鏈狀或分支狀的烷氧基、相同或相異的 1 或是複數之取代基，且較佳以 1~5、又更佳以 1~3 之取代基取代。R<sup>1</sup> 具體而言可舉例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、1-甲基乙基、1-甲基丙基、2-甲基丁基、2-甲氧乙基、環丙基甲基、2,2,2-三氟乙基、4,4,4-三氟丁基、4-吡啶基甲基等。

本發明之腺嘌呤化合物係依取代基的種類，而包含全部的互變異構物、幾何異構物、立體異構物之概念，且可包含其等之混合物。

亦即，於式(1)之化合物中，在存在有一個以上的不對稱碳原子時，會存在有非鏡像異構物、光學異構物等，而該等非鏡像異構物、光學異構物等之混合物、單獨分離者亦包含於本發明中。

再者，以式(1)所表示的腺嘌呤化合物與其互變異構物係化學上等價，而本發明之腺嘌呤化合物亦包含其互變異構物。該互變異構物具體而言，係以式(1')所表示的羥基物：

【化 3】



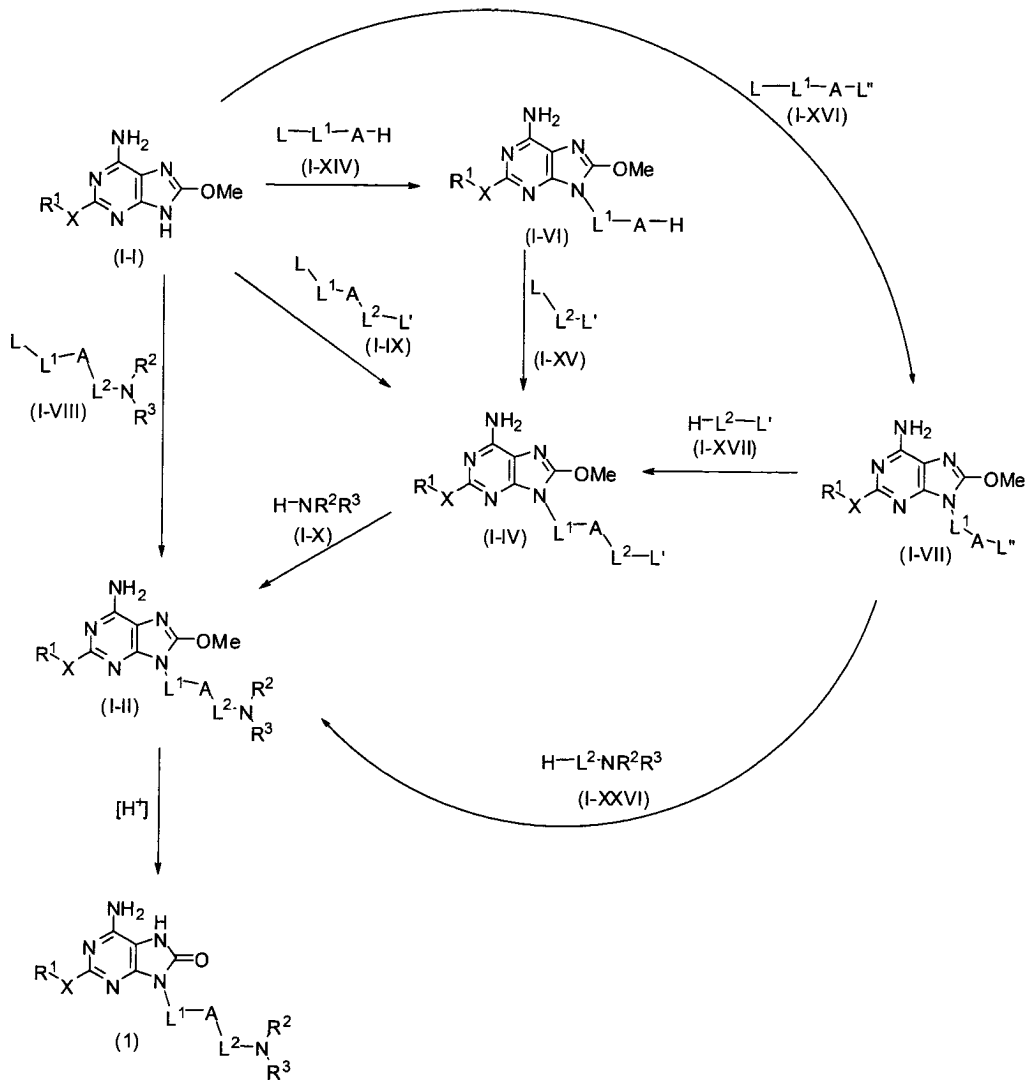
(式中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、A、X、 $L^1$ 及 $L^2$ 係與前述同義。)

藥學上容許的鹽係可舉例如酸加成鹽及鹼加成鹽。舉例而言，酸加成鹽係可舉例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等之無機酸鹽、檸檬酸鹽、草  
5 酸鹽、醋酸鹽、蟻酸鹽、丙酸鹽、苯甲酸鹽、三氟醋酸鹽、  
順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯  
磺酸鹽等之有機酸鹽；鹼加成鹽係可舉例如鈉鹽、鉀鹽、  
鈣鹽、鎂鹽、銨鹽等之無機鹼鹽、三乙基胺鹽、三乙醇銨  
鹽、吡啶鎘鹽、二異丙基銨鹽等之有機鹼鹽等，且更可舉  
10 例如精胺酸、天門冬胺酸、麩胺酸等之稱為鹼性或是酸性  
胺基酸的胺基酸鹽。再者，以式(1)所表示的化合物亦可為  
水合物、或是乙醇合物等之溶劑合物。

以通式(1)所表示的化合物可藉由以下的方法製造。又，  
以下未記載的起始原料化合物可以以下的方法為準，或者  
15 是遵循眾所皆知的方法或是以其為準的方法製造。

製造方法 1

【化 4】



[式中，L、L' 及 L"表示可為相同或相異的離去基，且 A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、L<sup>1</sup>、及 L<sup>2</sup>係與前述同義]

當本發明之化合物或是其中間產物具有胺基、羧基、  
 5 羰基、或是側氧基等之官能基時，可因應需要使用保護、  
 脫保護之技術。適當的保護基、保護方法及脫保護方法係  
 詳細記載於「有機合成中的保護基第 2 版(Protective Groups  
 in Organic Synthesis 2nd Edition) (John Wiley & Sons,  
 Inc.; 1990)」等。

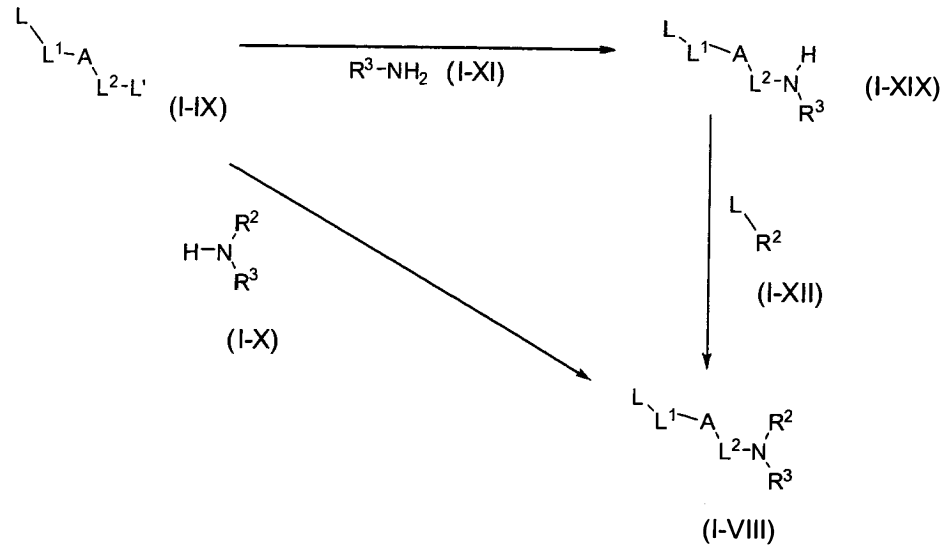
10 化合物(I-II)可藉由在鹼存在下與化合物(I-I)及化合物  
 (I-VIII)反應來得到。鹼可使用例如碳酸鈉或碳酸鉀等之鹼

金屬碳酸鹽、碳酸鈣等之鹼土類金屬碳酸鹽、氫氧化鈉或氫氧化鉀等之金屬氫氧化物、氫化鈉等之金屬氫化物、或是第三丁氧鉀等之金屬烷氧化物等。溶劑可使用例如 N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷或乙腈等之非質子性溶劑等、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷等之鹵化烴系溶劑、二乙醚、四氫呋喃或 1,4-二噁烷等之醚系溶劑等。反應溫度，舉例而言可從約 0°C 至溶劑的沸點附近之範圍中選擇。

式(1)之化合物係可藉由將化合物(I-II)於酸性條件下處理來得到。用於酸處理的酸可使用例如鹽酸、氫溴酸或硫酸等之無機酸、或是三氟醋酸等之有機酸等。溶劑可使用例如水、或是水與有機溶劑之混合溶劑。前述有機溶劑係可舉例如二乙醚或四氫呋喃等之醚系溶劑、N,N-二甲基甲醯胺或乙腈等之非質子性溶劑、或是甲醇或乙醇等之醇系溶劑等。反應溫度舉例而言可從室溫至溶劑的沸點附近之範圍中選擇。再者，藉由酸處理而將腺嘌呤環 8 號位置的甲氧基變換成側氧基的反應，並不限於最終步驟，而可於任何步驟進行。

再者，(I-VIII)可藉由以下所示的製造方法來製造。

【化 5】



(式中，L、L'、A、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、L<sup>1</sup>及L<sup>2</sup>係與前述同義。)

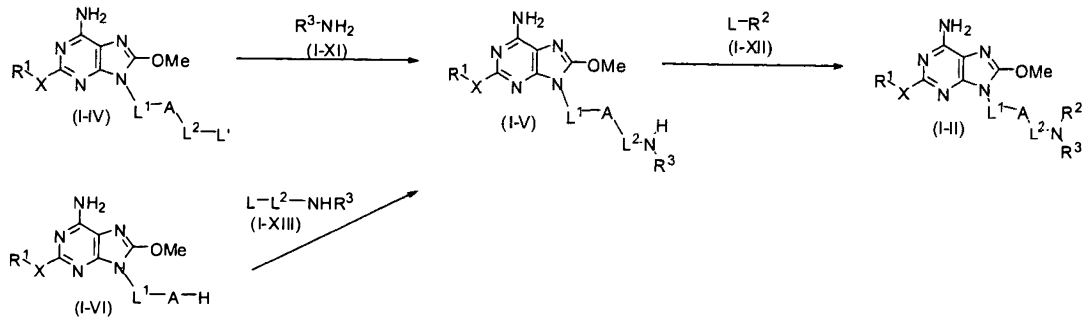
化合物(I-VIII)可藉由與前述相同的方法來使化合物(I-IX)與化合物(I-X)反應而得到。再者，以與前述相同的方法使化合物(I-IX)與化合物(I-XI)反應可變換成化合物(I-XIX)，且再以與前述相同的方法與化合物(I-XII)反應而得到化合物(I-VIII)。於此，化合物(I-IX)係可使用眾所皆知的化合物，或是以熟習此藝者所皆知的方法而自眾所皆知的化合物來製造。

又，於自化合物(I-I)製造化合物(I-II)之步驟中，可以與前述相同的方法來使化合物(I-I)與化合物(I-IX)反應而變換成化合物(I-IV)，再以與前述相同的方法使其與化合物(I-X)反應而得到化合物(I-II)。

再者，於自化合物(I-I)製造化合物(I-IV)之步驟中，可以與前述相同的方法來使化合物(I-I)與化合物(I-XIV)反應而變換成化合物(I-VI)，再以與前述相同的方法使其與化合物(I-XV)反應而得到化合物(I-IV)。

再者，於自化合物(I-I)製造化合物(I-II)之步驟中，可以與前述相同的方法來使化合物(I-I)與化合物(I-XVI)反應而變換成化合物(I-VII)，再以與前述相同的方法使其與化合物(I-XXVI)反應而得到化合物(I-II)。

5 【化 6】



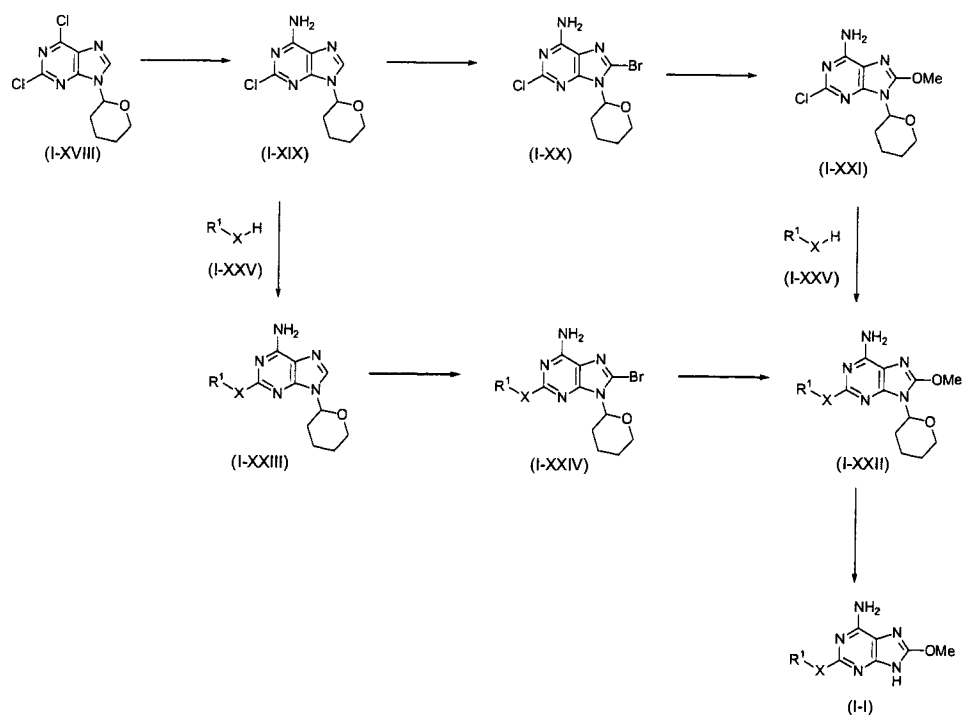
(式中， $L$ 、 $L'$ 、 $A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $L^1$ 及 $L^2$ 係與前述同義。)

10 並且，亦可使化合物(I-VI)與化合物(I-XIII)反應導得化合物(I-V)。再者，亦可使化合物(I-IV)與化合物(I-XI)反應來得到化合物(I-V)。

化合物(I-V)可藉由與化合物(I-XII)反應而導得化合物(I-II)。

15 化合物(I-I)可以以下所示的製造方法來製造。

【化 7】



(式中， $R^1$  及 X 係與前述同義。)

化合物(I-XIX)可藉由於水溶液中、有機溶劑中或是水與有機溶劑的混合溶劑中，將化合物(I-XVIII)與氨水反應而得到。

有機溶劑係可舉例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等之醇系溶劑、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甘二甲醚等之醚系溶劑、乙腈等之非質子性溶劑等。反應溫度可例如從約室溫至 200°C 的範圍中選擇。反應亦可使用適當的高壓蒸氣滅菌器等之反應容器。

化合物(I-XX)可藉由化合物(I-XIX)之溴化來得到。溴化劑可使用例如溴、氫溴酸過溴化物、或是 N-溴琥珀醯亞胺等，於反應中可添加例如醋酸鈉等之反應輔助劑。溶劑可使用例如四氯化碳、二氯甲烷或二氯乙烷等之鹵化烴系溶劑、二乙醚等之醚系溶劑、醋酸、或是二硫化碳等。反應溫度舉例而言可從約 0°C 至溶劑的沸點附近的範圍中選

擇。

化合物(I-XXI)係可藉由使化合物(I-XX)與甲氧鈉反應而得到。

有機溶劑可使用例如、二乙醚、四氫呋喃或 1,4-二噁  
5 烷等之醚系溶劑、N,N-二甲基甲醯胺等之非質子性溶劑、或是甲醇等之醇系溶劑等。反應溫度舉例而言可從室溫至溶劑的沸點附近之範圍中選擇。

再者，化合物(I-XXI)亦可藉由將化合物(I-XX)於包含  
10 甲醇的鹼水溶液中處理而得到。

鹼水溶液可使用氫氧化鈉或氫氧化鉀等之鹼金屬氫氧  
15 化物等之水溶液。反應溫度舉例而言可從室溫至溶劑的沸點附近之範圍中選擇。

化合物(I-XXII)可藉由使化合物(I-XXI)與化合物  
(I-XXV)反應而得到。

當 X 為  $\text{NR}^7$  ( $\text{R}^7$  係與前述同義) 時，係於鹼存在下或非  
15 存在下使其反應。鹼可使用例如碳酸鈉或碳酸鉀等之鹼金屬碳酸鹽、碳酸鈣等之鹼土類金屬碳酸鹽、氫氧化鈉或氫氧化鉀等之金屬氫氧化物、或是三乙基胺、二異丙基乙基胺或 4-二甲基胺基吡啶等之有機鹼等。溶劑可使用例如四  
20 氫呋喃、1,4-二噁烷或二甘二甲醚等之醚系溶劑、丙醇或丁醇等之醇系溶劑、或是 N,N-二甲基甲醯胺等之非質子性溶劑等，或者亦可以無溶劑來進行。反應溫度舉例而言可從約  $50^\circ\text{C}$  至  $200^\circ\text{C}$  之範圍中選擇。

當 X 為氧原子或是硫原子，係於鹼存在下使其反應。

鹼可使用例如鈉或鉀等之鹼金屬、或是氫化鈉等之鹼金屬  
氫化物等。溶劑可使用例如四氫呋喃、1,4-二噁烷或二甘  
二甲醚等之醚系溶劑、或是 N,N-二甲基甲醯胺或二甲基  
亞砷等之非質子性溶劑等，或者亦可以無溶劑來進行。反  
5 應溫度舉例而言可從約 50°C 至 200°C 之範圍中選擇。

再者，當 X 為 SO<sub>2</sub> 時，可將對應的 X 為硫原子之製造  
中間產物，以 Oxone 或是 m-氯過苯甲酸(mCPBA)氧化。

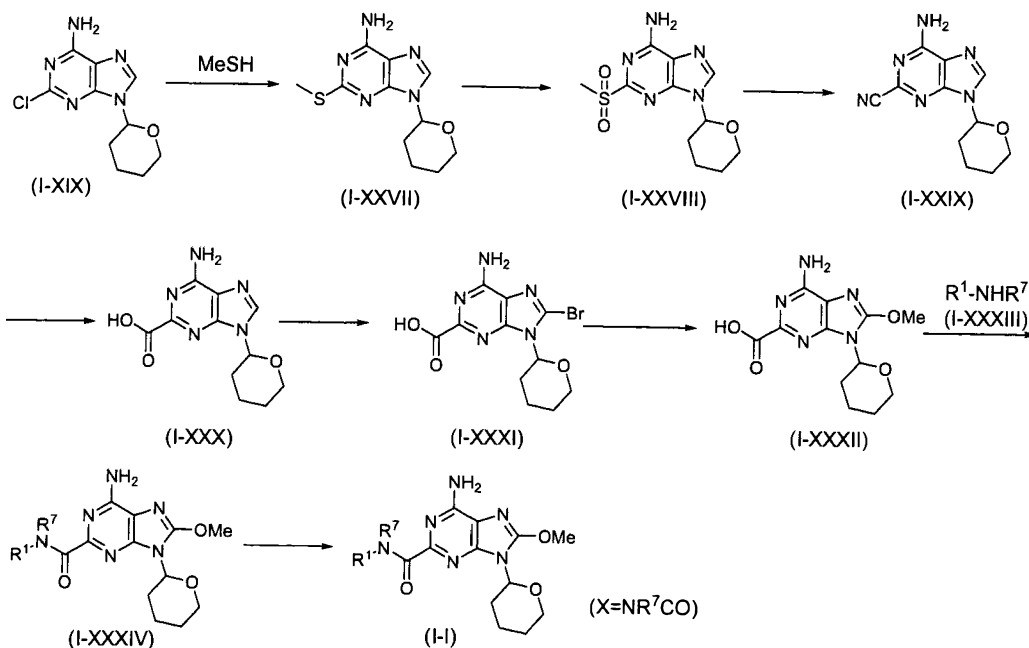
又，於從化合物(I-XIX)製造化合物(I-XXII)之步驟中，  
亦可藉由與前述相同的方法，合成化合物(I-XXIII)，並變  
10 換成化合物(I-XXIV)後，而得到化合物(I-XXII)。

化合物(I-I)係可藉由將化合物(I-XXII)於甲醇等之有機  
溶劑中以酸處理而得到。

酸可使用例如鹽酸、氫溴酸或硫酸等之無機酸、或是  
三氟醋酸等之有機酸等。溶劑可使用例如水、或是水與有  
15 機溶劑之混合溶劑。前述有機溶劑係可舉例如二乙醚或四  
氫呋喃等之醚系溶劑、N,N-二甲基甲醯胺或乙腈等之非質  
子性溶劑、或是甲醇或乙醇等之醇系溶劑等。反應溫度舉  
例而言可從室溫至溶劑的沸點附近之範圍中選擇。

當 X 為 NR<sup>7</sup>CO(R<sup>7</sup> 係與前述同義)時，可藉由以下所示  
20 之方法合成化合物(I-I)。

【化 8】



(式中，R<sup>1</sup>及R<sup>7</sup>係與前述同義)

亦即，化合物(I-XXVII)係可藉由於鹼存在下使化合物  
5 (I-XIX)與甲硫醇反應而得到。鹼可使用例如鈉或鉀等之鹼金屬、或是氫化鈉等之鹼金屬氫化物等。

化合物(I-XXVIII)係可藉由將化合物(I-XXVII)以  
Oxone(註冊商標)或是m-氯過苯甲酸(mCPBA)氧化而得到。

化合物(I-XXIX)係可藉由使氰化鈉或氰化鉀與化合物  
10 (I-XXVIII)作用而得到。

化合物(I-XXX)係可藉由將化合物(I-XXIX)於鹼水溶  
液中水解而得到。

化合物(I-XXX)係可藉由與前述相同地經由將腺嘌呤8  
號位置之溴化(化合物(I-XXXI)、甲氧基化而導得化合物  
15 (I-XXXII)。

化合物(I-XXXII)係可藉由熟習此藝者所眾所皆知的方

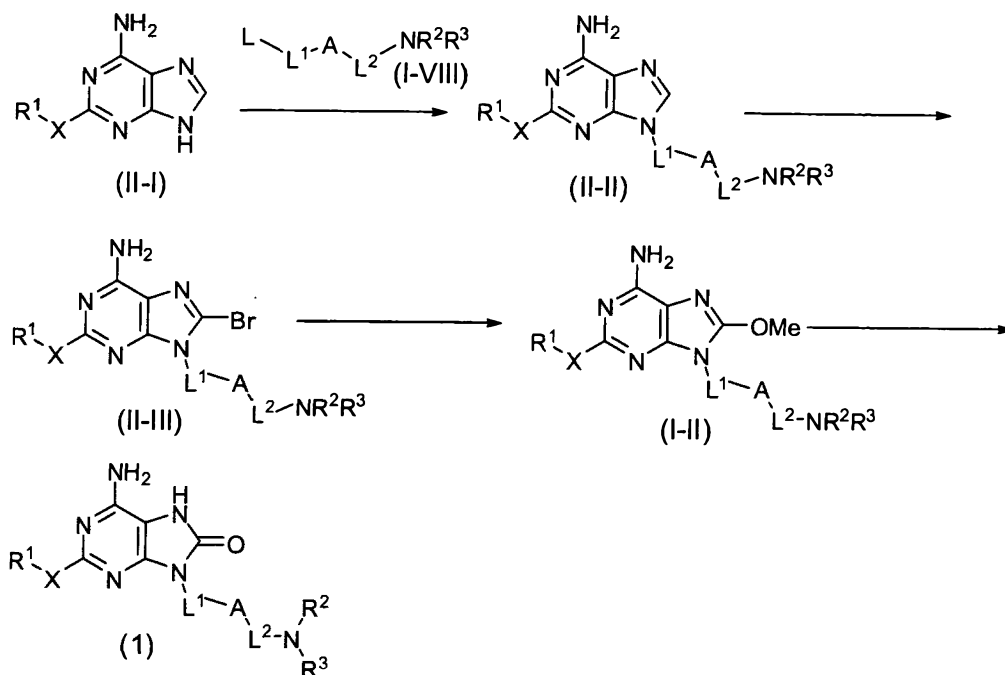
法而變換成導入各種取代基的醯胺化合物(I-XXXIV)。例如，藉由在二環己基甲醯胺(DCC)等之縮合劑的存在下，與胺(化合物(I-XXXIII))縮合而合成對應的醯胺(化合物I-XXXIV)。

- 5 化合物(I-I)係可藉由於甲醇等之有機溶劑中以三氟醋酸處理化合物(I-XXXIV)而得到。

以通式(1)所表示的化合物，亦可將(II-I)作為起始原料，藉由以下的製造方法製造。又，起始原料化合物之(II-I)係已於「國際公開小冊第 2002/085905 號」及「國際公開小冊第 2004/029054 號」中詳細地記載，再者，以下所未記載的起始原料化合物，可以以下的方法為準，或者遵循眾所皆知的方法或是以其為準的方法來製造。

### 製造方法 2

#### 【化 9】



15

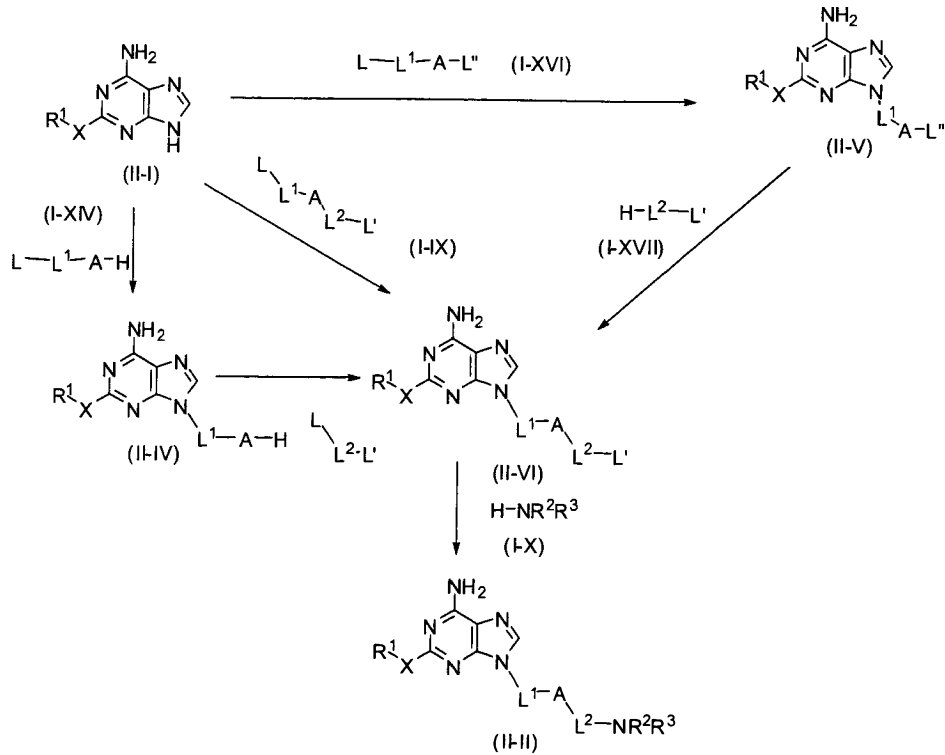
(式中，L、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、L<sup>1</sup>及L<sup>2</sup>係與前述同義。)

化合物(II-II)係可藉由鹼存在下使化合物(II-I)與化合物(I-VIII)反應而得到。鹼可使用例如碳酸鈉或碳酸鉀等之鹼金屬碳酸鹽、碳酸鈣等之鹼土類金屬碳酸鹽、氫氧化鈉或氫氧化鉀等之金屬氫氧化物、氫化鈉等之金屬氫化物、或是第三丁氧鉀等之金屬烷氧化物等。溶劑可使用例如二甲基甲醯胺、二甲基亞砷或乙腈等之非質子性溶劑等、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷等之鹵化烴系溶劑、二乙醚、四氫呋喃或1,4-二噁烷等之醚系溶劑等。反應溫度舉例而言可從約0°C至溶劑的沸點附近的範圍中選擇。

10 可以與製造方法1相同的方法從化合物(II-II)得到化合物(1)。

再者，於從化合物(II-I)製造化合物(II-II)的步驟中，亦可與製造方法1時相同地進行，從化合物(II-I)經由化合物(II-IV)、化合物(II-V)或是化合物(II-VI)，而得到化合物  
15 (II-II)。

【化10】



(式中， $L$ 、 $L'$ 、 $L''$ 、 $A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $L^1$ 及 $L^2$ 係與前述同義。)

化合物(II-III)係可藉由化合物(II-II)之溴化而得到。溴化劑可使用例如溴、氫溴酸過溴化物、或是N-溴琥珀醯亞胺等，於反應中可添加例如醋酸鈉等之反應輔助劑。溶劑可使用例如四氯化碳、二氯甲烷或二氯乙烷等之鹵化烴系溶劑、二乙醚等之醚系溶劑、醋酸、或是二硫化碳等。反應溫度舉例而言可從約 $0^{\circ}C$ 至溶劑的沸點附近的範圍中選擇。

化合物(I-II)係可藉由使化合物(II-III)與甲氧鈉等之金屬烷氧化物等反應而得到。

當使金屬烷氧化物反應時，溶劑可使用例如、二乙醚、四氫呋喃或1,4-二噁烷等之醚系溶劑、二甲基甲醯胺等之非質子性溶劑、或是對應於所使用的金屬烷氧化物之甲醇

等之醇系溶劑等。反應溫度舉例而言可從室溫至溶劑的沸點附近之範圍中選擇。

化合物(II-I)、化合物(II-II)、化合物(II-IV)、化合物(II-V)及化合物(II-VI)等亦可適當地使用從前述化合物(II-I)製造化合物(II-II)之方法，變換成 8-溴化物，而經由與前述類似的製造步驟作成化合物(I-II)。

當本發明之腺嘌呤化合物、其中間產物、或是其原料化合物具有官能基時，可因應需要於適當的步驟中，亦即於製造方法 1 或是 2 所示的各製造方法之途中之階段等中，遵循熟習此藝者之通常方法，進行增碳反應、取代基導入反應或是官能基變換反應等。關於該等反應係可使用「實驗化學講座(日本化學會編，丸善)」或是「Comprehensive Organic Transformation, Author: R. C. Larock 著, (VCH Publishers, Inc, 1989)」等所記載的方法等。增碳反應係可舉例如使用氫化鋰鋁等之還原劑將酯基反應成羥甲基後，導入離去基，並導入氫基的方法等。官能基變換反應係可舉例如使用酸鹵化物、磺醯鹵素等進行醯基化或是磺醯基化之反應、使鹵化烷基等之烷基化劑反應之反應、水解反應、佛瑞德-克來福特(Friedel-Crafts)反應、威提希(Wittig)反應等之碳-碳鍵形成反應、氧化或還原反應等。

再者，當本發明之化合物或是其中間產物具有胺基、羧基、羥基、或是側氧基等之官能基時，可因應需要使用保護、脫保護技術。適當的保護基、保護方法及脫保護方

法係詳細記載於「有機合成中的保護基第 2 版(Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition) (John Wiley & Sons, Inc. ; 1990)」等。

本發明之式(1)之化合物或是供製造其之中間產物係可  
5 藉由熟習此藝者所眾所皆知的方法來純化。舉例而言，可以管柱色層分析法(例如矽膠管柱色層分析法或離子交換管柱色層分析法)、或是再結晶等進行純化。舉例而言，再結晶溶劑係可使用甲醇、乙醇或 2-丙醇等之醇系溶劑、二乙醚等之醚系溶劑、醋酸乙酯等之酯系溶劑、苯或甲苯等  
10 之芳香烴系溶劑、丙酮等之酮系溶劑、己烷等之烴系溶劑、二甲基甲醯胺或乙腈等之非質子系溶劑、水或是其等之混合溶劑等。其他純化方法係可使用實驗化學講座(日本化學會編，丸善)1 卷等所記載的方法等。

當於本發明之式(1)之化合物中具有 1 個以上的不對稱  
15 點時，可遵循通常方法，使用具有該不對稱點的原料，或是於途中的階段中導入不對稱點來製造。舉例而言，於光學異構物之情形中，可使用光學活性的原料，或是於製造步驟的適當的階段中進行光學離析而得到。光學離析法可藉由例如將式(1)之化合物或其中間產物於非活性溶劑中  
20 (例如甲醇、乙醇、或 2-丙醇等之醇系溶劑、二乙醚等之醚系溶劑、醋酸乙酯等之酯系溶劑、甲苯等之烴系溶劑或是乙腈等之非質子系溶劑、及其等之混合溶劑)，與光學活性的酸(例如苦杏仁酸、N-苯甲氧丙胺酸或乳酸等之單羧酸、酒石酸、o-二異亞丙基酒石酸或蘋果酸等之二羧酸、

或是樟腦磺酸或溴樟腦磺酸等之磺酸)形成鹽之非鏡像異構物法來進行。

當式(1)之化合物或其中間產物具有羧基等之酸性官能基時，可藉由使其與光學活性的胺(例如  $\alpha$ -苯乙胺、激肽  
5 (kinin)、奎寧啉(quinidine)、辛可尼汀(cinchonidine)、辛可寧(cinchonine)、番木鱉鹼(strychnine)等之有機胺)形成鹽來進行。

形成鹽的溫度可從室溫至溶劑的沸點之範圍中選擇。為了提昇光學純度，希望能將溫度姑且提昇至溶劑的沸點  
10 附近。於過濾收取析出的鹽時，可因應需要進行冷卻以使產率提昇。光學活性的酸或是胺的使用量係以相對於基質約 0.5~約 2.0 當量之範圍為適當，且以 1 當量左右的範圍為佳。可因應需要將結晶於非活性溶劑中(例如甲醇、乙醇、2-丙醇等之醇系溶劑、二乙醚等之醚系溶劑、醋酸乙  
15 酯等之酯系溶劑、甲苯等之烴系溶劑、乙腈等之非質子系溶劑及其等之混合溶劑)進行再結晶，而得到高純度的光學活性的鹽。再者，亦可因應需要將經進行光學離析之鹽藉由通常的方法以酸或是鹼處理而得到自由型式。

本發明之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽會將類鐸  
20 受體(Toll-like receptor: TLR)，更詳而言之為 TLR7 活性化，而作為免疫反應調節劑十分有用，且作為伴隨著免疫反應異常的疾病(例如自體免疫疾病、過敏性疾病等)、需要活化免疫反應之各種感染症、癌症等之疾病之治療劑或預防劑十分有用。舉例而言，本發明之腺嘌呤化合物或其藥

學上容許的鹽作為以下的(1)~(8)所舉出的疾病之治療劑或預防劑十分有用。

- (1)呼吸器官疾病，係間歇性或是持續性的嚴重度的氣喘(例如支氣管氣喘、過敏性氣喘、內因性氣喘、外因性氣喘、
- 5 運動誘發性氣喘、藥物(包括阿斯匹靈及吲哚美辛等之NSAID)誘發性氣喘及粉塵誘發性氣喘，及其它原因所造成的呼吸道過敏症；慢性阻塞性肺臟疾病(COPD)；支氣管炎(例如傳染性支氣管炎及嗜酸性球性支氣管炎)；氣腫；支氣管擴張症；囊腫性纖維症；肉狀瘤病；農夫肺及相關疾病；
- 10 過敏性肺炎；肺纖維症(例如原因不明的纖維化肺泡炎、特發性間質性肺炎、起因於抗新生物療法及包含結核菌及黑麴菌及其它真菌感染症之慢性感染症的纖維症；因肺臟移植所造成的併發症；血管性及血栓性的肺脈管之疾病及肺性高血壓症；包括呼吸道的發炎病症及因分泌物所引起的
- 15 慢性咳嗽及醫原性的咳嗽之止咳；包含藥物性鼻炎及血管運動型鼻炎之急性或慢性鼻炎；包括神經性鼻炎(花粉症)之常年性或季節性過敏性鼻炎；鼻息肉；包括感冒以及因呼吸道融合病毒、流感病毒、冠狀病毒(包括SARS)及腺病毒所引發的感染之急性病毒感染。
- 20 (2)皮膚疾病，係乾癬、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎或是其它濕疹性皮膚炎，及遲發性過敏反應；植物性及光學性之皮膚炎；脂漏性皮膚炎、疹樣皮膚炎；扁平苔癬、硬化性苔癬、萎縮性硬化性苔癬、壞疽性膿皮症、皮膚肉樣瘤、圓板狀紅斑性狼瘡、天泡瘡、類天泡瘡、表皮水痘症、蕁

- 麻疹、血管性水腫、血管炎、中毒性紅斑、皮膚性好酸球增加症、圓形禿、雄性禿、史維特氏(Sweet)症候群、偉柯二氏(Weber-Christian)症候群、多形性紅斑；感染性及非感染性之蜂窩性組織炎；皮下脂肪組織炎；皮膚淋巴瘤、非
- 5 黑素瘤皮膚癌及其它異形成病變；包含固定型藥疹之藥物誘導性之疾病。
- (3)眼疾病，係眼瞼炎；包含常年性及季節性之過敏性結膜炎的結膜炎；虹膜炎；前後葡萄膜炎；脈絡膜炎；伴隨著自體免疫、退化或是發炎之視網膜之疾病；包含交感神經
- 10 性眼炎之眼炎；類肉瘤病；包含病毒性、真菌性或細菌性之感染症。
- (4)泌尿生殖器之疾病，係包含間質性及腎小球腎炎之腎炎；腎病症候群；包含急性及慢性(間質性)膀胱炎及福樂氏(Hunner)潰瘍之膀胱炎；急性及慢性尿道炎、前列腺炎、副
- 15 睪炎、卵巢炎及輸卵管炎；外陰陰道炎；匹諾尼氏(Peyronie)疾病；勃起障礙(男性及女性)。
- (5)同種移植之排斥反應，例如腎臟、心臟、肝臟、肺臟、骨髓、皮膚或是角膜移植後，或是輸血後之急性及慢性的排斥反應；慢性移植物抗宿主之疾病。
- 20 (6)其它自體免疫疾病，係慢性風濕性關節炎、潰瘍性大腸炎等之炎症性腸疾病、全身性紅斑性狼瘡、多發性硬化症、橋本氏症、葛雷夫氏病(Graves' disease)、愛迪森氏病(Addison's disease)、糖尿病、特發性血小板缺乏性紫癍、嗜酸性球性肌膜炎、IgE 過高症候群、抗磷脂質抗體症候群

等之自體免疫疾病症候群等之其他自體免疫疾病及過敏性  
疾病。

(7)癌症，係前列腺癌、乳癌、肺癌、子宮癌、卵巢癌、胰  
臟癌、肝癌、大腸、結腸癌、胃癌、皮膚癌及腦部之腫瘤，  
5 及霍奇金氏淋巴腫瘤、非霍奇金氏淋巴腫瘤等之(包含白血  
病)惡性骨髓腫瘤及淋巴增殖性系統之腫瘤等之一般性癌  
症的治療，以及轉移、腫瘤復發及腫瘤附屬症候群之治療  
及預防。

(8)感染症，係生殖器疣、尋常疣、足蹠疣、B 型肝炎、C  
10 型肝炎、單純疱疹病毒、傳染性軟疣、天花、後天性免疫  
不全症候群(HIV)、人類乳頭狀瘤病毒(HPV)、巨細胞病毒  
(CMV)、水痘帶狀疱疹病毒(VZV)、鼻病毒、腺病毒、冠狀  
病毒、流行性感冒病毒、副感冒病毒等所引起的感染症等  
之病毒性疾病；肺結核、禽結核分枝桿菌、韓森氏病等之  
15 細菌性疾病；各種真菌、衣原體、念珠菌、或曲黴屬真菌  
所引起的感染症、囊球菌性腦膜炎、肺囊蟲、隱孢子蟲病、  
組織胞漿菌病、弓蟲症、錐體蟲所引起的感染症及利什曼  
病等之其它傳染性疾病。

或者，本發明之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽作  
20 為疫苗佐劑亦十分有用。

本發明之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽係具有  
TLR 活化作用，更詳而言之係具有 TLR7 活化作用。再者，  
本發明之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽會展現干擾素  
-  $\alpha$  及干擾素 -  $\gamma$  誘導活性、及 IL-4、IL-5 產生抑制活

性，且作為具有第 1 型輔助 T 細胞(Th1 細胞)/第 2 型輔助 T 細胞(Th2 細胞)選擇性的免疫調節作用之藥劑的作用。亦即，較佳地，因具有 Th2 細胞選擇性免疫抑制作用，而在作為起因於 Th2 細胞之氣喘、COPD、過敏性鼻炎、過敏性

5 結膜炎或異位性皮膚炎等之過敏性疾病之治療劑或預防劑十分有用。另一方面，因具有免疫活化作用，而在作為癌症、B 型肝炎、C 型肝炎、後天性免疫不全症候群(HIV)、人類乳頭狀瘤病毒疾病(HPV)等之感染所引起的病毒性疾病、細菌感染症、乾癬等之皮膚疾病等之疾病之治療劑或

10 預防劑係十分有用。

本發明之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽係於氣喘或 COPD 等之呼吸道閉塞性疾病、症狀之治療或是減少風險上係十分有用。

於本說明書中「預防劑」係指對投予時點時並未罹患

15 疾病或是健康狀態不差的患者，為防止疾病之罹患或症狀惡化而投予者。「預防」係特別期待適於對以前已有疾病之症狀的人、被認為罹患疾病風險增加的人等。有罹患特定疾病而會發展出症狀之風險的人一般為易於罹患該疾病之家族，可藉由基因診斷或該疾病之診斷來鑑定。

20 針對本發明之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽之投予形態並無特別限定，而可以口服或是非口服投予。口服投予用的製劑，可舉例如膠囊劑、散劑、錠劑、顆粒劑、細粒劑、糖漿劑、液劑、懸浮劑等，而非口服投予用之製劑可舉例如注射劑、點滴劑、點眼劑、直腸內投予劑、吸

入劑、噴霧劑(噴霧劑、氣溶膠劑、乾粉製劑或是吸入器或通氣器用匣噴霧用之水劑／懸浮劑等)、洗劑、膠劑、軟膏劑、乳劑、經皮吸收劑、經黏膜吸收劑、點鼻劑、點耳劑、帶劑、經皮貼劑製劑、敷劑、外用散劑等。其等之製劑係

5 可使用迄今眾所皆知的技術來製備，並可含有容許的一般載劑、賦形劑、結合劑、潤滑劑、安定劑、崩解劑、緩衝劑、溶解補助劑、等張劑、界面活性劑、防腐劑、香料等之載劑，且可適當使用 2 種以上之製劑用添加物。

本發明之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽係可以熟

10 習此藝者所眾所皆知的方法，摻合藥學上容許的載劑，而作為適於各投予形態之醫藥組成物使用。例如，可作成將本發明之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽作為有效成分且含有 0.05~99 重量%，並以 0.05~80 重量%為佳，且以 0.1~70%重量%更佳，又以 0.1~50 重量%更佳的醫藥組

15 成物。

於口服投予用製劑中、乳劑及糖漿劑等之液體製劑係可適當使用下列物來製造：水；蔗糖、山梨糖醇、果糖等之糖類；乙醇；聚乙二醇、丙二醇、甘油等之二醇類；芝麻油、橄欖油、大豆油等之油類；p-羥基苯甲酸酯類等之

20 防腐劑；糖精等之甜味料；羧基甲基纖維素等之增黏劑；草莓調味料、薄荷調味料等之調味料類、着色料等之製劑用添加物。

膠囊劑、錠劑、散劑及顆粒劑等之固體製劑係可適當摻合以下的載劑來製造。亦即，可使用乳糖、葡萄糖、蔗

糖、山梨糖醇、甘露糖醇(mannitol; mannite)、纖維素衍生物等之賦形劑；澱粉(馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、澱粉果膠等)、褐藻酸鈉等之崩解劑；硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、聚乙二醇、蠟、石蠟、滑石等之潤滑劑；聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、  
5 羥基丙基纖維素、明膠等之結合劑；脂肪酸酯等之界面活性劑；甘油等之可塑劑等來製造。於糖衣錠的情形中，可將使用前述載劑所製備的錠劑核心上塗布濃縮糖液(可含有例如阿拉伯膠、明膠、滑石、二氧化鈦)。或者，亦可製備經溶於可易於蒸餾去除的有機溶劑中的適當聚合物來進  
10 行膜塗布之錠劑。

於軟明膠膠囊劑的情形中，可將本發明之化合物與例如植物油或聚乙二醇摻合。硬明膠膠囊係可使用將前述載劑之任一者適當摻合而製備的本發明之化合物之顆粒來製造。

15 於口服投予用製劑中，注射劑、點滴劑、點眼劑、點耳劑等之形態的液體製劑，較佳可製備成經滅菌的等張液體製劑。例如，注射劑可使用由鹽溶液、葡萄糖溶液或是鹽水與葡萄糖溶液之混合物所組成之水性媒體來製備。直腸內投予劑可使用例如可可脂等之載劑，而一般製備成栓  
20 劑的形態。

軟膏、乳劑及膠劑中一般包含 0.01~10w/w% 的本發明之化合物，且亦可於水性或是油性基劑中添加適當的增黏劑及／或是膠化劑及／或是溶劑。舉例而言，該基劑係可為水及／或是液體石蠟等之油或是花生油或蓖麻籽油等之

植物油、或是聚乙二醇等之溶劑。增黏劑及膠化劑係可舉例如軟石蠟、硬脂酸鋁、十八十六醇、聚乙二醇、羊毛脂、蜜蠟、羧基聚伸甲基及纖維素衍生物及／或是單硬脂酸甘油酯及／或是非離子性乳化劑。

- 5 於洗劑中一般包含 0.01~10w/w%之本發明化合物，亦可作為水性或是油性基劑來配製，一般亦可包含乳化劑、穩定劑、分散劑、沉澱抑制劑或是增黏劑。

於外用散劑一般包含 0.01~10w/w%之本發明化合物，亦可藉由適當的粉末基劑、例如滑石、乳糖或是澱粉  
10 來形成。

點滴藥係可以水性或是非水性基劑來配製，亦可包含分散劑、可溶化劑、沉澱抑制劑或是防腐劑。

- 噴霧劑(噴霧劑、氣溶膠劑、乾粉製劑等)，可使用例如適當的液化推進劑，且作為水溶液或懸浮液，或是作為如  
15 自計量劑量吸入器之加壓包送達的氣溶膠來配製。再者，亦可使用乾粉製劑。

適於吸入的氣溶膠劑可為懸浮液或是溶液之任一者，通常含有本發明之化合物及氟碳或含有氫的氯氟碳或是其等之混合物等之適當的推進劑。具體而言，特別是包含氫  
20 氟烷，且特別是包含 1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟-n-丙烷等之七氟烷(HFA)或是其等之混合物。氣溶膠劑亦可依希望包含界面活性劑，例如油酸或是卵磷脂及共溶劑，例如乙醇等之於所屬技術領域所被充分知曉的調劑賦形劑。具體而言，可舉例如以「Turbuhaler」(註冊商標)

被知曉的吸入器。

於吸入器或通氣器所使用的，例如明膠的膠囊或是匣  
係可含有用於吸入本發明所使用的化合物之粉末混合物及  
乳糖或是澱粉等之適當的粉末基劑來配製。各膠囊或是匣  
5 通常包含  $20\ \mu\text{g}\sim 10\text{mg}$  之本發明化合物。或是於其他方法  
中，本發明所使用的化合物亦可不伴隨著乳糖等之賦形劑  
而提供。

加壓 HFA 氣溶膠及乾粉製劑等，於口服或經鼻吸入  
時，可將本發明之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽細磨  
10 至  $10\ \mu\text{m}$  以下，並懸浮於碳數  $8\sim 20$  之脂肪酸或其鹽(例如  
油酸)、膽鹽、磷脂質、烷基糖類、經全氟化或聚乙氧基化  
的界面活性劑或是其他藥學上容許的分散劑中。

本發明之腺嘌呤化合物係可作為局部投予用製劑而以  
非口服的方式投予。亦即，適當的製劑例係可舉例如軟膏、  
15 洗劑(溶液或是懸浮液)、乳劑、膠劑、帶劑、經皮貼劑製劑、  
敷劑、噴霧劑、氣溶膠劑、乾粉製劑或是吸入器或通氣器  
用匣噴霧用的水劑／懸浮劑、點眼劑、點耳劑、點鼻劑、  
經皮劑、經肺吸收劑、呼吸道吸收劑或是外用散劑等。

發明之局部投予用藥劑中，本發明所使用的有效化合  
20 物的比例，雖依據所製造的製劑的形態，但一般為  $0.001$   
 $\sim 10$  重量%，且以  $0.005\sim 1\%$  為佳。再者，於吸入或是通  
氣用散劑中所使用的比例係在  $0.1\sim 5\%$  之範圍內。

氣溶膠劑較佳地，於各別的計量劑量或是氣溶膠之「一  
次吹出量」係包含本發明所使用的化合物  $20\ \mu\text{g}\sim 2000\ \mu$

g，且較佳包含約  $20\ \mu\text{g}\sim 500\ \mu\text{g}$ 。投予係 1 日 1 次或是 1 日數次，例如可為 2、3、4 或是 8 次，且例如各次給予 1、2 或是 3 劑量。

該藥理學的活性係可以熟習此藝者所眾所皆知的任意  
5 評定試驗來測量，且較佳可以活體外評定試驗來測量。具體的測量方法係可舉例如本說明書之實施例所記載的方法等。

本發明係進一步包含將以式(1)所表示的化合物或其藥  
學上容許的鹽、或是將包含以式(1)所表示的化合物或其藥  
10 學上容許的鹽之醫藥組成物，用於治療本說明書所記載的疾病，而逐次或同時與 1 或是複數的以下其他藥劑組合投予之合併療法。

特別是，用於發炎疾病 COPD、氣喘和過敏鼻炎之治療上，係可舉例如抗 TNF 單株抗體(例如英利昔單抗  
15 (Remicade)、CDP-870 及阿達木單抗(adalimumab))、TNF 受體免疫球蛋白分子(諸如，依那西普(enbrel))等之腫瘤壞死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )抑制劑；局部式或是全身性投予的非選擇性環氧化酶：COX-1 / COX-2 抑制劑(例如，吡羅昔康  
(piroxicam)、雙氯芬酸鉀(diclofenac)、萘普生(naproxen)、  
20 氟普洛芬(flurbiprofen)、苯氧普洛芬(fenoprofen)、酮基普洛芬(ketoprofen)及伊布普洛芬(ibuprofen)等之丙酸類，甲滅酸(mefenamic acid)等之芬那酯(fenamate)、美酒辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、阿扎丙宗(azapropazone)、苯基保秦松(pyrazolones)等之吡唑啉酮，

阿斯匹靈等之水楊酸酯)，COX-2 抑制劑(例如美洛昔康(meloxicam)、塞來昔布(celecoxib)、羅非考昔(rofecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、路馬可昔布(lumarocoxib)、帕拉昔布(parecoxib)及依托昔布(etoricoxib))；糖皮質酮(藉由局部、口服、肌肉內、靜脈內或是關節內投予)；甲氨喋呤(methotrexate)、來氟米特(leflunomide)；羥基氯奈寧(hydroxychloroquine)、d-青黴胺，金諾芬(auranofin)或是其它非口服或是口服之金製劑等。

本發明進一步包含本發明之化合物與白三烯素生合成抑制劑、5-脂氧化酶(5-LO)抑制劑或是 5-脂氧化酶活化蛋白質(FLAP)拮抗劑之併用。可舉例如，齊留通(zileutone)；ABT-761；芬留頓(fenleutone)；替泊沙林(tepoxalin)；亞培-79175(Abbott-79175)；亞培-85761；N-(5-取代)-噻吩-2-烷基磺醯胺；2,6-二-第三丁基酚脞；Zeneca ZD-2138 等之甲氧四氫吡喃；SB-210661；L-739010 等之吡啶基-取代-2-氰基萘化合物；L-746530 等之 2-氰基喹啉化合物；MK-591、MK-886 及 BAY-X-1005 等。

本發明進一步包含本發明化合物與選自於以下之群的白三烯素(LT)B<sub>4</sub>、LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub> 及 LTE<sub>4</sub> 之受體拮抗劑之合併療法：

L-651,392 等之吩噻吡啶化合物；CGS-25019c 等之脘基化合物；昂唑司特等之苯并噁胺；BIIL 284/260 等之苯羧咪醯胺；及扎魯司特(zafirlukast)、阿魯司特(ablukast)、孟魯司特(montelukast)、普侖司特(pranlukast)、維魯司特(Verlukast)；

MK-679)、RG-12525、Ro-245913、伊拉司特(CGP 45715A)及 BAY-X-7195 等之化合物。

本發明進一步包含本發明化合物，與茶鹼及胺基茶鹼之甲基蒼耳素(methyl xanthanin)等之磷二酯酶(PDE)抑制劑;包含 PDE4 抑制劑的選擇性 PDE 同功酶、同質體 PDE4D 抑制劑或是 PDE5 之抑制劑之合併療法。

本發明進一步包含以口服或是局部投予之，本發明之化合物，與例如西替利嗪(cetirizine)、柔他益(loratadine)、停敏(desloratadine)、艾來(fexofenadine)、阿伐司汀(acrivastin)、特非那丁(terfenadine)、阿司咪唑(astemizole)、氮卓斯汀(azelastine)、左卡巴斯汀(levocabastine)、氯菲尼拉明(chlorpheniramine)、異丙吡(promethazine)、苯甲吡(cyclizine)及咪唑斯汀(mizolastine)等之維生素 H1 受體拮抗劑之合併療法。

本發明進一步包含本發明之化合物與組織胺第 4 型受體拮抗劑之合併療法。

本發明進一步係包含本發明化合物，與丙己君(propylhexedrine)、苯基艾非寧(phenylephrine)、苯基丙醇胺、麻黃素、偽麻黃素、鹽酸萘甲唑啉、鹽酸羥甲唑啉、鹽酸四氫唑啉、鹽酸賽洛唑啉(xylometazoline hydrochloride)、鹽酸曲馬唑啉(tramazoline hydrochloride)或是鹽酸乙基正腎上腺素等之  $\alpha$ -1/ $\alpha$ -2 腎上腺素受體促效血管收縮交感神經刺激劑之合併療法。

本發明進一步包含本發明化合物，與阿托平

(atropine)、生物素、甘羅溴銨(glycopyrrrolate)、伊珀微平(ipratropium)溴化物、提歐微平(tiotropium)溴化物、歐喜微平(oxitropium)溴化物、匹蘭哲平(pirenzepine)或是特蓮哲平(telenzepine)等之包含蕁毒鹼受體(muscarinic receptor)(M1、M2及M3)拮抗劑之抗膽鹼劑之合併療法。

本發明進一步包含本發明化合物，與伊索沛納林(isoprenaline)、沙布塔摩(salbutamol)、佛摩特洛(formoterol)、沙美特洛(salmeterol)、特布塔林(terbutaline)、偶希沛納林(orcioprenaline)、比托特洛(bitolterol)甲磺酸鹽及珀布特洛(pirbuterol)等之 $\beta$ 腎上腺素受體促效劑(包括 $\beta$ 受體亞型1-4)之合併療法。

本發明進一步包含本發明化合物與色甘酸鈉(sodium cromoglycate)、奈多羅米鈉(nedocromil sodium)等之色酮之合併療法。

本發明進一步包含本發明化合物與類胰島素生長因子第I型(IGF-1)擬似物之合併療法。

本發明進一步包含本發明化合物，與氟尼縮松(flunisolide)、曲安奈德(riamcinolone acetonide)、二丙酸倍氯米鬆(beclomethasone dipropionate)、布地奈德(budesonide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、環索奈德(ciclesonide)或者是莫美他松糠酸酯(mometasone furoate)等之吸入葡萄糖皮質素之合併療法。

本發明進一步包含本發明化合物與基質金屬蛋白酶，即，基質溶素、膠原酶、明膠酶、聚蛋白多醣酶，特別是

膠原酶 -1(MMP-1)、膠原酶 -2(MMP-8)、膠原酶 -3(MMP-13)、基質溶素-1(MMP-3)、基質溶素-2(MMP-10)、基質溶素-3(MMP-11)、MMP-9 及 MMP-12 之抑制劑等之合併療法。

- 5           本發明進一步包含本發明化合物與 CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10 及 CCR11(C-C 家族)；CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4 及 CXCR5(C-X-C 家族)及 CX<sub>3</sub>CR1 等之 C-X<sub>3</sub>-C 家族之拮抗劑等之趨化素受體(chemokine  
10 receptor)之調節劑之合併療法。

          本發明進一步包含本發明化合物，與包括細胞介素或是作用在細胞介素訊息傳遞路徑之藥劑的細胞介素功能控制劑，例如  $\alpha$ -干擾素、 $\beta$ -干擾素及  $\gamma$ -干擾素、包含 IL1~15 之介白素(IL)及介白素拮抗劑或是抑制劑之合併療  
15 法。

          本發明進一步包含本發明化合物，與免疫球蛋白(Ig)或是免疫球蛋白製劑、抗-IgE(例如，奧莫立邁(omalizumab))等之調節 Ig 功能之抗體、拮抗劑等之合併療法。

          本發明進一步包含本發明化合物，與沙利竇邁  
20 (thalidomide)及其衍生物、類視色素、蔥三酚(dithranol)或是鈣泊三醇(calcipotriol)等之全身或是局部投予之抗發炎劑之合併療法。

          本發明進一步包含本發明化合物，與盤尼西林衍生物、四環黴素、巨環內酯、 $\beta$ -內醯胺、氟化吡啶酮、甲硝

- 唑及吸入式胺基葡萄糖苷等之抗菌劑；阿昔洛韋 (acyclovir)、泛昔洛韋 (famciclovir)、伐昔洛韋 (balacyclovir)、更昔洛韋 (ganciclovir)、西多福韋 (cidofovir)、金剛胺 (amantadine)、金剛乙胺 (rimantadine)、
- 5 三氮唑核苷 (ribavirin)；扎那米韋 (zanamivir) 及奧司他韋 (oseltamivir)；克瀨滿 (indinavir)、奈非那韋 (nelfinavir)、里托那韋 (ritonavir) 及沙奎那韋 (saquinavir) 等之酵素抑制劑；去羥肌苷 (didanosine)、拉米夫定 (lamivudine)、司他夫定 (stavudine)、扎西他濱 (zalcitabine) 或是齊多夫定 (zidovudine)
- 10 等之核苷酸反轉錄酶抑制劑；奈韋拉平 (nevirapine) 或是依法韋侖 (efavirenz) 等之非核苷酸反轉錄酶抑制劑等之抗病毒劑之合併療法。

- 本發明進一步包含本發明之化合物與已知用於治療癌症之藥劑之合併療法。較佳的藥劑係可舉例如以下所述者。
- 15 (i) 抗增生性藥劑/抗腫瘤劑或其組合，而作為腫瘤治療劑使用者。例如烷基化藥劑 (例如順鉑 (cisplatin)、卡鉑 (carboplatin)、奧沙利鉑 (Oxaliplatin)、米鉑 (miriplatin)、環磷醯胺、氮芥子氣、美法崙 (melphalan)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、白消安 (busulfan)、及亞基尿素)；抗代謝劑
- 20 (例如，如 5-氟尿嘧啶或是替加氟 (tegafur) 之氟嘧啶、雷替曲塞 (raltitrexed)、甲氧喋呤、阿糖胞苷 (cytosine arabinoside)、羥基尿素、吉西他濱 (gemcitabine) 及太平洋紫杉醇等之葉酸拮抗劑)；抗癌性抗生素 (例如，阿黴素 (adriamycin)、博來黴素 (bleomycin)、多柔吡星

- (doxorubicin)、柔紅黴素 (daunomycin)、表阿黴素 (epirubicin)、艾達黴素 (idarubicin)、絲裂黴素 -C (mitomycin-C)、更生黴素 (dactinomycin) 及光神黴素 (mithramycin) 等之蒽環黴素)；抗有絲分裂劑(例如，長春新
- 5 鹼、長春鹼、長春地辛(vindesine)及長春瑞濱(vinorelbine) 等之長春生物鹼，紫杉醇、泰索帝(taxotere)等之紫杉類 (taxoid))；及定位異構轉化酶抑制劑(例如，足葉乙甙 (etoposide)、替尼泊甙(teniposide)、安吡啶(amsacrine)、拓撲替康(topotecan)及喜樹鹼(camptothecin)等之表鬼白毒素
- 10 (epipodophyllotoxine))、
- (ii)抗雌激素劑(例如三苯氧胺、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬 (raloxifene)、屈洛昔芬 (droloxifene) 及艾多昔芬 (iodoxifene))、雌激素受體負向調控劑(例如氟維司群 (fulvestrant))、抗雄激素劑(例如必卡他胺(bicalutamide)、氟
- 15 他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)及乙酸環丙氧地孕酮 (cyproterone acetate))、LHRH 拮抗劑或是 LHRH 促效劑(例 如戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuprorelin)及布舍瑞林 (buserelin))、黃體內泌素(例如乙酸甲地孕酮)、芳香環轉化 酶抑制劑(例如，阿納托唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、
- 20 弗拉唑(vorazole)及依西美坦(exemestane))及  $5\alpha$ -還原酶 抑制劑(例如非那甯胺(finasteride))等之細胞增殖抑制劑、
- (iii)抑制癌細胞浸潤的藥劑(例如，4-(6-氯-2,3-伸甲基二氧 基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙氧基]-5-四氫哌喃 -4-基氧基喹唑啉(AZD0530;國際公開小冊 WO01/94341)及

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[6-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基胺基]噻唑-5-甲醯胺(達沙替尼(dasatinib)、BMS-354825; J. Med. Chem., 2004,47, 6658-6661)等之 c-Src 激酶家族抑制劑、馬馬司他等之金屬蛋白酶抑制劑、尿激酶纖維溶酶原活化受體之功能的抑制劑或是肝素酶抗體)、

(iv) 生長因子之功能抑制劑：例如包含生長因子抗體及生長因子受體抗體(例如抗 erbB2 抗體曲妥珠單抗(Herceptin(註冊商標))、抗 erbB1 抗體西妥昔單抗[Erbitux,C225]、及於 tern 等, Critical reviews in oncology/haematology, 2005,54,11-29 中所記載的生長因子或生長因子受體之抗體); 酪胺酸激酶抑制劑, 例如上皮細胞增殖因子之抑制劑(例如 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-咪啶基丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼(Gefitinib)、AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃羅替尼(erlotinib)、OSI-774)及 6-丙烯醯胺-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-咪啶基丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI1033)等之 EGFR 家族酪胺酸激酶抑制劑); 拉帕替尼(lapatinib)等之 erbB2 酪胺酸激酶抑制劑、肝細胞增殖因子家族之抑制劑、伊馬替尼(imatinib)等之源自血小板之增殖因子家族之抑制劑、絲胺酸/羥丁胺酸激酶功能抑制劑(可舉例如法尼基(farnesyl)轉移酶抑制劑等之 Ras/Raf 傳信抑制劑、索拉非尼(sorafenib)(BAY43-9006)等)、MEK 及/或是 AKT 激酶細胞傳信抑制劑、c-kit 抑制劑、abl 激酶抑制劑、IGF(類胰島

素生長因子)受體激酶抑制劑等；及極光(aurora)激酶抑制劑(例如，AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528 及 AX39459)及 CDK2 及／或是 CDK4 抑制劑週期素依賴性激酶抑制劑、

- 5 (v)抗血管新生劑，例如抑制血管內皮細胞增殖因子之效果者(例如，抗血管內皮細胞增殖因子抗體貝代珠單抗(Avastin(註冊商標)、及、4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹啉(ZD6474；WO01/32651之實施例 2)、4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)喹啉(AZD2171；WO00/47212 之實施例 240)、瓦他拉尼(vatalanib)(PTK787；WO98/35985)及 SU11248(舒尼替尼(sunitinib)；WO01/60814)等之 VEGF 受體激酶抑制劑、國際公開小冊：WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 及 WO 98/13354 中所揭示之化合物)及藉由其他機制作用之化合物(例如，三羧氨基喹啉，整合素 $\alpha\beta 3$  功能抑制劑或是血管抑素)；

- (vi)康布瑞塔卡丁 A4(combretastatin A4)、國際公開小冊：WO99/02166 號、WO00/40529 號、WO00/41669 號、WO01/92224 號、WO02/04434 號及 WO02/08213 號中所揭示之化合物等之血管損傷(vascular damaging agents)劑；

(vii)反意療法，例如 ISIS 2503 等之針對前述標靶之反意、抗-ras 反意；

(viii) 基因療法、例如，替代異常 p53、異常 BRCA1 或 BRCA2 等之異常基因之方式、使用胞嘧啶去胺化酶、胸腺

嘧啶激酶或是細菌硝基還原酶等之 GDEPT(基因導向性酶前體藥物療法, Gene-directed enzyme pro-drug therapy)之方式、多藥劑阻抗基因治療等之對化學療法、放射線療法等之增強患者容忍性之方式, 及

- 5 (ix) 免疫療法之方式、例如, 暴露介白素 2、介白素 4 或是顆粒性細胞-巨噬細胞集落刺激因子(GM-CSF)等之細胞介素的用於在 ex-vivo、in-vivo 增強患者對癌細胞之免疫性之方式、減少 T 細胞失能之方式、移植經暴露細胞介素之樹狀細胞等之免疫細胞之方式、使用經暴露細胞介素之腫瘍細胞株之方式、及使用抗特應抗體之方式等。

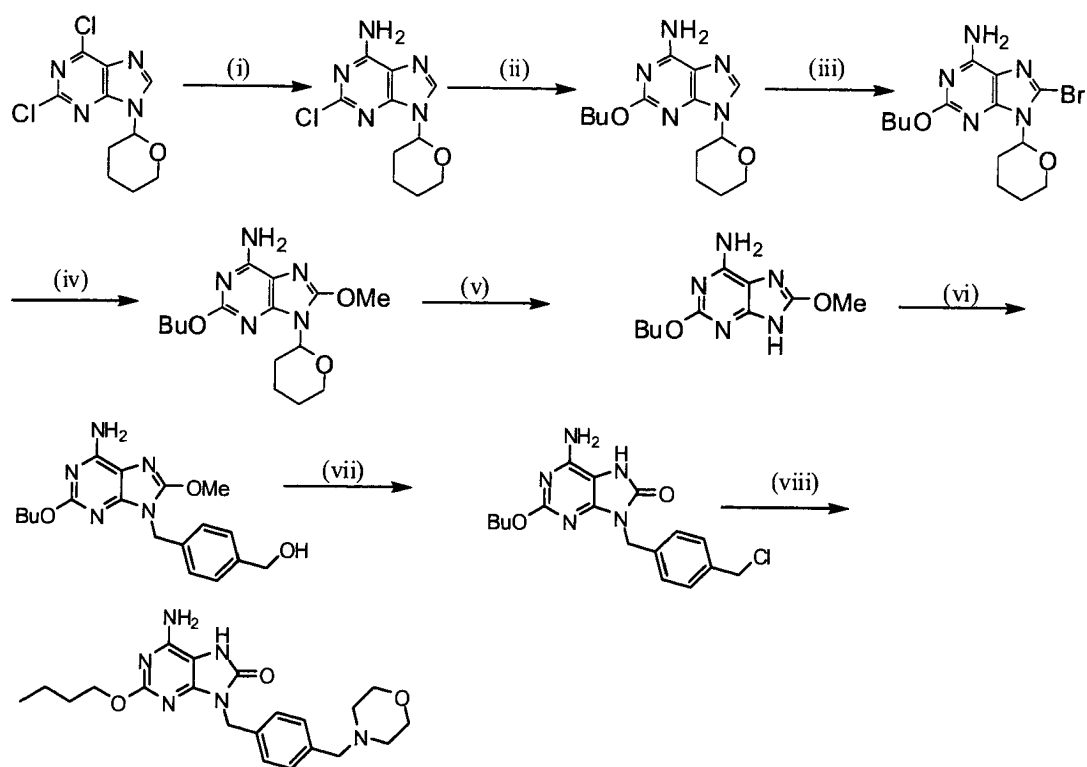
實施例

雖於以下的實施例中具體記載本發明, 但當然不能以其限定本發明。

- 實施例 1: 6-胺基-2-丁基-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲基)-7,9-  
15 二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butoxy-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one)

【化 11】



步驟 (i) : 2-氯-9-(四氫-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺  
(2-Chloro-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-amine)

- 5 將 2,6-二氯-9-(四氫-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤(55g)溶解於 7N 氨水-甲醇溶液中，且於密封的燒瓶中於 100 °C 加熱 6 小時。將反應混合物冷卻至室溫並放置一晚後，過濾之，而得到標題化合物。產量 40g、80%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (1H, s), 5.94 (2H, bs), 5.71 (1H, dd), 4.15-4.22 (1H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 1.27-2.12 (6H, m).

步驟 (ii) : 2-丁基-9-(四氫-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺  
(2-Butoxy-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-amine)

- 15 將於步驟(i)所得到的化合物(40g)溶解於 19% 丁氧基鈉-丁醇溶液中，並加熱回流 6 小時。將所得到的懸浮液冷

卻至室溫後，以水稀釋，並以二乙醚萃取。水洗有機層，且乾燥後，於減壓下濃縮之。使殘渣溶解於己烷與二乙醚之混合溶劑中，並進行結晶化後，過濾收取之，而得到標題化合物。產量 19g、64%。

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (1H, s), 5.56-5.68 (3H, m), 4.31-4.35 (2H, t), 4.14-4.17 (1H, m), 3.76-3.80 (1H, m), 1.49-2.08 (10H, m), 0.98 (3H, t).

步驟(iii)：8-溴-2-丁基-9-(四氫-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺

- 10 (8-Bromo-2-butoxy-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-amine)

將於步驟(ii)所得到的化合物(30g)溶解於二氯甲烷(200ml)中，一邊於室溫攪拌一邊反覆少量地加入 N-溴琥珀醯亞胺(27g)，於室溫攪拌一晚。添加 20% 硫代硫酸鈉水溶液，並以二氯甲烷萃取分離的水層後，以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗滌有機層。於減壓下濃縮後，將殘渣溶解於醋酸乙酯中，並以水、飽和食鹽水洗滌，且進行乾燥。將得到的溶液通過矽膠過濾，並於減壓下濃縮。使殘渣溶解於己烷與二乙醚之混合溶劑中，並於結晶化後過濾收取之，而得到 26 g。濾液係濃縮，並將殘渣藉由管柱色層分析法(醋酸乙酯：己烷)純化，而得到 2.5g。合起來得到黃色固體之標題化合物。產量 28.5g、75% mp 148-150°C

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.59-5.64 (3H, m), 4.32 (2H, m), 4.17 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.13 (1H, d), 1.48-1.83

20

(8H, m), 0.98 (3H, t).

步驟(iv)：2-丁基-8-甲氧基-9-(四氫-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤  
-6-胺

(2-Butoxy-8-methoxy-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin  
5 -6-amine)

於氮氣氛圍氣下，將鈉(3.7g)加至甲醇(400ml)中。將於  
步驟(iii)中所得到的化合物(28.5g)加至所得之溶液中，並  
於 65°C 加熱 9 小時。於減壓下濃縮反應液，並添加水  
(500ml)。以醋酸乙酯萃取分離的水層後，以飽和食鹽水洗  
10 滌，並濃縮。使殘渣自二乙醚進行結晶化，而得到標題化  
合物。產量 14.2g、98%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.51(1H, dd), 5.28 (2H, bs), 4.29 (2H, t),  
4.11-4.14 (4H, m), 3.70 (1H, m), 2.76-2.80 (1H, m), 2.05 (1H,  
d), 1.47-1.81 (8H, m), 0.97 (3H, t).

15 步驟(v)：2-丁基-8-甲氧基-9H-嘌呤-6-胺 三氟醋酸鹽  
(2-Butoxy-8-methoxy-9H-purin-6-amine trifluoroacetic acid)

將於步驟(iv)中所得到的化合物(24g)溶解於甲醇  
(300ml)中，添加三氟醋酸(30ml)，並於室溫攪拌 72 小時後，  
於減壓下濃縮。得到自甲醇：醋酸乙酯中析出的白色固體  
20 之標題化合物。產量 21 g、80%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.48 (2H, t), 4.15 (3H, s), 1.80 (2H,  
quintet), 1.50 (2H, sextet), 0.99 (3H, t).

步驟(vi)：[4-(6-胺基-2-丁基-8-甲氧嘌呤-9-基甲基)苯基]甲  
醇

([4-(6-Amino-2-Butoxy-8-methoxypurin-9-ylmethyl)phenyl]  
methanol)

- 於 2-丁基-8-甲氧基-9H-嘌呤-6-胺·三氟醋酸鹽  
(2-butoxy-8-methoxyadenine trifluoroacetic acid salt) 10 g  
5 (42.1 mmol)之 DMF 溶液(90 ml)中，添加碳酸鉀 17.5 g  
(126.4 mmol)、(4-羥基甲基)苯甲基氯化物  
((4-hydroxymethyl)benzyl chloride)7.3 g (46.4 mmol)，並於  
室溫攪拌 18 小時。將系統中的碳酸鹽過濾去除，並濃縮濾  
液。加入水，並以 5%甲醇-氯仿 (800 ml)萃取。將有機層  
10 以水、飽和食鹽水之順序洗滌後，以硫酸鈉乾燥。將氯仿  
125 ml、甲醇 25 ml、二乙醚 125 ml 加至殘渣中，並將不  
溶性的固體過濾去除。將濾液減壓濃縮後，添加二乙醚 150  
ml，且過濾取得白色固體，並使其乾燥，藉此得到白色固  
體之副標題化合物 7.2 g(20.1 mmol)。產率 71%。
- 15  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.26 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.19 (2H, d,  
 $J = 8.2$  Hz), 6.47 (2H, brs), 5.15 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 5.01 (2H,  
s), 4.44 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 4.17 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.03  
(3H, s), 1.68-1.59 (2H, m), 1.44-1.34 (2H, m), 0.91 (3H, t,  $J$   
 $= 7.4$  Hz).

- 20 步驟(vii): 6-胺基-9-(4-氯甲基苯甲基)-2-丁基-7,9-二氫嘌呤  
-8-酮 鹽酸鹽  
(6-Amino-9-(4-chloromethylbenzyl)-2-butoxy-7,9-dihydropu  
rin-8-one hydrochloride)

將二氯甲烷 140 ml 加至於步驟(vi)中所得到的化合物

7.1 g (19.6 mmol)而形成懸浮液，並添加亞硫醯氯 4.3 ml 且於 50°C 攪拌 2 小時。添加甲苯 30 ml，並蒸餾去除溶劑後，再加入甲苯 100 ml，並蒸餾去除溶劑。接下來，藉由減壓乾燥而得到黃白色固體之副標題化合物 7.2 g (19.6 mmol)。產率 99 %。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.39 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 4.88 (2H, s), 4.73 (2H, s), 4.21 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 1.68-1.59 (2H, m), 1.43-1.32 (2H, m), 0.90 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

10 步驟(viii)：

將於步驟(vii)中所得到的化合物(180 mg, 0.5 mmol)、味啉 (0.3 mL)、二異丙基乙基胺 (1 mL)加至 DMF (5 mL)中，且於 80°C 加熱 2 小時後減壓蒸餾去除溶劑。加入水並過濾收取析出的固體，且藉由矽膠管柱色層分析法 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=30/1) 純化而得到標題化合物 (163 mg, 79%)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.94 (1H, s), 7.25 (4H, s), 6.45 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.54 (4H, t,  $J = 4.2$  Hz), 3.40 (2H, s), 2.31 (4H, m), 1.62 (2H, m), 1.37 (2H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

以與實施例 1 相同的方法得到以下的實施例 2~34 之化合物。

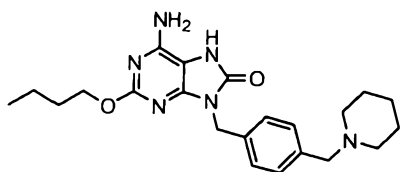
實施例 2：6-胺基-2-丁基-9-(4-哌啶-1-基甲基苯甲基)-7,9-

## 二氢嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butoxy-9-(4-piperidin-1-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one)(139 mg, 82%)

## 【化 12】

5



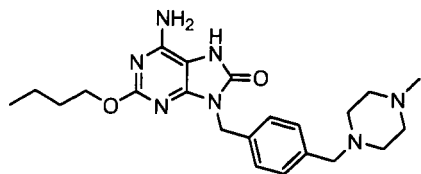
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.43 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.15 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.36 (2H, s), 2.27 (4H, m), 1.62 (2H, m), 1.35-1.49 (8H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 6.4$  Hz).

10

實施例 3： 6-氨基-2-丁基-9-[4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butoxy-9-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (145 mg, 69%)

## 15 【化 13】



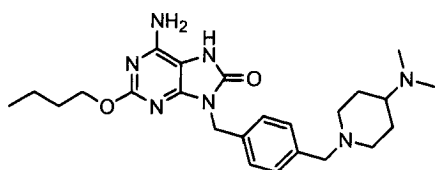
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (1H, s), 7.23 (4H, s), 6.46 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.38 (2H, s), 2.30 (8H, m), 2.12 (3H, s), 1.62 (2H, m), 1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

20

實施例 4： 6-氨基-2-丁基-9-[4-(4-二甲基氨基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butoxy-9-[4-(4-dimethylaminopiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (167 mg, 74%)

【化 14】

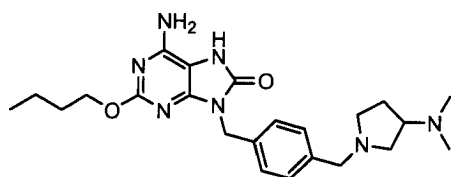


$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.46 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.17 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 2.75 (2H, d,  $J = 12.4$  Hz), 2.12 (6H, s), 1.92 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.60-1.67 (4H, m), 1.30-1.40 (4H, m), 0.90 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

實施例 5： 6-氨基-2-丁基-9-[4-(3-二甲基氨基吡咯啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butoxy-9-[4-(3-dimethylaminopyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (115 mg, 63%)

【化 15】



$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (1H, s), 7.25 (4H, m), 6.45 (2H,

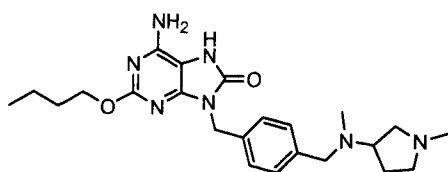
s), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.49 (2H, d, J = 13.2 Hz), 3.39 (2H, d, J = 13.2 Hz), 2.62 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.05 (6H, s), 1.80 (1H, m), 1.62 (3H, m), 1.37 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 6.8 Hz).

5

實施例 6: 6-氨基-2-丁基-9-(4-[[甲基(1-甲基吡咯啉-3-基)氨基]甲基]苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butoxy-9-(4-[[methyl-(1-methylpyrrolidin-3-yl)amino]methyl]benzyl)-7,9-dihydropurin-8-one) (22 mg, 12%)

10 【化 16】



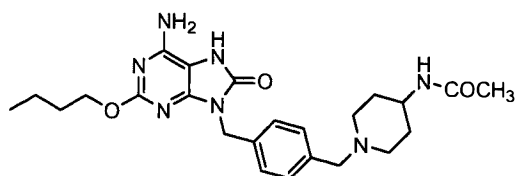
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.91 (1H, brs), 7.25 (4H, m), 6.45 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.41 (2H, d, J = 13.6 Hz), 3.33 (2H, d, J = 13.6 Hz), 3.05 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.36-2.44 (3H, m), 2.20 (3H, s), 1.97 (3H, s), 1.86 (1H, m), 1.60-1.64 (3H, m), 1.38 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

15

實施例 7: N-{1-[4-(6-氨基-2-丁基-8-側氧基-7,8-二氫嘌呤-9-基甲基)苯甲基]哌啶-4-基}乙醯胺

(N-{1-[4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl)benzyl]piperidin-4-yl}acetamide) (191 mg, 82%)

20 【化 17】

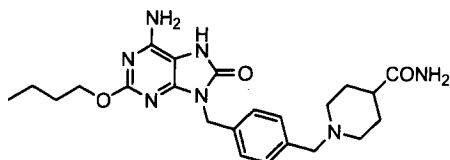


$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.45 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.47 (1H, m), 3.38 (3H, s), 2.70 (2H, m), 1.94 (2H, t,  $J = 10.8$  Hz), 1.77 (3H, s),  
 5 1.60-1.67 (4H, m), 1.31-1.40 (4H, m), 0.90 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

實施例 8: 1-[4-(6-氨基-2-丁基-8-側氧基-7,8-二氫嘌呤-9-基  
 甲基)苯甲基]哌啶-4-羧酸醯胺

10 (1-[4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl)  
 )benzyl]piperidine-4-carboxylic acid amide)(135 mg, 60%)

【化 18】

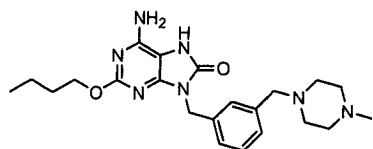


$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.70 (1H,  
 15 s), 6.45 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.38  
 (2H, s), 3.38 (3H, s), 2.75 (2H, d,  $J = 11.2$  Hz), 2.05 (1H, m),  
 1.85 (1H, q,  $J = 9.6$  Hz), 1.40-1.64 (6H, m), 1.38 (2H, m),  
 0.91 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

20 實施例 9: 6-氨基-2-丁基-9-[3-(4-甲基哌啶-1-基甲基)苯甲  
 基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butoxy-9-[3-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (171 mg)

## 【化 19】

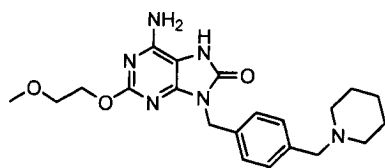


- 5  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (1H, s), 7.26 (2H, m), 7.16 (2H, m), 6.45 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.14 (2H, q,  $J = 6.6$  Hz), 3.40 (2H, s), 2.29 (8H, m), 2.13 (3H, s), 1.63 (2H, m), 1.37 (2H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

- 10 實施例 10: 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-(4-哌啶-1-基甲基苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-(4-piperidin-1-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one) (210 mg, 88%)

## 【化 20】



15

- $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.98 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.48 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.26 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.59 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.35 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.26 (4H, m), 1.46 (4H, m), 1.36 (2H, m).

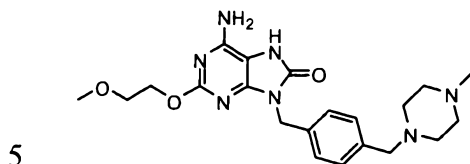
20

實施例 11: 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[4-(4-甲基哌啶-1-

基甲基)苯甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(4-methylpiperazin-1-yl methyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (170 mg, 68%)

【化 21】

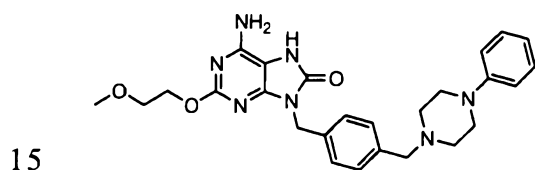


$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.98 (1H, s), 7.24 (4H, m), 6.49 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.26 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.58 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.38 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.29 (8H, m), 2.12 (3H, s).

10 實施例 12： 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[4-(4-苯基哌嗪-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(4-phenylpiperazin-1-yl methyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (86 mg, 45%)

【化 22】



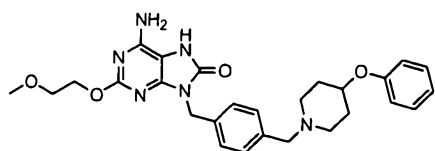
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.97 (1H, s), 7.28 (4H, m), 7.19 (2H, m), 6.90 (2H, m), 6.76 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.49 (2H, s), 4.85 (2H, s), 4.27 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.59 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.47 (2H, s), 3.27 (3H, s), 3.10 (4H, m), 2.47 (4H, m).

20

實施例 13： 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[4-(4-苯氧基哌啶  
-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(4-phenoxy piperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (170 mg, 45%)

5 【化 23】

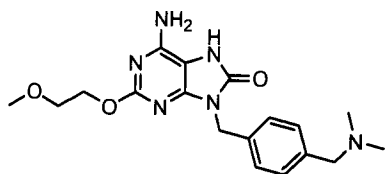


<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.97 (1H, s), 7.27 (6H, m), 6.91 (3H, m), 6.48 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.36 (1H, m), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.44 (2H, s), 3.27 (3H, s),  
10 2.64 (2H, m), 2.20 (2H, t, J = 9.2 Hz), 1.90 (2H, m), 1.60 (2H, m).

實施例 14： 6-胺基-9-(4-二甲基胺基甲基苯甲基)-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

15 (6-Amino-9-(4-dimethylaminomethylbenzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one) (130 mg, 63%)

【化 24】



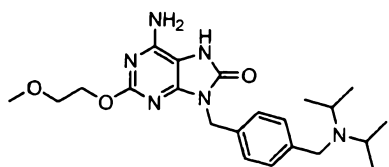
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.97 (1H, s), 7.24 (4H, m), 6.48 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.58 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.33 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.29 (8H, m), 2.11 (6H, s).

20

實施例 15： 6-胺基-9-{4-[(二異丙基胺基)甲基]苯甲  
基}-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-9-{4-[(diisopropylamino)methyl]benzyl}-2-(2-met  
5 hoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)(51 mg, 29%)

【化 25】

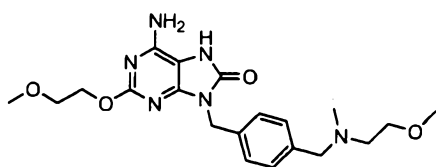


$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (1H, s), 7.26 (4H, m), 6.47 (2H,  
s), 4.83 (2H, s), 4.27 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.59 (2H, t,  $J = 4.8$   
10 Hz), 3.56 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.93 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz),  
0.97 (6H, s), 0.95 (6H, s).

實施例 16: 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-(4-{[(2-甲氧乙基)甲  
基胺基]甲基}苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

15 (6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-(4-{[(2-methoxyethyl)met  
hylamino]methyl}benzyl)-7,9-dihydropurin-8-one) (62  
mg, 25%)

【化 26】



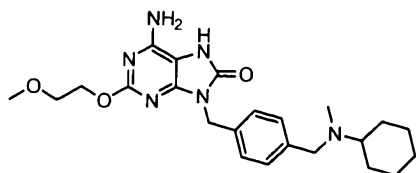
20  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.97 (1H, s), 7.24 (4H, m), 6.48 (2H,

s), 4.83 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.58 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.42 (4H, m), 3.27 (3H, s), 3.21 (3H, s), 2.48 (2H, m), 2.10 (3H, s).

5 實施例 17: 6-氨基-9-{4-[(環己基甲基氨基)甲基]苯甲基}-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-9-{4-[(cyclohexylmethylamino)methyl]benzyl}-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one) (164 mg, 75%)

【化 27】



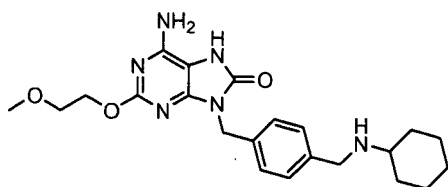
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.45 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.27 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.49 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.36 (1H, m), 2.06 (3H, s), 1.75 (4H, m), 1.56 (1H, m), 1.05-1.25 (5H, m).

15

實施例 18: 6-氨基-9-(4-環己基氨基甲基苯甲基)-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-9-(4-cyclohexylaminomethylbenzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one) (41 mg, 19%)

20 【化 28】

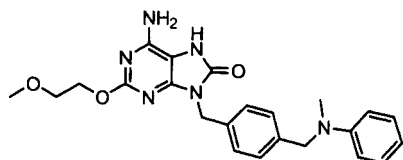


$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (1H, brs), 7.26 (4H, m), 6.45 (2H, s), 4.82 (2H, s), 4.27 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.67 (2H, s), 3.59 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.27 (3H, s), 2.32 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.53 (1H, m), 1.00-1.18 (5H, m).

實施例 19: 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-{4-[(甲基苯基胺基)甲基]苯甲基}-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-{4-[(methylphenylamino)methyl]benzyl}-7,9-dihydropurin-8-one) (185 mg, 100%)

【化 29】

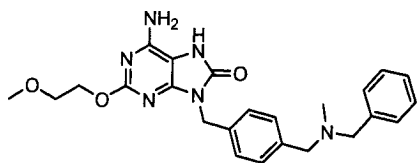


$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.98 (1H, s), 7.29-7.33 (2H, m), 7.10-7.16 (4H, m), 6.68 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.59 (1H, 7.2 Hz), 6.47 (2H, s), 4.86 (2H, s), 4.52 (2H, s), 4.25 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.58 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.27 (3H, s), 2.97 (3H, s).

實施例 20: 6-胺基-9-{4-[(苯甲基甲基胺基)甲基]苯甲基}-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-9-{4-[(benzylmethylamino)methyl]benzyl}-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one) (210 mg, 85%)

## 【化 30】

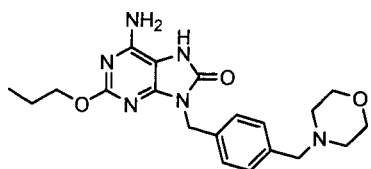


$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.00 (1H, s), 7.23-7.34 (10H, m),  
6.49 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.26 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.58 (2H,  
5 t,  $J = 4.8$  Hz), 3.45 (2H, s), 3.43 (2H, s), 3.26 (3H, s), 2.05  
(3H, s).

實施例 21：6-胺基-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲基)-2-丙氧基  
-7,9-二氫嘌呤-8-酮

10 (6-Amino-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-2-propoxy-7,9-  
dihydropurin-8-one) (85 mg, 33%)

## 【化 31】



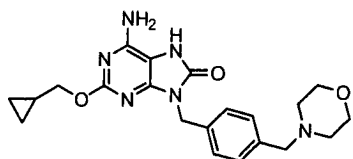
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (1H, s), 7.25 (4H, s), 6.46 (2H,  
15 s), 4.83 (2H, s), 4.09 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.54 (4H, t,  $J = 4.6$   
Hz), 3.40 (3H, s), 2.31 (4H, m), 1.65 (2H, m), 0.92 (3H, t,  $J$   
= 7.2 Hz).

實施例 22: 6-胺基-2-環丙基甲氧基-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲  
20 基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-cyclopropylmethoxy-9-(4-morpholin-4-ylmethyl

benzyl)-7,9-dihydropurin-8-one) (58 mg, 42%)

【化 32】

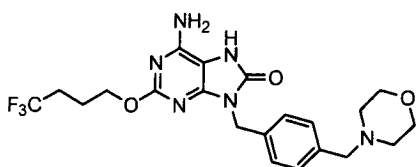


$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (1H, s), 7.24 (4H, s), 6.44 (2H, s), 4.82 (2H, s), 3.97 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.53 (4H, t,  $J = 4.4$  Hz), 3.40 (3H, s), 2.30 (4H, m), 1.17 (1H, m), 0.49 (2H, m), 0.26 (2H, m).

實施例 23： 6-胺基-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲基)-2-(4,4,4-  
10 三氟丁氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)-7,9-dihydropurin-8-one) (215 mg, 96%)

【化 33】



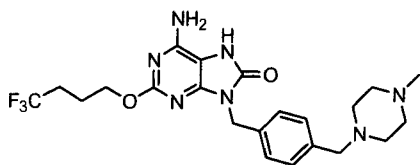
15  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.01 (1H, s), 7.25 (4H, s), 6.50 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.21 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.54 (4H, t,  $J = 4.4$  Hz), 3.40 (3H, s), 2.31-2.40 (6H, m), 1.86-1.92 (2H, m).

實施例 24： 6-胺基-9-[4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)苯甲  
20 基]-2-(4,4,4-三氟丁氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-9-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-2-(4,4,

,4-trifluorobutoxy)-7,9-dihydropurin-8-one) (84 mg, 49%)

【化 34】

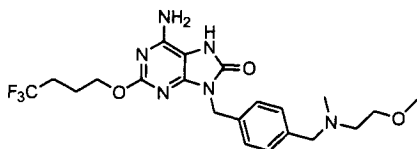


$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.98 (1H, s), 7.24 (4H, m), 6.50 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.21 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.39 (2H, s), 2.30-2.39 (10H, m), 2.12 (3H, s), 1.86-1.90 (2H, m).

實施例 25：6-氨基-9-(4-{(2-甲氧乙基)甲基胺基}甲基}苯  
甲基)-2-(4,4,4-三氟丁氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

10 (6-Amino-9-(4-{(2-methoxyethyl)methylamino)methyl}benzyl)-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)-7,9-dihydropurin-8-one) (64 mg, 57%)

【化 35】



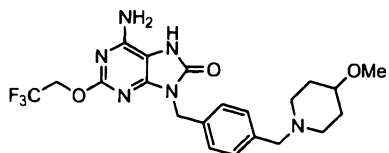
15  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.89 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.50 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.21 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.43 (4H, m), 3.21 (3H, s), 2.49 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.12 (3H, s), 1.89 (2H, m).

20 實施例 26: 6-氨基-9-[4-(4-甲氧哌啶-1-基甲基)苯甲  
基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-9-[4-(4-methoxypiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-2-(2,

2,2-trifluoroethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one) (140 mg, 77%)

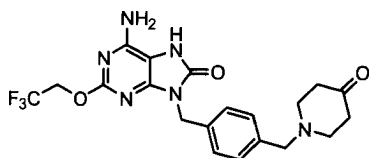
## 【化 36】



5  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.08 (1H, s), 7.24 (4H, m), 6.65 (2H, s), 4.86 (4H, m), 3.38 (2H, s), 3.19 (3H, s), 3.15 (1H, m), 2.60 (2H, m), 2.03 (3H, t,  $J = 9.6$  Hz), 1.41 (2H, m), 1.38 (2H, m).

10 實施例 27： 6-氨基-9-[4-(4-側氧基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮  
(6-Amino-9-[4-(4-oxopiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one) (45 mg, 35%)

## 【化 37】

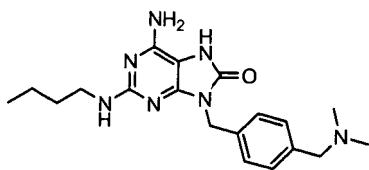


15  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.09 (1H, s), 7.30 (4H, m), 6.66 (2H, s), 4.85 (4H, m), 3.56 (2H, s), 2.66 (4H, t,  $J = 6.0$  Hz), 2.32 (4H, t,  $J = 6.0$  Hz).

20 實施例 28： 6-氨基-2-丁基氨基-9-(4-二甲基氨基甲基苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮  
(6-Amino-2-butylamino-9-(4-dimethylaminomethylbenzyl)-7,

9-dihydropurin-8-one) (45 mg)

【化 38】

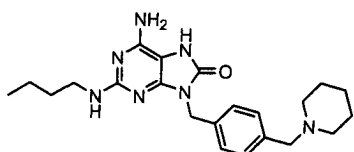


$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.62 (1H, s), 7.24 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz),  
 5 7.20 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.17 (1H, t,  $J = 5.8$  Hz), 5.98 (2H,  
 s), 4.79 (2H, s), 3.31 (2H, s), 3.16 (2H, 2H, q,  $J = 6.8$  Hz),  
 2.12 (6H, s), 1.45 (2H, m), 1.29 (2H, m), 0.87 (3H, t,  $J = 7.2$   
 Hz).

10 實施例 29： 6-胺基-2-丁基胺基-9-(4-哌啶-1-基甲基苯甲  
 基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butylamino-9-(4-piperidin-1-ylmethylbenzyl)-7,  
 9-dihydropurin-8-one) (48 mg)

【化 39】



15

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.63 (1H, s), 7.23 (2H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ),  
 7.20 (2H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.21 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 6.00 (2H, s),  
 4.78 (2H, s), 3.35 (2H, s), 3.16 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 2.26 (4H,  
 m), 1.24-1.37 (10H, m), 0.87 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz).

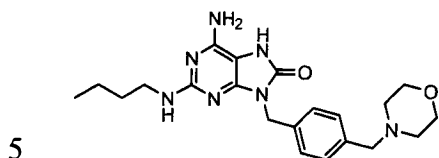
20

實施例 30： 6-胺基-2-丁基胺基-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲

基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butylamino-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one) (185 mg)

【化 40】



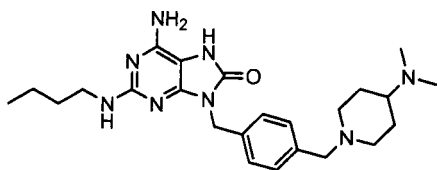
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.62 (1H, s), 7.24 (4H, m), 6.17 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 5.98 (2H, s), 4.78 (2H, s), 3.54 (4H, t,  $J = 4.4$  Hz), 3.41 (2H, s), 3.16 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 2.31 (4H, t,  $J = 4.0$  Hz), 1.45 (2H, m), 1.30 (2H, m), 0.87 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

10

實施例 31: 6-氨基-2-丁基氨基-9-[4-(4-二甲基氨基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butylamino-9-[4-(4-dimethylaminopiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (103 mg)

15 【化 41】



$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.63 (1H, s), 7.24 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.20 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz), 6.01 (2H, s), 4.79 (2H, s), 3.37 (2H, s), 3.15 (2H, m), 2.77 (2H, d,  $J = 11.6$  Hz), 2.13 (6H, s), 1.95 (1H, m), 1.85 (2H, q,  $J = 8.0$  Hz), 1.65 (2H, q,  $J = 8.0$  Hz), 1.44 (2H, m), 1.26-1.33 (4H, m),

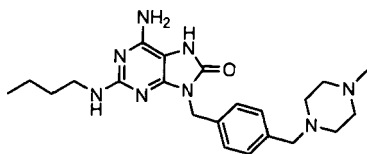
20

0.87 (3H, t, J = 7.2 Hz).

實施例 32: 6-氨基-2-丁基氨基-9-[4-(4-甲基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

5 (6-Amino-2-butylamino-9-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (89 mg)

【化 42】

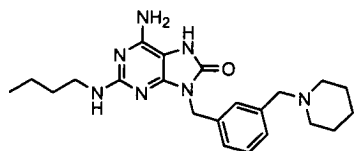


<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.62 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz),  
 10 7.20 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.19 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.99 (2H, s), 4.78 (2H, s), 3.39 (2H, s), 3.16 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.30 (8H, m), 2.13 (3H, s), 1.45 (2H, m), 1.28 (2H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.2 Hz).

15 實施例 33: 6-氨基-2-丁基氨基-9-(3-哌啶-1-基甲基苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butylamino-9-(3-piperidin-1-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one) (188 mg)

【化 43】



20

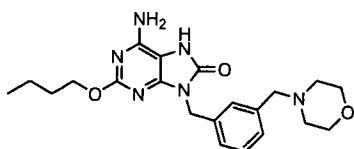
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.63 (1H, s), 7.24 (2H, m), 7.16 (2H, m), 6.18 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.99 (2H, s), 4.79 (2H, s), 3.37

(2H, s), 3.16 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.34 (4H, m), 1.24-1.49  
(10H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.2 Hz).

實施例 34: 6-胺基-2-丁基-9-(3-咪啉-4-基甲基苯甲基)-7,9-  
5 二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butoxy-9-(3-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-di  
hydropurin-8-one) (175 mg)

【化 44】

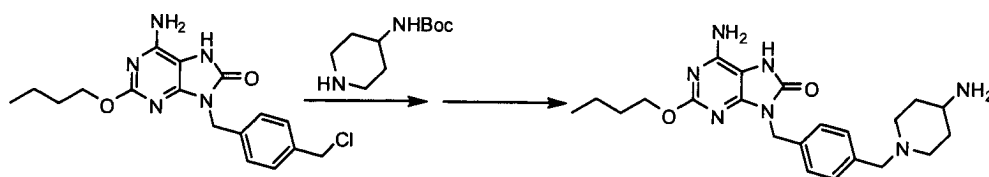


10  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (1H, s), 7.27 (2H, m), 7.18 (2H,  
m), 6.45 (2H, s), 4.85 (2H, s), 4.14 (2H, q, J = 6.4 Hz), 3.53  
(4H, t, J = 4.4 Hz), 3.42 (2H, s), 2.31 (4H, m), 1.62 (2H, m),  
1.37 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz)

15 實施例 35: 6-胺基-9-[4-(4-胺基-哌啶-1-基甲基)苯甲基]-2-  
丁基-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-9-[4-(4-amino-piperidin-1-ylmethyl)benzyl]-2-but  
oxy-7,9-dihydropurin-8-one)

【化 45】

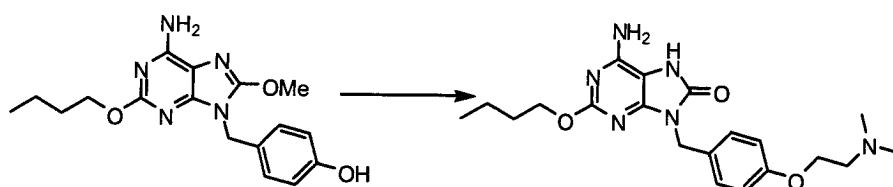


將於實施例 1 步驟(vii)中所製備的化合物 (150 mg, 0.42 mmol)、4-N-Boc-胺基哌啶 (200 mg)、二異丙基乙基胺 (1 mL)加至 DMF (5 mL)，於 80°C 加熱 2 小時後減壓蒸餾去除溶劑。加入水並過濾收取析出的固體，並以矽膠管  
5 柱色層分析法 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=50/1)純化，而得到白色固體。將該固體加至 10%HCl/MeOH 並於室溫攪拌一晚。減壓蒸餾去除溶劑後，將 MeOH (3 mL)加至殘渣使其溶解，並加入 28% 氨水且過濾收取析出的固體，水洗而得到標題化合物 (114 mg, 64%)。

10 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.25 (4H, m), 6.73 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.40 (2H, s), 2.91 (1H, m), 2.77 (2H, d, J = 11.6 Hz), 2.08 (1H, s), 1.81-1.96 (4H, m), 1.64 (2H, m), 1.32-1.53 (4H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.2 Hz).

15 實施例 36: 6-胺基-2-丁基-9-[4-(2-二甲基胺基乙氧基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮  
(6-Amino-2-butoxy-9-[4-(2-dimethylaminoethoxy)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one)

【化 46】



20

將於實施例 1 步驟(vi)製備的化合物(100 mg, 0.3 mmol)、N,N-二甲基胺基乙基氯化物·鹽酸鹽(100 mg, 0.7

mmol)、碳酸鉀 (140 mg, 1 mmol)加至 DMF (5 mL)中，於室溫攪拌 2 日。減壓蒸餾去除溶劑後，將氯仿與水加至殘渣並進行分液。以硫酸鎂有機相乾燥後，減壓蒸餾去除溶劑。將 12N 鹽酸 (5 mL)加至殘渣中，並於室溫攪拌一晚  
5 後，以 28% 氨水中和。過濾收取析出的固體，並水洗而得到標題化合物(25 mg, 21%)。

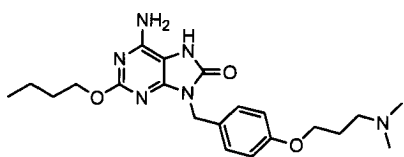
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.93 (1H, s), 7.23 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.45 (2H, s), 4.77 (2H, s), 4.15 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.99 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 2.57 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz),  
10 2.18 (6H, s), 1.63 (2H, m), 1.38 (2H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

以與實施例 36 相同的方法合成以下的實施例 37~39。

實施例 37: 6-氨基-2-丁基-9-[4-(3-二甲基氨基丙氧基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

15 (6-Amino-2-butoxy-9-[4-(3-dimethylaminopropoxy)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (67 mg)

【化 47】

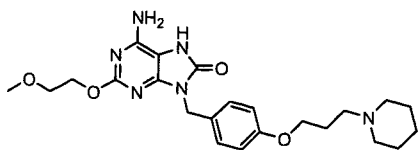


$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.94 (1H, s), 7.25 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz),  
20 6.89 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.55 (2H, s), 4.78 (2H, s), 4.15 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.01 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 3.18 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 2.77 (6H, s), 2.02 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.39 (2H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

實施例 38: 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(3-piperidin-1-ylpropoxy)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (114 mg)

【化 48】

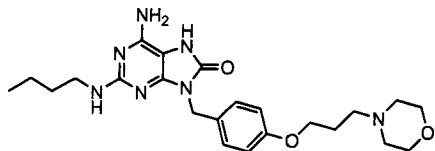


$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.92 (1H, s), 7.24 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.44 (2H, s), 4.77 (2H, s), 4.27 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.94 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.60 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.28 (3H, s), 2.34 (6H, m), 1.82 (2H, m), 1.46 (4H, m), 1.37 (2H, m).

實施例 39: 6-胺基-2-丁基胺基-9-[4-(3-咪啉-4-基丙氧基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butylamino-9-[4-(3-morpholin-4-ylpropoxy)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (9 mg)

【化 49】



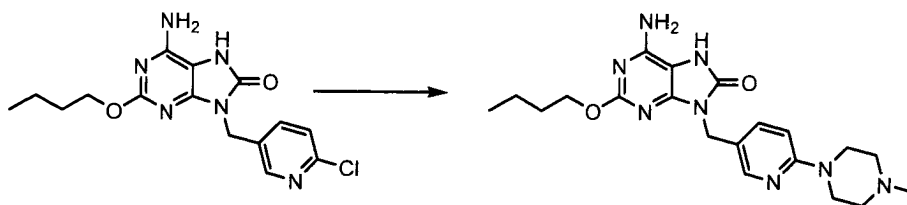
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.62 (1H, s), 7.23 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.20 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz), 5.98 (2H, s), 4.69 (2H, s), 3.96 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 3.55 (4H, t,  $J = 4.6$

Hz), 3.18 (2H, m), 2.37 (6H, s), 1.84 (2H, m), 1.45 (2H, m),  
1.29 (4H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz).

實施例 40： 6-氨基-2-丁基-9-[6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-  
5

基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮  
(6-Amino-2-butoxy-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl  
lmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one)

【化 50】



10 將以與實施例 1 相同的方法合成的 2-丁氧-9-(6-氯吡啶  
-3-基)甲基-8-側氧基腺嘌呤 (200 mg, 0.57 mmol)及 N-甲基  
哌啶 (10 mL)於 170°C 加熱 10 小時。減壓蒸餾去除溶劑後，  
加入水並過濾收取固體，且藉由矽膠管柱色層分析法  
(CHCl<sub>3</sub>/MeOH/28%NH<sub>3</sub>=100/3/1)純化，而得到標題化合物  
15 (190 mg, 81%)。

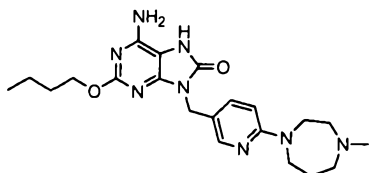
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.94 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 2.2 Hz),  
7.50 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.44  
(2H, s), 4.71 (2H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.42 (4H, t, J =  
4.8 Hz), 2.35 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.19 (3H, s), 1.65 (2H, m),  
20 1.38 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz).

以與實施例 40 相同的方法合成以下的實施例 41~51  
之化合物。

實施例 41： 6-胺基-2-丁基-9-[6-(4-甲基-[1,4]二氮吡-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butoxy-9-[6-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (125 mg, 64%)

5 【化 51】

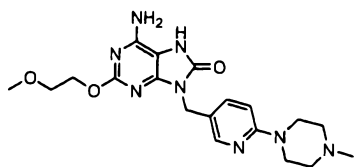


$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.92 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.46 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.44 (2H, s), 4.69 (2H, s), 4.17 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.67 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.52 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 2.51 (2H, m), 2.40 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 2.21 (3H, s), 1.83 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.39 (2H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

實施例 42： 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (115 mg, 46%)

15 【化 52】



20  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.93 (1H, s), 8.12 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz),

7.50 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.78 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.46 (2H, s), 4.72 (2H, s), 4.28 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.61 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.44 (4H, m), 3.29 (3H, s), 2.35 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.18 (3H, s).

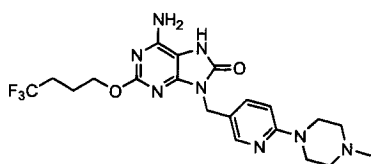
5

實施例 43： 6-氨基-9-[6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-2-(4,4,4-三氟丁氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)-7,9-dihydropurin-8-one) (99 mg,

10 43%)

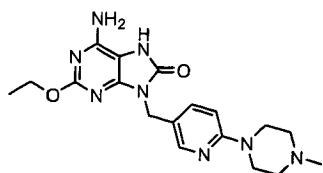
## 【化 53】



$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.97 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.48 (2H, s), 4.72 (2H, s), 4.23 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.42 (4H, m), 2.37 (6H, m), 2.19 (3H, s), 1.90 (2H, m).

實施例 44： 6-氨基-2-乙氧基-9-[6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮  
 (6-Amino-2-ethoxy-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (19 mg, 13%)

## 【化 54】

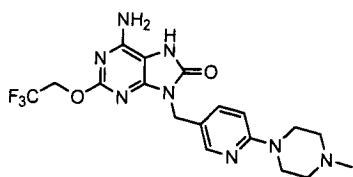


$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.91 (1H, s), 8.12 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 6.78 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.43 (2H, s), 4.71 (2H, s), 4.22 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.43 (4H, t,  $J = 4.8$  Hz), 2.35 (4H, t,  $J = 5.0$  Hz), 2.19 (3H, s), 1.26 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

實施例 45： 6-胺基-9-[6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

10 (6-Amino-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one) (104 mg, 39%)

【化 55】



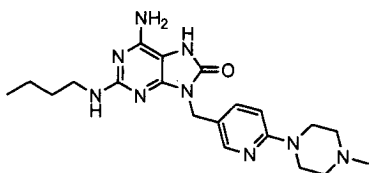
15  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.05 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 6.77 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.63 (2H, s), 4.89 (2H, q,  $J = 9.0$  Hz), 4.74 (2H, s), 3.43 (4H, t,  $J = 4.8$  Hz), 2.35 (4H, t,  $J = 5.0$  Hz), 2.19 (3H, s).

20 實施例 46： 6-胺基-2-丁基胺基-9-[6-(4-甲基哌啶-1-基)吡

啉-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butylamino-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (109 mg, 46%)

【化 56】



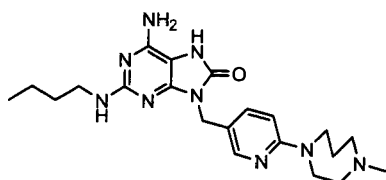
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.59 (1H, s), 8.11 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 6.76 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.21 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 5.98 (2H, s), 4.65 (2H, s), 3.42 (4H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.17 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 2.34 (4H, t,  $J = 5.0$  Hz), 2.18 (3H, s), 1.46 (2H, m), 1.30 (2H, m), 0.88 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

10

實施例 47： 6-氨基-2-丁基氨基-9-[6-(4-甲基-[1,4]二氮吡啶-1-基)吡啉-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮

15 (6-Amino-2-butylamino-9-[6-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (81 mg, 39%)

【化 57】



$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.58 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.0$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.21

20

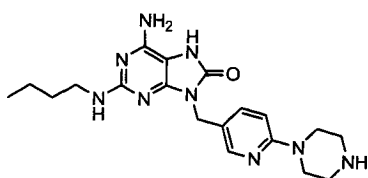
(1H, t, J = 5.6 Hz), 5.98 (2H, s), 4.64 (2H, s), 3.68 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.52 (2H, q, J = 6.0 Hz), 3.19 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.41 (2H, t, J = 5.2 Hz), 2.22 (3H, s), 1.84 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.31 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz).

5

實施例 48: 6-胺基-2-丁基胺基-9-(6-哌嗪-1-基吡啶-3-基甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butylamino-9-(6-piperazin-1-ylpyridin-3-ylmethyl)-7,9-dihydropurin-8-one) (79 mg, 35%)

10 【化 58】



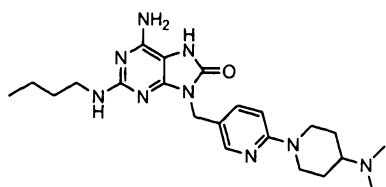
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.59 (1H, brs), 8.11 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.17 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.97 (2H, s), 4.66 (2H, s), 3.34 (2H, m), 3.19 (4H, m), 2.74 (4H, t, J = 4.8 Hz), 1.47 (2H, m), 1.30 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz).

15

實施例 49: 6-胺基-2-丁基胺基-9-[6-(4-二甲基胺基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

20 (6-Amino-2-butylamino-9-[6-(4-dimethylaminopiperidin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (96 mg, 45%)

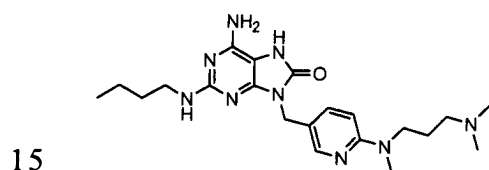
【化 59】



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.59 (1H, s), 8.101 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.21 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.98 (2H, s), 4.65 (2H, s), 4.24 (2H, d, J = 13.2 Hz), 3.20 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.75 (2H, m), 2.27 (1H, m), 2.15 (6H, s), 1.76 (2H, d, J = 11.0 Hz), 1.46 (2H, m), 1.26-1.34 (4H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz).

實施例 50： 6-氨基-2-丁基氨基-9-{6-[(3-二甲基氨基丙基)甲基氨基]吡啶-3-基甲基}-7,9-二氫嘌呤-8-酮  
 10 (6-Amino-2-butylamino-9-{6-[(3-dimethylaminopropyl)methylamino]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one) (32 mg, 15%)

【化 60】



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (1H, brs), 8.08 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.53 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.21 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.97 (2H, s), 4.64 (2H, s), 3.46 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.19 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.94 (3H, s), 2.17 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.10 (6H, s), 1.60 (2H, m), 1.47 (2H, m),

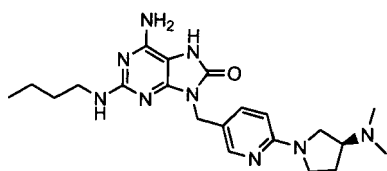
20

1.31 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.2 Hz).

實施例 51: 6-氨基-2-丁基氨基-9-[6-(3-二甲基氨基吡咯啉-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

- 5 (6-Amino-2-butylamino-9-[6-(3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (135 mg, 69%)

【化 61】

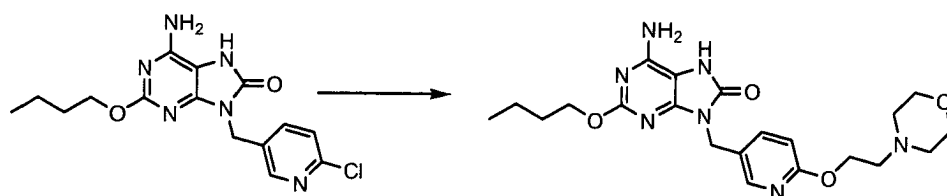


- 10  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.60 (1H, brs), 8.11 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.16 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.94 (2H, s), 4.65 (2H, s), 3.61 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.17-3.27 (3H, m), 3.05 (1H, m), 2.17 (6H, s), 2.09 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.48 (2H, m), 1.31 (2H, m),
- 15 0.90 (3H, t, J = 7.2 Hz).

實施例 52: 6-氨基-2-丁基-9-[6-(2-咪啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

- (6-Amino-2-butoxy-9-[6-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one)
- 20

【化 62】



將 2-丁氧-9-(6-氯吡啶-3-基)甲基-8-側氧基腺嘌呤  
(200 mg, 0.57 mmol)及鈉(100 mg)加至咪啉基乙醇 (5 mL)1  
中並於 40°C 加熱 6 小時。以 12N 鹽酸中和後，以  
5 CHCl<sub>3</sub>/EtOH=3/1 混合液萃取。加入硫酸鎂乾燥後，減壓蒸  
餾去除溶劑，並以矽膠管柱色層分析法  
(CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/3)純化，而得到標題化合物(115 mg,  
45%)。

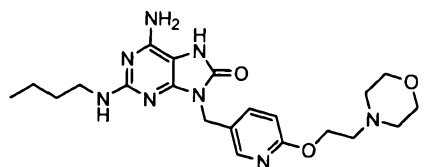
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.95 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz),  
10 7.65 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.45  
(2H, s), 4.80 (2H, s), 4.33 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.15 (2H, t, J =  
6.4 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.4 Hz), 2.64 (2H, t, J = 5.6 Hz),  
2.42 (4H, m), 1.63 (2H, m), 1.38 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.2  
Hz).

15 以與實施例 52 相同的方法合成實施例 53~55 之化  
合物。

實施例 53： 6-氨基-2-丁基氨基-9-[6-(2-咪啉-4-基乙氧基)  
吡啶-3-基甲基}-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butylamino-9-[6-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyridi  
20 n-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (108 mg, 57%)

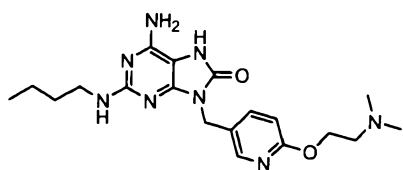
【化 63】



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.62 (1H, brs), 8.13 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.22 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.00 (2H, s), 4.74 (2H, s), 4.33 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.55 (4H, m), 3.17 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.64 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.43 (4H, t, J = 4.4 Hz), 1.45 (2H, m), 1.30 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz).

實施例 54: 6-氨基-2-丁基氨基-9-[6-(2-二甲基氨基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮  
 10 (6-Amino-2-butylamino-9-[6-(2-dimethylaminoethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (27 mg, 13%)

【化 64】



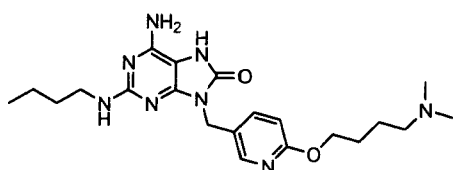
15 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.64 (1H, brs), 8.13 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.26 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.02 (2H, s), 4.74 (2H, s), 4.33 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.17 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.56 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.17 (6H, s), 1.45 (2H, m), 1.30 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz).

20 = 7.2 Hz).

實施例 55: 6-胺基-2-丁基胺基-9-[6-(4-二甲基胺基丁氧基)  
吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butylamino-9-[6-(4-dimethylaminobutoxy)pyridi  
5 n-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (24 mg, 15%)

【化 65】

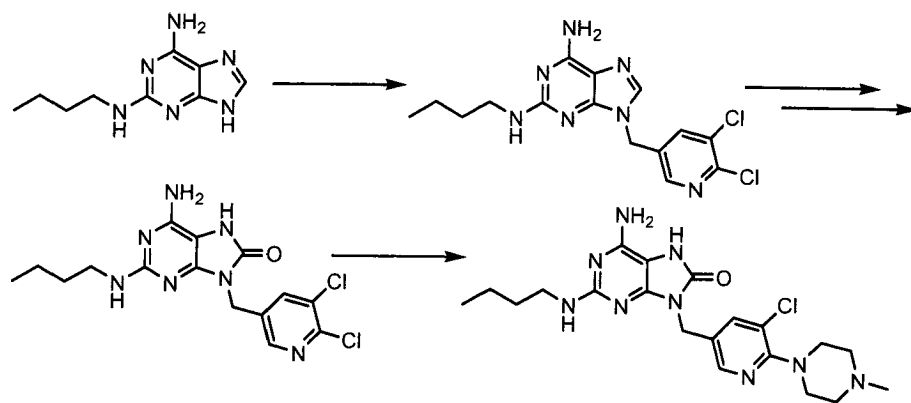


<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.63 (1H, brs), 8.13 (1H, d, J = 2.2  
Hz), 7.64 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.8 Hz),  
10 6.23 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.00 (2H, s), 4.74 (2H, s), 4.21 (2H,  
t, J = 6.8 Hz), 3.17 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.09 (6H, s), 1.67  
(2H, m), 1.44-1.52 (4H, m), 1.30 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.2  
Hz).

15 實施例 56: 6-胺基-2-丁基胺基-9-[5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-  
基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butylamino-9-[5-chloro-6-(4-methylpiperazin-1-  
yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one)

【化 66】



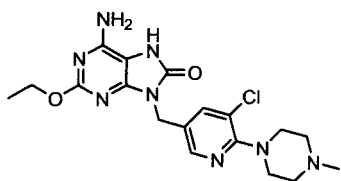
將 2-丁基胺基腺嘌呤 (300 mg, 1.5 mmol)、5-氯甲基-2,3-二甲基吡啶(400 mg, 2 mmol)、碳酸鉀 (420 mg, 3 mmol) 加至 DMF (5 mL) 中，於 60°C 加熱 4 小時後減壓蒸餾  
 5 去除溶劑。將水及氯仿加至殘渣並分液後，以硫酸鎂乾燥有機相。以矽膠管柱色層分析法 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=50/1) 純化，而得到白色固體(480 mg)。將該固體及溴 (320 mg, 2 mmol) 加至氯仿 (10 mL) 中攪拌 2 小時。過濾收取析出的黃色固體，並加入 12N 鹽酸且加熱 6 小時回流。減壓蒸餾去  
 10 除溶劑後，以 28% 氨水中和，而得到 2-丁基胺-9-(5,6-二氯吡啶-3-基甲基)-8-側氧基腺嘌呤之白色固體(350 mg)。將該固體(200 mg, 0.5 mmol) 及 N-甲基哌啶 (5 mL) 於 130°C 加熱 3 小時。減壓蒸餾去除溶劑後，加入水並過濾收取固體，且以矽膠管柱色層分析法 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/3) 純化，而得到  
 15 標題化合物(114 mg, 50%)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.64 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.24 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.02 (2H, s), 4.75 (2H, s), 3.18 (4H, m), 2.44 (4H, t, J = 4.4 Hz), 2.21 (3H, s), 1.47 (2H, m), 1.30 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz).

實施例 57： 6-氨基-9-[5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基  
 甲基]-2-乙氧基-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-9-[5-chloro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl  
 5 methyl]-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one)

【化 67】



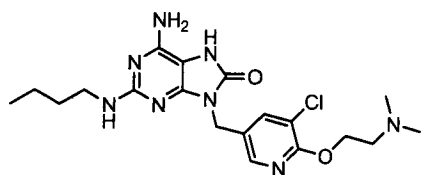
藉由與實施例 56 相同的操作來得到標題化合物 (78  
 mg, 41%)。

10  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.97 (1H, brs), 8.19 (1H, d,  $J = 2.2$   
 Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 6.48 (2H, s), 4.81 (2H, s), 4.21  
 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 3.17 (4H, m), 2.43 (4H, t,  $J = 4.4$  Hz),  
 2.21 (3H, s), 1.27 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz).

15 實施例 58： 6-氨基-2-丁基氨基-9-[5-氯-6-(2-二甲基氨基乙  
 氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butylamino-9-[5-chloro-6-(2-dimethylaminoetho  
 xy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one)

【化 68】



20

使用於實施例 56 中得到的 2-丁基胺-9-(5,6-二氫吡啶-3-基甲基)-8-側氧基腺嘌呤並藉由與實施例 52 相同的操作來得到標題化合物(104 mg, 54%)。

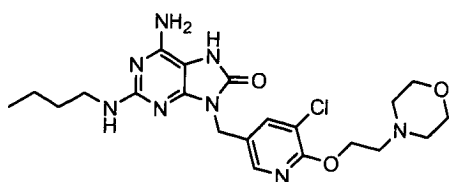
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.65 (1H, s), 8.10 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz),  
 5 7.84 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 6.23 (1H, t,  $J = 5.8$  Hz), 6.02 (2H, s), 4.77 (2H, s), 4.40 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 3.19 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 2.62 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 2.20 (6H, s), 1.46 (2H, m), 1.30 (2H, m), 0.88 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

10 實施例 59： 6-胺基-2-丁基胺基-9-[5-氯-6-(2-咪啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butylamino-9-[5-chloro-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one)

【化 69】

15



藉由與實施例 58 相同的操作來得到標題化合物(78 mg, 31%)。

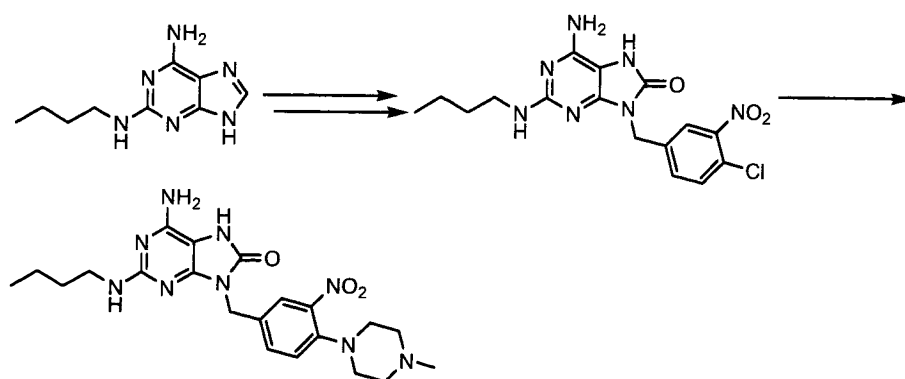
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.66 (1H, s), 8.09 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz),  
 7.84 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 6.25 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 6.02 (2H, s),  
 20 4.84 (2H, s), 4.43 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 3.54 (4H, t,  $J = 4.6$  Hz), 3.18 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 2.68 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 2.46 (4H, t,  $J = 4.4$  Hz), 1.45 (2H, m), 1.30 (2H, m), 0.88 (3H, t,  $J$

= 7.2 Hz).

實施例 60： 6-氨基-2-丁基氨基-9-[4-(4-甲基哌啶-1-基)-3-硝基苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

5 (6-Amino-2-butylamino-9-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-nitrobenzyl]-7,9-dihydropurin-8-one)

【化 70】



藉由與實施例 56 相同的操作來得到標題化合物。(390

10 mg, 100%)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.66 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 1.8 Hz),  
7.48 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.21  
(1H, t, J = 5.6 Hz), 6.02 (2H, s), 4.79 (2H, s), 3.16 (2H, q, J  
= 6.8 Hz), 2.95 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.20 (3H, s), 1.45 (2H, m),

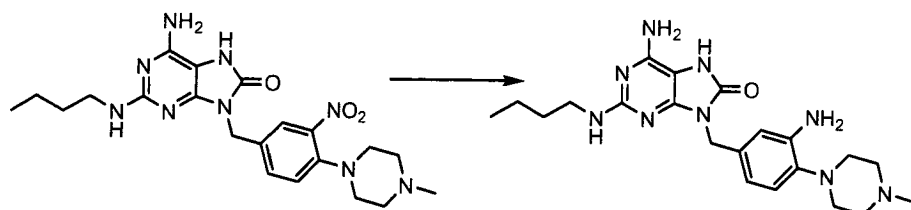
15 1.29 (2H, m), 0.86 (3H, t, J = 7.2 Hz).

實施例 61： 6-氨基-9-[3-氨基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲  
基]-2-丁基氨基-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-9-[3-amino-4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzyl]-2-b

utylamino-7,9-dihydropurin-8-one)

【化 71】



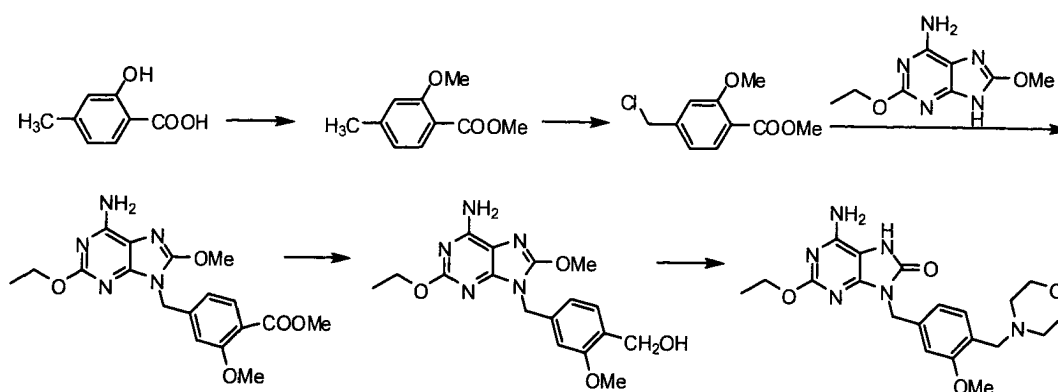
將實施例 60 之化合物 (240 mg, 0.5 mmol) 及 20%  
 5 Pd(OH)<sub>2</sub>/C (50 mg) 加至甲醇 (10 mL) 中並於氫氣氣流下攪  
 拌 5 小時。去除催化劑後加入水並過濾收取析出的固體，  
 藉此得到標題化合物 (170 mg, 76%)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.59 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 4.0 Hz),  
 6.60 (1H, s), 6.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.15 (1H, t, J = 5.6  
 10 Hz), 5.97 (2H, s), 4.71 (2H, s), 4.63 (2H, s), 3.16 (2H, q J =  
 6.8 Hz), 2.75 (4H, m), 2.49 (4H, m), 2.22 (3H, s), 1.45 (2H,  
 m), 1.30 (2H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.2 Hz).

實施例 62: 6-氨基-2-乙氧基-9-(3-甲氧基-4-咪啉-4-基甲基  
 15 苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-ethoxy-9-(3-methoxy-4-morpholin-4-ylmethylbe  
 nzyl)-7,9-dihydropurin-8-one)

【化 72】



2-氫-4-甲基苯甲酸(600 mg, 4 mmol)、碘甲烷 (1.4 g, 10 mmol)及碳酸鉀 (1.4 g, 10 mmol)加至 DMF (10 mL)中並

5 於室溫攪拌 3 小時。減壓蒸餾去除溶劑後，將醋酸乙酯與水加至殘渣中並分液，且以硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾去除溶劑後，將 NBS (700 mg, 5 mmol)、過氧化苯甲醯(100 mg)、四氯化碳 (6 mL)加至殘渣中並於 80°C 加熱 5 小時。濾別不溶物後以硫代硫酸鈉溶液及水洗滌濾液，並以硫酸鎂乾

10 燥。將 2-乙氧-8-甲氧腺嘌呤·TFA 鹽 (250 mg, 0.8 mmol)、碳酸鉀 (420 mg, 3 mmol)、DMF (5 mL)加至減壓蒸餾去除溶劑的殘渣中，於室溫攪拌一晚。減壓蒸餾去除溶劑，並將水及氯仿加至殘渣中且分液後，以硫酸鎂乾燥有機相。以矽膠管柱色層分析法 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=50/1)純化，而得到

15 白色固體(310 mg)。將該固體及氫化鋰鋁 (74 mg, 2 mmol)加至 THF (10 mL)中且於冰冷卻下攪拌 2 小時。濾別不溶物後減壓蒸餾去除濾液，並將亞硫醯氯(0.3 mL)及二氯甲烷 (5 mL)加至殘渣中並於 40°C 攪拌 2 小時。減壓蒸餾去除溶劑，且將咪啉 (0.2 mL)、二異丙基乙基胺 (0.5 mL)、DMF

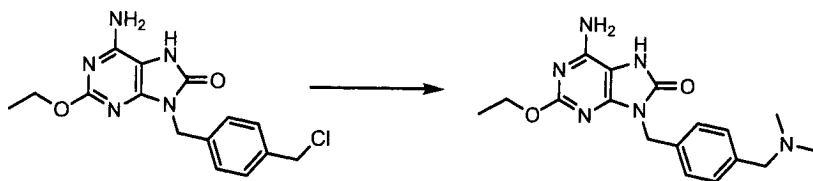
20 (5mL)加至殘渣中且於 80°C 加熱攪拌 2 小時。減壓蒸餾去

除溶劑後，以矽膠管柱色層分析法 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/28%NH<sub>3</sub>=100/3/2) 純化殘渣，而得到標題化合物 (46 mg)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.95 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 8.0 Hz),  
5 7.00 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 1.4, 8.0 Hz), 6.46  
(2H, s), 4.83 (2H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.74 (3H, s),  
3.54 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.40 (3H, s), 2.34 (4H, m), 1.25 (3H,  
t, J = 7.0 Hz).

實施例 63: 6-胺基-9-(4-二甲基胺基甲基苯甲基)-2-乙氧基  
10 -7,9-二氫嘌呤-8-酮  
(6-Amino-9-(4-dimethylaminomethylbenzyl)-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one)

【化 73】



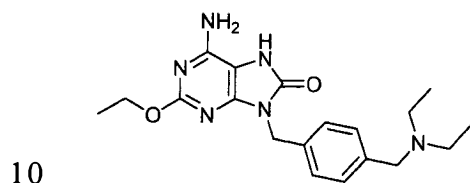
15 將以與實施例 1 相同的方法製備的 6-胺基-9-(4-氯甲基  
苯甲基)-2-乙氧基-7,9-二氫嘌呤-8-酮 鹽酸鹽  
(6-Amino-9-(4-chloromethylbenzyl)-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one hydrochloride) 0.15 g (0.41 mmol) 溶解 DMF 10 ml  
中，且加入 40% 二甲基胺水溶液 2 ml，並於室溫攪拌 10  
20 分鐘。以蒸發器濃縮後，加入 1% 氫水 5 ml。過濾收取並  
乾燥析出的固體後，自甲醇/乙腈 = 1/1 進行再結晶，而得  
到白色固體之標題化合物 0.080 g。產率 57%。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (1H, s), 7.25-7.20 (4H, m), 6.45 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.18 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 3.32 (2H, s), 2.10 (s, 6H), 1.24 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz).

5 實施例 64: 6-氨基-9-(4-二乙基胺基甲基苯甲基)-2-乙氧基-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-9-(4-diethylaminomethylbenzyl)-2-ethoxy-7,9-dihydro-purin-8-one)

【化 74】



將實施例 63 之原料化合物 0.15 g (0.41 mmol) 溶解於 DMF 10 ml 中，並加入二乙基胺 0.22 ml (2.1 mmol)，且室溫攪拌 8 小時。以蒸發器濃縮後，加入 1% 氨水 10 ml。過濾收取、乾燥析出的固體後，自甲醇/乙腈 = 1/1 進行再結晶，而得到白色固體之標題化合物 0.12 g。產率 81%。

15

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.94 (1H, s), 7.25-7.20 (4H, m), 6.44 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.18 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 3.46 (2H, s), 2.40 (4H, q,  $J = 7.1$  Hz), 1.24 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 0.94 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz).

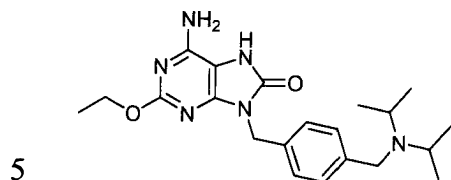
20 藉由與實施例 64 相同的操作來合成以下的實施例 65 ~ 實施例 70 之化合物。

實施例 65: 6-氨基-9-(4-二異丙基胺基甲基苯甲基)-2-乙氧

基-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-9-(4-diisopropylaminomethylbenzyl)-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one) 白色固體(產量 0.098 g、產率 61%)

【化 75】

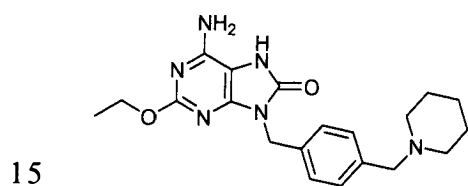


$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.93 (1H, s), 7.27 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.43 (2H, brs), 4.81 (2H, s), 4.18 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 3.55 (2H, s), 2.92 (2H, sep,  $J = 6.6$  Hz), 1.24 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 0.95 (12H, d,  $J = 6.6$  Hz).

10 實施例 66: 6-氨基-2-乙氧基-9-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-ethoxy-9-(4-piperidin-1-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one) 白色固體、產量 0.14 g、產率 90%。

【化 76】



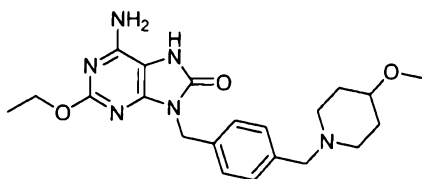
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.97 (1H, s), 7.25-7.20 (4H, m), 6.45 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.18 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 3.35 (2H, s), 2.33-2.24 (4H, m), 1.48-1.42 (4H, m), 1.37-1.34 (2H, m), 1.24 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz).

20

實施例 67: 6-胺基-2-乙氧基-9-[4-(4-甲氧哌啶-1-基甲基)苯  
 甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-ethoxy-9-[4-(4-methoxypiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one) 白色固體、產量 0.10 g、產率  
 5 62%。

【化 77】



使用於實施例 63 步驟(ii)中得到的化合物 0.15 g (0.41  
 mmol)，並與實施例 64 相同地進行而得到標題化合物。

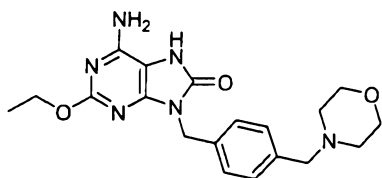
10  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (1H, s), 7.26-7.20 (4H, m), 6.44  
 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.18 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 3.38 (2H, s),  
 3.19 (3H, s), 3.16-3.11 (1H, m), 2.60-2.56 (2H, m), 2.05-1.99  
 (2H, m), 1.79-1.76 (2H, m), 1.42-1.35 (2H, m), 1.24 (3H, t,  $J$   
 = 7.0 Hz).

15

實施例 68: 6-胺基-2-乙氧基-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲  
 基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-ethoxy-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-di  
 hydropurin-8-one) 白色固體、產量 0.11 g、產率 68%。

20 【化 78】



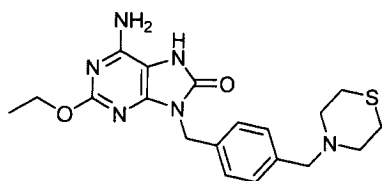
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (1H, s), 7.25-7.23 (4H, m), 6.45 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.18 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 3.53 (4H, t,  $J = 4.6$  Hz), 3.40 (2H, s), 2.30 (4H, t,  $J = 4.6$  Hz), 1.24 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz).

5

實施例 69: 6-胺基-2-乙氧基-9-(4-硫基咪啉-4-基甲基苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-ethoxy-9-(4-thiomorpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one) 白色固體、產量 0.13 g、產率 80%。

10 【化 79】



$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (1H, s), 7.26-7.21 (4H, m), 6.45 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.18 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 3.43 (2H, s), 2.57-2.54 (8H, m), 1.24 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz).

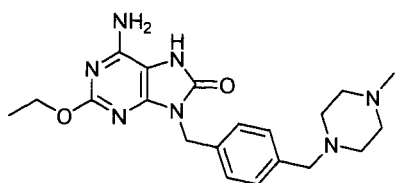
15

實施例 70: 6-胺基-2-乙氧基-9-[4-(4-甲基哌啶-1-基甲基苯甲基)]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-ethoxy-9-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one) 白色固體、產量 0.094 g、產率

20 58%。

【化 80】

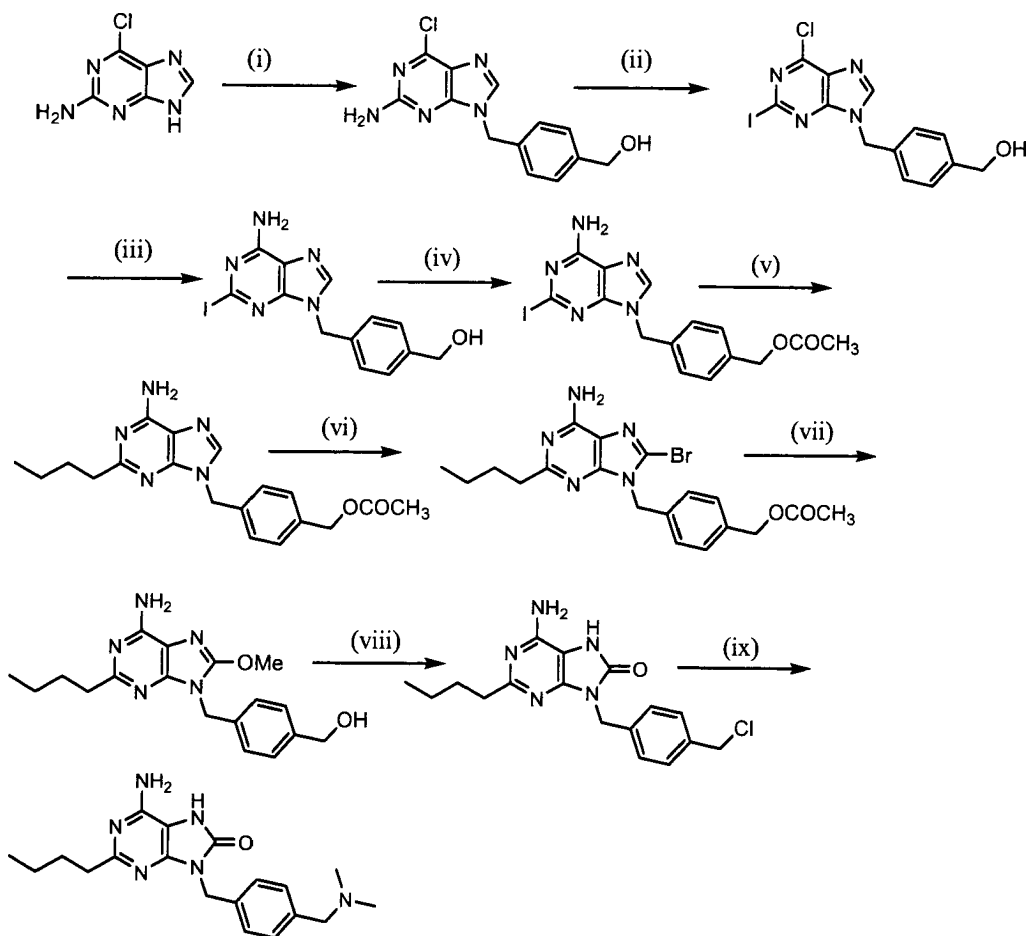


$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (1H, s), 7.26-7.20 (4H, m), 6.45 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.18 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 3.38 (2H, s), 2.50-2.10 (8H, m), 2.12 (3H, s), 1.24 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz).

5 實施例 71: 6-胺基-2-丁基-9-(4-二甲基胺基甲基苯甲  
基)-7,9-二氫喋呤-8-酮

(6-Amino-2-butyl-9-(4-dimethylaminomethylbenzyl)-7,9-dihydro-1H-pyrimidin-8-one)

【化 81】



步驟(i)：[4-(2-胺基-6-氯嘌呤-9-基甲基)苯基]甲醇  
([4-(2-Amino-6-chloropurin-9-ylmethyl)phenyl]methanol)

於 2-胺基-6-氯嘌呤 1.51 g (8.9 mmol)之 DMF 懸浮液  
(30 ml)中，加入碳酸鉀 3.69 g (26.7 mmol)、(4-羥基甲基)  
5 苯甲基氯化物 ((4-hydroxymethyl)benzyl chloride) 2.09 g  
(13.4 mmol)，且於室溫攪拌 18 小時。過濾去除系統中的碳  
酸鹽，並濃縮濾液。於殘渣加入水，並過濾收取固體後，  
加入氯仿 30 ml, 乙腈 15 ml。於加熱回流下攪拌 30 分鐘後，  
冷卻至 0°C，並過濾收取結晶，藉此得到白色固體之副標題  
10 化合物 2.15 g (7.43 mmol)。產率 84%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.22 (1H, s), 7.27 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz),  
7.21 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.93 (2H, brs), 5.26 (2H, s), 5.16  
(1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 4.45 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz).

步驟(ii)：[4-(6-氯-2-碘嘌呤-9-基甲基)苯基]甲醇  
15 ([4-(6-Chloro-2-iodopurin-9-ylmethyl)phenyl]methanol)

於步驟(i)中得到的化合物 1.87 g (6.44 mmol)中添加  
THF 65 ml 並形成懸浮液，並加入碘化銅(I) 1.23 g (6.44  
mmol)、二碘甲烷 2.64 ml (32.8 mmol)、亞硝酸異戊酯  
(isoamyl nitrite) 2.59 ml (19.3 mmol)，並於 60°C 攪拌 3 小時。  
20 濃縮後，以矽膠管柱(氯仿/甲醇 = 100/0 ~ 100/1)進行純化，  
而得到白色固體之副標題化合物 1.34 g (3.35 mmol)。產率  
52%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (1H, s), 7.42 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz),  
7.33 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.42 (2H, s), 4.74 (2H, s), 1.74 (1H,

brs).

步驟(iii)： [4-(6-氨基-2-碘嘌呤-9-基甲基)苯基]甲醇  
([4-(6-Amino-2-iodopurin-9-ylmethyl)phenyl]methanol)

使步驟(ii)中得到的化合物 1.34 g (3.35 mmol)溶解於  
5 THF100 ml 中，並於其中加入 28% 氨水 33 ml，且於室溫攪  
拌 5 日。濃縮後，加水並過濾收取、乾燥析出的固體，藉  
此得到白色固體之副標題化合物 1.17 g (3.06 mmol)。產率  
92%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.13 (1H, s), 7.67 (2H, brs), 7.28  
10 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.2 Hz), 5.29 (2H, s),  
5.16 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.45 (2H, d, J = 5.6 Hz).

步驟(iv)： 醋酸 4-(6-氨基-2-碘嘌呤-9-基甲基)苯甲基  
(4-(6-Amino-2-iodopurin-9-ylmethyl)benzyl acetate)

使步驟(iii)中得到的化合物 1.17 g (3.06 mmol)溶解於  
15 DMF10 ml 中，並於其中加入醋酸酐 0.58 ml (6.12 mmol)、  
三乙基胺 0.85 ml (6.12 mmol)，並於室溫攪拌 16 小時。濃  
縮後，加入水且過濾收取、乾燥析出的固體，藉此得到白  
色固體之副標題化合物 1.30 g (3.06 mmol)。產率 100%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.15 (1H, s), 7.68 (2H, brs), 7.34  
20 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 5.32 (2H, s),  
5.03 (2H, s), 2.04 (3H, s).

步驟(v)： 醋酸 4-(6-氨基-2-丁基嘌呤-9-基甲基)苯甲基  
(4-(6-Amino-2-butylpurin-9-ylmethyl)benzyl acetate)

使步驟(iv)中得到的化合物 1.30 g (3.06 mmol)溶解於

DMF 15 ml 中，並加入四三苯基磷鈣 0.18 g (0.15 mmol)、  
溴化丁基鋅 (0.5M THF 溶液、42 ml、21 mmol) 且於室溫攪  
拌 1 小時。加入 0.5M 鹽酸並將反應驟冷(quench)後，以氯  
仿萃取 3 次。濃縮有機層後，以矽膠管柱(氯仿/甲醇 = 100/0  
5 ~ 100/1)進行純化，而得到白色固體之副標題化合物 0.87 g  
(2.45 mmol)。產率 80%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (1H, s), 7.37 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz),  
7.32 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.21 (2H, brs), 5.37 (2H, s), 5.11  
(2H, s), 2.87 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 2.11 (3H, s), 1.90-1.77 (2H,  
10 m), 1.49-1.38 (2H, m), 0.97 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

步驟(vi): 醋酸 4-(6-胺基-8-溴-2-丁基嘌呤-9-基甲基)苯甲  
基 (4-(6-Amino-8-bromo-2-butylpurin-9-ylmethyl)benzyl  
acetate)

將步驟(v)中得到的化合物 0.84 g (2.38 mmol) 溶解於氯  
15 仿 20 ml 中，並冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。加入醋酸鈉 0.98 g (11.9 mmol)，  
並緩緩滴下溴 0.76 g (4.76 mmol) 之氯仿溶液 (5 ml) 後，昇溫  
至室溫且攪拌 3 小時。冷卻至  $0^\circ\text{C}$  後，加入飽和碳酸氫鈉  
水、飽和硫代硫酸鈉水溶液，並以氯仿萃取 3 次。濃縮有  
機層後，以矽膠管柱(氯仿)進行純化，而得到淡黃色固體之  
20 副標題化合物 0.77 g (1.78 mmol)。產率 75%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J$   
 $= 8.2$  Hz), 5.43 (2H, brs), 5.37 (2H, s), 5.07 (2H, s), 2.80 (2H,  
t,  $J = 7.8$  Hz), 2.09 (3H, s), 1.83-1.75 (2H, m), 1.44-1.36 (2H,  
m), 0.95 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

步驟(vii)：[4-(6-氨基-2-丁基-8-甲氧嘌呤-9-基甲基)苯基]  
甲醇

([4-(6-Amino-2-butyl-8-methoxypurin-9-ylmethyl)phenyl]me  
thanol)

5 使於步驟(vi)中得到的化合物 0.77 g (1.78 mmol)懸浮  
於甲醇 30 ml 中，並於其中加入 2M 氫氧化鈉水溶液 15  
ml，且於加熱回流下攪拌 1.5 小時。冷卻至 0°C 後，以 1M 鹽  
酸中和，並以氯仿萃取 3 次，藉此得到淡褐色固體之副標  
題化合物 0.61 g (1.78 mmol)。產率 100%。

10  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.25 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.18 (2H, d,  
 $J = 8.1$  Hz), 6.69 (2H, brs), 5.14 (1H, t,  $J = 4.5$  Hz), 5.07 (2H,  
s), 4.43 (2H, d,  $J = 4.5$  Hz), 4.05 (3H, s), 2.60 (2H, t,  $J = 7.6$   
Hz), 1.72-1.62 (2H, m), 1.36-1.25 (2H, m), 0.88 (3H, t,  $J =$   
7.3 Hz).

15 步驟(viii)：6-氨基-2-丁基-9-(4-氯甲基苯甲基)-7,9-二氫嘌  
呤-8-酮 鹽酸鹽

(6-Amino-2-butyl-9-(4-chloromethylbenzyl)-7,9-dihdropuri  
n-8-one hydrochloride)

使用於步驟(vii)中得到的化合物 0.61 g (1.78 mmol)，  
20 並以與實施例 1 相同的方法得到副標題化合物 0.64 g (1.67  
mmol)。白色固體。產率 93%。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.89 (1H, brs), 7.38 (2H, d,  $J = 8.2$   
Hz), 7.29 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.80 (2H, brs), 4.98 (2H, s),  
4.73 (2H, s), 2.69 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.72-1.62 (2H, m),

1.36-1.24 (2H, m), 0.88 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

步驟(ix)：6-氨基-2-丁基-9-(4-二甲基氨基甲基苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butyl-9-(4-dimethylaminomethylbenzyl)-7,9-dihydro-  
5 ydropurin-8-one)

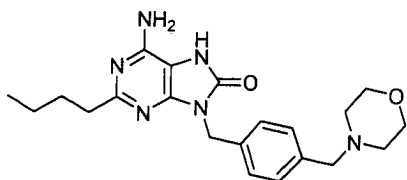
使用於步驟(viii)中得到的化合物 0.12 g (0.32 mmol)，並以與實施例 64 相同地進行而得到標題化合物 0.076 g (0.21 mmol)。白色固體。產率 68%。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.13 (1H, brs), 7.24 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.35 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 3.32 (2H, s), 2.56 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 2.09 (6H, s), 1.67-1.58 (2H, m), 1.31-1.22 (2H, m), 0.86 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

實施例 72: 6-氨基-2-丁基-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲基)-7,9-  
15 二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butyl-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydro-  
ydropurin-8-one)

【化 82】



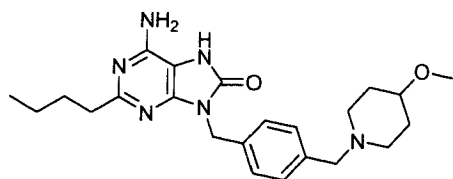
20 使用於實施例 71 步驟(viii)中得到的化合物 0.13 g (0.35 mmol)，並與實施例 64 相同地進行而得到標題化合物 0.095 g (0.24 mmol)。白色固體。產率 68%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.12 (1H, brs), 7.30-7.20 (4H, m),  
6.35 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 3.53 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.43  
(2H, s), 2.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.35-2.28 (4H, m),  
1.67-1.58 (2H, m), 1.33-1.21 (2H, m), 0.86 (3H, t, J = 7.4  
5 Hz).

實施例 73: 6-氨基-2-丁基-9-[4-(4-甲氧哌啶-1-基甲基)苯甲  
基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butyl-9-[4-(4-methoxypiperidin-1-ylmethyl)benz  
10 yl]-7,9-dihydropurin-8-one)

【化 83】



使用於實施例 71 步驟(viii)中得到的化合物 0.13 g  
(0.35 mmol), 並與實施例 64 相同地進行而得到標題化合物  
15 0.090 g (0.21 mmol)。白色固體。產率 60%。

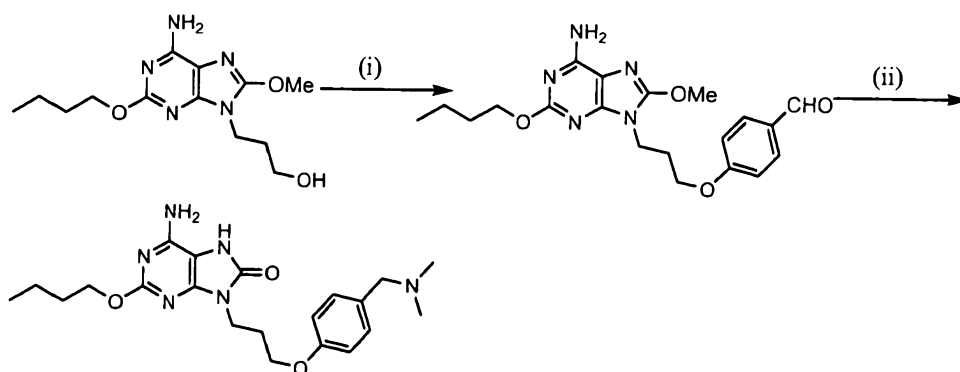
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.11 (1H, brs), 7.26-7.18 (4H, m),  
6.35 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 3.36 (2H, s), 3.19 (3H, s),  
3.19-3.10 (1H, m), 2.60-2.50 (4H, m), 2.04-1.98 (2H, m),  
1.80-1.73 (2H, m), 1.67-1.60 (2H, m), 1.38-1.29 (2H, m),  
20 1.29-1.23 (2H, m), 0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz).

實施例 74: 6-氨基-2-丁基-9-[3-(4-二甲基氨基甲基苯氧基)

丙基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butoxy-9-[3-(4-dimethylaminomethylphenoxy)propyl]-7,9-dihydropurin-8-one)

【化 84】



5

步驟(i)：4-[3-(6-氨基-2-丁基-8-甲氧嘌呤-9-基)丙氧基]苯  
甲醛

(4-[3-(6-Amino-2-butoxy-8-methoxypurin-9-yl)propoxy]benz  
aldehyde)

10 使 2-丁基-9-(3-羥基丙基)-8-甲氧腺嘌呤  
(2-Butoxy-9-(3-hydroxypropyl)-8-methoxyadenine) 0.50 g  
(1.69 mmol)溶解於 THF 10 ml 中，且冷卻至 0°C，並添加 4-  
羥基苯甲醛 0.22 g (1.77 mmol)與三苯基磷 0.49 g (1.86  
mmol)、偶氮二羧酸二乙酯(diethyl azodicarboxylate、2.2M  
15 甲苯溶液 0.85 ml, 1.86 mmol)，並且攪拌 4 小時。加入水，  
且以醋酸乙酯萃取 3 次，並以飽和食鹽水洗滌有機層 3 次。  
以硫酸鎂乾燥、濃縮後，以矽膠管柱(醋酸乙酯/己烷 = 2/1  
~ 1/0)純化殘渣，而得到 0.67 g 白色固體之副標題化合物。  
產率 99%。

20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.81 (1H, s), 7.75 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz),

6.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.25 (2H, brs), 4.13-4.06 (4H, m),  
3.98 (2H, t, J= 5.8 Hz), 3.93 (3H, s), 2.23-2.18 (2H, m),  
1.67-1.56 (2H, m), 1.40-1.32 (2H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.4  
Hz).

5 步驟(ii)： 6-胺基-2-丁基-9-[3-(4-二甲基胺基甲基苯氧基)  
丙基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butoxy-9-[3-(4-dimethylaminomethylphenoxy)pr  
opyl]-7,9-dihydropurin-8-one)

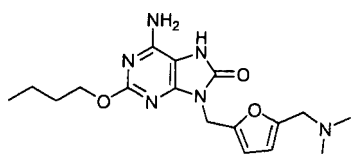
步驟(i)中得到的化合物 0.18 g (0.45 mmol)溶解於  
10 THF 8 ml 於 0°C 加入二甲基胺 (2M THF 溶液 1.70 ml 3.40  
mmol)與氫化三醋酸硼鈉 0.21 g (1.00 mmol)，並於室溫攪  
拌 18 小時。冷卻至 0°C 後，加入飽和碳酸氫鈉水並以氯仿  
萃取 2 次。以硫酸鎂乾燥、濃縮後，藉由矽膠管柱(氯仿/  
15 甲醇/28%氨水 = 100/2/0 ~ 100/3/1)純化。接著，加入甲醇 2  
ml、4N 鹽酸/二噁烷 2 ml，以室溫攪拌 1 小時。冷卻至 0  
°C 後，以 4% 氨水中和，並過濾收取、水洗析出的固體。以  
矽膠管柱(氯仿/甲醇/28%氨水 = 100/4/0 ~ 100/4/1)純化所  
得到的固體，而得到白色固體支標題化合物 0.080 g (0.19  
mmol)。產率 43%。

20 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.85 (1H, brs), 7.13 (2H, d, J = 8.5  
Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.39 (2H, brs), 4.05 (2H, t, J=  
6.6 Hz), 3.96 (2H, t, J= 5.9 Hz), 3.84 (2H, t, J= 6.7 Hz), 3.27  
(2H, s), 2.09 (6H, s), 2.09-2.03 (2H, m), 1.60-1.53 (2H, m),  
1.38-1.30 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz).

實施例 75: 6-胺基-2-丁基-9-(5-二甲基胺基甲基呋喃-2-基  
 甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butoxy-9-(5-dimethylaminomethylfuran-2-ylmet  
 5 hyl)-7,9-dihydropurin-8-one)

【化 85】



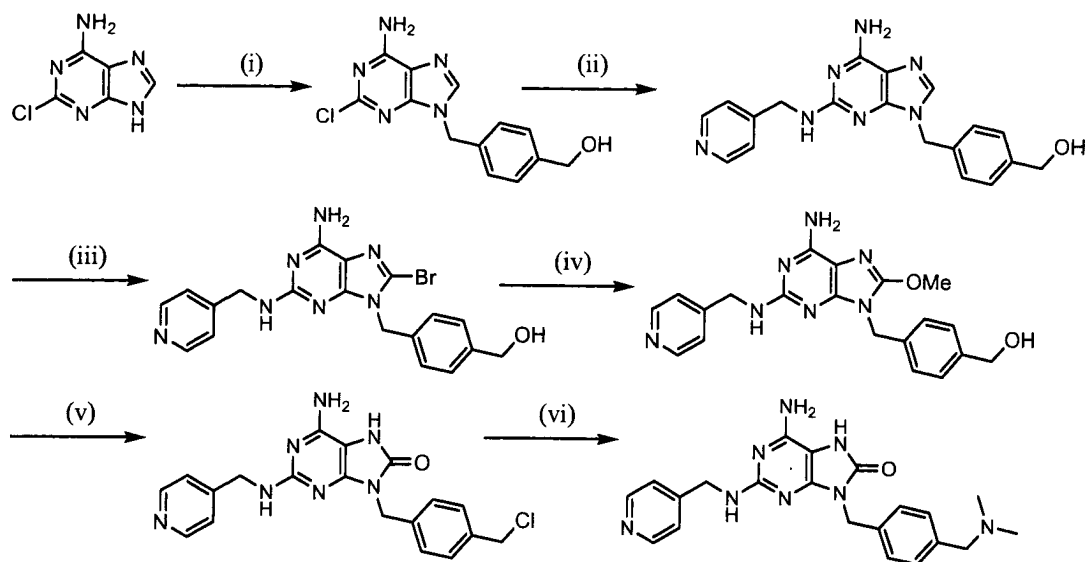
以與實施例 1 相同的方法來得到標題化合物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.73 (1H, brs), 6.84 (2H, brs), 6.32  
 10 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 6.11 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 5.01 (2H, s),  
 4.28 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.37 (2H, s), 2.29 (6H, s), 1.83-1.73  
 (2H, m), 1.55-1.44 (2H, m), 0.97 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

實施例 76: 6-胺基-9-(4-二甲基胺基甲基苯甲基)-2-[(吡啶  
 15 -4-基甲基)胺基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-9-(4-dimethylaminomethylbenzyl)-2-[(pyridin-4-yl  
 methyl)amino]-7,9-dihydropurin-8-one)

【化 86】



步驟(i): 2-氯-9-(4-羥基甲基苯甲基)腺嘌呤

(2-Chloro-9-(4-hydroxymethylbenzyl)adenine)

- 5 於 2-氯-6-胺基嘌呤 (1.69 g, 10 mmol) 之 DMF(50 mL, 0.2M)溶液中加入  $K_2CO_3$ (4.15 g, 3.0 eq)、4-氯甲基苯甲醇 (2.34 g, 1.5 eq.)，於室溫下攪拌 24 小時後，加入水(1.0 L) 與 10%MeOH- $CHCl_3$  (1.0 L x 2)並分液萃取。合併有機層且水洗並以飽和食鹽水(500 mL)洗滌，並且蒸餾去除溶劑，且
- 10 於所產生的殘渣中加入醋酸乙酯 (20 mL)與己烷 (200 mL) 並於室溫攪拌 1 小時，使其完全結晶化。濾別所產生的結晶，並以己烷 (200 mL) 洗滌後，於 40°C 下真空乾燥而得到淡褐色結晶之副標題化合物 2.32 g。產率 80%。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.25 (1H, s), 7.80 (2H, brs), 7.29 (2H, d), 7.23 (2H, d), 5.31 (2H, s), 5.18 (1H, t), 4.46 (2H, d).

步驟(ii): 2-(4-吡啶基甲基胺基)-9-(4-羥基甲基苯甲基)腺嘌呤

(2-(4-Pyridylmethylamino)-9-(4-hydroxymethylbenzyl)adenine)

將步驟(i)中得到的化合物(2.90 g, 10 mmol)溶解於 NMP (20 mL, 0.5M)溶液中，並加入  $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (3.88 g, 3.0 eq), 4-吡啶基  
5 甲基胺(5.0 mL, 25%v/v.)，於高壓蒸氣滅菌器中在 180°C 加熱下攪拌 20 小時，以 LCMS 確認原料之消失後，使其回到室溫，並加入水(500 mL)與 5%MeOH- $\text{CHCl}_3$  (1.0 L x 2)並分液萃取。合併有機層並以飽和食鹽水(500 mL)洗滌，且蒸餾去除溶劑，並以管柱色層分析法( $\text{SiO}_2$ : 展開溶劑: $\text{CHCl}_3$   
10  $\rightarrow$  2%MeOH- $\text{CHCl}_3 \rightarrow$  5%MeOH- $\text{CHCl}_3$ )分離殘渣，於所產生的淡褐色非晶質中加入丙酮(20 mL)再懸浮洗滌，並濾別所產生的結晶，真空乾燥而得到白色結晶之副標題化合物 900 mg。產率 25%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.44 (2H, dd), 7.79 (1H, s), 7.30 (2H, dd), 7.14-7.19 (4H, m), 6.97 (1H, t), 6.72 (2H, brs), 5.13 (1H, t), 5.09 (2H, s), 4.48 (2H, d), 4.43 (2H, d).

步驟(iii): 8-溴-2-(4-吡啶基甲基胺基)-9-(4-羥基甲基苯基)腺嘌呤

(8-Bromo-2-(4-pyridylmethylamino)-9-(4-hydroxymethylbenzyl)adenine)

在 0 °C 下於步驟(ii)中得到的化合物(460 mg, 1.27 mmol)之 10%MeOH-chloroform (46 mL)溶液中花 30 分鐘滴下溴(203 mg, 1.27 mmol, 1.0 eq.)之氯仿(12.7 mL, 0.1M)溶液後，以 LCMS 確認原料之消失，並添加飽和碳酸氫鈉水

(100 mL)與飽和硫代硫酸鈉水(100 mL)而將反應驟冷。以水(100 mL)與 25%EtOH-氯仿(500 ml x 2)分液萃取此反應溶液，並將溶劑蒸餾去除。將所產生的淡桃色結晶添加醋酸乙酯(5 mL)，並於室溫攪拌 1 小時且再懸浮洗滌後，濾別、  
5 進行真空乾燥(40°C)而得到淡桃色結晶之副標題化合物 548 mg。產率 98.0%。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (2H, dd), 7.29 (2H, d), 7.16-7.19 (3H, m), 7.09 (2H, d), 6.97 (2H, brs), 5.18 (1H, t), 5.09 (2H, s), 4.47 (2H, d), 4.43 (2H, d).

10 步驟(iv): 8-甲氧基-2-(4-吡啶基甲基胺基)-9-(4-羥基甲基苯甲基)腺嘌呤

(8-Methoxy-2-(4-pyridylmethylamino)-9-(4-hydroxymethylbenzyl)adenine)

於步驟(iii)中得到的化合物(352 mg, 0.8 mmol)之甲醇  
15 (200 mL, ca.  $5.0 \times 10^{-3}\text{M}$ )懸浮液中加入甲氧鉀 (1.12 g, 20 eq.)，並於高壓蒸氣滅菌器中 120°C下加熱攪拌 12 小時。以 LCMS 確認原料之消失後，使其回到室溫，並添加水(300 mL)與 25%EtOH-氯仿(500 mL x 2)分液萃取，且蒸餾去除溶劑。於殘渣中添加醋酸乙酯 (5 mL)，並以超音波擊打且結  
20 晶化後，於室溫攪拌 1 小時再懸浮洗滌、濾別，且真空乾燥(40°C)得到白色結晶之副標題化合物 250 mg。產率 80%。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (2H, dd), 7.29 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.08 (2H, d), 6.87 (1H, t), 6.41 (2H, brs), 5.15 (1H, t), 4.89 (2H, brs), 4.42-4.45 (4H, m), 3.98 (3H, s).

步驟(v): 2-(4-吡啶基甲基胺基)-9-(4-氯甲基苯甲基)-8-側氧基腺嘌呤

(2-(4-Pyridylmethylamino)-9-(4-chloromethylbenzyl)-8-oxoadenine

5 於步驟(iv)中得到的化合物(200 mg, 0.512 mmol)之  $\text{CHCl}_3$  (51 mL, 0.01M)懸浮液中添加  $\text{SOCl}_2$  (1.8 mL, 50 eq.)，於室溫下攪拌 3 小時。以 LCMS 確認原料之消失後，蒸餾去除溶劑，而得到白色結晶之副標題化合物 205 mg。產率 100%。

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.1 (1H, brs), 8.80 (2H, d), 8.17-8.55 (2H, brs), 7.97 (2H, s), 7.25 (2H, d), 7.04 (2H, d), 4.80 (2H, s), 4.74 (2H, s), 4.71 (2H, s).

步驟(vi): 6-胺基-9-(4-二甲基胺基甲基苯甲基)-2-[(吡啶-4-基甲基)胺基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

15 (6-Amino-9-(4-dimethylaminomethylbenzyl)-2-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]-7,9-dihydropurin-8-one)

使步驟(v)中得到的化合物 74 mg(0.19 mmol)溶解於 DMF 1 ml 中，並於其中添加二甲基胺(2.0M THF 溶液 3 ml)且於室溫攪拌 3 小時。以蒸發器濃縮後，於 0°C 加入 1% 氨水 6 ml，並過濾收取析出的固體，且進行矽膠管柱純化而得到白色固體之標題化合物。20 mg、產率 27%。

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.65 (1H, brs), 8.42 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 7.20-7.10 (4H, m), 6.96 (1H, t,  $J = 6.2$  Hz), 6.07 (2H, brs), 4.73 (2H, s), 4.40 (2H, d,  $J = 6.2$

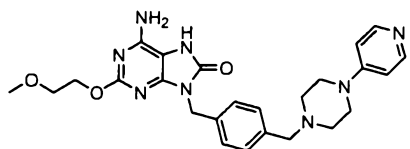
Hz), 3.31 (2H, s), 2.10 (6H, s).

以與實施例 1 相同的方法來合成以下實施例 77~81 之化合物。

實施例 77: 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[4-(4-吡啶-4-基哌嗪-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(4-pyridin-4-ylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (165 mg, 82%)

【化 87】



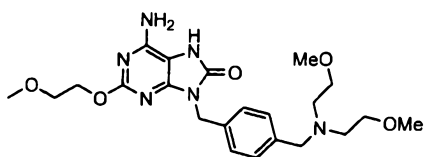
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.97 (1H, s), 8.14 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 7.28 (4H, m), 6.78 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 6.49 (2H, s), 4.85 (2H, s), 4.26 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.59 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.47 (2H, s), 3.28 (7H, m), 2.44 (4H, m).

實施例 78: 6-胺基-9-(4-[[雙(2-甲氧乙基)胺基]甲基]苯甲基)-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-9-(4-[[bis-(2-methoxyethyl)amino]methyl]benzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one) (108 mg,

56%)

【化 88】

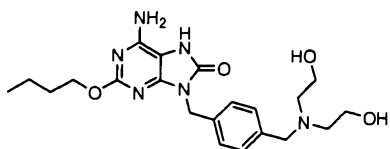


$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (1H, s), 7.26 (4H, m), 6.48 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.26 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.59 (4H, m), 3.44 (4H, m), 3.27 (3H, s), 3.19 (6H, s), 2.59 (4H, t,  $J = 6.0$  Hz).

5 實施例 79: 6-胺基-9-(4-{{雙(2-羥基乙基)胺基}甲基}苯甲基)-2-丁基-7,9-二氫嘧啶-8-酮

(6-Amino-9-(4-{{bis(2-hydroxyethyl)amino}methyl}benzyl)-2-butoxy-7,9-dihydropurin-8-one) (94 mg, 39%)

【化 89】



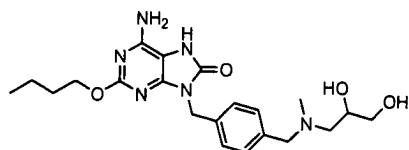
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.93 (1H, s), 7.27 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.44 (2H, s), 4.82 (2H, s), 4.32 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 4.14 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.58 (2H, s), 3.42 (4H, m), 1.62 (2H, m), 1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t,  $J = 6.4$  Hz).

15

實施例 80: 6-胺基-2-丁基-9-(4-{{(2,3-二羥基丙基)甲基胺基}甲基}苯甲基)-7,9-二氫嘧啶-8-酮

(6-Amino-2-butoxy-9-(4-{{(2,3-dihydroxypropyl)methylamino}methyl}benzyl)-7,9-dihydropurin-8-one) (136 mg, 57%)

20 【化 90】



$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.94 (1H, s), 7.24 (4H, m), 6.44 (2H,

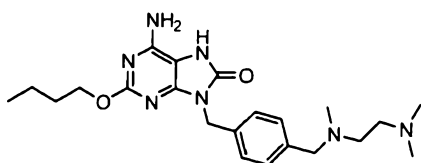
s), 4.83 (2H, s), 4.47 (1H, m), 4.37 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.62 (2H, m), 3.44 (2H, q, J = 12.2 Hz), 2.39 (1H, q, J = 5.6 Hz), 2.26 (1H, q, J = 5.6 Hz), 2.10 (3H, s), 1.62 (2H, m), 1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 6.4 Hz).

5

實施例 81: 6-胺基-2-丁基-9-(4-[(2-二甲基胺基乙基)甲基胺基]甲基}苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butoxy-9-(4-[(2-dimethylaminoethyl)methylamino]methyl}benzyl)-7,9-dihydropurin-8-one) (92 mg, 47%)

10 【化 91】



$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (1H, s), 7.22 (4H, m), 6.44 (2H, s), 4.82 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.41 (1H, s), 2.30-2.40 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.08 (6H, s), 1.62 (2H, m),

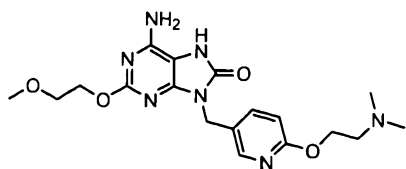
15 1.35 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz).

實施例 82: 6-胺基-9-[6-(2-二甲基胺基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-9-[6-(2-dimethylaminoethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-

20 2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)

【化 92】



藉由與實施例 52 相同的操作來得到標題化合物(74 mg, 38%)。

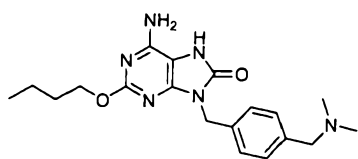
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (1H, s), 8.14 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz),  
 5 7.64 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 6.76 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.47  
 (2H, s), 4.79 (2H, s), 4.28 (4H, m), 3.59 (2H, m), 3.27 (3H,  
 s), 2.56 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 2.19 (6H, s).

以與實施例 1 相同的方法合成以下的實施例 83~84 之化合物。

10 實施例 83: 6-氨基-2-丁基-9-(4-二甲基胺基甲基苯甲  
 基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butoxy-9-(4-dimethylaminomethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one)

【化 93】



15

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.97 (1H, brs), 7.28-7.18 (4H, m),  
 6.45 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 3.30  
 (2H, s), 2.10 (6H, s), 1.67-1.55 (2H, m), 1.44-1.28 (2H, m),  
 0.90 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

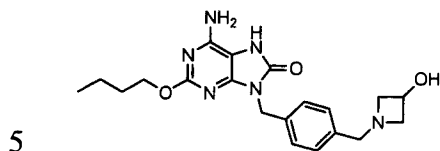
20

實施例 84: 6-氨基-2-丁基-9-[4-(3-羥基氮坦-1-基甲基)苯甲

基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butoxy-9-[4-(3-hydroxyazetidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one)

【化 94】



$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.94 (1H, s), 7.22 (4H, m), 6.45 (2H, s), 5.27 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 4.81 (2H, s), 4.15 (3H, m), 3.49 (2H, s), 3.44 (2H, m), 2.71 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

10

實施例 85：人類 TLR7 報導子分析法

將穩定導入有人類 TLR7 或是大鼠 TLR7 之質體及報導子質體(NF-kB-SEAP)的 HEK293 細胞懸浮於 DMEM 培養基 (10%FBS、1%NEAA、10ug/mL blastocidin S HCl、100 ug/mL Zeocin) 中，並於 96 井盤中以 90  $\mu$ l/井接種 (hTLR7/seap-293：20000 個/井，rTLR7/seap-293：25000 個/井)。

將被檢驗化合物(DMSO 原液 2  $\mu$ l 以培養基 200  $\mu$ l 進行 100 倍稀釋者以 10  $\mu$ l/井添加至接種於 96 井盤中的細胞中 (終濃度；1nM - 10  $\mu$ M，公比 3)。輕敲打盤之橫側使其攪拌後，於 CO<sub>2</sub> 培養相內培養 20 小時。於以被檢驗化合物刺激的細胞中以 50  $\mu$ l/每井加入用於報導子分析法的基質 (SEAP 用基質、pNPP)。於添加基質 10 分鐘後，以 50  $\mu$ l/

每井添加反應停止液(4N NaOH)，而停止酵素反應。於盤上貼著頂封 A，並以微量盤測讀儀測量吸光度(405nm)。

表 1、中表示各化合物之人類 TLR7 結合活性( $EC_{50}$ )。

5 【表 1】

化合物	$EC_{50}$ (nM)
實施例 1	7.2
實施例 2	0.9
實施例 3	1.8
實施例 4	2.5
實施例 5	2.7
實施例 13	18.7
實施例 23	14.8
實施例 29	7.6
實施例 37	1.1
實施例 56	1.3
實施例 58	3.7
實施例 68	5.5

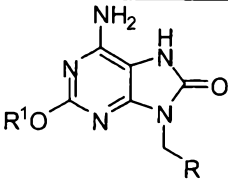
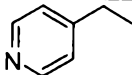
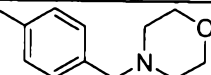
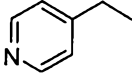
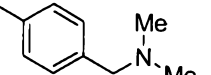
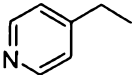
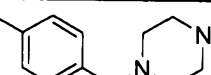
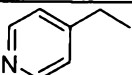
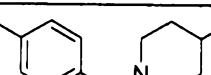
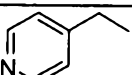
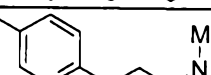
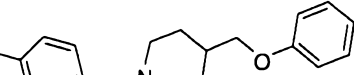
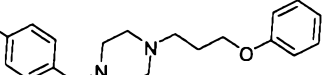
實施例 86:

以與實施例 1 相同的方法製造表 2 之化合物。

10

15

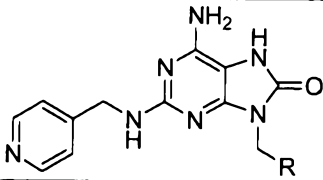
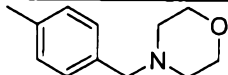
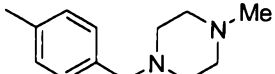
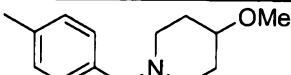
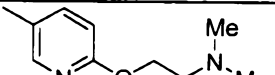
【表 2】

		
化合物 No.	R <sup>1</sup> -	-R
化合物 86-1		
化合物 86-2		
化合物 86-3		
化合物 86-4		
化合物 86-5		
化合物 86-6	Bu-	
化合物 86-7	Bu-	

實施例 87：

以與實施例 76 相同的方法合成表 3 之化合物。

【表 3】

	
化合物 No.	-R
化合物 87-1	
化合物 87-2	
化合物 87-3	
化合物 87-4	

實施例 88：

以本說明書記載的製造方法合成表 4 之化合物。

【表 4】

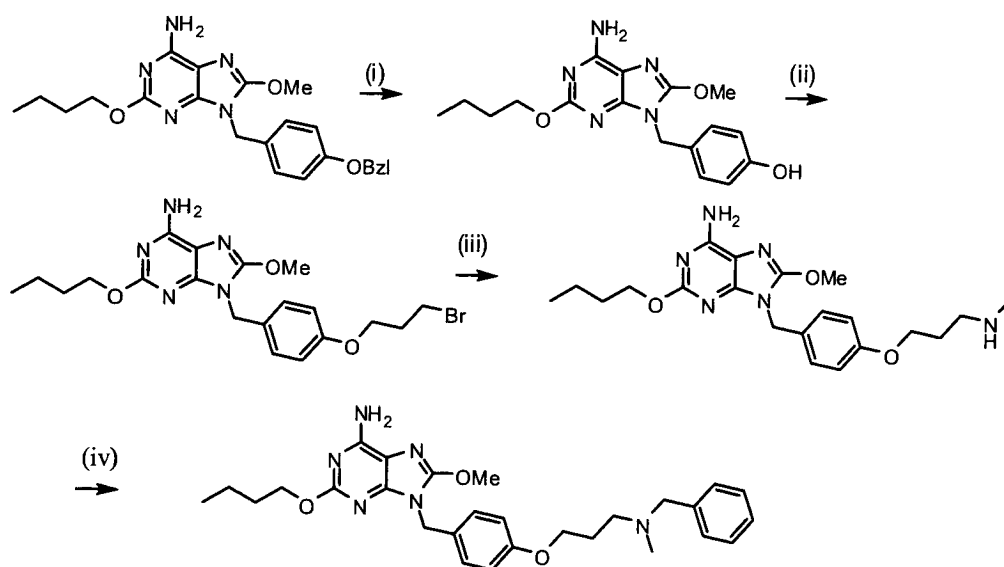
化合物 No.	-R
化合物 88-1	
化合物 88-2	
化合物 88-3	
化合物 88-4	
化合物 88-5	

5

實施例 89：2-丁基-7,8-二氫-9-[(3-[[N-甲基-N-苯甲基}胺基]丙氧基)苯甲基]-8-側氧基腺嘌呤

(2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[(3-[[N-methyl-N-benzyl}amino]propoxy)benzyl]-8-oxoadenine)

10 【化 95】



步驟(i)：2-丁基-9-(4-羥基苯甲基)-8-甲氧腺嘌呤  
(2-Butoxy-9-(4-hydroxybenzyl)-8-methoxyadenine)

將使用 2-丁氧基腺嘌呤 (2-Butoxyadenine)

5 7.2g(34.8mmol)並以與實施例 1 相同的方法合成的 9-(4-苯  
甲氧基苯甲基)-2-丁基-8-甲氧腺嘌呤  
(9-(4-Benzyloxybenzyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine)

9.04g(20.9mmol)溶解於 THF 150ml 中，添加 20%Pd(OH)<sub>2</sub>/C  
2.0g，並於氫氣氛圍氣下攪拌 9 小時。進行矽藻土過濾後，  
10 濃縮濾液，並以己烷洗滌析出的固體，藉此得到白色固體  
之副標題化合物 7.18g。產率 100%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.44 (1H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz),  
6.83 (2H, brs), 6.69 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.89 (2H, s), 4.17  
(2H, t, J = 6.6 Hz), 4.03 (3H, s), 1.65 (2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6  
15 Hz), 1.40 (2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.3 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.3  
Hz).

步驟(ii)：9-[4-(3-溴丙氧基)苯甲基]-2-丁基-8-甲氧腺嘌呤

(9-[4-(3-Bromopropoxy)benzyl]-2-butoxy-8-methoxyadenine)  
)

使於步驟(i)中得到的化合物 1.50g(4.37mmol)溶解於 DMF 50ml，並於其中添加 1,3-二溴丙烷 4.4ml(43.7mmol)、碳酸鉀 0.60g(4.37mmol)且於 70°C 攪拌 6 小時。蒸餾去除溶劑後，加入水並以氯仿萃取。以無水硫酸鎂乾燥有機層後，減壓下濃縮。藉由矽膠管柱色層分析法純化殘渣，而得到白色固體之副標題化合物 0.48g。產率 24%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 5.26 (2H, brs), 5.03 (2H, s), 4.31 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.09 (3H, s), 4.07 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.58 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.29 (2H, tt, J = 6.4 Hz, 5.8 Hz), 1.78 (2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.50 (2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz).

步驟(iii): 2-丁基-8-甲氧基-9-[4-(3-甲基氨基丙氧基)苯甲基]腺嘌呤

(2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-methylaminopropoxy)benzyl]adenine)

使於步驟(ii)中得到的化合物 0.15g(0.32mmol)溶解於 THF 3ml 中，且加入 30% 甲基胺/甲醇溶液 3ml，並於室溫攪拌 9 小時。蒸餾去除溶劑後，藉由矽膠管柱色層分析法純化殘渣，而得到白色固體之副標題化合物 0.13g。產率 100%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.78 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 5.51 (2H, brs), 5.00 (2H, s), 4.28 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 4.09 (3H, s), 4.03 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 3.20 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.72 (3H, s), 2.37 (2H, tt,  $J = 7.4$  Hz, 5.8 Hz), 1.76 (2H, tt,  $J = 7.6$  Hz, 6.8 Hz), 1.47 (2H, tq,  $J = 7.6$  Hz, 7.4 Hz), 0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

步驟(iv)：

可在碳酸鉀存在下且於乙腈中使於步驟(iii)中得到的化合物與溴化苯甲基反應，藉此得到標題化合物。

再者，可藉由與於前述步驟(i)~(iv)及實施例 52 中所記載的方法相同的方法，合成下列表 5 所記載的化合物。

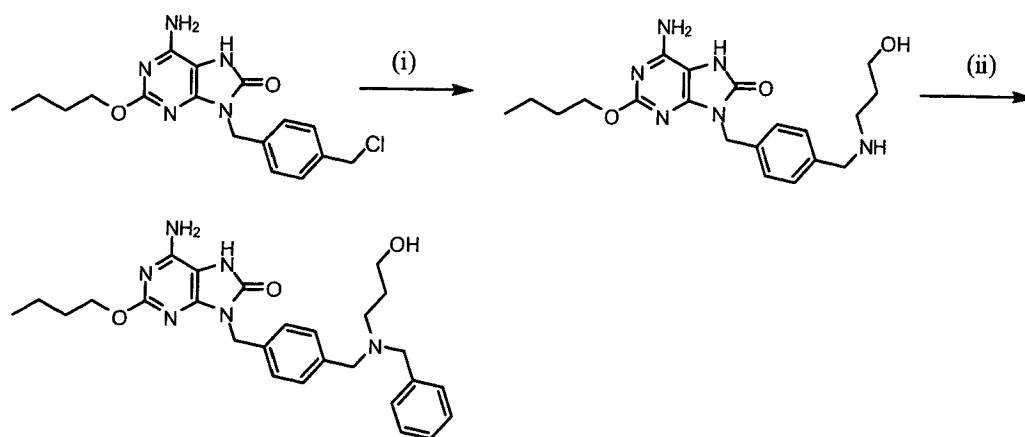
【表 5】

化合物 No.	-R
化合物 89-1	
化合物 89-2	
化合物 89-3	
化合物 89-4	
化合物 89-5	

## 實施例 90

2-丁基-7,8-二氫-9-(4-{N-(3-羥基丙基)-N-苯甲基胺基甲基}苯甲基)-8-側氧基腺嘌呤  
 5 (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(4-{N-(3-hydroxypropyl)-N-benzylaminomethyl}benzyl)-8-oxoadenine)

## 【化 96】



步驟(i):2-丁基-7,8-二氫-9-{4-[N-(3-羥基丙基)胺基甲基]苯  
 10 甲基}-8-側氧基腺嘌呤  
 (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-{4-[N-(3-hydroxypropyl)aminomethyl]  
 15 yl]benzyl}-8-oxoadenine)

於 2-丁基-7,8-二氫-9-{4-氯甲基苯甲基}-8-側氧基腺嘌呤  
 7.2g (19.6mmol)中添加 DMF 140ml 而形成溶液，並添加  
 胺基丙醇 15g(199mmol)且於室溫攪拌 15 小時。加入水  
 15 320ml，並過濾取得、乾燥析出的固體，藉此得到黃白色固  
 體之副標題化合物 7.8g (19.6mmol)。產率 99%

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.25 (2H, bs) (2H, d,  $J = 8.2$  Hz),  
 7.22 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.57 (2H, brs), 4.81 (2H, s), 4.13  
 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.61 (2H, s), 3.45 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz),

1.66-1.58 (2H, m), 1.58-1.51 (2H, m), 2.52-2.48 (2H, m),  
1.42-1.32 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

步驟(ii)：2-丁基-7,8-二氫-9-(4-{N-(3-羥基丙基)-N-苯甲基  
胺基甲基}苯甲基)-8-側氧基腺嘌呤  
5 (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(4-{N-(3-hydroxypropyl)-N-benzyl  
aminomethyl}benzyl)-8-oxoadenine)

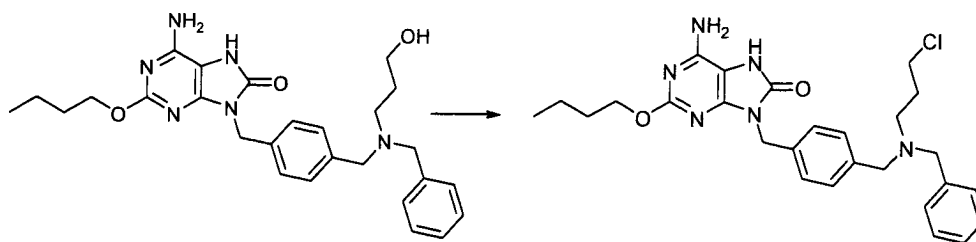
於 DMF 中、且在碳酸鉀的存在下，使於步驟(i)中得到的  
的化合物與苯甲基溴化物反應，藉此可得到標題化合物。

可以與前述步驟(i)、(ii)相同的方法，製造下列表 6 之  
10 化合物 88-2、化合物 88-3。

#### 實施例 91

2-丁基-9-(4-{N-(3-氯丙基)-N-苯甲基胺基甲基}苯甲基)-  
7,8-二氫-8-側氧基腺嘌呤  
15 (2-Butoxy-9-(4-{N-(3-chloropropyl)-N-benzylaminomethyl}b  
enzyl)-7,8-dihydro-8-oxoadenine)

#### 【化 97】



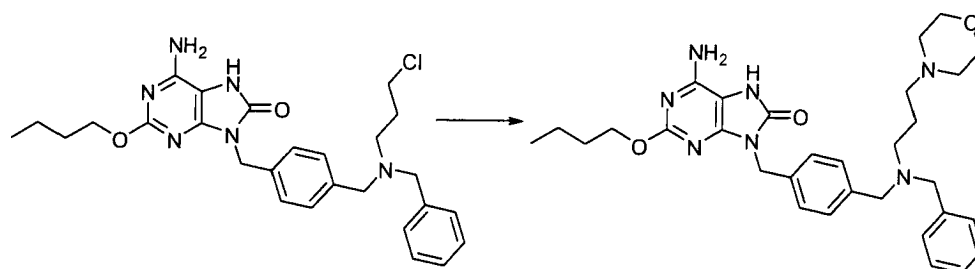
於二氯甲烷中使於實施例 90 中得到的化合物與亞硫醯  
20 氯反應，藉此可得到標題化合物。

#### 實施例 92

2-丁基-7,8-二氫-9-(4-{N-苯甲基-N-(3-咪啉-4-基丙基)胺基  
 甲基}苯甲基)-8-側氧基腺嘌呤

(2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(4-{N-benzyl-N-(3-morpholin-4-ylp  
 ropyl)aminomethyl}benzyl)-8-oxoadenine)

5 【化 98】

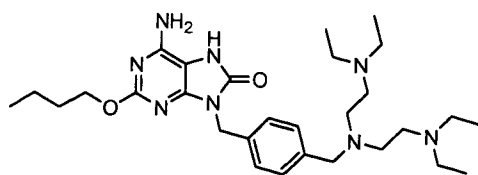


可藉由使實施例 91 之化合物與咪啉反應而製造。

以與實施例 1 相同的方法得到以下的實施例 93~103  
 之化合物。

10 實施例 93:6-胺基-9-(4-{[雙(2-二乙基胺基乙基)胺基]甲基}  
 苯甲基)-2-丁基-7,9-二氫嘌呤-8-酮

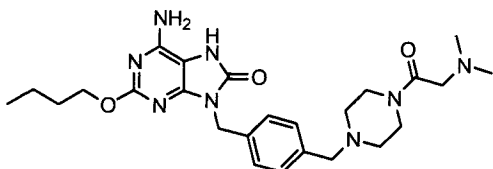
(6-Amino-9-(4-{[bis(2-diethylaminoethyl)amino]methyl}ben  
 zyl)-2-butoxy-7,9-dihydropurin-8-one)



15  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (1H, s), 7.25 (4H, m), 6.44 (2H,  
 s), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.54 (2H, s),  
 2.35-2.46 (16H, m), 1.62 (2H, m), 1.37 (8H, m), 0.85-0.93  
 (15H, m).

實施例 94： 6-氨基-2-丁基-9-{4-[4-(2-二甲基氨基乙醯基)哌啶-1-基甲基]苯甲基}-7,9-二氫嘌呤-8-酮

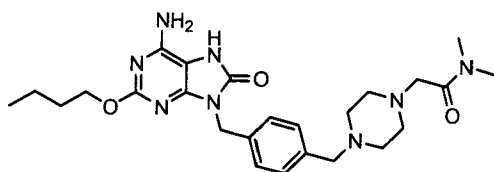
(6-Amino-2-butoxy-9-{4-[4-(2-dimethylaminoacetyl)piperazin-1-ylmethyl]benzyl}-7,9-dihydropurin-8-one)



$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (1H, s), 7.25 (4H, m), 6.45 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.49 (2H, m), 3.41 (4H, m), 3.02 (2H, s), 2.33 (4H, m), 2.26 (2H, m), 2.15 (6H, s), 1.63 (2H, m), 1.37 (2H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 6.4$  Hz).

實施例 95： 2-{4-[4-(6-氨基-2-丁基-8-側氧基-7,8-二氫嘌呤-9-基甲基)苯甲基]哌啶-1-基}-N,N-二甲基乙醯胺

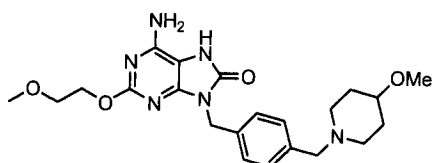
(2-{4-[4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl)benzyl]piperazin-1-yl}-N,N-dimethylacetamide)



$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.45 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.39 (2H, s), 3.08 (2H, s), 2.99 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.33 (8H, m), 1.63 (2H, m), 1.37 (2H, m), 0.90 (3H, t,  $J = 6.4$  Hz).

實施例 96: 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[4-(4-甲氧哌啶-1-基  
甲基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

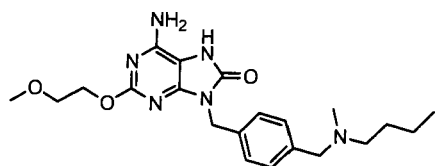
(6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(4-methoxypiperidin-1-  
5 ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one)



$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.47 (2H,  
s), 4.83 (2H, s), 4.26 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.59 (2H, t,  $J = 4.8$   
Hz), 3.39 (2H, s), 3.27 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.14 (1H, m),  
10 2.59 (2H, m), 2.03 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.38 (2H, m).

實施例 97: 6-氨基-9-{4-[(丁基甲基氨基)甲基]苯甲  
基}-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

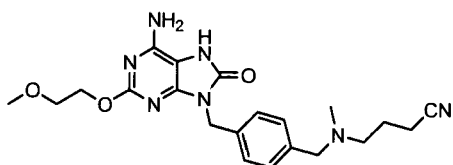
(6-Amino-9-{4-[(butylmethylamino)methyl]benzyl}-2-(2-met  
15 hoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)



$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.47 (2H,  
s), 4.83 (2H, s), 4.26 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.58 (2H, t,  $J = 4.8$   
Hz), 3.38 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.27 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.06  
20 (3H, s), 1.41 (2H, m), 1.26 (2H, m), 0.84 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

實施例 98: 4-({4-[6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-8-側氧基-7,8-  
二氫嘧啶-9-基甲基]苯甲基}甲基胺基)丁腈

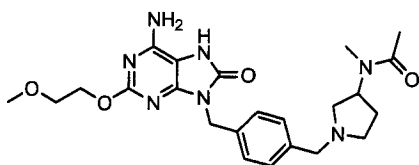
(4-({4-[6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxo-7,8-dihydropur  
5 in-9-ylmethyl]benzyl}methylamino)butyronitrile)



$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (1H, s), 7.26 (4H, m), 6.47 (2H,  
s), 4.84 (2H, s), 4.26 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.59 (2H, t,  $J = 4.8$   
Hz), 3.49 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.68 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 2.58  
10 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 2.13 (3H, m).

實施例 99: N-(1-{4-[6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-8-側氧基  
-7,8-二氫嘧啶-9-基甲基]苯甲基}吡咯啉-3-基)-N-甲基乙醯  
胺

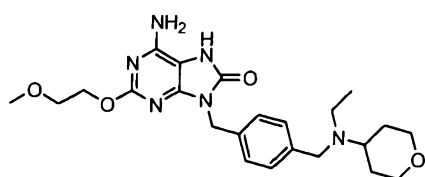
15 (N-(1-{4-[6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxo-7,8-dihydrop  
urin-9-ylmethyl]benzyl}pyrrolidin-3-yl)-N-methylacetamide)



$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.85 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.48 (2H,  
s), 5.04 (0.5H, m), 4.84 (2H, s), 4.44 (0.5H, m), 4.26 (2H, t,  
20  $J = 4.8$  Hz), 3.44-3.59 (4H, m), 3.26 (3H, s), 2.90 (2H, s),

2.73 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.08 (2H, s), 2.00 (2H, s), 1.92 (2H, s), 1.60 (1H, m).

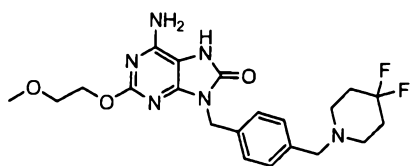
實施例 100: 6-氨基-9-(4-{{[乙基(四氫吡喃-4-基)胺基]甲基}苯甲基})-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮  
5 (6-Amino-9-(4-{{ethyl(tetrahydropyran-4-yl)amino)methyl}benzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96 (1H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.0 Hz),  
10 7.22 (2H, d, J = 8.0Hz), 6.48 (2H, s), 4.82 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.85 (2H, dd, J = 4.0,10.8 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.55 (2H, s), 3.27 (3H, s), 3.22 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.47 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.45-1.49 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 6.8 Hz).

15

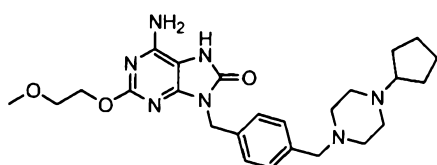
實施例 101: 6-氨基-9-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基甲基)苯甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮  
基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮  
(6-Amino-9-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)



20

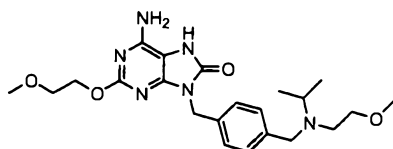
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.01 (1H, s), 7.26 (4H, s), 6.51 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.26 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.58 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.49 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.33 (4H, m), 1.92 (4H, m).

- 5 實施例 102: 6-氨基-9-[4-(4-環戊基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮  
(6-Amino-9-[4-(4-cyclopentylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)



- 10  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.97 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.49 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.26 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.58 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.38 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.36 (9H, m), 1.72 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.45-1.48 (4H, m), 1.26 (2H, m).

- 15 實施例 103: 6-氨基-9-(4-{[異丙基(2-甲氧乙基)胺基]甲基}苯甲基)-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮  
(6-Amino-9-(4-{[isopropyl(2-methoxyethyl)amino]methyl}benzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)

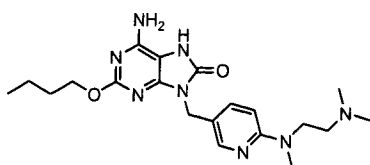


- 20  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (1H, s), 7.27 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.48 (2H, s), 4.82 (2H, s), 4.26 (2H,

t, J = 4.8 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.52 (2H, s), 3.35 (2H, s), 3.27 (5H, m), 3.15 (3H, s), 2.82 (1H, m), 0.93 (6H, m).

實施例 104: 6-胺基-2-丁基-9-{6-[(2-二甲基氨基乙基)甲基  
5 胺基]吡啶-3-基甲基}-7,9-二氫嘌呤-8-酮  
(6-Amino-2-butoxy-9-{6-[(2-dimethylaminoethyl)methylamino]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one)

以與實施例 40 相同的方法合成以下的化合物。

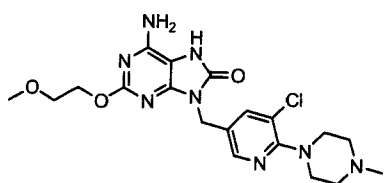


10  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.89 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.52 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.42 (2H, s), 4.70 (2H, s), 4.17 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.56 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.95 (3H, s), 2.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.15 (3H, s), 1.65 (2H, m), 1.39 (2H, m), 0.93 (3H, t, J = 7.2 Hz).

15

實施例 105: 6-胺基-9-[5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-  
基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-9-[5-chloro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)

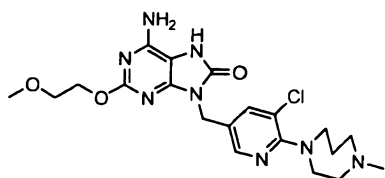


20

藉由與實施例 56 相同的操作來得到標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.97 (1H, brs), 8.19 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 6.49 (2H, s), 4.81 (2H, s), 4.29 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.60 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.28 (3H, s),  
5 3.32 (4H, m), 2.44 (4H, t,  $J = 4.4$  Hz), 2.21 (3H, s).

實施例 106： 6-胺基-9-[5-氯-6-(4-甲基-[1,4]二氮吡-1-基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮  
(6-Amino-9-[5-chloro-6-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)pyridi  
10 n-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)



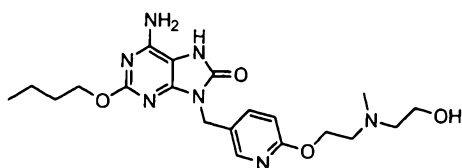
藉由與實施例 56 相同的操作來得到標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.80 (1H, brs), 8.09 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 6.49 (2H, s), 4.77 (2H, s), 4.29  
15 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.54-3.62 (6H, m), 3.29 (3H, s), 2.65 (2H, m), 2.25 (3H, s), 1.87 (2H, m).

以與實施例 52 相同的方法合成實施例 107~117 之化合物。

實施例 107： 6-胺基-2-丁基-9-(6-{2-[(2-羥基乙基)甲基胺基]乙氧基}吡啶-3-基甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮  
(6-Amino-2-butoxy-9-(6-{2-[(2-hydroxyethyl)methylamino]e

thoxy}pyridin-3-ylmethyl)-7,9-dihydropurin-8-one)

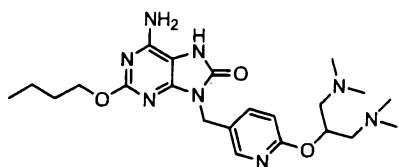


<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.95 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz),  
 5 6.45 (2H, s), 4.80 (2H, s), 4.29 (3H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.44 (2H, q, J = 6.0 Hz), 2.71 (2H, q, J = 6.0 Hz), 2.47 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.24 (3H, m), 1.64 (2H, m), 1.38 (2H, m), 1.18 (3H, s), 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz). 0.78 (2H, d, J = 7.4 Hz).

10

實施例 108： 6-氨基-2-丁基-9-[6-(2-二甲基氨基-1-二甲基氨基甲基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butoxy-9-[6-(2-dimethylamino-1-dimethylamino methylethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one)



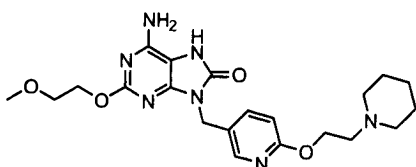
15

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.95 (1H, brs), 8.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.45 (2H, s), 5.43 (1H, m), 4.80 (2H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.45 (4H, m), 2.16 (12H, s), 1.64 (2H, m), 1.38 (2H, m),  
 20 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz).

實施例 109: 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(2-哌啶-1-基乙  
氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(2-piperidin-1-ylethoxy

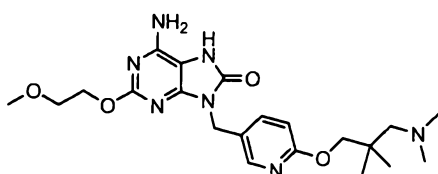
5 )pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one)



$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (1H, brs), 8.14 (1H, d,  $J = 2.2$   
Hz), 7.65 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 6.77 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz),  
6.47 (2H, s), 4.90 (2H, s), 4.25-4.32 (4H, m), 3.60 (2H, t,  $J =$   
10 4.8 Hz), 3.28 (3H, s), 2.59 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 2.33 (4H, m),  
1.46 (4H, m), 1.36 (2H, m).

實施例 110: 6-胺基-9-[6-(3-二甲基胺基-2,2-二甲基丙氧基)  
吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

15 (6-Amino-9-[6-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropoxy)pyrid  
in-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)

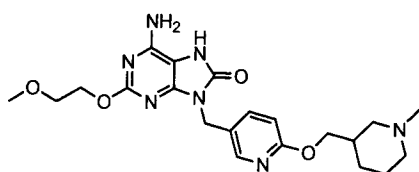


$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.97 (1H, s), 8.14 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz),  
7.64 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 6.78 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.49  
20 (2H, s), 4.80 (2H, s), 4.27 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.95 (2H, s),

3.60 (2H, q,  $J = 4.8$  Hz), 3.28 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.18 (6H, s), 0.91 (6H, s).

實施例 111：6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(1-甲基哌啶-3-基甲氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

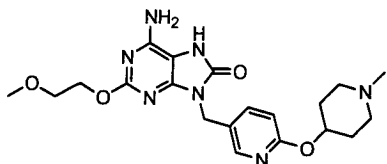
(6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-methylpiperidin-3-yl methoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one)



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.97 (1H, brs), 8.14 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 6.77 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.49 (2H, s), 4.80 (2H, s), 4.27 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 4.13 (1H, m), 4.03 (1H, dd,  $J = 7.6, 10.8$  Hz), 3.60 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.28 (3H, s), 2.74 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 2.57 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 2.12 (3H, s), 1.90 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.59-1.72 (3H, m), 1.44 (1H, m), 0.98 (1H, m).

實施例 112：6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(1-甲基哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

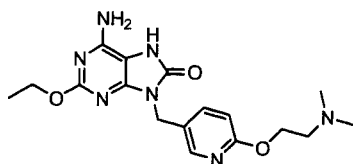
(6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-methylpiperidin-4-yl oxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one)



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96 (1H, brs), 8.13 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.48 (2H, s), 4.93 (1H, m), 4.79 (2H, s), 4.28 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.60 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.28 (3H, s), 2.60 (2H, m), 2.12 (5H, m), 1.92 (2H, m), 1.60 (2H, m).

實施例 113： 6-胺基-9-[6-(2-二甲基氨基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-2-乙氧基-7,9-二氫嘌呤-8-酮

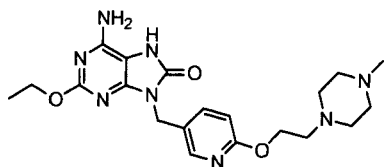
(6-Amino-9-[6-(2-dimethylaminoethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one)



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.46 (2H, s), 4.80 (2H, s), 4.29 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.20 (2H, q, J = 6.6 Hz), 2.68 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.17 (6H, s), 1.26 (3H, t, J = 6.6 Hz).

實施例 114： 6-胺基-2-乙氧基-9-{6-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]吡啶-3-基甲基}-7,9-二氫嘌呤-8-酮

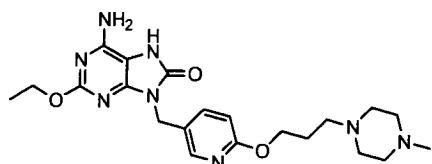
(6-Amino-2-ethoxy-9-{6-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one)



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.95 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.46 (2H, s), 4.80 (2H, s), 4.37 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.62 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.49 (4H, m), 2.33 (4H, m), 2.12 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 6.8 Hz).

實施例 115： 6-氨基-2-乙氧基-9-{6-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]吡啶-3-基甲基}-7,9-二氫嘌呤-8-酮

10 (6-Amino-2-ethoxy-9-{6-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one)

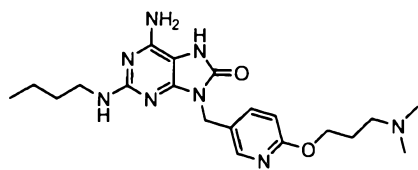


<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.46 (2H, s), 4.79 (2H, s), 4.18-4.23 (4H, m), 2.28-2.38 (10H, m), 2.13 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 6.8 Hz).

實施例 116： 6-氨基-2-丁基氨基-9-[6-(3-二甲基氨基丙氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

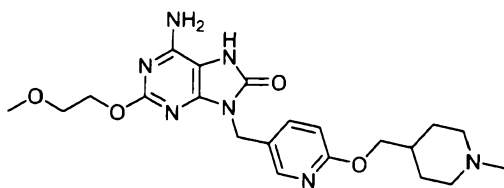
20 (6-Amino-2-butylamino-9-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyri

din-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one)



$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.63 (1H, brs), 8.13 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz),  
 5 6.23 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 6.00 (2H, s), 4.74 (2H, s), 4.22 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.17 (2H, q,  $J = 6.6$  Hz), 2.30 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.11 (6H, s), 1.81 (2H, m), 1.44 (2H, m), 1.29 (2H, m), 0.88 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz).

10 實施例 117: 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮  
 (6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-methylpiperidin-4-yl methoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one)

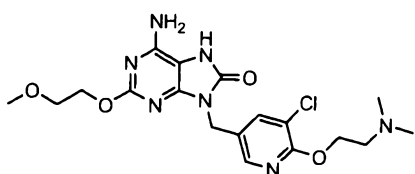


15  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.04 (1H, brs), 8.13 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J = 8.5$  Hz, 2.3 Hz), 6.75 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.51 (2H, brs), 4.79 (2H, s), 4.27 (2H, t,  $J = 4.6$  Hz), 4.05 (2H, d,  $J = 6.1$  Hz), 3.59 (2H, t,  $J = 4.6$  Hz), 3.27 (3H, s), 2.74 (2H, d,  $J = 11.1$  Hz), 2.13 (3H, s), 1.86-1.78 (2H, m),  
 20 1.68-1.64 (3H, m), 1.30-1.20 (2H, m).

以與實施例 58 相同的方法合成實施例 118~123 之化合物。

實施例 118： 6-胺基-9-[5-氯-6-(2-二甲基胺基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

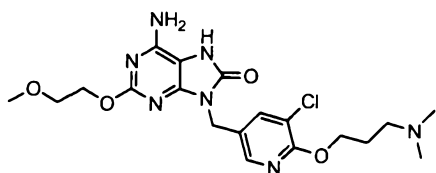
- 5 (6-Amino-9-[5-chloro-6-(2-dimethylaminoethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)



- $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.98 (1H, s), 8.10 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 6.49 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.40 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 4.28 (2H, m), 3.60 (2H, q,  $J = 5.0$  Hz), 3.28 (3H, s), 2.62 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 2.20 (6H, s).
- 10

實施例 119： 6-胺基-9-[5-氯-6-(3-二甲基胺基丙氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

- 15 (6-Amino-9-[5-chloro-6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)



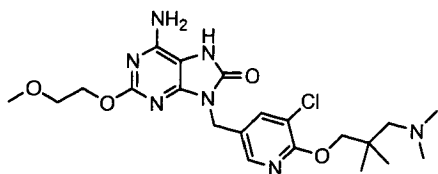
- $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.99 (1H, s), 8.10 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 6.51 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.27-4.35 (4H, m), 3.60 (2H, q,  $J = 4.8$  Hz), 3.28 (3H, s), 2.31 (2H, t,  $J$
- 20

= 6.4 Hz), 2.12 (6H, s), 1.84 (2H, m).

實施例 120： 6-胺基-9-[5-氯-6-(3-二甲基胺基-2,2-二甲基丙氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-

5 酮

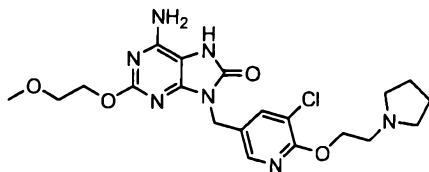
(6-Amino-9-[5-chloro-6-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)



10  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.99 (1H, s), 8.10 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 6.51 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.28 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 4.00 (2H, s), 3.60 (2H, q,  $J = 4.8$  Hz), 3.28 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.19 (6H, s), 0.92 (6H, s).

15 實施例 121： 6-胺基-9-[5-氯-6-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

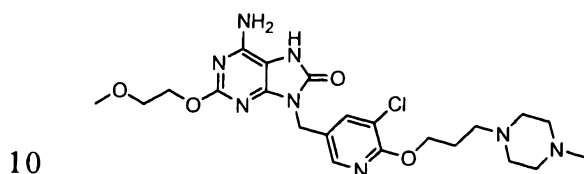
(6-Amino-9-[5-chloro-6-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)



20  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.00 (1H, s), 8.10 (1H, d,  $J = 1.8$

Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.51 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.41 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.28 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.60 (2H, q, J = 4.8 Hz), 3.28 (3H, s), 2.77 (2H, t, J = 6.0 Hz), 1.65 (4H, m).

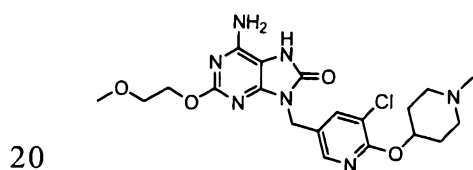
- 5 實施例 122： 6-胺基-9-{5-氯-6-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]吡啶-3-基甲基}-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮  
(6-Amino-9-{5-chloro-6-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]pyridin-3-ylmethyl}-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)



$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.99 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.50 (2H, s), 4.82 (2H, s), 4.26-4.46 (4H, m), 3.59 (2H, q, J = 4.8 Hz), 3.27 (3H, s), 2.35 (10H, m), 2.10 (3H, s), 1.84 (2H, m).

15

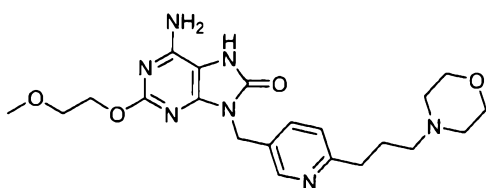
- 實施例 123： 6-胺基-9-[5-氯-6-(1-甲基哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮  
(6-Amino-9-[5-chloro-6-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)



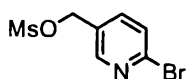
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.00 (1H, brs), 8.21 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 6.51 (2H, s), 5.05 (1H, m), 4.82 (2H, s), 4.28 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.60 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.28 (3H, s), 2.67 (2H, m), 2.16 (5H, m), 1.92 (2H, m), 1.68 (2H, m).

實施例 124: 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(3-咪啉-4-基-丙基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(3-morpholin-4-yl-propyl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one)



步驟(i): 甲磺酸 6-溴吡啶-3-基甲基酯 (Methanesulfonic acid 6-bromopyridin-3-ylmethyl ester)



15 將 (6- 溴 吡 啶 -3- 基 ) 甲 醇 ((6-Bromopyridin-3-yl)methanol) 2.58 g (13.7 mmol) 溶解於 THF 25 ml 中，並冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。依序添加二異丙基乙基胺 (diisopropylmethylamine) 2.36 ml (13.7 mmol)、甲磺酰氯 (methanesulfonyl chloride) 1.06 ml (13.7 mmol)，且於  $0^\circ\text{C}$  攪  
20 拌 1 小時。以蒸發器濃縮後，加入水並以氯仿萃取。以硫酸鎂乾燥、濃縮，而得到淡橙色油狀物之副標題化合物。

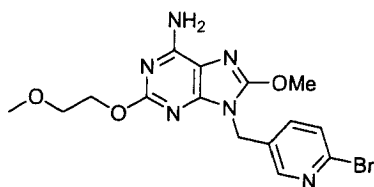
3.64 g、13.7 mmol，定量。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.44 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.66 (1H, dd,  $J = 8.2$  Hz, 2.4 Hz), 7.57 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.24 (2H, s), 3.06 (3H, s).

5

步驟(ii)：9-(6-溴吡啶-3-基甲基)-8-甲氧基-2-(2-甲氧乙氧基)-9H-嘌呤-6-基胺

([9-(6-Bromopyridin-3-ylmethyl)-8-methoxy-2-(2-methoxyethoxy)-9H-purin-6-ylamine])



10

將 8-甲氧基-2-(2-甲氧乙氧基)-9H-嘌呤-6-基胺 · 三氟醋酸鹽 (8-Methoxy-2-(2-methoxyethoxy)-

-9H-purin-6-ylamine trifluoroacetic acid salt) 3.36 g (10.0 mmol)、於步驟(i)中得到的甲磺酸 6-溴吡啶-3-基甲基酯

3.36 g (13.7 mmol) 溶解於 DMF 40 ml 中，且加入碳酸鉀 2.76 g (20.0 mmol)，並於室溫攪拌 15 小時。過濾去除系統

中的碳酸鹽，且濃縮濾液。將殘渣溶解於 DMF 15 ml 中，加入水 45 ml，並冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。過濾收取析出的固體，並以

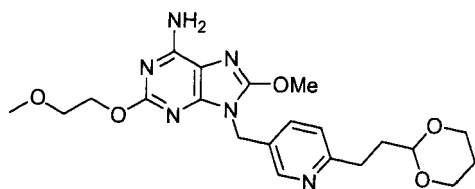
矽膠管柱色層分析法(氯仿/甲醇 = 100/0 ~ 50/1)純化，而得到淡黃色固體之副標題化合物 0.97 g (2.38 mmol)。產率

24%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J$

= 8.2 Hz, 2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.20 (2H, brs), 4.99 (2H, s), 4.39 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.03 (3H, s), 3.68 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.36 (3H, s).

- 5 步驟(iii)：9-[6-(2-[1,3]二噁烷-2-基乙基)吡啶-3-基甲基]-8-甲氧基-2-(2-甲氧乙氧基)-9H-嘌呤-6-基胺 (9-[6-(2-[1,3]Dioxan-2-ylethyl)pyridin-3-ylmethyl]-8-methoxy-2-(2-methoxyethoxy)-9H-purin-6-ylamine)



- 10 將於步驟(ii)中得到的化合物 0.56 g (1.37 mmol)溶解於 THF 12 ml 中，並於其中依序添加四三苯基磷鈣 40 mg(0.034 mmol)、溴化(1,3-二噁烷-2-基乙基)鋅(0.5 M THF 溶液、19.2 ml、9.6 mmol)，且於室溫攪拌 15 小時。添加 1 M 鹽酸中和後，以蒸發器蒸餾去除溶劑。於殘渣中
- 15 添加飽和食鹽水，並以氯仿萃取，且以硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。藉由矽膠管柱色層分析法(氯仿/甲醇 = 100/1 ~ 25/1)純化殘渣，而得到淡黃色固體之副標題化合物 0.57 g (1.29 mmol)。產率 94%。

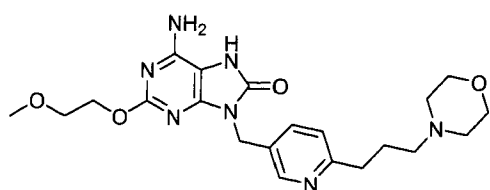
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.44 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 2.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.90 (2H, brs), 5.03 (2H, s), 4.29 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.05 (3H, s), 4.00-3.94 (2H, m), 3.70-3.62 (2H, m), 3.60 (2H, t, J = 4.8

Hz), 3.28 (3H, s), 2.75-2.69 (2H, m), 1.86-1.80 (2H, m), 1.33-1.29 (1H, m).

步驟(iv): 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(3-咪啉-4-基-丙基)

5 吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(3-morpholin-4-yl-propyl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one)

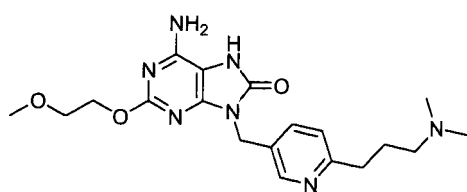


使於步驟(iii)中得到的化合物 0.21 g (0.46 mmol)溶解  
 10 於 THF 5 ml 中，並冷卻至 0°C。添加 6 M 鹽酸 5 ml 後，  
 於室溫攪拌 5 小時。冷卻至 0°C 後，以 28% 氨水中和，並  
 以氯仿/乙醇 = 3/1 萃取。以飽和食鹽水洗滌有機層後，且  
 以硫酸鎂乾燥後，進行減壓濃縮。於殘渣中添加氯仿 5 ml  
 並冷卻至 0°C，且添加氫化三醋酸硼鈉 98 mg (0.46  
 15 mmol)、咪啉 0.040 ml (0.46 mmol)，並於室溫攪拌 10 分  
 鐘。添加飽和碳酸氫鈉水，且以氯仿/乙醇 = 3/1 萃取，並  
 以硫酸鎂乾燥後，進行減壓濃縮。將析出的固體自乙腈/甲  
 醇 = 2/1 中再結晶，而得到淡黃色固體之標題化合物。63  
 mg、0.14 mmol、產率 31%。

20 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.98 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 2.0 Hz),  
 7.60 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.0 Hz),  
 6.49 (2H, brs), 4.84 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.58

(2H, t, J = 4.6 Hz), 3.58-3.50 (4H, m), 3.27 (3H, s), 2.69 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.32-2.00 (6H, m), 1.82-1.74 (2H, m).

實施例 125: 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(3-二甲基氨基丙基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮  
 5 (6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(3-dimethylaminopropyl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one)



使用於實施例 124 步驟(iii)中得到的化合物 0.17 g  
 10 (0.38 mmol), 而與實施例 124 步驟(iv)相同地進行得到標題化合物 73 mg。產率 48%。白色固體。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.01 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.50 (2H, brs), 4.85 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.58 (2H, t, J = 4.6 Hz),  
 15 3.27 (3H, s), 2.67 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.18 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.08 (6H, s), 1.80-1.68 (2H, m).

實施例 126:

將以下的化合物與實施例 85 之記載相同地進行試驗。  
 20 表 6 表示各化合物之人類 TLR7 結合活性( $\text{EC}_{50}$ )。

【表 6】

化合物	EC <sub>50</sub> (nM)
實施例 94	2.5
實施例 104	5.3
實施例 105	3.3
實施例 110	16.5
實施例 116	19.6
實施例 118	14.0
實施例 120	3.7
實施例 123	6.9

實施例 127:

IFN- $\alpha$  生產誘導作用

- 5 對 B6C3F1 小鼠(日本 Charles River)以 1 mg/kg 之投予量對尾靜脈內投予被檢驗物質。於投予 3 小時後於加入有肝素的採血管採血，離心(3,000 rpm, 10 min, 室溫)分離血漿-並保存於 20°C。
- 將穩定表現具有 2' -5' -寡腺苷合成酶之啟動子區域之螢
- 10 光素酶基因的小鼠纖維原細胞(L929/2-5AS-Luc)以  $4 \times 10^4$  細胞/每井接種於 96 井盤中，添加經稀釋的血漿或是小鼠 IFN- $\alpha$  而進行徹夜培養。添加 Luclite (Perkin Elmer)並使用 TopCount (Perkin Elmer)來測量螢光素酶之活性。自經對數變換的小鼠 IFN- $\alpha$  之濃度與螢光素酶活性值，藉由直線回
- 15 歸而求得各血漿中之 IFN- $\alpha$  量。將結果示於表 7。研究的化合物係顯示 IFN- $\alpha$  之誘導作用。

【表 7】IFN- $\alpha$  生產誘導作用

化合物	投予量	小鼠 IFN- $\alpha$ (IU/mL)
實施例 54	1mg/kg	53.6±6.5 <sup>a)</sup>
實施例 42	1mg/kg	30.0±7.3
實施例 10	1mg/kg	7.3±1.6
實施例 63	1mg/kg	25.4±13.9
vehicle	10mL/kg	0.2±0.0

a) 平均±標準偏差 (1 群 3 隻)

實施例 128:

### 5 抗腫瘤作用

對 B6C3F1 小鼠背部皮內移植  $1 \times 10^6$  個小鼠卵巢癌細胞株 OV-HM 細胞。於移植第 10 日在異氟醚麻醉下，切除所移植的腫瘤。並於移植第 11 日、第 14 日、第 17 日、第 20 日、第 24 日、第 28 日、第 32 日，將被驗物質以 mg/kg 之投予量自尾靜脈投予。於移植第 35 日使小鼠安樂死，並摘出肺而計數個體別之腫瘤的轉移數而求得每實驗群的轉移頻率。將結果示於表 8。研究的化合物係顯著地抑制肺轉移而顯示抗腫瘤作用。

【表 8】

### 15 抗腫瘤作用

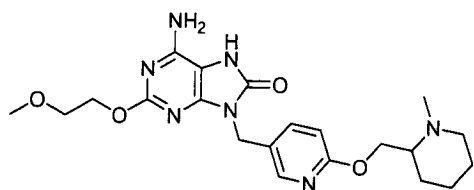
化合物	投予量	腫瘤轉移 頻率	腫瘤數
實施例 63	1mg/kg	0/6	0.0**
vehicle	10mL/kg	5/5	>64.5

\*\*  $p < 0.01$  vs vehicle group (Wilcoxon)

以與實施例 52 相同的方法合成實施例 129~136。

實施例 129：6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(1-甲基哌啶-2-基甲氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

5 (6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-methylpiperidin-2-yl methoxy)pyridin-4-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one)

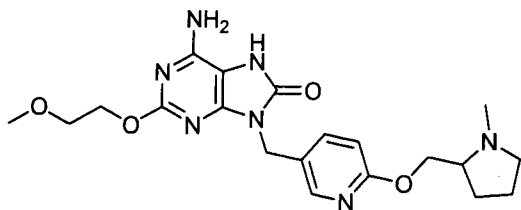


<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.97 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.3 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.49 (2H, brs), 4.80 (2H, s), 4.26-4.32 (3H, m), 4.17 (1H, m), 3.60 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.28 (3H, s), 2.73 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.19 (3H, s), 2.13-2.16 (1H, m), 1.99 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.19-1.50 (4H, m).

10

15 實施例 130：6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(1-甲基吡咯啶-2-基甲氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-methylpyrrolidin-2-yl methoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one)



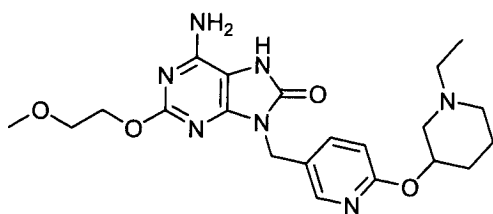
20 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J = 2.3

Hz), 7.64 (1H, dd,  $J = 8.5$  Hz, 2.3 Hz), 6.77 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.49 (2H, brs), 4.80 (2H, s), 4.20-4.26 (3H, m), 4.08 (1H, m), 3.60 (2H, t,  $J = 4.6$  Hz), 3.27 (3H, s), 2.93 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.15 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.54-1.66 (3H, m).

5

實施例 131：6-胺基-9-[6-(1-乙基哌啶-3-基氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-9-[6-(1-ethylpiperidin-3-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)



10

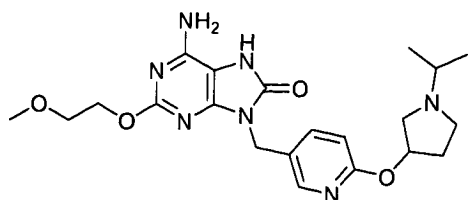
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.97 (1H, brs), 8.14 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J = 8.5$  Hz, 2.3 Hz), 6.75 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.49 (2H, brs), 4.98 (1H, m), 4.79 (2H, s), 4.27 (2H, t,  $J = 4.6$  Hz), 3.59 (2H, t,  $J = 4.6$  Hz), 3.27 (3H, s), 2.94 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 2.61 (1H, m), 2.33 (2H, m), 1.93-2.01 (3H, m), 1.68 (1H, m), 1.33 (1H, m), 1.49 (1H, m), 0.96 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

15

實施例 132：6-胺基-9-[6-(1-異丙基吡咯啶-3-基氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-9-[6-(1-isopropylpyrrolidin-3-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)

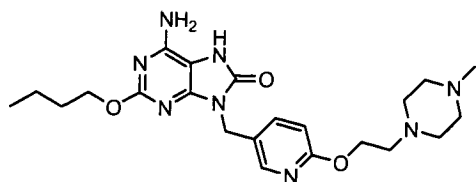
20



$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.97 (1H, brs), 8.13 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J = 8.5$  Hz, 2.3 Hz), 6.75 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.50 (2H, brs), 5.29 (1H, m), 4.79 (2H, s), 4.28 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.60 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.28 (3H, s), 2.60-2.85 (3H, m), 2.10-2.40 (3H, ms), 1.73 (1H, m), 0.99 (6H, m).

實施例 133：6-胺基-2-丁基-9-{6-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]吡啶-3-基甲基}-7,9-二氫嘌呤-8-酮

10 (6-Amino-2-butoxy-9-{6-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one)

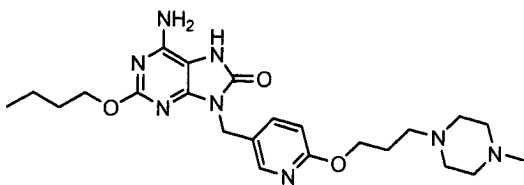


$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (1H, brs), 8.14 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 6.77 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.46 (2H, s), 4.80 (2H, s), 4.31 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 4.15 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 2.63 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 2.43 (4H, m), 2.32 (4H, m), 2.11 (3H, s), 1.63 (2H, m), 1.38 (2H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz).

20 實施例 134：6-胺基-2-丁基-9-{6-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]吡啶-3-基甲基}-7,9-二氫嘌呤-8-酮

基]吡啶-3-基甲基}-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-butoxy-9-{6-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]  
pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one)

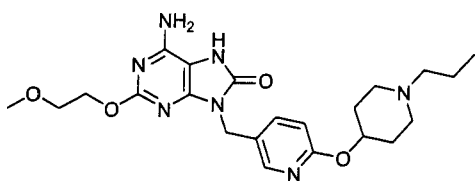


- 5  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (1H, s), 8.14 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.46 (2H, s), 4.80 (2H, s), 4.22 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.15 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 2.35 (10H, m), 2.13 (3H, s), 1.82 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.38 (2H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz).

10

實施例 135：6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(1-丙基哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-propylpiperidin-4-yl  
oxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one)



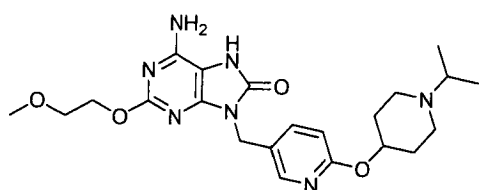
15

- $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (1H, brs), 8.12 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.48 (2H, s), 4.97-4.89 (1H, m), 4.78 (2H, s), 4.27 (2H, t,  $J = 4.7$  Hz), 3.59 (2H, t,  $J = 4.7$  Hz), 3.27 (3H, s), 2.70-2.60 (2H, m), 2.22 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.16-2.08 (2H, m), 1.95-1.89
- 20

(2H, m), 1.65-1.55 (2H, m), 1.46-1.36 (2H, m), 0.83 (3H, t, J = 7.4 Hz).

實施例 136：6-胺基-9-[6-(1-異丙基哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(6-Amino-9-[6-(1-isopropylpiperidin-4-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (1H, brs), 8.12 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.48 (2H, s), 4.95-4.86 (1H, m), 4.78 (2H, s), 4.27 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.27 (3H, s), 2.70-2.60 (3H, m), 2.34-2.25 (2H, m), 1.96-1.89 (2H, m), 1.62-1.53 (2H, m), 0.95 (6H, d, J = 6.5 Hz).

15

產業上的可利用性

本發明之化合物作為過敏性疾病、病毒性疾病或是癌症等之治療劑或預防劑十分有用。

### 【圖式簡單說明】

20

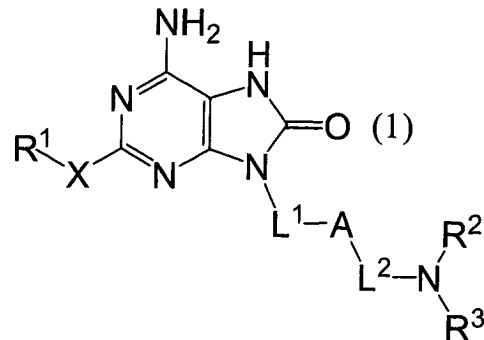
無

### 【主要元件符號說明】

無

## 五、中文發明摘要：

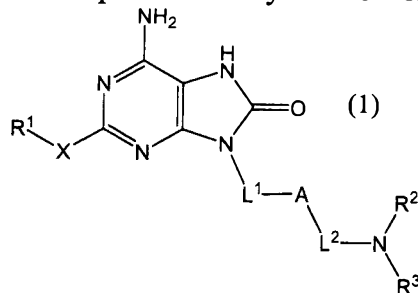
本發明係提供一種作為醫藥有用的，以式(I)所表示的腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽：



[ 式中，表示經取代或無取代的芳香族碳環或是芳香族碳環、 $L^1$  及  $L^2$  係獨立表示單鍵或是直鏈或分支的伸烷基等， $R^1$  係鹵素原子或是表示經取代或無取代的烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基或雜芳基， $R^2$  及  $R^3$  係獨立為氫原子或是表示經取代或無取代的烷基、烯基、炔基、環烷基、飽和雜環基、芳基或雜芳基，或者  $R^2$  可與  $L^2$  或是  $R^3$  合在一起形成經取代或無取代的 4~8 員之含氮飽和雜環，X 表示氧原子、硫原子、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO (R<sup>7</sup> 表示氫原子或是烷基) 或是表示單鍵 (但，於  $R^1$  表示鹵素原子時 X 為單鍵) ]。

## 六、英文發明摘要：

A novel adenine compound represented by the formula (1):

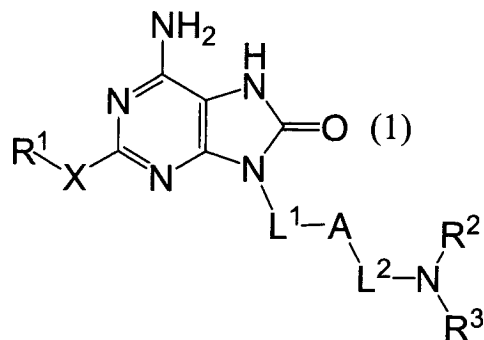


wherein A represents an (un)substituted aromatic carbocycle or (un)substituted aromatic heterocycle;  $L^1$  and  $L^2$  each independently represents straighted or branched alkylene, etc.;  $R^1$  represents halogen, (un)substituted alkyl, (un)substituted alkenyl, (un)substituted alkynyl, (un)substituted cycloalkyl, (un)substituted aryl, or (un)substituted heteroaryl;  $R^2$  and  $R^3$  each independently represents hydrogen, or (un)substituted alkyl, (un)substituted alkenyl, (un)substituted alkynyl, (un)substituted cycloalkyl, (un)substituted saturated heterocycle, (un)substituted aryl, or (un)substituted heteroaryl, or  $R^2$  combines together with  $L^2$  or  $R^3$  to form (un)substituted 4- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocycle; X is oxygen, sulfur, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>CO wherein R<sup>7</sup> is hydrogen or alkyl, or a single bond; provided that X is a single bond when  $R^1$  is halogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound and salt are useful as a medicine.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，該腺嘌呤化合物係以式(1)所表示：

【化 1】



5

〔式中，

A 表示經取代或無取代的芳香族碳環或是經取代或無取代的芳香族雜環；

L<sup>1</sup> 表示單鍵、或是直鏈或分支的伸烷基；

- 10 L<sup>2</sup> 表示單鍵、或是可以羥基、胺基、烷基胺基或是二烷基胺基取代的直鏈或分支的伸烷基，但是當 L<sup>2</sup> 表示單鍵時，-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> 各自不為無取代的胺基、烷基胺基、二烷基胺基、吡咯啉基、哌啉基或是咪啉基；

- 15 於 L<sup>2</sup> 中的伸烷基之中的任意的 1 至 3 個之伸甲基可以氧原子、硫原子、SO、SO<sub>2</sub>、羰基、NR<sup>4</sup>CO、CONR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>、OCONR<sup>4</sup>、NR<sup>5</sup>CONR<sup>4</sup>、NR<sup>6</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>5</sup>、C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>5</sup> (R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 係獨立表示氫原子或是烷基) 取代；

- 20 於 L<sup>1</sup> 中的伸烷基之中的任意的 1 至 3 個之伸甲基可以氧原子取代；

$R^1$  表示鹵素原子、經取代或無取代的烷基、經取代或無取代的烯基、經取代或無取代的炔基、經取代或無取代的環烷基、經取代或無取代的芳基或是經取代或無取代的雜芳基；

- 5  $R^2$  及  $R^3$  係獨立表示氫原子、經取代或無取代的烷基、經取代或無取代的烯基、經取代或無取代的炔基、經取代或無取代的環烷基、經取代或無取代的飽和雜環基、經取代或無取代的芳基或是經取代或無取代的雜芳基，或者  $R^2$  可與  $L^2$  或是  $R^3$  合在一起形成經取代或無取代的 4~8 員之含氮飽和雜環，

10  $X$  表示氧原子、硫原子、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR^7$ 、 $NR^7CO$  ( $R^7$  表示氫原子或是烷基)或是單鍵(但，當  $R^1$  表示鹵素原子時， $X$  為單鍵)]。

2. 如申請專利範圍第1項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中於式(1)中， $L^2$ 表示單鍵、或是直鏈或分支的伸烷基，且於該伸烷基中的任意的1至3個之伸甲基可以
- 15 氧原子、硫原子、 $SO$ 、 $SO_2$ 、羰基、 $NR^4CO$ 、 $CONR^4$ 、 $NR^4SO_2$ 、 $SO_2NR^4$ 、 $NR^4CO_2$ 、 $OCOR^4$ 、 $NR^5CONR^4$ 、 $NR^6C(=NR^4)NR^5$ 、 $C(=NR^4)NR^5$  ( $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 係獨立表示
- 20 氫原子或是烷基)取代。

3. 如申請專利範圍第1或2項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中於式(1)中， $A$ 為經取代或無取代的苯環或是經取代或無取代的5~6員之單環芳香族雜環，且當  $A$ 被取代時，可以獨立選自於以下之群的1或是複數之

取代基取代：

- 5 鹵素原子、羥基、硝基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之鹵烷基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 1~6 之烷基硫基、碳數 1~6 之鹵烷氧基、碳數 2~6 之烷基羰基、碳數 1~6 之烷基磺醯基、碳數 1~6 之烷基亞磺醯基及胺基 (該胺基可以 1 或是 2 之相同或相異的碳數 1~6 之烷基取代)。
- 10 4. 如申請專利範圍第3項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中5~6員之單環芳香族雜環為吡啶、呋喃或是噻吩。
- 15 5. 如申請專利範圍第1項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中當於R<sup>1</sup>中的烷基、烯基或是炔基被取代時，可以選自於下列(a)~(c)的1或是複數之取代基取代：
- (a) 鹵素原子、羥基、羧基、醜基、碳數 1~6 之鹵烷基及碳數 1~6 之鹵烷氧基；
- 20 (b) 碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烷基羰基、碳數 2~6 之烷氧羰基、碳數 1~6 之烷基磺醯基、碳數 1~6 之烷基亞磺醯基、碳數 2~6 之烷基羰基氧基及碳數 1~6 之烷基硫基(該群基團可以獨立選自於鹵素原子、羥基、羧基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烷氧羰基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺甲醯基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之磺醯胺基及碳數 1~6 之烷基磺醯基

之 1 或是複數之基團取代)；

(c) 經取代或無取代的 3~8 員之環烷基及經取代或無取代的 4~8 員之飽和雜環基(該群基團係可以選自於由以下的(d)、(e)及(f)所組成的群之 1 或是複數之取代基取代)、經取代或無取代的 6~10 員之芳基、經取代或無取代的 5~10 員之雜芳基、經取代或無取代的 6~10 員之芳氧基及經取代或無取代的 5~10 員之雜芳氧基(該群基團係可以選自於由以下的(g)、(h)、(i)及(j)所組成的群之 1 或是複數之取代基取代)以及經取代或無取代的氨基、經取代或無取代的胺甲醯基及經取代或無取代的磺醯胺基(該群基團係可以選自於由以下的(k)、(l)及(m)所組成之群之 1 或是 2 之取代基取代)；

當於  $R^1$  中的環烷基被取代時，可以選自於由以下的(d)、(e)及(f)所組成之群之 1 或是複數之取代基取代：

(d) 鹵素原子、羥基、羧基、巰基、側氧基、氰基、硝基、碳數 1~6 之鹵烷基及碳數 1~6 之鹵烷氧基；

(e) 碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烯基、碳數 2~6 之炔基、碳數 2~6 之烷氧羰基及碳數 1~6 之烷基硫基(該群基團可以獨立選自於鹵素原子、羥基、羧基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烷氧羰基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之氨基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺甲醯基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之磺醯胺基及碳數 1~6 之烷基磺

醯基之 1 或是複數之基團取代)；

- (f) 經取代或無取代的 6~10 員之芳基及經取代或無取代的 5~10 員之雜芳基(該群基團係可以選自於由以下的(g)、(h)、(i)及(j)所組成之群之 1 或是複數之取代基  
5 取代)、經取代或無取代的胺基、經取代或無取代的胺甲醯基及經取代或無取代的磺醯胺基(該群基團係可以選自於以下的(k)、(l)及(m)之 1 或是 2 之取代基取代)；  
當於  $R^1$  中的芳基及雜芳基被取代時，可以選自於以下的(g)、(h)、(i)及(j)之 1 或是複數之取代基取代：
- 10 (g) 鹵素原子、羥基、巯基、氰基、硝基、碳數 1~6 之鹵烷基及碳數 1~6 之鹵烷氧基；
- (h) 碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烯基、碳數 2~6 之炔基及碳數 1~6 之烷基硫基(該群基團係可以獨立選自於鹵素原子、羥基、羧基、碳數 1  
15 ~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烷氧羰基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺甲醯基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之磺醯胺基及碳數 1~6 之烷基磺醯基之 1 或是複數之基  
20 團取代)；
- (i) 3~8 員之環烷基及 4~8 員之飽和雜環基(該群基團可以獨立選自於鹵素原子、羥基、羧基、碳數 1~6 之烷基及碳數 1~6 之烷氧基之 1 或是複數之基團取代)；
- (j) 經取代或無取代的胺基、經取代或無取代的胺甲醯

基及經取代或無取代的磺醯胺基(該群基團可以獨立選自於由以下的(k)、(l)及(m)所組成之群之 1 或是 2 之取代基取代),

5 當於前述(c)、(f)及(j)中的胺基、胺甲醯基及磺醯胺基被取代時,可以獨立選自於由以下的(k)、(l)及(m)所組成之群之 1 或是 2 之取代基取代:

(k) 碳數 1~6 之烷基、碳數 2~6 之烯基、碳數 2~6 之炔基、碳數 2~6 之烷基羰基、碳數 2~6 之烷氧羰基、碳數 1~6 之烷基磺醯基、碳數 1~6 之烷基亞磺醯基、  
10 3~8 員之環烷基、3~8 員之環烷基羰基及 3~8 員之環烷氧羰基、3~8 員之環烷基磺醯基及 3~8 員之環烷基亞磺醯基(該群基團係可以獨立選自於鹵素原子、羥基、羧基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基及碳數 2~6 之烷氧羰基之 1 或是複數之基團取代);

15 (l) 6~10 員之芳基、6~10 員之芳基羰基、6~10 員之芳氧羰基、6~10 員之芳基磺醯基、6~10 員之芳基亞磺醯基、5~10 員之雜芳基、5~10 員之雜芳基羰基、5~10 員之雜芳氧羰基、5~10 員之雜芳基磺醯基及 5~  
20 10 員之雜芳基亞磺醯基(該群基團可以鹵素原子、羥基、巰基、羧基、氰基、硝基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烷氧羰基、或是碳數 1~6 之烷基硫基取代);

(m) 2 個取代基係合在一起,且與氮原子一起形成包含選自於 1~3 之氮原子、0~1 之氧原子及 0~1 之硫原子

- 的 1~4 之雜原子之 4~8 員之含氮飽和雜環之基(該含氮飽和雜環只要是於化學上穩定，則可在任意的碳原子上或氮原子上，以鹵素原子、羥基、羧基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烷氧羰基或是
- 5 碳數 2~6 之烷基羰基取代)；
- 當於  $R^2$  及  $R^3$  中的烷基、烯基及炔基被取代時，可以獨立選自於以下的(a')~(c')之 1 或是複數之取代基取代：
- (a') 鹵素原子、羥基、巰基、碳數 1~4 之鹵烷基及碳數 1~6 之鹵烷氧基、氰基；
- 10 (b') 碳數 1~6 之烷氧基、碳數 1~6 之烷基磺醯基、碳數 1~6 之烷基亞磺醯基、碳數 2~6 之烷基羰基氧基、碳數 1~6 之烷基硫基、經取代或無取代的 3~8 員之環烷基及經取代或無取代的 3~8 員之環烷基氧基(該群基團係可以選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷基及
- 15 碳數 1~6 之烷氧基之 1 或是複數之相同或相異的取代基取代)；
- (c') 經取代或無取代的 6~10 員之芳基、經取代或無取代的 6~10 員之芳氧基、經取代或無取代的 5~10 員之雜芳基及經取代或無取代的 5~10 員之雜芳氧基(該群
- 20 基團係可以選自於以下之(g')~(j')之相同或相異的 1 或是複數之取代基取代)、經取代或無取代的胺基、經取代或無取代的胺甲醯基及經取代或無取代的磺醯胺基(該群基團係可以選自於以下之(k')~(m')之相同或相異的 1 或是複數之取代基取代)；

當於前述(c')中的芳基、芳氧基、雜芳基及雜芳氧基被取代時，可以選自於由以下的(g')~(j')所組成的群之 1 或是複數之取代基取代：

5 (g') 鹵素原子、羥基、巰基、氰基、硝基、碳數 1~6 之鹵烷基及碳數 1~6 之鹵烷氧基；

(h') 碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烯基、碳數 2~6 之炔基及碳數 1~6 之烷基硫基(該群基團係可以獨立選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷氧基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺甲醯基、可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之磺醯胺基及碳數 1~6 之烷基磺醯基之 1 或是複數之基團取代)；

10

(i') 3~8 員之環烷基及 4~8 員之飽和雜環基  
 15 (該群基團係可以獨立選自於鹵素原子、羥基、側氧基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基及碳數 2~6 之烷基羰基之 1 或是複數之基團取代)；

(j') 胺基、胺甲醯基、磺醯胺基  
 (該群基團可以選自於以下的(k')~(m')之 1 或是 2 之取代基取代)；

20

當於前述(c')及(j')中的胺基、胺甲醯基及磺醯胺基被取代時，可以選自於以下的(k')、(l')及(m')之 1 或是 2 之取代基取代：

(k')碳數 1~6 之烷基、碳數 2~6 之烯基、碳數 2~6 之

炔基、碳數 2~6 之烷基羰基、碳數 1~6 之烷基磺醯基、  
 碳數 1~6 之烷基亞磺醯基、3~8 員之環烷基、3~8 員  
 之環烷基羰基、3~8 員之環烷氧羰基、3~8 員之環烷  
 基磺醯基、3~8 員之環烷基亞磺醯基

5 (該群基團係可以獨立選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~  
 6 之烷基及碳數 1~6 之烷氧基之 1 或是複數之基團取  
 代)；

(l') 6~10 員之芳基、6~10 員之芳基烷基、6~10 員之  
 芳氧烷基、6~10 員之芳基羰基、6~10 員之芳基磺醯

10 基、6~10 員之芳基亞磺醯基、5~10 員之雜芳基、5~  
 10 員之雜芳基烷基、5~10 員之雜芳氧烷基、5~10 員  
 之雜芳基羰基、5~10 員之雜芳基磺醯基及 5~10 員之  
 雜芳基亞磺醯基(該群基團係可以選自於鹵素原子、羥

15 基、巰基、氰基、硝基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6  
 之烷氧基及碳數 1~6 之烷基硫基之 1 或是複數之基團  
 取代)；

(m') 2 個取代基係合在一起，且與氮原子一起形成包含  
 選自於 1~3 之氮原子、0~1 之氧原子及 0~1 之硫原子  
 的 1~4 之雜原子的 4~8 員之含氮飽和雜環之基

20 (前述含氮飽和雜環只要是於化學上穩定，則可在任意的  
 碳原子上或氮原子上，以選自於鹵素原子、羥基、碳數  
 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基及碳數 2~6 之烷基羰  
 基的 1 或是複數之基團取代)，

當於  $R^2$  中的環烷基、飽和雜環基、 $R^2$  及  $R^3$  結合形成的

含氮飽和雜環及  $R^2$  及  $L^2$  結合形成的含氮飽和雜環被取代時，可以獨立選自於以下之群之 1 或是複數之取代基取代：

5 鹵素原子；羥基；側氧基；經取代或無取代的碳數 1~6 之烷基、經取代或無取代的碳數 1~6 之烷氧基及經取代或無取代的碳數 2~6 之烷基羰基(當該烷基、烷氧基或是烷基羰基被取代時，可以獨立選自於前述(a')~(c')之 1 或是複數之取代基取代)；經取代或無取代的芳基、經取代或無取代的芳氧基、經取代或無取代的雜芳基及  
10 經取代或無取代的雜芳氧基(當該芳基、芳氧基、雜芳基或是雜芳氧基被取代時，可以獨立選自於前述(g')~(j')之 1 或是複數之取代基取代)；經取代或無取代的胺基、經取代或無取代的胺甲醯基及經取代或無取代的磺醯胺基(當該胺基、胺甲醯基或是磺醯胺基被取代時，可以  
15 獨立選自於前述 (k')~(m')之 1 或是 2 之取代基取代)；當於  $R^2$  中的芳基及雜芳基被取代時，可以獨立選自於由前述(g')~(j')所組成之群之 1 或是複數之取代基取代。

6. 如申請專利範圍第5項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中：

20  $R^2$  及  $R^3$  係獨立表示氮原子、經取代或無取代的碳數 1~6 之烷基、經取代或無取代的具有選自於 0~3 個之氮原子、0~1 個之氧原子及 0~1 個之硫原子的 1~4 個之雜原子的 4~8 員之飽和雜環基、經取代或無取代

的 3~8 員之環烷基、經取代或無取代的 6~10 員之芳基、或是經取代或無取代的 5~10 員之雜芳基，或者  $R^2$  及  $R^3$  結合形成包含選自於 1~3 之氮原子、0~1 之氧原子及 0~1 之硫原子的 1~4 之雜原子之 4~8 員之含氮飽和雜環；

5

該烷基係可以選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷氧基、經取代或無取代的 6~10 員之芳基、經取代或無取代的 6~10 員之芳氧基、經取代或無取代的胺基及可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代的胺甲醯基之 1 或是複數之基團取代；

10

該飽和雜環基、環烷基及  $R^2$  及  $R^3$  結合形成的含氮飽和雜環係可以選自於鹵素原子、羥基、側氧基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、經取代或無取代的 6~10 員之芳基、經取代或無取代的 6~10 員之芳氧基、經取代或無取代的 6~10 員之芳基烷基、經取代或無取代的 6~10 員之芳氧烷基、經取代或無取代的 5~10 員之雜芳基、經取代或無取代的 5~10 員之雜芳氧基、經取代或無取代的 5~10 員之雜芳基烷基、經取代或無取代的 5~10 員之雜芳氧烷基、經取代或無取代的胺基及可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代的胺甲醯基之 1 或是複數之基團取代；

15

20

當該芳基、芳氧基、芳基烷基、芳氧烷基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基烷基及雜芳氧烷基被取代時，可以獨立選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6

- 之烷基、經取代或無取代的胺基之 1 或是複數之基團  
取代；於此，該胺基被取代時，可以選自於碳數 1~6  
之烷基、碳數 2~6 之烷基羰基及碳數 1~6 之烷基磺醯  
基之相同或相異的 1 或是 2 個之取代基取代；該胺基之  
5 2 個取代基可結合形成具有選自於 1~3 個之氮原子、0  
~1 個之氧原子及 0~1 個之硫原子之 1~4 個之雜原子  
的 4~8 員之飽和雜環(該飽和雜環係可以選自於鹵素  
原子、羥基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、  
碳數 2~6 之烷基羰基及以相同或相異的 1 或是 2 之碳  
10 數 1~6 之烷基取代的胺基之 1 或是複數之基團取代)。
7. 如申請專利範圍第 1 項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許  
的鹽，其中：  
R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup> 係獨立表示可以選自於氫原子；碳數 1~6 之  
烷基；或是鹵素原子、氰基、羥基、碳數 1~6 之烷氧  
15 基、經取代或無取代的芳基、經取代或無取代的芳氧基  
及經取代或無取代的胺基之 1~3 之取代基取代的碳數  
1~6 之烷基；  
當該芳基及芳氧基被取代時，可以獨立選自於由鹵素原  
子、羥基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基及經  
20 取代或無取代的胺基所組成之群之 1 或是複數之基團  
取代；  
於此，當該胺基被取代時，可以選自於碳數 1~6 之烷  
基、碳數 2~6 之烷基羰基及碳數 1~6 之烷基磺醯基之  
相同或相異的 1 或是 2 個之取代基取代，該胺基之 2

- 個取代基可結合形成具有選自於 1~3 個之氮原子、0~1 個之氧原子及 0~1 個之硫原子之 1~4 個之雜原子的 4~8 員之飽和雜環(該飽和雜環係可以選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、
- 5 碳數 2~6 之烷基羰基及以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代的胺基之 1 或是複數之基團取代)。
8. 如申請專利範圍第7項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中：
- $R^2$  及  $R^3$  係獨立表示氮原子或是碳數 1~6 之烷基(該烷基
- 10 基可以羥基、碳數 1~6 之烷氧基、或是可以相同或相異的 1 或 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺基取代)。
9. 如申請專利範圍第1項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中：
- $R^2$  表示經取代或無取代的具有選自於 0~3 個之氮原子
- 15 子、0~1 個之氧原子及 0~1 個之硫原子之 1~4 個之雜原子的 4~8 員之飽和雜環基、經取代或無取代的 3~8 員之環烷基、經取代或無取代的 6~10 員之芳基、或是經取代或無取代的 5~10 員之雜芳基；
- $R^3$  表示氮原子或是碳數 1~6 之烷基；
- 20 當該飽和雜環基、環烷基、芳基及雜芳基被取代時，可以選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、經取代或無取代的胺基之 1 或是複數之基團取代；
- 於此，當該胺基被取代時，可以選自於碳數 1~6 之烷

基、碳數 2~6 之烷基羰基及碳數 1~6 之烷基磺醯基之相同或相異的 1 或是 2 個之取代基取代；該胺基之 2 個取代基可結合形成具有選自於 1~3 個之氮原子、0~1 個之氧原子及 0~1 個之硫原子之 1~4 個之雜原子的 4~8 員之飽和雜環(該飽和雜環係可以選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~6 之烷基羰基及以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代的胺基之 1 或是複數之基團取代)。

5  
10  
10. 如申請專利範圍第 1 項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中：

$R^2$  及  $R^3$  係結合形成包含選自於 1~3 之氮原子、0~1 之氧原子及 0~1 之硫原子的 1~4 之雜原子之 4~8 員之含氮飽和雜環；

該含氮飽和雜環係可以選自於由鹵素原子；羥基；側氧基；碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基及碳數 2~6 之烷基羰基(該烷基、烷氧基及烷基羰基係可以選自於鹵素原子、氟基、羥基、碳數 1~6 之烷氧基、經取代或無取代的 6~10 員之芳基、經取代或無取代的 6~10 員之芳氧基、經取代或無取代的胺基及可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺甲醯基的 1~3 之取代基取代)；經取代或無取代的 3~8 員之環烷基；經取代或無取代的 6~10 員之芳基、經取代或無取代的 6~10 員之芳氧基、經取代或無取代的 5~10 員之雜芳基、經取代或無取代的 5~10 員之雜芳氧基、

經取代或無取代的胺基及可以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺甲醯基所組成之群之 1 或是複數之基團取代；

5 當該芳基、芳氧基、雜芳基及雜芳氧基被取代時，可以選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基及經取代或無取代的胺基之 1 或是複數之基團取代；

10 於此，該胺基被取代時，可以選自於碳數 1~6 之烷基、碳數 2~6 之烷基羰基及碳數 1~6 之烷基磺醯基之相同或相異的 1 或是 2 個之取代基取代；該胺基之 2 個取代基可結合形成具有選自於 1~3 個之氮原子、0~1 個之氧原子及 0~1 個之硫原子之 1~4 個之雜原子的 4~8 員之飽和雜環(該飽和雜環係可以選自於鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷基、碳數 1~6 之烷氧基、碳數 2~  
15 6 之烷基羰基及以相同或相異的 1 或是 2 之碳數 1~6 之烷基取代之胺基之 1 或是複數之基團取代)。

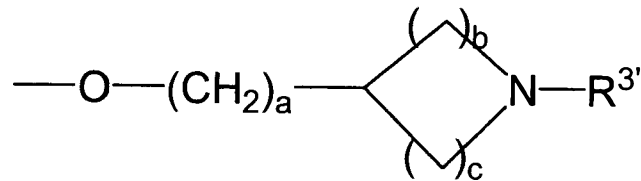
11. 如申請專利範圍第 5 或 10 項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中：

20  $R^2$  及  $R^3$  結合形成的含氮飽和雜環係分別為經取代或無取代的氮唑、咪啉、哌啶、哌啶、吡咯啶或是 1,4-全氮二氮吡(1,4-perhydrodiazepine)。

12. 如申請專利範圍第 1 項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中於式(1)中， $R^3$  表示氮原子或是碳數 1~6 之烷基， $R^2$  及  $L^2$  之任意的碳原子結合形成可經取代之包含選

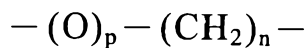
自於1~3之氮原子、0~1之氧原子及0~1之硫原子的1~4之雜原子之4~8員之含氮飽和雜環。

13. 如申請專利範圍第12項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中於式(1)中，「 $-L^2-NR^2R^3$ 」係以下式表示：



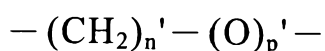
(式中，a表示0~2之整數；b表示0~2之整數；c表示1~4之整數，但b及c之和為2~4； $R^{3'}$ 表示氫原子或是碳數1~6之烷基)。

- 10 14. 如申請專利範圍第1項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中於式(1)中，「 $-L^2-$ 」表示單鍵或是以下式所表示的二價基：



(式中，p表示0或1，且當p為0時n表示0~6之整數，而當p為1時n表示2~6之整數)。

- 15 15. 如申請專利範圍第1項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中於式(1)中， $L^1$ 表示碳數1~6之伸烷基或是以下式所表示的二價基：



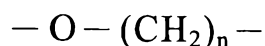
- 20 (式中， $p'$ 表示0或1，且當 $p'$ 為0時 $n'$ 表示1~6之整數，而當 $p'$ 為1時 $n'$ 表示2~6之整數)。

16. 如申請專利範圍第15項之腺嘌呤化合物或其藥學上容

許的鹽，其中：

$L^1$  表示碳數 1~3 之伸烷基；

$L^2$  表示伸甲基或是以下式表示的二價基：



5 (式中 n 表示 2~4 之整數)。

17. 如申請專利範圍第 1 項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中於式(1)中，X 表示單鍵、NH、氧原子或是硫原子； $R^1$  表示碳數 1~6 之烷基、或是表示以選自於由碳數 1~4 之鹵烷基、碳數 1~4 之烷氧基、3~6 員之環烷基、6~10 員之芳基及 5~10 員之雜芳基所組成之群之取代基取代的碳數 1~6 之烷基，且該環烷基、芳基及雜芳基係可以選自於由鹵素原子、羥基、碳數 1~6 之烷基及碳數 1~6 之烷氧基所組成之群的 1~4 之取代基取代。
- 10
18. 如申請專利範圍第 17 項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中於式(1)中，X 表示 NH 或是氧原子。
- 15
19. 如申請專利範圍第 1 項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，其中於式(1)中，A 表示吡啶環；
- $L^1$  表示碳數 1~3 之伸烷基；
- $L^2$  表示單鍵；
- 20  $R^2$  表示氫原子；碳數 1~6 之烷基；以胺基、烷基胺基或是二烷基胺基取代的碳數 1~6 之烷基；
- $R^3$  表示以胺基、烷基胺基或是二烷基胺基取代的碳數 1~6 之烷基，或者， $R^2$  及  $R^3$  可結合形成選自於可以碳數 1~6 之烷基取代的哌啶環、可以碳數 1~6 之烷基取

代的 1,4-全氫二氮吡環、或是吡咯啉環、哌啉環、咪啉環、硫基咪啉環及氮坦環之飽和含氮雜環(該飽和含氮雜環係經胺基；烷基胺基；二烷基胺基；或是以胺基、烷基胺基或二烷基胺基取代的碳數 1~6 之烷基取代)。

5 20. 如申請專利範圍第1項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽，係選自於以下的化合物群：

6-胺基-2-丁基-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

10 6-胺基-2-丁基-9-(4-哌啉-1-基甲基苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

6-胺基-2-丁基-9-[4-(4-甲基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

6-胺基-2-丁基-9-[4-(4-二甲基胺基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

15 6-胺基-2-丁基-9-[4-(3-二甲基胺基吡咯啉-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

6-胺基-2-丁基-9-(4-{[甲基(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基}苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

20 N-{1-[4-(6-胺基-2-丁基-8-側氧基-7,8-二氫嘌呤-9-基甲基)苯甲基]哌啶-4-基}乙醯胺、

1-[4-(6-胺基-2-丁基-8-側氧基-7,8-二氫嘌呤-9-基甲基)苯甲基]哌啶-4-羧酸醯胺、

6-胺基-2-丁基-9-[3-(4-甲基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

- 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-(4-哌啶-1-基甲基苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[4-(4-甲基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 5 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[4-(4-苯基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[4-(4-苯氧基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-9-(4-二甲基氨基甲基苯甲基)-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 10 6-氨基-9-{4-[(二異丙基氨基)甲基]苯甲基}-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-(4-{[(2-甲氧乙基)甲基氨基]甲基}苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 15 6-氨基-9-{4-[(環己基甲基氨基)甲基]苯甲基}-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-9-(4-環己基氨基甲基苯甲基)-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-{4-[(甲基苯基氨基)甲基]苯甲基}-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 20 6-氨基-9-{4-[(苯甲基甲基氨基)甲基]苯甲基}-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲基)-2-丙氧基-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

- 6-胺基-2-環丙基甲氧-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲基)-7,9-二氫喋呤-8-酮、
- 6-胺基-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲基)-2-(4,4,4-三氟丁氧基)-7,9-二氫喋呤-8-酮、
- 5 6-胺基-9-[4-(4-甲基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-2-(4,4,4-三氟丁氧基)-7,9-二氫喋呤-8-酮、
- 6-胺基-9-(4-[(2-甲氧乙基)甲基胺基]甲基)苯甲基)-2-(4,4,4-三氟丁氧基)-7,9-二氫喋呤-8-酮、
- 6-胺基-9-[4-(4-甲氧哌啶-1-基甲基)苯甲基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫喋呤-8-酮、
- 10 6-胺基-9-[4-(4-側氧基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氫喋呤-8-酮、
- 6-胺基-2-丁基胺基-9-(4-二甲基胺基甲基苯甲基)-7,9-二氫喋呤-8-酮、
- 15 6-胺基-2-丁基胺基-9-(4-哌啶-1-基甲基苯甲基)-7,9-二氫喋呤-8-酮、
- 6-胺基-2-丁基胺基-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲基)-7,9-二氫喋呤-8-酮、
- 6-胺基-2-丁基胺基-9-[4-(4-二甲基胺基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫喋呤-8-酮、
- 20 6-胺基-2-丁基胺基-9-[4-(4-甲基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫喋呤-8-酮、
- 6-胺基-2-丁基胺基-9-(3-哌啶-1-基甲基苯甲基)-7,9-二氫喋呤-8-酮、

- 6-氨基-2-丁基-9-(3-咪啉-4-基甲基苯甲基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-9-[4-(4-氨基-哌啶-1-基甲基)苯甲基]-2-丁基-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 5 6-氨基-2-丁基-9-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-2-丁基-9-[4-(3-二甲基氨基丙氧基)苯甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 10 6-氨基-2-丁基氨基-9-[4-(3-咪啉-4-基丙氧基)苯甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-2-丁基-9-[6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 15 6-氨基-2-丁基-9-[6-(4-甲基-[1,4]二氮杂-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-9-[6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-2-(4,4,4-三氟丁氧基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 20 6-氨基-2-乙氧基-9-[6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-9-[6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮、

6-氨基-2-丁基氨基-9-[6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、

6-氨基-2-丁基氨基-9-[6-(4-甲基-[1,4]二氮杂-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、

5 6-氨基-2-丁基氨基-9-(6-哌啶-1-基吡啶-3-基甲基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮、

6-氨基-2-丁基氨基-9-[6-(4-二甲基氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、

10 6-氨基-2-丁基氨基-9-{6-[(3-二甲基氨基丙基)甲基氨基]吡啶-3-基甲基}-7,9-二氢嘌呤-8-酮、

6-氨基-2-丁基氨基-9-[6-(3-二甲基氨基吡咯啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、

6-氨基-2-丁基-9-[6-(2-咪啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、

15 6-氨基-2-丁基氨基-9-[6-(2-咪啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、

6-氨基-2-丁基氨基-9-[6-(2-二甲基氨基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、

20 6-氨基-2-丁基氨基-9-[6-(4-二甲基氨基丁氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、

6-氨基-2-丁基氨基-9-[5-氯-6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、

6-氨基-9-[5-氯-6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲基]-2-乙氧基-7,9-二氢嘌呤-8-酮、

- 6-氨基-2-丁基氨基-9-[5-氯-6-(2-二甲基氨基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-2-丁基氨基-9-[5-氯-6-(2-咪啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 5 6-氨基-2-丁基氨基-9-[4-(4-甲基哌啶-1-基)-3-硝基苯甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-9-[3-氨基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲基]-2-丁基氨基-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-2-乙氧基-9-(3-甲氧基-4-咪啉-4-基甲基苯甲基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 10 6-氨基-9-(4-二甲基氨基甲基苯甲基)-2-乙氧基-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-9-(4-二乙基氨基甲基苯甲基)-2-乙氧基-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 15 6-氨基-9-(4-二异丙基氨基甲基苯甲基)-2-乙氧基-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-2-乙氧基-9-(4-哌啶-1-基甲基苯甲基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-2-乙氧基-9-[4-(4-甲氧哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 20 6-氨基-2-乙氧基-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-2-乙氧基-9-(4-硫基咪啉-4-基甲基苯甲基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮、

6-胺基-2-乙氧基-9-[4-(4-甲基哌啶-1-基甲基苯甲  
基)]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

6-胺基-2-丁基-9-(4-二甲基胺基甲基苯甲基)-7,9-二氫  
嘌呤-8-酮、

5 6-胺基-2-丁基-9-(4-咪啉-4-基甲基苯甲基)-7,9-二氫嘌  
呤-8-酮、

6-胺基-2-丁基-9-[4-(4-甲氧哌啶-1-基甲基)苯甲  
基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

10 6-胺基-2-丁基-9-[3-(4-二甲基胺基甲基苯氧基)丙  
基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

6-胺基-2-丁基-9-(5-二甲基胺基甲基咪喃-2-基甲  
基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

6-胺基-9-(4-二甲基胺基甲基苯甲基)-2-[(吡啶-4-基甲  
基)胺基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

15 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[4-(4-吡啶-4-基哌啶-1-基  
甲基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

6-胺基-9-(4-[[雙(2-甲氧乙基)胺基]甲基}苯甲基)-2-(2-  
甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

20 6-胺基-9-(4-[[雙(2-羥基乙基)胺基]甲基}苯甲基)-2-丁  
基-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

6-胺基-2-丁基-9-(4-[[2,3-二羥基丙基]甲基胺基]甲基}  
苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

6-胺基-2-丁基-9-(4-[[2-二甲基胺基乙基]甲基胺基]甲  
基}苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

- 6-胺基-9-[6-(2-二甲基胺基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 6-胺基-2-丁基-9-(4-二甲基胺基甲基苯甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 5 6-胺基-2-丁基-9-[4-(3-羥基氮坦-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 6-胺基-9-(4-[[雙(2-二乙基胺基乙基)胺基]甲基]苯甲基)-2-丁基-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 6-胺基-2-丁基-9-{4-[4-(2-二甲基胺基乙醯基)哌啶-1-基甲基]苯甲基}-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 10 2-{4-[4-(6-胺基-2-丁基-8-側氧基-7,8-二氫嘌呤-9-基甲基)苯甲基]哌啶-1-基}-N,N-二甲基乙醯胺、
- 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[4-(4-甲氧哌啶-1-基甲基)苯甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 15 6-胺基-9-{4-[(丁基甲基胺基)甲基]苯甲基}-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 4-({4-[6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-8-側氧基-7,8-二氫嘌呤-9-基甲基]苯甲基}甲基胺基)丁腈、
- N-(1-{4-[6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-8-側氧基-7,8-二氫
- 20 嘌呤-9-基甲基]苯甲基}吡咯啶-3-基)-N-甲基乙醯胺、
- 6-胺基-9-(4-{[乙基(四氫哌喃-4-基)胺基]甲基}苯甲基)-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 6-胺基-9-[4-(4,4-二氫哌啶-1-基甲基)苯甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

6-胺基-9-[4-(4-環戊基哌啶-1-基甲基)苯甲基]-2-(2-甲  
氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

6-胺基-9-(4-{[異丙基(2-甲氧乙基)胺基]甲基}苯甲  
基)-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

5 6-胺基-2-丁基-9-{6-[(2-二甲基胺基乙基)甲基胺基]吡  
啶-3-基甲基}-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

6-胺基-9-[5-氯-6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基甲  
基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

10 6-胺基-9-[5-氯-6-(4-甲基-[1,4]二氫吡啶-1-基)吡啶-3-基  
甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

6-胺基-2-丁基-9-(6-{2-[(2-羥基乙基)甲基胺基]乙氧基}  
吡啶-3-基甲基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

6-胺基-2-丁基-9-[6-(2-二甲基胺基-1-二甲基胺基甲基  
乙氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

15 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(2-哌啶-1-基乙氧基)吡  
啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

6-胺基-9-[6-(3-二甲基胺基-2,2-二甲基丙氧基)吡啶-3-  
基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

20 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(1-甲基哌啶-3-基甲氧基)  
吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(1-甲基哌啶-4-基氧基)  
吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

6-胺基-9-[6-(2-二甲基胺基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-2-  
乙氧基-7,9-二氫嘌呤-8-酮、

- 6-氨基-2-乙氧基-9-{6-[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙氧基]吡啶-3-基甲基}-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-2-乙氧基-9-{6-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]吡啶-3-基甲基}-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 5 6-氨基-2-丁基氨基-9-[6-(3-二甲基氨基丙氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-9-[5-氯-6-(2-二甲基氨基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 10 6-氨基-9-[5-氯-6-(3-二甲基氨基丙氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-9-[5-氯-6-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 15 6-氨基-9-[5-氯-6-(2-吡咯啶-1-基乙氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-9-{5-氯-6-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]吡啶-3-基甲基}-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-9-[5-氯-6-(1-甲基哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 20 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(3-咪啉-4-基-丙基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、
- 6-氨基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(3-二甲基氨基丙基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氢嘌呤-8-酮、

- 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(1-甲基哌啶-2-基甲氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(1-甲基吡咯啶-2-基甲氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 5 6-胺基-9-[6-(1-乙基哌啶-3-基氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 6-胺基-9-[6-(1-異丙基吡咯啶-3-基氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 10 6-胺基-2-丁基-9-{6-[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙氧基]吡啶-3-基甲基}-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 6-胺基-2-丁基-9-{6-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]吡啶-3-基甲基}-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 6-胺基-2-(2-甲氧乙氧基)-9-[6-(1-丙基哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基甲基]-7,9-二氫嘌呤-8-酮、
- 15 6-胺基-9-[6-(1-異丙基哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基甲基]-2-(2-甲氧乙氧基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮。
21. 一種醫藥組成物，係含有如申請專利範圍第1項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽作為有效成分。
22. 一種TLR7功能增進劑，係含有如申請專利範圍第1項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽作為有效成分。
- 20 23. 一種免疫反應調節劑，係含有如申請專利範圍第1項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽作為有效成分。
24. 一種過敏性疾病、病毒性疾病或癌症之治療劑或預防劑，係含有如申請專利範圍第1項之腺嘌呤化合物或其

藥學上容許的鹽作為有效成分。

25. 一種氣喘、慢性阻塞性肺臟疾病(chronic obstructive pulmonary disease , COPD)、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、癌症、B型肝炎、C型肝炎、HIV、  
5 HPV、細菌感染症或皮膚炎之治療劑或預防劑，係含有如申請專利範圍第1項之腺嘌呤化合物或其藥學上容許的鹽作為有效成分。

**七、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第( 無 )圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

**八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**