202415645

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202415645 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：112147878 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 02 月 26 日

(51)Int. Cl.： *C07D239/95 (2006.01)* *A61K31/517 (2006.01)*
A61P31/12 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/03/01 歐洲專利局 18159583.6

(71)申請人：愛爾蘭商健生科學愛爾蘭無限公司 (愛爾蘭) JANSSEN SCIENCES IRELAND UNLIMITED COMPANY (IE)
愛爾蘭

(72)發明人：麥克格萬 大衛 MC GOWAN, DAVID CRAIG (US)；埃布萊希特斯 維爾納 EMBRECHTS, WERNER CONSTANT JOHAN (BE)；吉耶蒙特 耶若米 GUILLEMONT, JEROME EMILE GEORGES (FR)；柯曼斯 路德維希 COOYMANS, LUDWIG PAUL (BE)；強尼克斯 提姆 JONCKERS, TIM HUGO MARIA (BE)；拉布瓦松 皮爾 RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD (FR)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 69 頁

(54)名稱

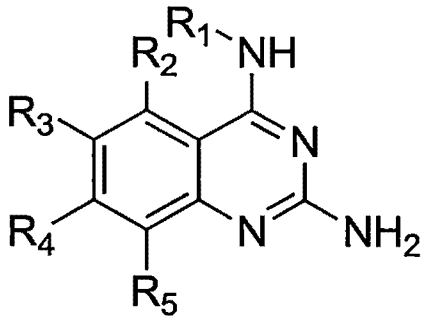
2，4－二胺基喹唑啉衍生物及其醫學用途

(57)摘要

本申請涉及喹唑啉衍生物、其製備方法、其藥物組成物及醫學用途。

This application relates to quinazoline derivatives, processes for their preparation, phamaceutical compositions, and medical uses thereof.

特徵化學式：



(I)

202415645

【發明摘要】

【中文發明名稱】　2,4-二胺基喹唑啉衍生物及其醫學用途

【英文發明名稱】　2,4-DIAMINOQUINAZOLINE DERIVATIVES AND MEDICAL USES THEREOF

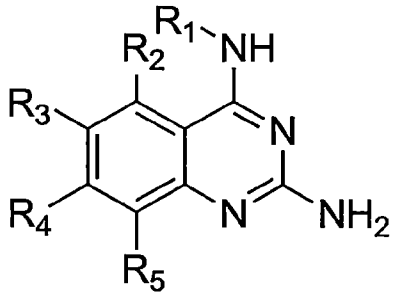
【中文】本申請涉及喹唑啉衍生物、其製備方法、其藥物組成物及醫學用途。

【英文】This application relates to quinazoline derivatives, processes for their preparation, phamaceutical compositions, and medical uses thereof.

【指定代表圖】　無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 2,4-二胺基喹唑啉衍生物及其醫學用途

【英文發明名稱】 2,4-DIAMINOQUINAZOLINE DERIVATIVES AND MEDICAL USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本申請描述了喹唑啉衍生物，其製備方法，藥物組成物和醫學用途，更特別是在治療領域之醫學用途。本申請中描述的手段適用於調節（更特別是激動）Toll樣受體（TLR）（更特別是TLR8）。本申請中描述的手段尤其可用於治療或預防疾病或病症（例如病毒感染、免疫或炎性病症）。

【先前技術】

【0002】 Toll樣受體係主要的跨膜蛋白質，其特徵在於富含亮胺酸的胞外結構域以及含有保守區域的胞漿延伸。先天免疫系統可以經由在某些類型的免疫細胞的細胞表面上表現的該等TLR來識別病原體相關分子模式。外源病原體的識別激活吞噬細胞上細胞介素的產生和共刺激分子的上調。這導致T細胞行為的調節。

【0003】 據估計，大部分哺乳動物種類具有十種與十五種之間的Toll樣受體類型。已經在人類連同小鼠中鑒定了十三種TLR（簡單命名為TLR1至TLR13），並且已經在其他哺乳動物物種中發現許多它們的等價型。然而，在人類中發現的某些TLR的等價型並不存在於所有哺乳動物中。例如，一種編碼類似於人類中TLR10的蛋白質的基因存在於小鼠中，但係該基因顯現出過去在某位點被一種反轉錄病毒損壞。另一方面，小鼠表現TLR11、TLR12以及TLR13，它們均不存在於人類中。其他哺乳動物可表現未在人類中發現的TLR。其他非哺乳動

物物種可具有不同於哺乳動物的TLR，如由發現於河魨（Takifugu pufferfish）中的TLR14所證實。這可使利用實驗動物作為人類固有免疫模型的方法複雜化。

【0004】 在某些疾病的治療中，藉由激動TLR 7/8受體誘導IL-12或IFNγ等細胞介素可能係有利的（Schurich等人, PLoS Pathology [美國科學公共圖書館病理學] 2013, 9, e1003208 和Jo, J等人, PLoS Pathology [美國科學公共圖書館病理學] 2014, 10, e1004210）。

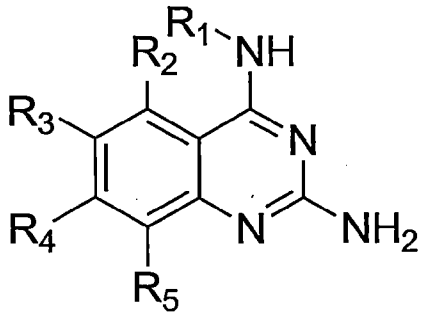
【0005】 關於Toll樣受體的綜述參見以下期刊論文。Hoffmann, J.A., Nature [自然], 426, 第33-38頁, 2003；Akira, S., Takeda, K., 和Kaisho, T.,Annual Rev. Immunology [免疫學年鑒], 21, 第335-376頁, 2003；Ulevitch, R. J., Nature Reviews: Immunology [自然綜述：免疫學], 4, 第512-520頁, 2004。O'Neil等人 Nature Reviews Immunology [自然綜述：免疫學] 13, 453-460, 2013。

【0006】 先前已經描述了表明Toll樣受體活性的化合物，例如WO 2006117670、WO98/01448、WO9928321、WO 2009067081、WO 2012136834、WO 2012156498、WO 2014076221和WO 2016141092。

【0007】 仍迫切需要與先前技術的化合物相比，具有較佳的選擇性和改良的安全性概況的新穎Toll樣受體調節劑。

【發明內容】

【0008】 本申請提供具有式 (I) 之化合物



(I)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或多晶型物，其中

- R_1係視需要被一個或多個取代基（更特別是1、2或3個取代基，更特別是1或2個取代基，更特別是1個取代基）取代的C_{3-8}烷基，該取代基獨立地選自氟、羥基、胺基、腈、酯、醯胺、C_{1-3}烷基、或C_{1-3}烷氧基，

- 與喹唑啉的4-位上的胺鍵合的R_1的碳為(*R*)-組態，

- R_2係氫、氘、氟、氯、甲基、甲氧基、環丙基、三氟甲基或羧醯胺，其中甲基、甲氧基和環丙基各自視需要被一個或多個取代基（更特別是一個取代基）取代，該取代基獨立地選自氟和腈，

- R_3係氫或氘，

- R_4係氫、氘、氟、甲基、羧酸酯、羧醯胺、腈、環丙基、C_{4-7}雜環、或5-員雜芳基，其中甲基、環丙基、C_{4-7}雜環和5-員雜芳基各自視需要被一個或多個取代基（更特別是1或2個取代基，更特別是1個取代基）取代，該取代基獨立地選自氟、羥基和甲基，

並且

- R_5係氫、氘、氟、氯、甲基或甲氧基，

其條件係R_2、R_3、R_4和R_5中的至少一個不是氫。

【0009】 本申請的產品可有利地顯示出相對於 TLR7 改善的 TLR8 激動作用（或選擇性）。

【0010】 本申請還提供了包含或含有本申請化合物的手段，例如藥物組成物、免疫組成物和套組（kit）。

【0011】 本申請的產品和手段可用於激活或刺激 TLR8。

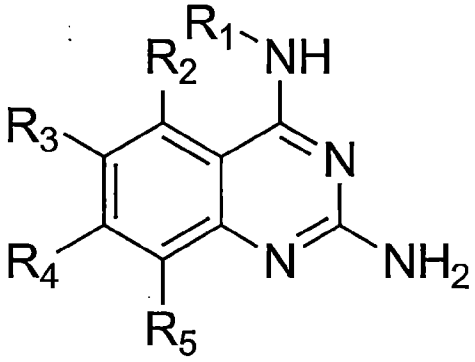
【0012】 本申請的產品和手段用於激活或刺激 Th1 免疫應答和/或產生細胞介素，例如 IL12。

【0013】 本申請的產品和手段尤其可用於治療或預防病毒感染或病毒誘發的疾病，更特別是 HBV 感染或 HBV 誘發的疾病，以及其他適應症，更特別是治療或預防惡性腫瘤、癌症或過敏。

【實施方式】

【0014】 本申請描述了下面描述的主題，下面說明的對象以及所提交的申請專利範圍中定義的主題，其藉由引用結合在此。

【0015】 本申請提供具有式 (I) 之化合物



(I)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或多晶型物，其中

- R_1係視需要被一個或多個取代基（更特別是1、2或3個取代基，更特別是1或2個取代基，更特別是1個取代基）取代的C_{3-8}烷基，該取代基獨立地選自氟、羥基、胺基、腈、酯、醯胺、C_{1-3}烷基、或C_{1-3}烷氧基，

- 與喹唑啉的4-位上的胺鍵合的R_1的碳為(*R*)-組態，

- R_2係氫、氘、氟、氯、甲基、甲氧基、環丙基、三氟甲基或羧醯胺，其中甲基、甲氧基和環丙基各自視需要被一個或多個取代基（更特別是一個取代基）取代，該取代基獨立地選自氟或腈，

- R_3係氫或氘，

- R_4係氫、氘、氟、甲基、羧酸酯、羧醯胺、腈、環丙基、C_{4-7}雜環、或5-員雜芳基，其中甲基、環丙基、C_{4-7}雜環和5-員雜芳基各自視需要被一個或多個取代基（更特別是1或2個取代基，更特別是1個取代基）取代，該取代基獨立地選自氟、羥基或甲基，並且

- R_5係氫、氘、氟、氯、甲基或甲氧基，

其條件係R_2、R_3、R_4和R_5中的至少一個不是氫（即R_2、R_3、R_4和R_5不能同時係H）。

【0016】 R_4可以是(*R*)或(*S*)組態。

【0017】 本申請的產品可有利地顯示出相對於 TLR7 改善的 TLR8 激動作用（或選擇性）。

【0018】 TLR 7/8激動劑也因其誘導Th1應答的能力而作為疫苗佐劑受到關注。對於TLR8激動劑影響IL12以及其他細胞介素的誘導係特別感興趣的。

【0019】 通常，具有式 (I) 之化合物具有低代謝穩定性或以其他方式快速清除因此限制體循環中的濃度和可能導致不希望的效果的免疫過度刺激可能係有利的。

【0020】 除非另有說明或除非上下文另有規定，否則所有術語在一個或多個相關領域中具有其普通含義。

【0021】 術語“烷基”係指含有指定碳原子數的直鏈或具支鏈飽和脂肪族烴。

【0022】 術語“烷氧基”係指單鍵鍵結至氧的烷基（碳和氧鏈），如例如甲氧基或乙氧基。

【0023】 術語“芳基”意指視需要包含一或兩個選自N、O和S、尤其選自N和O的雜原子的芳香族環結構。所述芳香族環結構可具有5個、6個或7個環原子。具體而言，所述芳香族環結構可具有5個或6個環原子。

【0024】 雜環係指以下這樣的分子，它們係飽和的或部分飽和的，並且包括四氫呋喃、氧雜環丁烷、二噁烷或其他環醚。含氮雜環包括例如氮雜環丁烷、味啉、哌啶、哌咁、吡咯啶等。其他雜環包括例如硫味啉、二氧雜環戊烯基和環碸。

【0025】 雜芳基基團係本質上為芳香族的雜環基團。該等係包含一個或多個選自N、O或S的雜原子的單環、二環或多環。雜芳基基團可以是例如咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡咯基、吡啶酮基、吡啶基、嗒咁基、吡咁基。

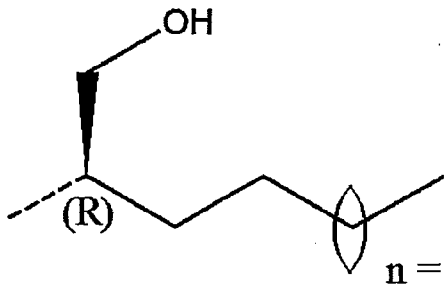
【0026】 具有式 (I) 之化合物的藥學上可接受的鹽包括其酸加成鹽以及鹼鹽。合適的酸加成鹽係從形成非毒性鹽的酸形成的。合適的鹼鹽係從形成無毒鹽的鹼形成的。

【0027】 本申請的化合物還可以按非溶劑化的形式和溶劑化的形式存在。術語"溶劑化物"在此用以描述包含本申請的化合物以及一種或多種藥學上可接受的溶劑分子（例如，乙醇）的分子複合物。

【0028】 術語"多晶型物"係指本申請的化合物能夠以多於一種的形式或晶體結構存在。

【0029】 在實施方式中，本申請提供了具有式 (I) 之化合物，其中R_1係被羥基取代的C_{4-8}烷基，並且其中R_2、R_3、R_4和R_5係如以上指定的。

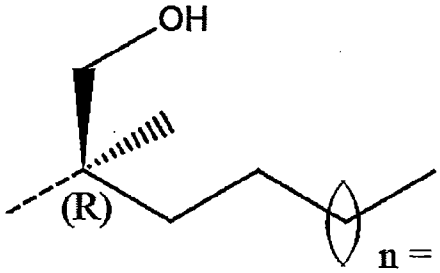
【0030】 在實施方式中，本申請提供了具有式 (I) 之化合物，其中R_1具有式 (II)：



n = 0, 1 或 2
更特別是1

式 (II)

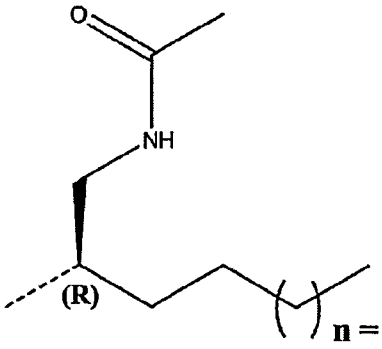
或式 (III)：



n = 0, 1 或 2,
更特別是1

式 (III)

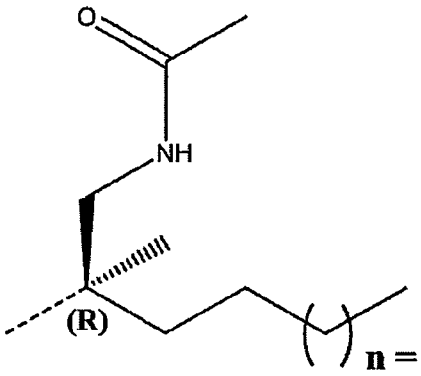
或式 (IV)：



n = 0, 1 或2,
更特別是1

式 (IV)

或式 (V)：



式 (V)

其中R_2、R_3、R_4和R_5係如以上指定的。

【0031】 在實施方式中，本申請提供了具有式 (I) 之化合物，其中R_2係氟、氯或甲基，並且其中甲基視需要被一個或多個獨立地選自氟和腈的取代基取代，並且其中R_1、R_3、R_4和R_5如上所述。

【0032】 在實施方式中，本申請提供了具有式 (I) 之化合物，其中R_2係氟、氯或甲基，並且其中甲基視需要被一個或多個獨立地選自氟和腈的取代基取代，並且其中R_1具有式 (II)、(III)、(IV) 或 (V)，更特別是式 (II) 或 (III)，更特別是式 (II)，並且其中R_3、R_4和R_5如上所述。

【0033】 在實施方式中，本申請提供了具有式 (I) 之化合物，其中R_2係氟或氯，更特別是氟，並且其中R_1、R_3、R_4和R_5如上所述。

【0034】 在實施方式中，本申請提供了具有式 (I) 之化合物，其中R_2係氟或氯，更特別是氟，其中R_1具有式 (II)、(III)、(IV) 或 (V)，更特別是式 (II) 或 (III)，更特別是式 (II)，並且其中R_3、R_4和R_5如上所述。

【0035】 在實施方式中，本申請提供了具有式 (I) 之化合物，其中R_5係氟或氯，更特別是氟，並且其中R_1、R_2、R_3和R_4如上所述。

【0036】 在實施方式中，本申請提供了具有式 (I) 之化合物，其中R_5係氟或氯，更特別是氟，其中R_1具有式 (II)、(III)、(IV) 或 (V)，更特別是式 (II) 或 (III)，更特別是式 (II)，並且其中R_2、R_3和R_4係如以上指定的。

【0037】 在實施方式中，本申請提供了具有式 (I) 之化合物，其中R_4係氟或甲基，更特別是氟，並且其中甲基視需要被一個或多個獨立地選自氟、羥基或甲基的取代基取代，並且其中R_1、R_2、R_3和R_5如上所述。

【0038】 在實施方式中，本申請提供了具有式 (I) 之化合物，其中R_4係氟或甲基，更特別是氟，並且其中甲基視需要被一個或多個獨立地選自氟、羥基或甲基的取代基取代，並且其中具有式 (II)、(III)、(IV) 或 (V)，更特別是具有式 (II) 或 (III)，更特別是具有式 (II)，並且其中R_2、R_3和R_5係如以上指定的。

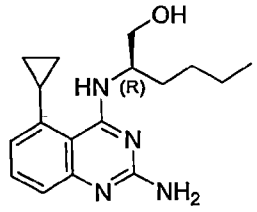
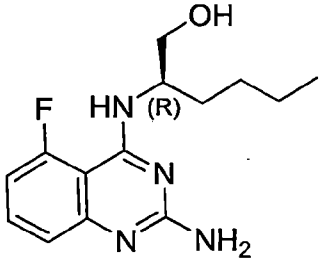
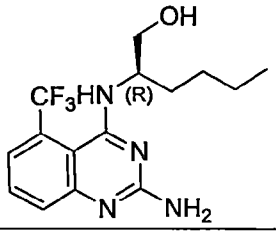
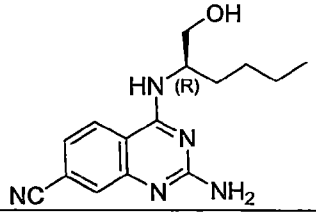
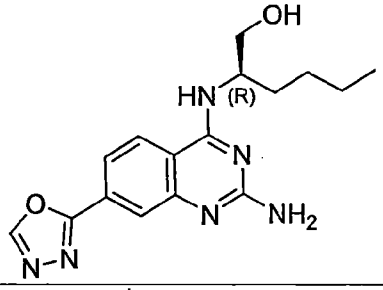
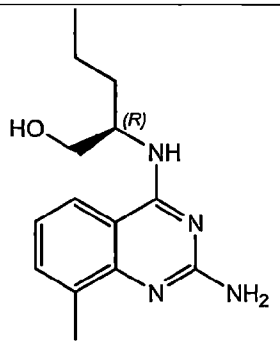
【0039】 在實施方式中，本申請提供了具有式 (I) 之化合物，其中R_4係氟或氯，更特別是氟，並且其中R_1、R_2、R_3和R_5如上所述。

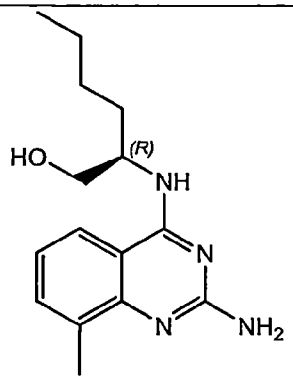
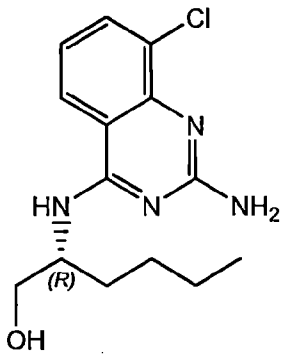
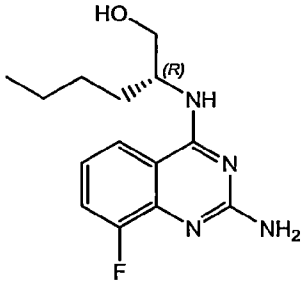
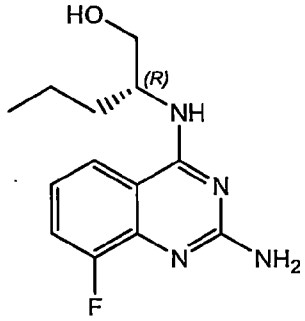
【0040】 在實施方式中，本申請提供了具有式 (I) 之化合物，其中R_4係氟或氯，更特別是氟，其中R_1具有式 (II)、(III)、(IV) 或 (V)，更特別是式 (II) 或 (III)，更特別是式 (II)，並且其中R_2、R_3和R_5係如以上指定的。

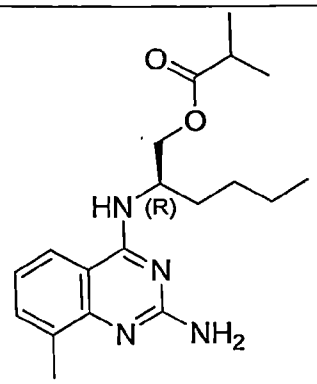
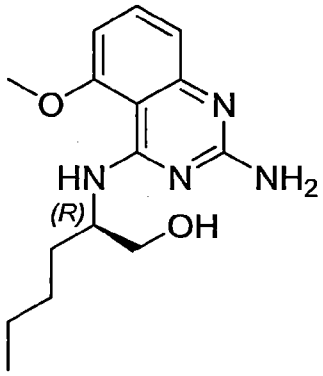
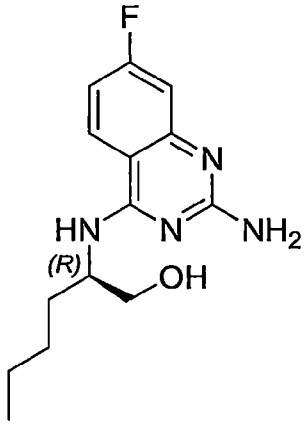
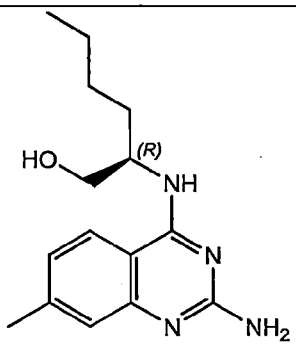
【0041】 在實施方式中，本申請提供了具有式 (I) 之化合物，其中R_2係氟、氯、甲基，更特別是氟，其中R_4係氟或氯，更特別是氟，其中具有式 (II)、(III)、(IV) 或 (V)，更特別是具有式 (II) 或 (III)，更特別是具有式 (II)，並且其中R_3和R_5係如以上指定的。

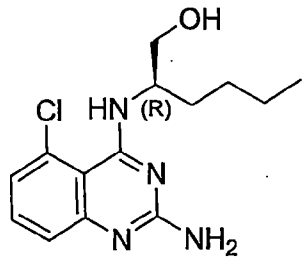
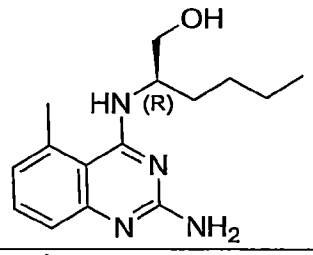
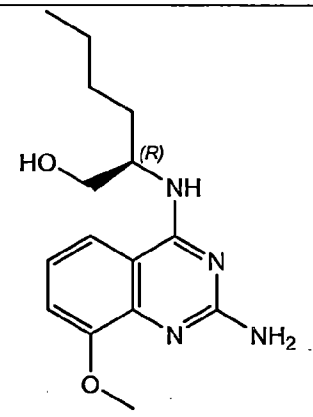
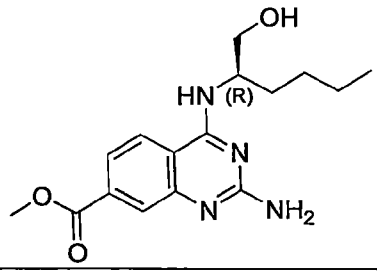
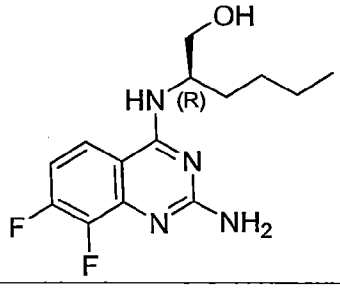
【0042】 在實施方式中，本申請提供化合物編號1至化合物編號34（化合物1-34），如下表5中所述。

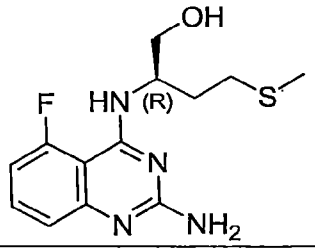
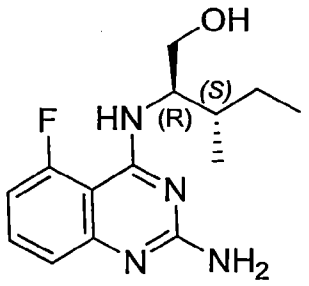
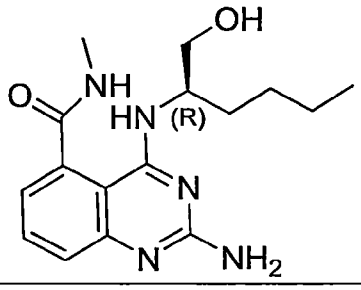
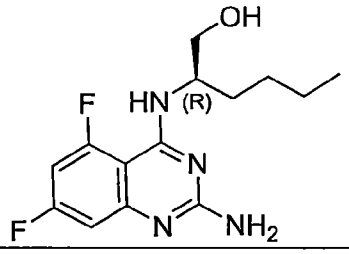
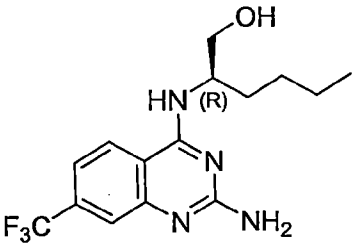
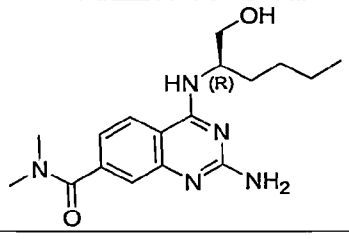
【0043】 [表5]：

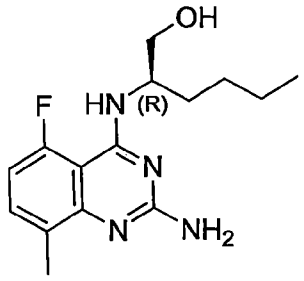
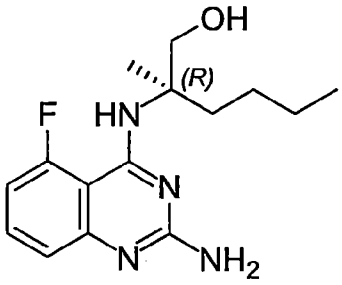
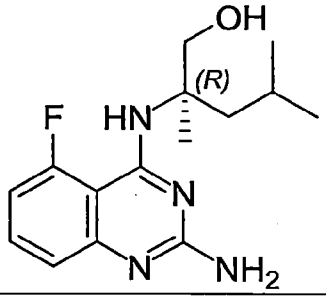
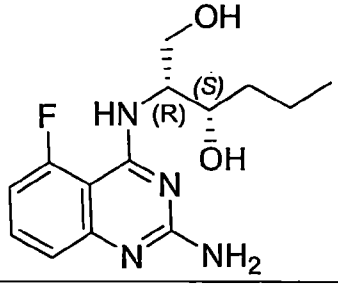
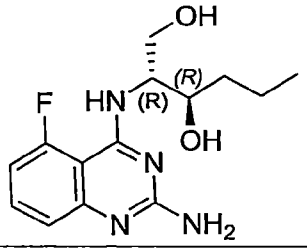
化合物編號	
1	
2	
3	
4	
5	
6	

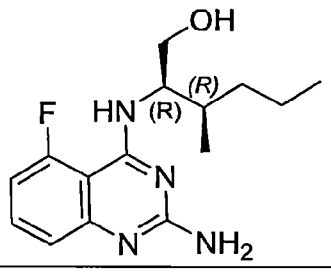
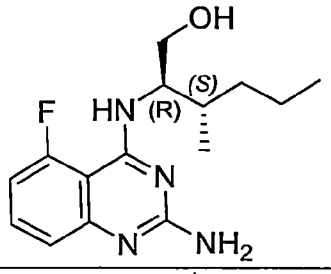
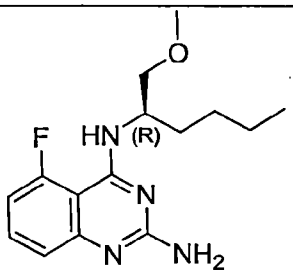
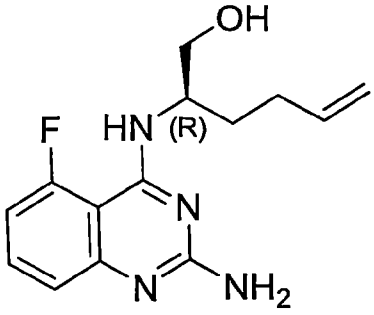
化合物編號	
7	
8	
9	
10	

化合物編號	
11	
12	
13	
14	

化合物編號	
15	
16	
17	
18	
19	

化合物編號	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

化合物編號	
26	
27	
28	
29	
30	

化合物編號	
31	
32	
33	
34	

【0044】 在實施方式中，本申請提供化合物1、2、3、4、5、7、9、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24和26（如例如表5中所述）。

【0045】 在實施方式中，本申請提供化合物1、2、3、4、5、7、9、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21、23、24和26（如例如表5中所述）。

【0046】 在實施方式中，本申請提供化合物2、13、14、15、16、21和23（如例如表5中所述）。

【0047】 在實施方式中，本申請提供化合物2、13、15、21和23（如例如表5中所述）。

【0048】 在實施方式中，本申請提供化合物2（如例如表5中所述）。

【0049】 在實施方式中，本申請提供化合物13（如例如表5中所述）。

【0050】 在實施方式中，本申請提供化合物15（如例如表5中所述）。

【0051】 在實施方式中，本申請提供化合物16（如例如表5中所述）。

【0052】 在實施方式中，本申請提供化合物21（如例如表5中所述）。

【0053】 在實施方式中，本申請提供化合物23（如例如表5中所述）。

【0054】 本申請的化合物及其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或多晶型物具有作為藥物的活性，特別是作為TLR7和/或TLR8活性的調節劑，更特別是TLR8活性的調節劑。

【0055】 術語"調節劑"包括抑制劑和激活劑兩者，其中抑制劑係指使受體活性降低或失活的化合物，並且其中激活劑係指增加或激活受體活性的化合物。

【0056】 更具體地，本申請的化合物及其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或多晶型物可具有TLR7和/或TLR8活性的活性激動劑，更特別是TLR8活性的活性激動劑。

【0057】 本申請的產品可有利地顯示出相對於TLR7改善的TLR8激動作用（或選擇性）。可替代地或互補地，與WO2012156498中描述的化合物相比，本申請的產物可有利地顯示出改善的TLR8激動作用。

【0058】 用於確定TLR7活性和/或TLR8活性更特別是TLR8活性的手段係熟悉該項技術者已知的。用於確定TLR7活性和/或TLR8活性更特別是TLR8活性的手段可包括經遺傳工程改造以表現TLR7或TLR8的細胞，例如NF-κB報告基因（luc）-HEK293細胞系。

【0059】 TLR7或TLR8活性可表示為最低有效濃度（LEC）值，即誘導效果的濃度，所述效果至少比測定的標準差高兩倍。

【0060】 本申請的產品可以有利地刺激或激活細胞介素的產生（或分泌），更特別是IL12的產生（在哺乳動物中）。

【0061】 本申請提供藥物組成物或免疫組成物或疫苗，其包含本申請的化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或多晶型物，連同一種或多種藥學上可接受的賦形劑、稀釋劑或載體。

【0062】 本申請的化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或多晶型物或本申請的藥物組成物可用作藥劑。

【0063】 本申請的化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或多晶型物或本申請的藥物組成物可用作疫苗佐劑或免疫調節劑，尤其是用於激活或刺激Th1應答和/或刺激或激活一種或多種細胞介素更特別是IL12的產生。

【0064】 本申請的化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或多晶型物或本申請的藥物組成物可用於治療或預防涉及TLR7和/或TLR8的更特別是TLR8的調節的疾病或病症。

【0065】 此類疾病或病症可尤其包括病毒感染、病毒誘發的疾病，（病毒誘發的或非病毒誘發的）癌症和過敏，更特別是病毒感染，（經病毒誘發的或非經病毒誘發的）病毒誘發的疾病和癌症，更特別是病毒感染和病毒誘發的疾病。

【0066】 此類疾病或病症可尤其包括病毒感染，更特別是慢性病毒感染，以及（病毒誘發的或非病毒誘發的）腫瘤，更特別是惡性腫瘤或癌症。

【0067】 該等疾病或病症更特別地包括病毒感染，更特別是HBV感染，更特別是慢性HBV感染。

【0068】 該等疾病或病症更特別地包括病毒誘發的疾病（或病症），更特別是HBV誘發的疾病（或病症）。

【0069】 該等疾病或病症更特別地包括選自肝纖維化、肝臟炎症、肝壞死、肝硬化、肝病和肝細胞癌中的一種或若干種疾病（或病症）。

【0070】 此類疾病或病症更特別地包括（病毒誘發的或非病毒誘發的）腫瘤，更特別地包括惡性腫瘤或癌症。

【0071】 該等疾病或病症更特別地包括過敏。

【0072】 術語"哺乳動物"包括非人哺乳動物以及人。非人哺乳動物特別包括綿羊、牛、豬、犬、貓、齧齒動物和鼠哺乳動物，以及非人靈長類動物。術語"人"更特別地包括HBV感染的一個或多個人，更特別地係具有慢性HBV感染的一個或多個人。

【0073】 術語"治療"不限於治癒性治療的含義，而是包括熟悉該項技術者或熟練醫師將作為療法或作為療法的一部分考慮的任何治療。因此，術語"治療"可以包括改善治療、姑息治療、緩解治療。

【0074】 尤其是與先前技術的TLR7和/或TLR8激動劑相比，本申請的產品可有利地顯示出改善的清除率（來自哺乳動物的體循環）。

【0075】 本申請的化合物可以作為結晶或無定形產品給藥。它們可以藉由如沈澱、結晶、冷凍乾燥、噴霧乾燥或蒸發乾燥等方法以例如固體填料、粉末或膜形式獲得。它們可以單獨給予或與一種或多種本申請的其他化合物組合給予或與一種或多種其他藥物組合給予。通常，它們將作為與一種或多種藥學上可接受的賦形劑相結合的配製物給予。

【0076】 術語"賦形劑"在此用以描述除本申請的一種或多種化合物之外的任何成分。賦形劑的選擇在很大程度上取決於如給藥模式、賦形劑對溶解性和穩定性的影響以及劑型的性質等因素。

【0077】 出於給藥目的，本申請化合物或其任一亞組可配製成多種藥物形式。可引用通常用於全身性給予藥物的所有組成物作為適宜組成物。為了製備本申請的藥物組成物，將作為活性成分的有效量的化合物（視需要呈鹽形式）與藥學上可接受的載體組合在緊密混合物中，該載體取決於用於給予所希望的製劑的形式可以採用多種形式。令人希望地，該等藥物組成物處於適合於例如口服、經直腸或經皮給藥的單位劑型。例如，在製備處於口服劑型的組成物中，可使用任何常見藥物介質，在口服液體製劑（例如懸浮液、糖漿劑、酏劑、乳液以及溶液）的情況下，例如像水、二醇類、油類、醇類等；或者在粉劑、丸劑、膠囊劑和片劑的情況下，固體載體例如澱粉、糖、高嶺土、稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、崩散劑等。片劑和膠囊劑由於其給藥簡易性而代表了最有利的口服單位劑型，在該情況下顯然採用固體藥物載體。還包括可在即將使用前轉化成液體形式的固體形式製劑。在適合用於經皮給藥的組成物中，該載體可視需要包括滲透增強劑和/或適合的潤濕劑，可視需要與小比例的具有任何性質的適合添加劑組合，該等添加劑並不在皮膚上引入顯著的有害作用。所述添加劑可促進向皮膚給藥和/或可有助於製備期望的組成物。該等組成物能夠以不同方式，例如作為透皮貼劑、作為滴劑、作為軟膏劑給予。還可以經由吸入或吹入法借助於在本域中採用的用於經由此方式給藥的方法和配製物來給予本申請的化合物。因此，通常本申請的化合物能以溶液、懸浮液或乾燥粉劑的形式而被給予至肺部。

【0078】 為了便於給藥和劑量的均一性，將上述藥物組成物配製成單位劑型係尤其有利的。如在此使用的單位劑型係指適合作為單一劑量的物理離散單位，各單位含有預定量的活性成分，該預定量的活性成分經計算與所需藥物載體相結合而產生所希望的治療效果。這類單位劑型的實例係片劑（包括刻痕或

包衣的片劑）、膠囊劑、丸劑、粉末包、糯米紙囊劑、栓劑、可注射溶液或懸浮液等，及其分離多倍劑。

【0079】 治療傳染病的普通技術人員將能夠確定有此需要的個體的有效給藥量。通常，預期有效日劑量為0.01 mg/kg至200 mg/kg體重。可以適當地將所需劑量在全天中以適宜間隔以兩個、三個、四個或更多個子劑量給予。所述子劑量可配製成單位劑型，例如每單位劑型含有0.1 mg至1000 mg，並且具體的1 mg至200 mg活性成分。在較不頻繁的基礎上給予所需劑量也是適當的，例如，每週一次或兩次，或以每月一次為基礎不頻繁地給予。

【0080】 有效量可以是足以刺激或激活TLR8受體或TLR8和TLR7受體（的活性）的量。

【0081】 有效量可以是足以刺激或激活細胞介素更特別是IL12產生（或分泌）的量。

【0082】 如熟悉該項技術者所熟知的，給藥的精確劑量和頻率取決於所使用的化合物、正在被治療的具體病狀、正在被治療的病狀的嚴重性、具體患者的年齡、體重和總體身體狀況以及個體可能服用的其他藥物。此外，顯然有效量可以降低或提高，這取決於所治療的受試者的反應和/或取決於給出本申請化合物處方的醫生的評估。因此，上文所述的有效量範圍僅為指導且並不打算在任何程度上限制本申請的範圍或使用。

【0083】 本申請還提供了產品或套組，其包含第一化合物和第二化合物作為組合製劑，用於同時、分開或依次用於預防或治療有需要的哺乳動物的HBV感染或HBV誘發的疾病，其中所述第一化合物與所述第二化合物不同。

【0084】 所述第一化合物係本申請的化合物或本申請的藥物組成物，並且所述第二化合物係HBV抑制劑。

【0085】 所述第二化合物可以是例如HBV抑制劑，其選自：

- 具有HBV複製抑制活性的細胞介素，例如干擾素，更特別是干擾素-α，

- 具有HBV衣殼組裝抑制活性和/或具有HBsAg抑制活性的取代的磺醯胺，例如WO 2014033170、WO 2014184350中描述的化合物，或其他組合（*例如*，WO 2017181141），或如WO 2017140750中描述的羧酸，

- 抗逆轉錄病毒核苷類似物，更特別是逆轉錄酶抑制劑或聚合酶抑制劑，例如拉米夫定（lamivudine）（或3TC，CAS登記號134678-17-4）、阿德福韋酯（adefovir dipivoxil）、替諾福韋地索蒲賽富馬酸鹽（tenofovir disoproxil fumarate），

- 抗病毒疫苗或免疫組成物，更特別是抗HBV疫苗或免疫組成物，以及

- 其組合。

【0086】 更特別地，所述第二化合物可以是例如HBV抑制劑，其選自：

- 具有HBV衣殼組裝抑制活性和/或具有HBsAg抑制活性的取代的磺醯胺，例如WO 2014033170、WO 2014184350中描述的化合物，或其他組合（*例如*，WO 2017181141），或如WO 2017140750中描述的羧酸，

- 拉米夫定（或3TC，CAS登記號134678-17-4）、阿德福韋酯、替諾福韋地索蒲賽富馬酸鹽，

- 抗病毒疫苗和抗病毒免疫組成物，更特別是抗HBV疫苗和抗HBV免疫組成物，以及

- 其組合。

【0087】 本申請還提供了本申請化合物的藥學上可接受的前驅藥，及其在治療中之用途，更特別是治療或預防HBV感染、更特別是慢性HBV感染中之用途。

【0088】 術語"前驅藥"通常旨在作為指定化合物的先質，其在給予受試者後，藉由化學或生理過程（例如溶劑分解或酶促切割）或在生理條件下（例如，

在達到生理pH時前驅藥轉化為本申請的化合物）在體內產生化合物。藥學上可接受的前驅藥可以更特別地係無毒的、生物學上可耐受的而且另外在生物學上適合給予受試者的前驅藥。

【0089】 本申請還提供了本申請化合物的藥學上可接受的代謝物，及其在治療中之用途，更特別是治療或預防其中涉及TLR7和/或TLR8更特別是TLR8的調節的疾病或病症、更特別是HBV感染、更特別是慢性HBV感染中的用途，或在治療癌症中之用途。

【0090】 藥學活性代謝物通常意指在本申請化合物或其鹽的體內代謝的藥理學活性產物。化合物的前驅藥和活性代謝物可使用本領域已知或可獲得的常規技術測定。

【0091】 與“包括”或“含有”同義的術語“包含”係開放式的，並不排除另外的未列舉的一種或多種要素、一種或多種成分或一個或多個方法步驟，而術語“由……組成”係封閉式術語，其中排除了未明確列舉的任何另外的要素、步驟或成分。

【0092】 術語“基本上由……組成”係部分開放式術語，其不排除另外的未列舉的一種或多種要素、一個或多個步驟或一種或多種成分，只要該等另外的一種或多種要素、一個或多個步驟或一種或多種成分不會對本申請的基本和新穎性特性產生實質影響。

【0093】 因此，術語“包含（comprising）”（或“包含（comprise(s)）”）包括術語“由……組成（consisting of）”（“由……組成（consist(s) of）”），以及術語“基本上由……組成(essentially consisting of)”(“基本上由……組成(essentially consist(s) of）”）。因此，在本申請中，術語“包含（comprising）”（或“包含（comprise(s)）”）意指更特別是涵蓋術語“由……組成(consisting of)”(“由……

組成（consist(s) of）”）以及術語“基本上由……組成（essentially consisting of）”（“基本上由……組成（essentially consist(s) of）”）。

【0094】 為了幫助讀者，說明書已經分成了多個段落或部分。不應將該等段落或部分的分開視為將段落或部分的內容與另一段落或部分的內容斷開。相反，說明書涵蓋熟悉該項技術者可以想到的各個部分、段落和句子的所有組合。

【0095】 本文引用的所有參考文獻的每個相關揭露內容都確切地藉由引用併入。以說明的方式而不是以限制的方式提供以下實例。

【0096】 **實例**

【0097】 [表1]：

縮寫	**含義**
rt	室溫
h	小時
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
BOP	苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基胺基)六氟磷酸鏻
DMA	*N,N*-二甲基乙醯胺
DMF	*N,N*-二甲基甲醯胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇

【0098】 化合物的製備

【0099】 **2-胺基-5-溴喹唑啉-4-醇。**按照與針對2-胺基-6,7-二氟喹唑啉-4-醇所述類似的方法製備標題化合物。Rt：1.16，*m/z*＝240/242 [M+H]，方法：G。

【0100】 **(*R*)-2-((2-胺基-5-溴喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇。**將 2-胺基-5-溴喹唑啉-4-醇（2.4 g，8.68 mmol）、D-正亮胺醇（2.75 g，23.43 mmol）、DBU（3.9 mL，26.0 mmol）和 BOP（4.61 g，10.42 mmol）在無水 DMF（40 mL）中的溶液在室溫下攪拌 2 小時並濃縮，給出標題產物。Rt：2.16，*m/z*＝339/341 [M+H]，方法：D。

【0101】 **(*R*)-2-((2-胺基-5-環丙基嘧唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（1）**。將(*R*)-2-((2-胺基-5-溴嘧唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（200 mg，0.59 mmol）、環丙基硼酸（151 mg，1.77 mmol）、和磷酸鉀（375 mg，1.77 mmol）的混合物在二噁烷（10 mL）和水（0.1 mL）中的混合物用氮氣吹掃 10 min。添加 $PdCl_2$(dppf)（38 mg，0.06 mmol），並將混合物在 100°C 下攪拌 18 小時。將固體藉由過濾去除，並且將濾液在減壓下濃縮。將粗產物用醚和水分配，將有機層乾燥（$MgSO_4$），藉由過濾除去固體，並將濾液的溶劑在真空中濃縮。使用 CH_2Cl_2 至 [CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_3（9 : 1 : 0.1）]的梯度，藉由二氧化矽柱層析法純化混合物。

【0102】 **通用程序 A**。將 2-胺基-嘧唑啉-4-醇（2.4 g，8.68 mmol）、D-正亮胺醇（2 eq）、DBU（3 eq）和 BOP（1.3 eq）在無水 DMF 中的溶液在室溫下攪拌 2 小時，並且濃縮，給出標題產物。

【0103】 **2-胺基-5-氟嘧唑啉-4-醇**。向 500 mL 高壓釜中放入 2-胺基-6-氟苯甲酸（25 g，161.16 mmol）、EtOH（350 mL）、 氰胺 （10.16 g，241.74 mmol）和濃 HCl（8 mL）。將混合物在 80°C 下攪拌 16 小時，然後冷卻至室溫，並將固體藉由過濾分離，並用乙醇洗滌並在真空下乾燥。Rt：0.93，*m/z* = 180 [M+H]，方法：H。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 6.98 (m, 1 H), 7.13 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.51 (br. s., 2 H), 7.64 (m, 1 H), 12.30 (br. s, 1 H)

【0104】 **(*R*)-2-((2-胺基-5-氟嘧唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（2）**。將 2-胺基-5-氟嘧唑啉-4-醇（1.07 g，6 mmol）、DBU（1.8 mL，12 mmol）在無水 DMF（30 mL）中的溶液在室溫和氮氣氛下攪拌。分批添加 BOP（3.2 g，7.2 mmol）並攪拌 15 min。添加 D-正亮胺醇（1.41 g，12 mmol）並繼續攪拌 2 天。將混合物倒入冰水中並攪拌 1 小時。將水層用 EtOAc 萃取，將合併的有機層用水和鹽水洗滌。將有機相經 $MgSO_4$ 乾燥，藉由過濾去除固體，並且將濾液中的溶劑在減壓

下去除。藉由製備型 HPLC（XBridge Prep C18 OBD-10 μm，50 × 150 mm，流動相：0.25% NH_4HCO_3 水溶液，CH_3CN），得到 0.81 g 標題化合物。

【0105】 **5-(三氟甲基)喹唑啉-2,4-二胺。**在密封管中，將2-氟-6-(三氟甲基)苄腈（4.5 g，23.8 mmol）和碳酸胍（8.57 g，47.6 mmol）在DMA（54 mL）中的混合物在130°C下攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫，用EtOH稀釋，並且在減壓下除去溶劑。將殘餘物與冷水混合，並且藉由過濾分離固體，給出標題化合物，呈褐色固體（5.2 g），將其不經進一步純化用於下一步驟。

【0106】 **2-胺基-5-(三氟甲基)喹唑啉-4-醇。**在Schlenck燒瓶中，將5-(三氟甲基)喹唑啉-2,4-二胺（5.2 g，0.02 mol）在NaOH（1 M，水溶液，329 mL）中的懸浮液在100°C下攪拌5小時。藉由添加HCl（1 N水溶液）將pH調節至2-3。將該混合物在真空中濃縮。添加水，並且藉由過濾分離固體，得到呈白色固體的標題產物（4.25 g）。Rt：1.79 min，*m/z* = 169 [M+H]，方法I。

【0107】 **(*R*)-2-((2-胺基-5-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（3）。**將2-胺基-5-(三氟甲基)喹唑啉-4-醇（1.5 g，6.55 mmol）、D-正亮胺醇（2.30 g，19.6 mmol）、DBU（2.94 mL，19.6 mmol）和苯并三唑-1-基-氧基-三吡咯啶基六氟磷酸鏻（PyBOP）（4.43 g，8.51 mmol）在無水DMF（30 mL）中的溶液在室溫下攪拌2小時並濃縮，給出標題產物。

【0108】 **(*R*)-2-((2-胺基-5-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇富馬酸鹽。**將富馬酸（346 mg，2.99 mmol）添加到(*R*)-2-((2-胺基-5-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（0.98 g，2.99 mmol）在CH_3OH（14.3 mL）中的溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌20小時。在減壓下除去溶劑，然後在真空中乾燥，得到呈白色粉末的標題化合物（1.3 g）。

【0109】 **(*R*)-2-((2-胺基-7-溴喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇。**將2-胺基-7-溴喹唑啉-4(3H)-酮（3.00 g，12.5 mmol）、D-正亮胺醇（3.66 g，31.2 mmol）、（DBU）

（4.67 mL，31.2 mmol）和PyBOP（8.45 g，16.2 mmol）在無水（55 mL）中的溶液在室溫下攪拌2小時並濃縮，給出標題產物。Rt：1.32 min.，*m/z* = 339/341 [M+H]，方法J3。

【0110】 **(*R*)-2-胺基-4-((1-羥基己-2-基)胺基)喹唑啉-7-甲腈（4）**。在密封管中，(*R*)-2-((2-胺基-7-溴喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（1.43 g，4.22 mmol）、$Zn(CN)_2$（594m g，5.06 mmol）和$Pd(PPh3)_4$（487m g，0.422 mmol；0.1當量）在二噁烷（31 mL）中的溶液藉由N2鼓泡脫氣，並在100°C下攪拌16小時。添加另外的$Zn(CN)_2$（297 mg；2.53 mmol）和$Pd(PPh3)_4$（487 mg，0.422 mmol），將混合物用氮氣脫氣並在110°C下攪拌4小時。將該反應混合物用EtOAc和水稀釋。將有機層經$MgSO_4$乾燥，藉由過濾除去固體並且在減壓下除去溶劑，然後藉由矽膠柱層析法（用CH_2Cl_2/CH_3OH（100/0至80/20）的流動相梯度）純化，給出呈淺橙色固體的標題化合物（840 mg）。

【0111】 **(*R*)-2-胺基-4-((1-羥基己-2-基)胺基)喹唑啉-7-甲醯肼**。將肼（3.00 mL，96.4 mmol）添加到(*R*)-2-胺基-4-((1-羥基己-2-基)胺基)喹唑啉-7-甲酸酯（1.50 g，4.71 mmol）在EtOH（30 mL）中的溶液中。將溶液在80°C加熱18小時，然後冷卻至室溫。將粗產物在真空中蒸發，給出1.55 g呈淺橙色固體的標題化合物，將其不經進一步純化用於下一步驟。

【0112】 **(*R*)-2-((2-胺基-7-(1,3,4-噁二唑-2-基)喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（5）**。在Schlenk反應器中，將(*R*)-2-胺基-4-((1-羥基己-2-基)胺基)喹唑啉-7-甲醯肼（1.30 g，3.88 mmol）、原甲酸三乙酯（22.8 mL，137 mmol）和*對甲苯磺酸*（57 mg，0.33 mmol）的溶液在90°C下攪拌17小時。將該反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物用EtOAc稀釋，並用$NaHCO_3$（飽和水溶液）、水和鹽水洗滌。將有機層經$MgSO_4$乾燥，藉由過濾去除固體，並且將濾液中的溶劑在減壓下去除。藉由反相層析法（YMC-actus Triart-C18 10 μm 30 × 150 mm，梯度為85%

NH_4HCO_3 0.2%水溶液，15% ACN至45% NH_4HCO_3 0.2%水溶液，55% ACN）純化粗產物，以給出標題產物（25 mg）。

【0113】 **2-胺基-8-甲基喹唑啉-4-醇。**向配備有磁力攪拌棒的250 mL圓底燒瓶中放入2-胺基-3-甲基苯甲酸（10 g，66.15 mmol）、EtOH（250 mL）、氰胺（4.17 g，99.2 mmol）和濃HCl（3 mL）。將混合物在回流下攪拌6小時。每隔1小時，藉由移液管添加濃HCl（0.5 mL）。將反應混合物冷卻至室溫，並且將固體藉由過濾分離，並用EtOH洗滌，並真空乾燥，得到呈灰白色固體的標題化合物（4.8 g）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 2.41 (s, 3 H), 7.15 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.43 (br. s., 2 H), 7.55 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 11.17 - 12.49 (m, 1 H)。Rt：0.50 min.，*m/z* = 176 [M+H]，方法B。

【0114】 **(R)-2-((2-胺基-8-甲基喹唑啉-4-基)胺基)戊-1-醇（6）。**向50 mL玻璃小瓶中放入2-胺基-8-甲基喹唑啉-4-醇（500m g，2.71 mmol）、無水DMF（10 mL）、DBU（1.22 mL，8.13 mmol）和D-正纈胺醇（1.40 g，13.6 mmol）。向該溶液中添加BOP（1.44 g，3.3 mmol）。將小瓶密封並在室溫下振盪15小時。將溶劑在減壓下去除。添加NaOH（1 M，水溶液，10 mL）並用EtOAc（5 × 20 mL）洗滌。將有機層合併，乾燥（$MgSO_4$），藉由過濾除去固體，並且在減壓下除去濾液的溶劑。向混合物中添加EtOAc，將呈白色固體的產物（309 mg）沈澱並分離。

【0115】 **(*R*)-2-((2-胺基-8-甲基喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（7）。**向50 mL小瓶中放入2-胺基-8-甲基喹唑啉-4-醇（500 mg，2.24 mmol）、無水DMF（10 mL）、DBU（1.01 mL，6.7 mmol）和(*R*)-(-)-2-胺基-1-己醇（1.32 g，11.2 mmol）。向該溶液中添加BOP（1.19 g，2.7 mmol）。將小瓶密封並在室溫下將反應物搖動15小時。將溶劑在減壓下去除。添加NaOH（1 M，水溶液，10 mL）並用EtOAc（5 × 20 mL）洗滌。將有機層合併，乾燥（$MgSO_4$），藉由過濾除去固體，並

且在減壓下除去濾液的溶劑。將EtOAc添加到混合物中，並且將呈白色固體的標題化合物（161 mg）沈澱。

【0116】 **2-胺基-8-氯喹唑啉-4-醇。**向配備有磁力攪拌棒的1 L圓底燒瓶中放入2-胺基-3-氯苯甲酸（25 g，146 mmol）、EtOH（400 mL）、氰胺（9.2 g，219 mmol）和濃HCl（5 mL）。在攪拌下將混合物加熱至回流。每隔1小時，添加濃HCl（1 mL）。在6.5小時，除去加熱並將反應冷卻至室溫。將固體藉由過濾分離，並用EtOH和醚洗滌，得到呈白色固體的標題化合物（3.38 g）。Rt：3.37 min.，*m/z* = 196 [M+H]，方法J2。

【0117】 **(*R*)-2-((2-胺基-8-氯喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（8）。**向50 mL小瓶中放入2-胺基-8-氯喹唑啉-4-醇（390 mg，2.0 mmol）、無水DMF（10 mL）、DBU（0.89 mL，6.0 mmol）和D-正亮胺醇（1.17 g，10.0 mmol）。向該溶液中添加BOP（1.06 g，2.4 mmol）。將小瓶密封並將反應在室溫下攪拌15小時。將溶劑在減壓下去除。添加NaOH（1 M，水溶液，10 mL）並用EtOAc（5 × 20 mL）洗滌。將有機層進行合併，進行乾燥（硫酸鎂），將固體藉由過濾去除，並且將濾液的溶劑在減壓下去除。向混合物中添加EtOAc，溶解雜質並沈澱出產物。除去上清液並重複該過程兩次。減壓除去剩餘溶劑，得到標題化合物，呈白色固體（64 mg）。

【0118】 **2-胺基-8-氟喹唑啉-4-醇。**將2-胺基-3-氟-苯甲酸甲酯（15 g，88.68 mmol）溶於250 mL壓力管中的EtOH（100 mL）中，然後添加 氰胺（5.59 g，133 mmol）和HCl（在H_2O中37%）並且將反應混合物在80°C下攪拌18小時。冷卻後，形成沈澱並藉由過濾分離，用EtOH洗滌並在真空中乾燥，得到呈白色粉末的標題化合物。Rt：0.44 min.，*m/z* = 180 [M+H]，方法B。

【0119】 **(*R*)-2-((2-胺基-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（9）。**向50 mL小瓶中放入2-胺基-8-氟喹唑啉-4-醇（400m g，1.9 mmol）、無水DMF（10 mL）、

DBU（0.83 mL，5.6 mmol）和D-正亮胺醇（1.09 g，9.3 mmol）。向該溶液中添加BOP（0.98 g，2.2 mmol）。將小瓶密封並將反應在室溫下振盪15小時。將溶劑在減壓下去除。添加NaOH（1 M，水溶液，10 mL）並用EtOAc（5 × 20 mL）洗滌。將有機層進行合併，進行乾燥（硫酸鎂），將固體藉由過濾去除，並且將濾液的溶劑在減壓下去除。將EtOAc添加到混合物中，並且沈澱產物，得到呈白色固體的標題化合物（224 mg）。

【0120】 **(R)-2-((2-胺基-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)戊-1-醇（10）**。向50 mL小瓶中放入2-胺基-8-氟喹唑啉-4-醇（400 mg，1.9 mmol）、無水DMF（10 mL）、DBU（0.83 mL，5.6 mmol）和D-正纈胺醇（766 mg，7.4 mmol）。向該溶液中添加BOP（0.98 g，2.2 mmol）。將小瓶密封並將反應在室溫下振盪15小時。將溶劑在減壓下去除。添加NaOH（1 M，水溶液，10 mL）並用EtOAc（5 × 20 mL）洗滌。將有機層進行合併，進行乾燥（硫酸鎂），將固體藉由過濾去除，並且將濾液的溶劑在減壓下去除。向混合物中添加EtOAc，溶解雜質，並且沈澱呈白色固體的標題產物（161 mg）。

【0121】 **(R)-2-((2-胺基-8-甲基喹唑啉-4-基)胺基)己基異丁酸酯（11）**。將(*R*)-2-((2-胺基-8-甲基喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（2.1 g，7.65 mmol）溶於DCM（40 mL）中並冷卻至0°C。添加DBU（2.3 mL，15.3 mmol）並將混合物攪拌30 min。逐滴添加異丁基氯（1.6 mL，15.3 mmol）的DCM（10 mL）溶液，並將混合物在室溫下攪拌18小時。將混合物用CH_2Cl_2稀釋並用水洗滌。將有機層經$MgSO_4$乾燥，藉由過濾去除固體，並且將濾液中的溶劑在減壓下去除。使用CH_2Cl_2/CH_3OH 100/0至95/5作為梯度，藉由二氧化矽柱純化粗產物。將最好的級分蒸發，並且然後在真空中乾燥，得到標題化合物。

【0122】 **2-胺基-5-甲氧基喹唑啉-4-醇**。向配備有磁力攪拌棒的1 L圓底燒瓶中放入2-胺基-6-甲氧基苯甲酸（50 g，299 mmol）、EtOH（400 mL）、氰胺

（18.9 g，448.7 mmol）和濃HCl（5 mL）。在攪拌下將混合物加熱至回流，並且經6小時時程每隔1小時間隔添加濃HCl（1 mL）。將反應冷卻至室溫並鍵將呈白色固體的標題化合物沈澱並且分離。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 3.82 (s, 3 H), 5.40 (br. s., 1 H), 6.77 (m, 1 H), 6.84 (m, 1 H), 7.23 (br. s., 2 H), 7.55 (m, 1 H)。Rt：0.89 min，*m/z* = 192 [M+H]，方法G。

【0123】 **(*R*)-2-((2-胺基-5-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（12）**。根據通用程序A，使用2-胺基-5-甲氧基喹唑啉-4-醇作為起始雜環，合成標題化合物。

【0124】 **2-胺基-7-氟喹唑啉-4-醇**。向配備有磁力攪拌棒的250 mL圓底燒瓶中放入2-胺基-4-氟苯甲酸（10 g，64.46 mmol）、EtOH（200 mL）、氰胺（4.06 g，96.7 mmol）和濃HCl（3 mL）。將混合物在回流下攪拌6小時。每隔1小時，添加濃HCl（0.5 mL）。將反應混合物冷卻至室溫，並且將固體藉由過濾分離，並用EtOH洗滌，並在真空下乾燥，得到呈灰白色固體的標題化合物（2.8 g）。Rt：0.49 min，*m/z* = 180 [M+H]，方法B。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 7.01 - 7.16 (m, 2 H), 7.56 (br. s., 2 H), 7.99 (m, 1 H), 10.38 - 13.48 (m, 1 H)。

【0125】 **(*R*)-2-((2-胺基-7-氟喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（13）**。根據通用程序A，使用2-胺基-7-氟喹唑啉-4-醇作為起始雜環，合成標題化合物。

【0126】 **2-胺基-7-甲基喹唑啉-4-醇**。向配備有磁力攪拌棒的250 mL圓底燒瓶中放入2-胺基-4-甲基苯甲酸（10 g，64.17 mmol）、EtOH（200 mL）、氰胺（4.05 g，96.3 mmol）和濃HCl（3 mL）。將混合物在回流下攪拌6小時。每隔1小時，添加濃HCl（0.5 mL）。將反應混合物冷卻至室溫，並且分離固體，得到呈灰白色固體的標題化合物，Rt：0.50 min，*m/z* = 176 [M+H]，方法B。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 2.43 (s, 3 H), 7.22 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.89 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.29 (br. s., 2 H), 12.65 (br. s, 1 H)

【0127】 **(*R*)-2-((2-胺基-7-甲基喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（14）**。根據通用程序A，使用2-胺基-7-甲基喹唑啉-4-醇作為起始雜環，製備標題化合物。

【0128】 **2-胺基-6-氟喹唑啉-4-醇**。將2-胺基-5-氟苯甲酸甲酯（25 g，147.8 mmol）溶解在250 mL壓力管中的EtOH（150 mL）中，然後添加 氰胺（9.32 g，221.7 mmol）和濃HCl（27 mL）並將反應混合物在80°C下攪拌過夜。將反應冷卻至室溫，並且分離呈白色沈澱的標題化合物。

【0129】 **2-胺基-5-氯喹唑啉-4-醇**。按照與針對2-胺基-6,7-二氟喹唑啉-4-醇所述類似的方法製備標題化合物。Rt：3.19 min.，*m/z* = 196 [M+H]，方法J2。

【0130】 **(*R*)-2-((2-胺基-5-氯喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（15）**。根據通用程序A，使用2-胺基-5-氯喹唑啉-4-醇作為起始雜環，製備標題化合物。

【0131】 **2-胺基-5-甲基喹唑啉-4-醇**。按照與針對2-胺基-5-氯喹唑啉-4-醇所述類似的方法製備標題化合物。Rt：0.17，*m/z* = [M+H] 176.1，方法：K。

【0132】 **(R)-2-((2-胺基-5-甲基喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（16）**。根據通用程序A，使用2-胺基-5-甲基喹唑啉-4-醇作為起始雜環，製備標題化合物。

【0133】 **2-胺基-3-甲氧基苯甲酸甲酯**。將2-胺基-3-甲氧基苯甲酸（6.22 g，37.21 mmol）和碳酸銫（18.18 g，55.81 mmol）在DMF（100 mL）中的混合物在室溫下攪拌40 min。添加在DMF（15 mL）中的CH_3I（2.31 mL，37.21 mmol），並將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用水稀釋並用二乙醚萃取。用二乙醚反萃取水相。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，分離，經$MgSO_4$乾燥，藉由過濾除去固體，並且濃縮濾液，得到標題化合物（5.75 g，31.73 mmol）。LC-MS ES^+ *m/z* = 182.1；Rt：0.68 min，方法K。

【0134】 **2-胺基-8-甲氧基喹唑啉-4-醇**。將2-胺基-3-甲氧基苯甲酸甲酯（5.70 g，41.46 mmol）、氰胺（1.984 g，47.19 mmol）、37% HCl（1 mL）在EtOH中的混合物加熱回流6 h。每隔1小時，添加37% HCl（0.1 mL）。將反應混

合物冷卻至室溫，並且過濾固體，並且用EtOH洗滌，得到2-胺基-8-甲氧基-喹唑啉-4-醇（2.70 g，11.86 mmol）。LC-MS ES+ *m/z* = 192.1；Rt：0.15 min，方法K。

【0135】 **(*R*)-2-((2-胺基-8-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（17）**。根據通用程序A，使用2-胺基-8-甲氧基喹唑啉-4-醇作為起始雜環，製備標題化合物。

【0136】 **2-胺基-4-羥基喹唑啉-7-甲酸甲酯**。按照與針對2-胺基-5-氯喹唑啉-4-醇所述類似的方法製備標題化合物。Rt：1.02 min，*m/z* = 220 [M+H]，方法H。

【0137】 **(*R*)-2-胺基-4-((1-羥基己-2-基)胺基)喹唑啉-7-甲酸甲酯（18）**。根據通用程序A，使用2-胺基-4-羥基喹唑啉-7-甲酸甲酯作為起始雜環，製備標題化合物。

【0138】 **2-胺基-7,8-二氟喹唑啉-4(3H)-酮**。在密封管中依次添加二甲基碸（13.9 g，147 mmol）、然後是環丁碸（1.15 mL，12.0 mmol）、2-胺基-3,4-二氟苯甲酸（5 g，28.9 mmol）和氯甲脒鹽酸鹽（6.64 g，57.8 mmol）並且將混合物在165°C下攪拌2小時。將所得固體添加到水中並超音波處理。藉由添加NH_3（水溶液）將pH調節至7-8。藉由過濾收集沈澱物，得到呈褐色固體標題化合物（5.54 g）。Rt：1.72 min.，*m/z* = 198 [M+H]，方法J。

【0139】 **(*R*)-2-((2-胺基-7,8-二氟喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（19）**。根據通用程序A，使用甲基2-胺基-7,8-二氟喹唑啉-4(3H)-酮作為起始雜環，製備標題化合物。

【0140】 **(R)-2-((2-胺基-5-氟喹唑啉-4-基)胺基)-4-(甲硫基)丁-1-醇（20）**。將2-胺基-5-氟喹唑啉-4-醇（1 g，3.964 mmol）、DBU（1.183 mL，7.93 mmol）在無水DMF（20 mL）中溶液在室溫在氮氣氛下攪拌。分批添加BOP（1.93 g，4.36 mmol）並繼續攪拌15 min。添加D-正亮胺醇（929 mg，7.93 mmol）並在室溫下繼續攪拌18小時。藉由製備型HPLC純化溶液（固定相：RP XBridge Prep C18

ODB-5 μm，30 × 250 mm，流動相：0.25% NH_4HCO_3水溶液，CH_3CN，CH_3OH）。（Rt：0.66 min，*m/z* = 297 [M+H]，方法：B）

【0141】 **(2*R*,3*S*)-2-((2-胺基-5-氟喹唑啉-4-基)胺基)-3-甲基戊-1-醇（21）。**將2-胺基-5-氟喹唑啉-4-醇（200 mg，1.12 mmol）、DBU（0.333 mL，2.23 mmol）在無水DMF（10 mL）中的溶液在室溫在氮氣氛下攪拌。分批添加BOP（543 mg，1.23 mmol）並繼續攪拌15 min。添加L-異亮胺醇（162 mg，1.34 mmol）並在室溫下繼續攪拌18小時。藉由製備型HPLC純化溶液（固定相：RP XBridge Prep C18 ODB- 5 μm，30 × 250 mm，流動相：0.25% NH_4HCO_3水溶液，CH_3CN）。收集所需的級分並蒸發至乾，得到呈油狀物的標題化合物。（Rt：0.79 min，*m/z* = 279 [M+H]，方法：B）。

【0142】 **2-胺基-4-羥基-N-甲基喹唑啉-5-甲醯胺。**將75 mL不銹鋼高壓釜用氮氣鼓泡並裝入2-胺基-5-溴喹唑啉-4-醇（0.5 g，2.08 mmol）、Pd(OAc)2（4 mg，0.02 mmol）、1,3-雙(二苯基膦)丙烷（17 mg，0.042 mmol）、KOAc（408 mg，4.17 mmol）、甲胺（在THF中2 M，10 mL）、THF（25 mL）和二異丙基乙胺（2 mL）。將高壓釜密封並加壓至50巴CO並加熱至100°C保持16小時。除去溶劑，並將殘餘物溶於CH_3OH/NH_3（7N）的混合物中，然後藉由製備型HPLC純化（固定相：RP SunFire Prep C18 OBD-10 μm，30 × 150 mm，流動相：0.25% NH_4HCO_3水溶液，CH_3OH）。Rt：0.78 min, *m/z* = 219 [M+H]，方法A。

【0143】 **(*R*)-2-胺基-4-((1-羥基已-2-基)胺基)-N-甲基喹唑啉-5-甲醯胺（22）。**根據通用程序A，使用甲基2-胺基-4-羥基-*N*-甲基喹唑啉-5-甲醯胺作為起始雜環，製備標題化合物。

【0144】 **2-胺基-5,7-二氟喹唑啉-4-醇。**按照與針對2-胺基-5-氯喹唑啉-4-醇所述類似的方法製備標題化合物。Rt：1.01，*m/z* = 198 [M+H]，方法：B。

【0145】 **(*R*)-2-((2-胺基-5,7-二氟喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（23）**。將2-胺基-5,7-二氟喹唑啉-4-醇（200 mg，1.01 mmol）、DBU（0.303 mL，2.03 mmol）在無水DMF（10 mL）中的溶液在室溫在氮氣氛下攪拌。分批添加BOP（494 mg，1.12 mmol）並繼續攪拌15 min。添加D-正亮胺醇（162 mg，1.38 mmol）並繼續攪拌18小時。將混合物倒入1 mL水中，同時繼續攪拌1小時。蒸發溶劑，並且將殘餘物吸收於30 mL CH_3OH中，攪拌並用濃HCl中和。藉由製備型HPLC純化溶液（固定相： RP XBridge Prep C18 ODB-5 μm，30 × 250 mm，流動相： 0.25% NH_4HCO_3水溶液，CH_3OH）。

【0146】 **2-胺基-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-醇**。按照與針對2-胺基-5-氯喹唑啉-4-醇所述類似的方法製備標題化合物。Rt：1.29，*m/z* = 230 [M+H]，方法：A。

【0147】 **(*R*)-2-((2-胺基-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（24）**。根據通用程序A，使用2-胺基-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-醇作為起始雜環，製備標題化合物。

【0148】 **(*R*)-2-胺基-4-((1-羥基己-2-基)胺基)-N,N-二甲基喹唑啉-7-甲醯胺（32）**。在密封管中，將(*R*)-2-胺基-4-((1-羥基己-2-基)胺基)喹唑啉-7-甲酸甲酯（1.50 g，4.71 mmol）、二甲胺（在THF中2 M，7 mL）和三氮雜雙環[4.4.0]癸-5-烯（TBD）（268 mg，1.89 mmol）在THF（81 mL）中的混合物在50°C下攪拌24小時。在減壓下去除溶劑。藉由反相層析法（常規C18 25 μm，120 g YMC ODS-25）純化粗產物，流動相梯度：從70% NH_4HCO_3（0.2%）水溶液，30% CH_3CN至50% NH_4HCO_3（0.2%）水溶液，50% MeCN），得到呈淺黃色固體的標題化合物（940 mg）。

【0149】 **2-胺基-5-氟-8-甲基喹唑啉-4-醇**。按照與針對2-胺基-5-氯喹唑啉-4-醇所述類似的方法製備標題化合物。Rt：1.09，*m/z* = 194 [M+H]，方法：A。

【0150】 **(*R*)-2-((2-胺基-5-氟-8-甲基喹唑啉-4-基)胺基)己-1-醇（26）**。根據通用程序A，使用2-胺基-5-氟-8-甲基喹唑啉-4-醇作為起始雜環，製備標題化合物。

【0151】 **2-((2-胺基-5-氟喹唑啉-4-基)胺基)-2-甲基己-1-醇**。按照通用程序A製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.85 (t, J=6.9 Hz, 3 H) 1.05 - 1.33 (m, 4 H) 1.41 (s, 3 H) 1.81 - 2.02 (m, 2 H) 3.47 (d, J=10.6 Hz, 1 H) 3.66 (d, J=10.6 Hz, 1 H) 5.10 (br s, 1 H) 6.23 (s, 2 H) 6.64 - 6.83 (m, 2 H) 7.00 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1 H) 7.36 - 7.51 (m, 1 H)。Rt：0.92 min.，*m/z* = 293 [M+H]，方法：B

【0152】 **2-((2-胺基-5-氟喹唑啉-4-基)胺基)-2,4-二甲基戊-1-醇**。按照通用程序A製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.88 (dd, J=6.6, 4.0 Hz, 6 H) 1.44 (s, 3 H) 1.69 - 1.86 (m, 3 H) 1.87 - 1.92 (m, 2 H) 3.49 (d, J=10.6 Hz, 1 H) 3.73 (d, J=10.6 Hz, 1 H) 6.25 (s, 2 H) 6.67 (d, J=18.7 Hz, 1 H) 6.71 - 6.86 (m, 2 H) 7.01 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1 H) 7.33 - 7.52 (m, 1 H)。

【0153】 **2-((2-胺基-5-氟喹唑啉-4-基)胺基)己-1,3-二醇**。按照通用程序A製備標題化合物。Rt：1.29 min.，*m/z* = 295 [M+H]，方法：H

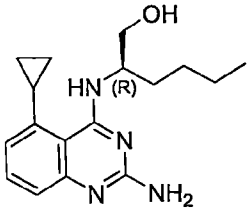
【0154】 **2-((2-胺基-5-氟喹唑啉-4-基)胺基)-3-甲基己-1-醇**。按照通用程序A製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.82 - 0.89 (m, 3 H) 0.89 - 0.98 (m, 3 H) 1.06 - 1.50 (m, 4 H) 1.73 - 2.03 (m, 1 H) 3.44 - 3.75 (m, 2 H) 4.17 - 4.43 (m, 1 H) 4.74 - 4.95 (m, 1 H) 6.23 (s, 2 H) 6.54 - 6.74 (m, 1 H) 6.75 - 6.85 (m, 1 H) 7.03 (dd, J=8.4, 0.9 Hz, 1 H) 7.32 - 7.59 (m, 1 H)。Rt：0.87 min.，*m/z* = 293 [M+H]，方法：B

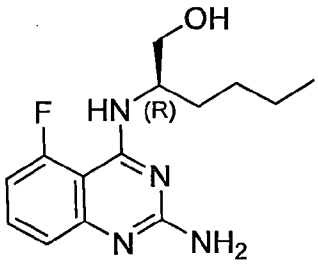
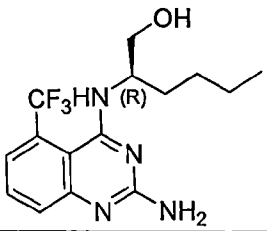
【0155】 **5-氟-N^4-(1-甲氧基己-2-基)喹唑啉-2,4-二胺**。按照通用程序A製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.83 - 0.95 (m, 3 H) 1.23 - 1.39 (m, 4 H) 1.54 - 1.69 (m, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 3.36 - 3.56 (m, 2 H) 4.47 - 4.57 (m, 1 H) 6.26

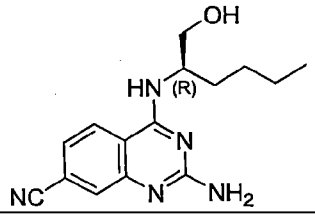
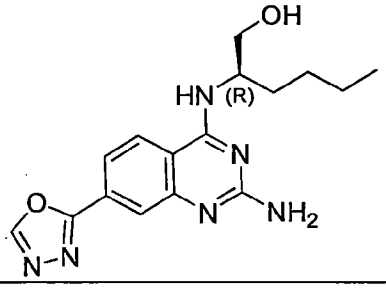
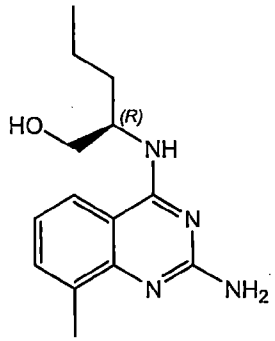
(s, 2 H) 6.65 (dd, J=15.4, 8.4 Hz, 1 H) 6.73 - 6.81 (m, 1 H) 7.02 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1 H) 7.44 (td, J=8.2, 6.7 Hz, 1 H)。Rt：1.02 min.，*m/z* = 293 [M+H]，方法：B。

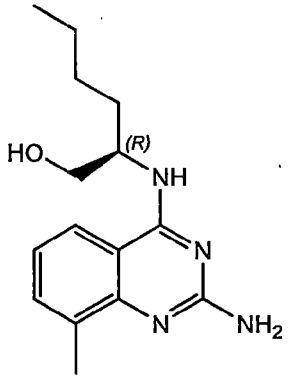
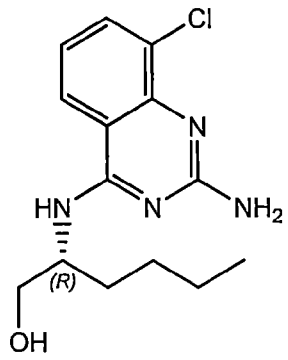
【0156】 2-((2-胺基-5-氟喹唑啉-4-基)胺基)己-5-烯-1-醇。按照通用程序A製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.60 - 1.83 (m, 2 H) 2.02 - 2.20 (m, 2 H) 3.51 - 3.61 (m, 2 H) 4.26 - 4.44 (m, 1 H) 4.92 - 4.97 (m, 1 H) 4.99 - 5.06 (m, 1 H) 5.77 - 6.00 (m, 1 H) 6.28 (s, 2 H) 6.68 - 6.87 (m, 2 H) 7.03 (dd, J=8.4, 0.9 Hz, 1 H) 7.35 - 7.54 (m, 1 H)。Rt：1.49 min.，*m/z* = 277 [M+H]，方法：A。

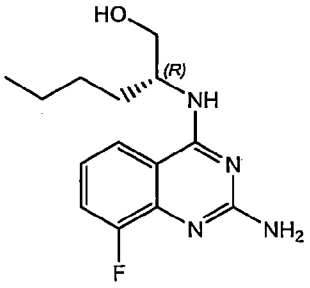
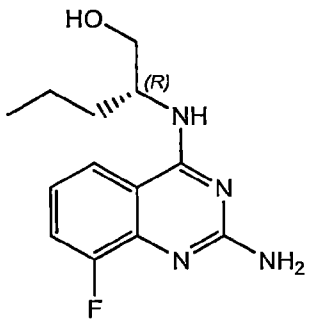
【0157】 [表2].具有式 (I) 之化合物。

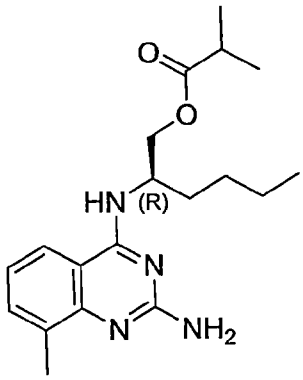
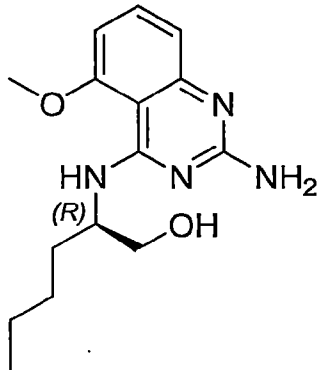
	結構	^{1}H NMR	LC-MS			熔點（℃），方法	旋光度
			m/z *M+H*	方法	Rt（min）		
1		^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 7.39 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.52-1-34 (m, 4H), 1.21 (m, 2H), 1.07 (m, 1H), 0.94 (m, 4H)。未觀察到可交換的質子。	301	D	2.28	89，A	+0.3° (589 nm, c 0.23 w/v, CH_3OH, 23°C)

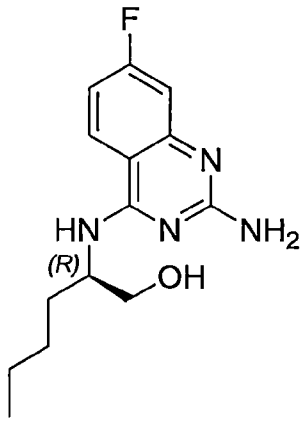
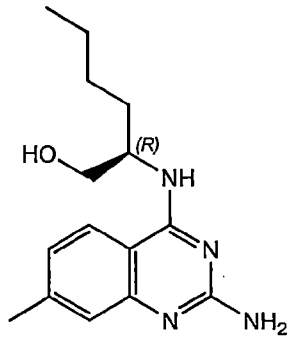
	結構	^{1}H NMR	LC-MS			熔點（℃），方法	旋光度
			m/z *M+H*	方法	Rt（min）		
2		^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.80 - 0.94 (m, 3 H), 1.23 - 1.43 (m, 4 H), 1.51 - 1.71 (m, 2 H), 3.48 - 3.61 (m, 2 H), 4.34 (br d, J=3.7 Hz, 1 H), 4.91 (br t, J=4.9 Hz, 1 H), 6.29 (br s, 2 H), 6.62 - 6.85 (m, 2 H), 7.02 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.44 (td, J=8.1, 6.8 Hz, 1 H)	279	B	0.80	175，B	+11.5° (589 nm, c 0.8 w/v, CH_3OH, 23°C)
3		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58-7.65 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 6.51-6.59 (m, 2H), 6.31 (br s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.47-3.59 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 1.51-1.69 (m, 2H), 1.33 (m, 4H), 0.84-0.90 (m, 3H)	329	F	2.74	49，C	+17.69°（589 nm，c 0.26 w/v %，DMF，20°C）

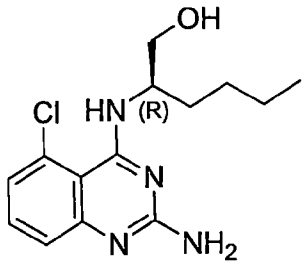
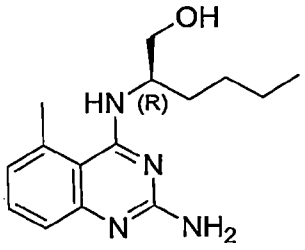
	結構	^{1}H NMR	LC-MS			熔點（℃），方法	旋光度
			m/z *M+H*	方法	Rt（min）		
4		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (m, 1H), 7.49-7.65 (m, 2H), 7.32 (d, *J*=8.08 Hz, 1H), 6.32 (br s, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.39-3.57 (m, 2H), 1.44-1.87 (m, 2H), 1.29 (m, 4H), 0.85 (br s, 3H)	286	F	2.29	222，C	+29.66°（589 nm，c 0.29 w/v %，DMF，20℃）
5		*不可得*	329	F	2.03	206，C	+10.4°（589 nm，c 0.25 w/v %，DMF，20℃）
6		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 0.89 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.23 - 1.43 (m, 2 H), 1.49 - 1.72 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 3.41 - 3.56 (m, 2 H), 4.31 - 4.43 (m, 1 H), 4.63 - 4.70 (m, 1 H), 5.88 (s, 2 H), 6.89	261	B	0.64		

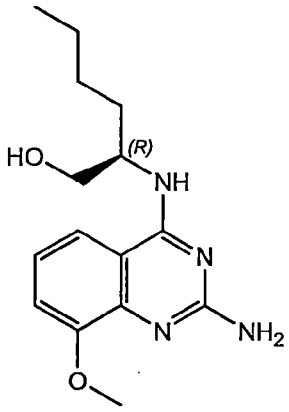
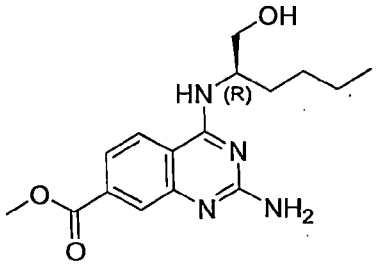
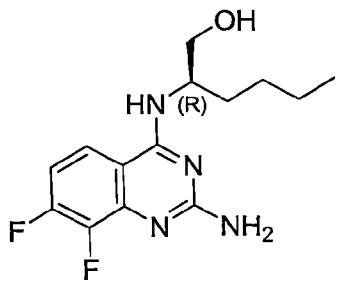
	結構	^{1}H NMR	LC-MS			熔點（℃），方法	旋光度
			m/z M+H	方法	Rt（min）		
		(dd, J=8.0, 7.2 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=7.9 Hz, 1 H)					
7		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 0.81 - 0.90 (m, 3 H), 1.20 - 1.37 (m, 4 H), 1.49 - 1.61 (m, 1 H), 1.64 - 1.76 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 3.41 - 3.55 (m, 2 H), 4.34 (td, J=8.7, 5.3 Hz, 1 H), 4.66 (m, 1 H), 5.88 (s, 2 H), 6.90 m, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.33 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.88 (m, 1 H)	275	G	1.33		
8		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 0.78 - 0.92 (m, 3 H), 1.20 - 1.40 (m, 4 H), 1.48 - 1.62 (m, 1 H), 1.63 - 1.76 (m, 1 H), 3.41 - 3.56 (m, 2	295	B	0.81		

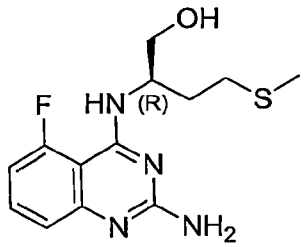
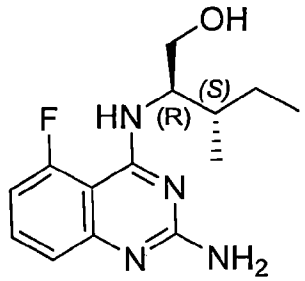
	結構	^{1}H NMR	LC-MS			熔點（℃），方法	旋光度
			m/z *M+H*	方法	Rt（min）		
		H), 4.35 (m, 1 H), 4.68 (m, 1 H), 6.25 (br. s., 2 H), 6.96 (m, 1 H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 8.05 (m, 1 H)					
9		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 0.80 - 0.91 (m, 3 H), 1.21 - 1.38 (m, 4 H), 1.49 - 1.62 (m, 1 H), 1.65 - 1.77 (m, 1 H), 3.43 - 3.56 (m, 2 H), 4.35 (m, 1 H), 4.68 (m, 1 H), 6.20 (br. s., 2 H), 6.94 (m, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.89 (m, 1 H)	279	B	0.74		
10		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 0.82 - 0.93 (m, 3 H), 1.19 - 1.44 (m, 2 H), 1.49 - 1.59 (m, 1 H), 1.60 - 1.73 (m, 1 H), 3.42 - 3.63 (m, 2 H), 4.30 -	265	B	0.68		

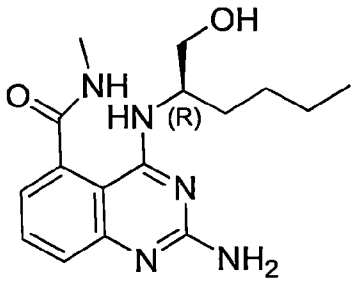
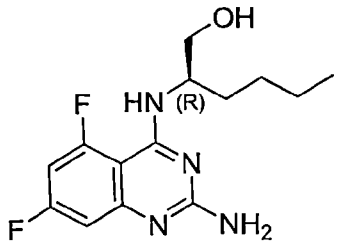
	結構	^{1}H NMR	LC-MS			熔點（℃），方法	旋光度
			m/z *M+H*	方法	Rt（min）		
		4.50 (m, 1 H), 4.68 (m, 1 H), 6.20 (br. s., 2 H), 6.94 (m, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.88 (m, 1 H)					
11		^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.81 - 0.89 (m, 3 H), 1.00 (m, 6 H), 1.22 - 1.37 (m, 4 H), 1.61 (br d, J=7.0 Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.40 - 2.47 (m, 1 H), 4.03 - 4.10 (m, 1 H), 4.21 (m, 1 H), 4.63 (m, 1 H), 5.97 (s, 2 H), 6.91 (m, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 7.86 (m, 1 H)	345	H	1.95		
12		^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 7.95-8.06 (m, 1H), 6.82-6.94 (m, 2H), 4.40-4.54 (m, 1H), 3.66 (d, *J*=5.36 Hz, 2H), 3.31 (br s, 3H), 1.57-1.82	291	D	2.10		+18.8° (589 nm, c 0.82 w/v, CH_3OH, 23°C)

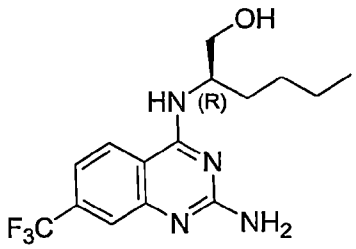
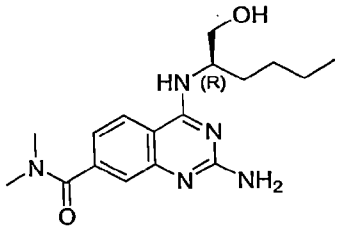
	結構	^{1}H NMR	LC-MS			熔點（℃），方法	旋光度
			m/z M+H	方法	Rt（min）		
		(m, 2H), 1.21-1.47 (m, 4H), 0.91 (br s, 3H)。未觀察到可交換的質子。					
13		^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 7.94 (m, 1H), 6.76-6.85 (m, 2H), 4.34-4.43 (m, 1H), 3.57 (d, *J*=5.36 Hz, 2H), 1.47-1.72 (m, 2H), 1.29 (br s, 4H), 0.82 (br s, 3H)。未觀察到可交換的質子。	279	D	1.97	230，A	+38.62° (589 nm, c 0.78 w/v, CH_3OH, 23°C)
14		^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 7.83 (d, *J*=8.25 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.97 (d, *J*=7.70 Hz, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 3.67 (d, *J*=5.36 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.58-1.82 (m, 2H), 1.39 (br s, 4H), 0.85-0.97	275	D	2.08	227，A	+46.93° (589 nm, c 0.5 w/v, CH_3OH, 23°C)

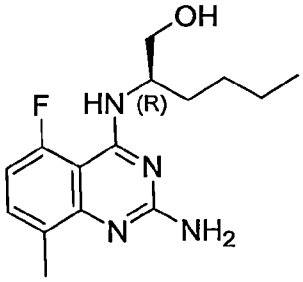
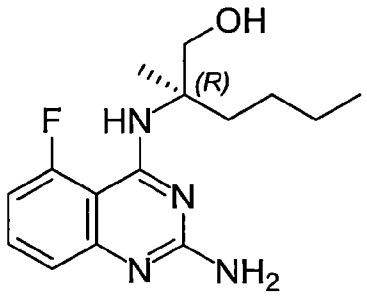
	結構	^{1}H NMR	LC-MS			熔點（℃），方法	旋光度
			m/z *M+H*	方法	Rt（min）		
		(m, 3H)。未觀察到可交換的質子。					
15		^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 7.52 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 4H), 0.94 (m, 3H)。未觀察到可交換的質子。	295	D	2.15		+21.1° (589 nm, c 0.4 w/v, CH_3OH, 23°C)
16		^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 7.62 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.51-1.34 (m, 4H), 0.94 (m, 3H)。未觀察到可交換的質子。	275	D	2.07		+9.5° (589 nm, c 0.72 w/v, CH_3OH, 23°C)

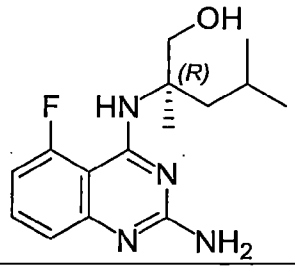
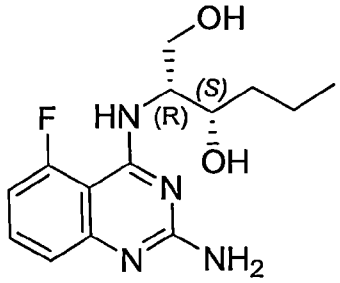
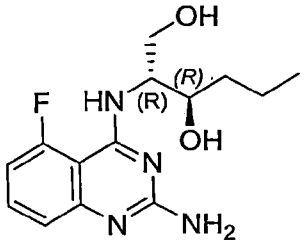
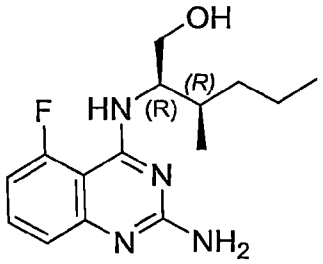
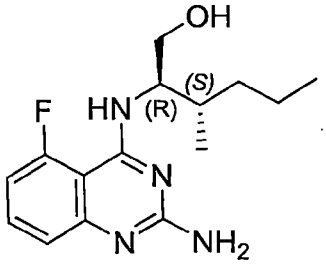
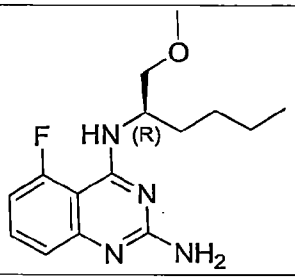
	結構	^{1}H NMR	LC-MS			熔點（℃），方法	旋光度
			m/z *M+H*	方法	Rt（min）		
17		^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 7.79 (dd, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 1.73 (m, H), 1.40 (m, 4H), 0.92 (m, 3H)。未觀察到可交換的質子。	291	D	2.07	181，A	+22.6° (589 nm, c 0.6 w/v, CH_3OH, 23°C)
18		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (br s, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 1.62 (br s, 2H), 1.19-1.39 (m, 4H), 0.81-0.91 (m, 3H)	319	I	1.89		
19		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88-8.02 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.94-7.08 (m, 1H), 6.41 (br s,	297	E	2.28	231，C	+29.31°（589 nm，c 0.29 w/v %，DMF，20°C）

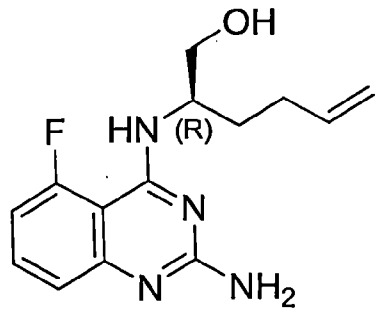
	結構	^{1}H NMR	LC-MS			熔點（℃），方法	旋光度
			m/z M+H	方法	Rt（min）		
		2H), 4.70 (m, 1H), 4.26-4.41 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.28 (m, 4H), 0.78-0.90 (m, 3H)					
20		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.88 - 1.99 (m, 2 H) 2.05 (s, 3 H) 2.53 - 2.58 (m, 2 H) 3.55 - 3.59 (m, 2 H) 4.41 (br s, 1 H) 6.25 (s, 2 H) 6.68 - 6.85 (m, 2 H) 7.02 (m, 1 H) 7.36 - 7.52 (m, 1 H)	297	B	0.66		
21		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.88 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 0.94 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.08 - 1.22 (m, 1 H) 1.48 - 1.59 (m, 1 H) 1.76 - 1.87 (m, 1 H) 3.53 - 3.67 (m, 2 H) 4.18 - 4.29 (m, 1 H) 4.72 - 4.93 (m, 1	279	B	0.79		

	結構	^{1}H NMR	LC-MS			熔點（℃），方法	旋光度
			m/z M+H	方法	Rt（min）		
		H) 6.24 (s, 2 H) 6.66 - 6.75 (m, 1 H) 6.75 - 6.83 (m, 1 H) 7.03 (m, 1 H) 7.44 (m, 1 H)。					
22		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77 - 0.96 (m, 3 H) 1.21 - 1.36 (m, 4 H) 1.37 - 1.51 (m, 1 H) 1.66 (m, 1 H) 2.80 (m, 3 H) 3.34 - 3.42 (m, 2 H) 3.44 - 3.58 (m, 1 H) 4.10 - 4.31 (m, 1 H) 4.70 (t, J=5.1 Hz, 1 H) 6.03 (s, 2 H) 6.94 (m, 1 H) 7.27 (m, 1 H) 7.45 (m, 1 H) 7.70 (m, 1 H) 8.74 (m, 1 H)。	318	B	0.61		
23		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.78 - 0.94 (m, 3 H) 1.20 - 1.42 (m, 4 H) 1.49 - 1.72 (m, 2 H) 3.48 - 3.57 (m, 2 H) 4.26 -	297	A	1.68		

	結構	^{1}H NMR	LC-MS			熔點（℃），方法	旋光度
			m/z *M+H*	方法	Rt（min）		
		4.43 (m, 1 H) 4.88 (br s, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 6.62 - 6.71 (m, 1 H) 6.72 - 6.77 (m, 1 H) 6.79 - 6.88 (m, 1 H)					
24		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.65 - 0.95 (m, 3 H) 1.18 - 1.43 (m, 4 H) 1.48 - 1.60 (m, 1 H) 1.62 - 1.87 (m, 1 H) 3.50 - 3.54 (m, 2 H) 4.28 - 4.48 (m, 1 H) 4.75 (br s, 1 H) 6.63 (s, 2 H) 7.36 (m, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.92 (m, 1 H) 8.38 (m, 1 H)	329	A	1.69		
25		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (m, 1H), 7.37 (d, *J*=8.08 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.68 (br s, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.47 (m, 2H),	332	F	1.94	87，C	+23.2°（589 nm，c 0.25 w/v %，DMF，20℃）

	結構	^{1}H NMR	LC-MS			熔點（℃），方法	旋光度
			m/z *M+H*	方法	Rt（min）		
		2.99 (s, 3H), 2.90 (br s, 3H), 1.69 (br s, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.23-1.37 (m, 4H), 0.85 (br t, *J*=5.81 Hz, 3H)					
26		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.75 - 0.97 (m, 3 H) 1.19 - 1.42 (m, 4 H) 1.48 - 1.75 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 3.43 - 3.62 (m, 2 H) 4.25 - 4.42 (m, 1 H) 4.86 (t, J=5.2 Hz, 1 H) 6.20 (br s, 2 H) 6.55 - 6.82 (m, 2 H) 7.31 (t, J=7.2 Hz, 1 H)	293	A	1.78		
27							

	結構	^{1}H NMR	LC-MS			熔點（℃），方法	旋光度
			m/z *M+H*	方法	Rt（min）		
28							
29							
30							
31							
32							
33							

	結構	^{1}H NMR	LC-MS			熔點（°C），方法	旋光度
			m/z *M+H*	方法	Rt（min）		
34							

【0158】 分析方法。

【0159】 [表3].使用以下方法之一藉由LC-MS表徵化合物：

方法代碼	儀器	柱	流動相	梯度	流速（mL/min） 柱溫（C）	執行時間（min）
A	Waters（沃特斯公司）：Acquity® UPLC® -DAD和SQD	Waters HSS T3（1.8 μm，2.1 × 100 mm）	A：10 mM CH_3COONH_4（在95% H_2O + 5% CH_3CN 中） B：CH_3CN	在2.10 min內從100% A至5% A，在0.90 min內至0% A，在0.5 min內至5% A	0.7 55	3.5
B	Waters：Acquity® UPLC® -DAD和SQD	Waters BEH C18（1.7 μm，2.1 × 50 mm）	A：10 mM CH_3COONH_4（在95% H_2O + 5% CH_3CN 中），B：CH_3CN	在1.3 min內從95% A至5% A，保持0.7 min。	0.8 55	2

方法代碼	儀器	柱	流動相	梯度	流速（mL/min） 柱溫（C）	執行時間（min）
C	Waters：Acquity® UPLC® - DAD和SQD	Waters HSS T3（1.8 µm，2.1 × 100 mm）	A：10 mM CH_3COONH_4（在95% H_2O + 5% CH_3CN 中） B：CH_3CN	在2.10 min內從100% A至5% A，0.90 min內至0% A，0.5 min內至5% A	0.8 ------- 40	3.5
D	Agilent（安捷倫公司）1100 - DAD-MSD G1956A	YMC-pack ODS-AQ C18（50 × 4.6 mm，3 µm）	A：H_2O中的0.1% HCOOH。 B：CH_3CN	在4.8 min內從95% A至5% A，保持1.0 min，在0.2 min內至95% A。	2.6 35	6.0
E	Waters：Acquity® H-Class - DAD and SQD2™	Waters BEH C18（1.7 µm，2.1 × 100 mm）	A：CH_3COONH_4 7 mM 95%/CH_3CN 5%，B：CH_3CN	在2.18 min內84.2% A/15.8% B至10.5% A，保持1.96 min，在0.73 min內返回至84.2% A/15.8% B，保持0.49 min。	0.343 40	6.1
F	Waters：Acquity UPLC® - DAD和Quattro Micro™	Waters BEH C18（1.7 µm，2.1 × 100 mm）	A：CH_3COONH_4 7 mM 95%/CH_3CN，B：CH_3CN 5%	84.2% A持續0.49 min，在2.18 min內至10.5% A，保持1.94 min，在0.73 min內返回至84.2% A，保持0.73 min。	0.343 40	6.2

方法代碼	儀器	柱	流動相	梯度	流速（mL/min） 柱溫（C）	執行時間（min）
G	Waters：Acquity® UPLC® -DAD和SQD	Waters：HSS T3（1.8 μm，2.1 × 100 mm）	A：10 mM CH_3COONH_4於95% H_2O + 5% CH_3CN中 B：CH_3CN	在2.10 min內從100% A至5% A，在0.90 min內至0% A，在0.5 min內至5% A	0.8 ------- 55	3.5
H	Waters：Acquity® UPLC® -DAD和SQD	Waters：HSS T3（1.8 μm，2.1 × 100 mm）	A：10 mM CH_3COONH_4（在95% H_2O + 5% CH_3CN中） B：CH_3CN	在2.10 min內從100% A至5% A，在0.90 min內至0% A，在0.5 min內至5% A	0.7 ------- 55	3.5
I	Waters：Acquity UPLC® H-Class -DAD和SQD 2	Waters HSS®-T3（1.8 μm，2.1 × 50 mm）	A：95% CH_3COONH_4 7 mM/5% CH_3CN，B：CH_3CN，C：HCOOH 0.2%(在水中)	49% A/2% B保持0.25 min，在1.55 min內至8% A/84% B，保持1 min，在0.2 min內返回至49% A/2% B，保持0.8 min。	0.45 40	3.8

方法代碼	儀器	柱	流動相	梯度	流速（mL/min） 柱溫（C）	執行時間（min）
J	Waters：Acquity UPLC® H-Class - DAD和QDa	Waters HSS®-T3（1.8 μm，2.1 × 50 mm）	A：95% CH_3COONH_4 7 mM/5% CH_3CN，B：CH_3CN，C：HCOOH 0.2%(在水中)	49% A/2% B保持0.25 min，在1.55 min內至8% A/84% B，保持1 min，在0.2 min內返回至49% A/2% B，保持0.8 min。	0.45 --- 40	3.8
J2	Waters：Alliance®-DAD-ZQ和ELSD 2000 Alltech	Waters：Xterra MS C18（3.5 μm，4.6*100 mm）	A：25 mM CH_3COONH_4（在95% H_2O + 5% CH_3CN中） B：CH_3CN C：CH3OH D：（40% CH_3CN和40% CH_3OH和具有0.25% CH_3COOH的20% H_2O）	在6.5 min內從100% A至1% A、49% B和50% C，在0.5 min內至1% A和99% B，在1 min內至100% D，保持1.0 min，在0.5 min內至100% A並保持1.5 min。	1.6 ------- 40	11
J3	Waters：Acquity UPLC® H-Class - DAD和SQD 2	Waters BEH®C18（1.7 μm，2.1 × 50 mm）	A：95% CH_3COONH_4 7 mM/5% CH_3CN，B：CH_3CN	在1 min內從95% A至5% A，保持1.6 min，在0.2 min內返回至95% A，保持0.5 min。	0.5 40	3.3

【0160】 **LCMS 方法 K**。在 Phenomenex Kinetex 00B-4475-AN C18 柱（50 mm × 2.1 mm I.D；1.7 μm）上在 60°C 下進行分析，其中流速為 1.5 mL/min。進行梯度洗脫，在 1.50 min 內從 90%（水 + 0.1% HCOOH）/10% CH_3CN 至 10%（水 + 0.1% HCOOH）/90% CH_3CN；將所得組成物保持 0.40 min；然後是最終的流動相組成；在 0.10 min 內從 10%（水 + 0.1% HCOOH）/90% CH_3CN 至 90%（水 + 0.1% HCOOH）/10% CH_3CN。Agilent 自動注射器的注射體積為 2 μL，或 Gerstel MPS 注射器的注射體積為 5 μL。MS 採樣範圍和 DAD 檢測器分別設置在 100-800 m/z 和 190-400 nm。

【0161】 **熔點**。熔點根據以下方法確定：

A. 梅特勒托利多MP50（Mettler Toledo MP50）

B. DSC：以10°C/min 50ml N_2從30°C到300°C，

C. DSC：25°C至350°C/10°C min/40 μl Al

【0162】 **生物學分析的描述**

【0163】 **TLR7和TLR8活性的評價**

【0164】 在細胞報告子測定中使用用TLR7或TLR8表現載體以及NF76B-luc報告子構建體暫態轉染了的HEK293細胞對該等化合物活化人TLR7和/或TLR8的能力進行評估。在一種情況中，TLR表現構建體表現相應的野生型序列或突變型序列，該突變型序列在TLR的第二富含亮胺酸重複序列中包括一個缺失。此前已顯示此類突變TLR蛋白更易受激動劑激活的影響（以斯車瑞公司（Schering Corporation）名義的US 7,498,409，其內容藉由引用併入本文）。

【0165】 使HEK293細胞於培養基(補充有10% FCS和2 mM麩醯胺的DMEM)中生長。對於在10 cm平皿中的細胞的轉染，用胰蛋白酶-EDTA將細胞分散，用CMV-TLR7或TLR8質粒（750 ng）、NF76B-luc質粒（375 ng）和轉染試劑的混合物對細胞進行轉染，並且在37°C下在濕潤的5% CO_2氣氛下孵育24小

時。然後將轉染的細胞用胰蛋白酶-EDTA分散，在PBS中洗滌並且在培養基中重懸至1.67×10^5個細胞/mL的密度。然後將三十微升的細胞分配至384-孔板中的每一個孔中，在孔中已經存在10 μL的化合物（在4% DMSO中）。在37°C，5% CO_2下孵育6小時後，藉由向每個孔中添加15 μl STEADY LITE PLUS底物（珀金埃爾默公司（PERKIN ELMER））測定螢光素酶活性，並在VIEWLUX ULTRAHTS微孔板成像儀（珀金埃爾默公司）上進行讀數。從按一式四份進行的測量生成劑量反應曲線。對每個化合物的最低有效濃度（LEC）值進行確定，該最低有效濃度值被定義為引發超出測定的標準差至少兩倍的效應的濃度。

【0166】 在384孔板中，已經使用化合物的類似稀釋系列和每孔30 μL的單獨用CMV-TLR7構建體轉染的細胞（1.67×10^5個細胞/mL）對化合物毒性進行平行確定。藉由每孔添加15 μL ATP lite（珀金埃爾默公司）在37°C，5% CO_2孵育6小時後測量細胞活力並在ViewLux ultraHTS微孔板成像儀（珀金埃爾默公司）上讀數。數據以CC_{50}進行報告

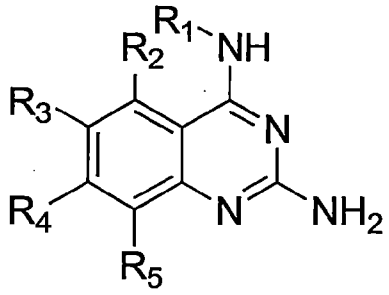
【0167】 [表4].具有式 (I) 之化合物的生物活性

條目	hTLR7-wt（LEC）	hTLR8-wt（LEC）
1	>100	0.35
2	27.7	0.07
3	>100	0.66
4	>100	0.14
5	>25	0.38
6	>25	5.75
7	>25	0.46
8	>25	2.72
9	>25	0.11
10	>25	3.27
11	>25	0.64
12	11.3	0.39
13	29.4	0.04
14	11.5	0.11
15	>100	0.07
16	>100	0.19

17	>50	3.74
18	>100	0.57
19	>100	0.41
20	>50	0.7
21	1.71	0.09
22	2.17	1.81
23	6.24	0.04
24	3.36	0.35
25	>100	3.89
26	>100	0.57

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種具有式 (I) 之化合物，



(I)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或多晶型物，其中

- R_1係視需要被一個或多個取代基取代的C_{3-8}烷基，該取代基獨立地選自氟、羥基、胺基、腈、酯、醯胺、C_{1-3}烷基或C_{1-3}烷氧基，

- 與喹唑啉的4-位上的胺鍵合的R_1的碳為(*R*)-組態，

- R_2係氫、氘、氟、氯、甲基、甲氧基、環丙基、三氟甲基或羧醯胺，其中，甲基、甲氧基和環丙基各自視需要被一個或多個取代基取代，該取代基獨立地選自氟和腈，

- R_3係氫或氘，

- R_4係氫、氘、氟、甲基、羧酸酯、羧醯胺、腈、環丙基、C_{4-7}雜環、或5-員雜芳基，其中，甲基、環丙基、C_{4-7}雜環和5-員雜芳基各自視需要被一個或多個取代基取代，該取代基獨立地選自氟、羥基或甲基，

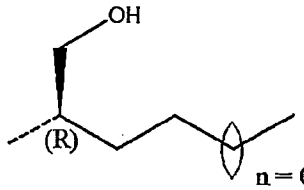
並且

- R_5係氫、氘、氟、氯、甲基或甲氧基，

其條件係R_2、R_3、R_4和R_5中的至少一個不是氫。

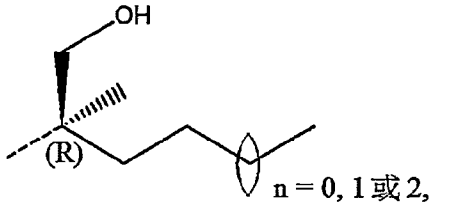
【第2項】 如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中，R1係被羥基取代的C4-8烷基。

【第3項】如申請專利範圍第1或2項所述之化合物，其中，R1具有式 (II)：



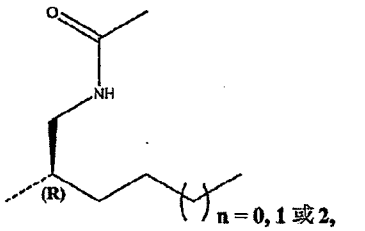
式 (II)

或式 (III)：



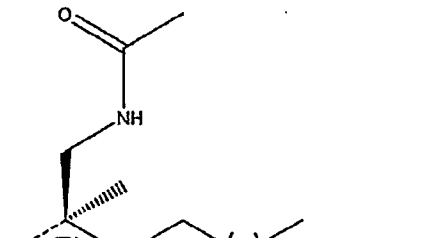
式 (III)

或式 (IV)：



式 (IV)

或式 (V)：



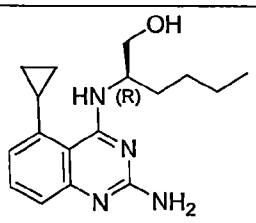
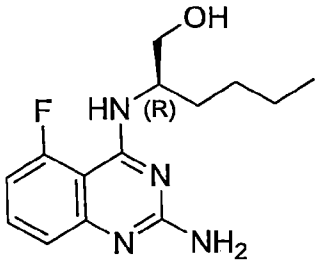
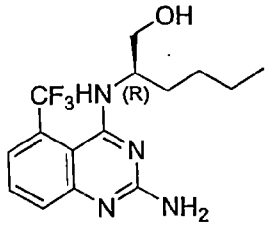
式 (V)

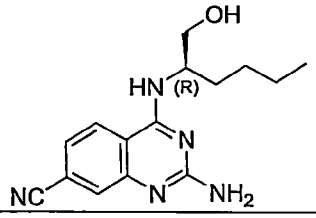
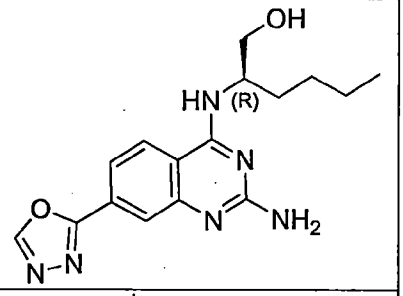
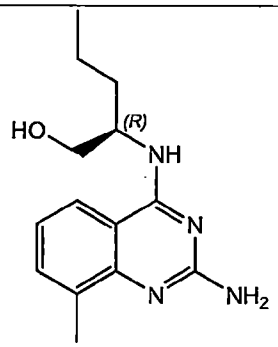
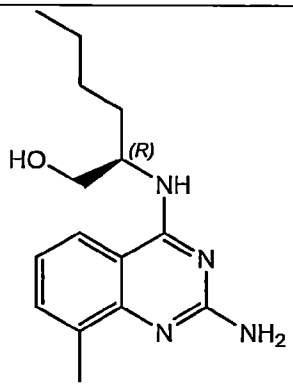
【第4項】 如申請專利範圍第1-3項中任一項所述之化合物，其中，R_2係氟、氯或甲基，並且其中，甲基視需要被一個或多個獨立地選自氟和腈的取代基取代。

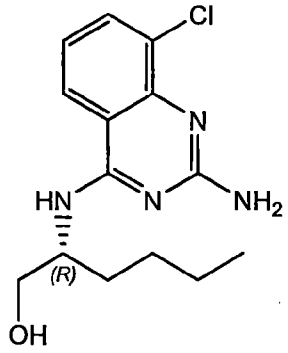
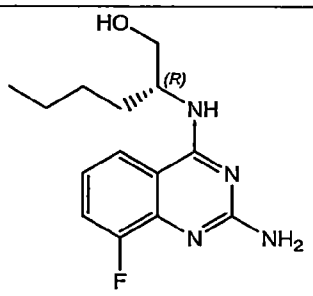
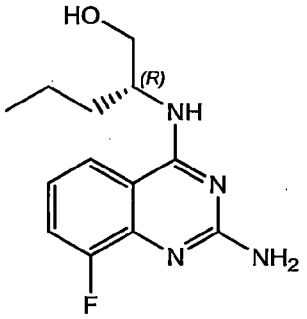
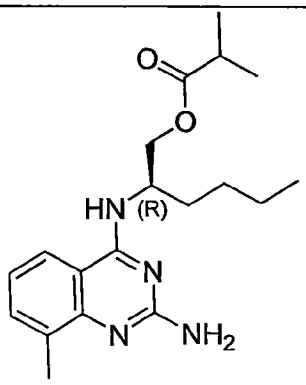
【第5項】 如申請專利範圍第1-4項中任一項所述之化合物，其中，R_2係氟或氯或甲基、更特別是氟或氯、更特別是氟。

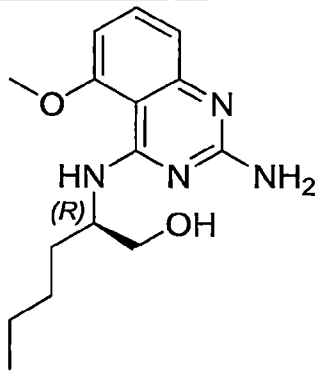
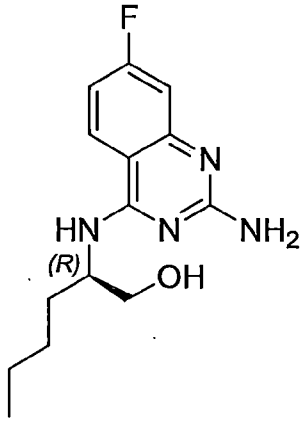
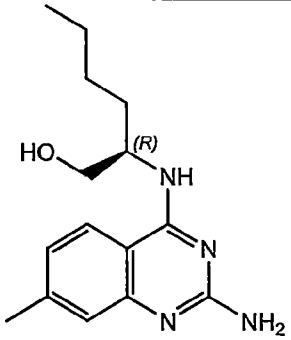
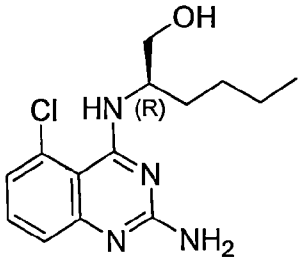
【第6項】 如申請專利範圍第1-5項中任一項所述之化合物，其中，R_4係氟或甲基，並且其中，甲基視需要被一個或多個獨立地選自氟、羥基或甲基的取代基取代。

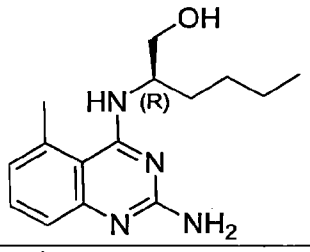
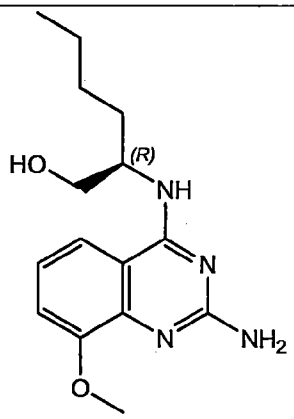
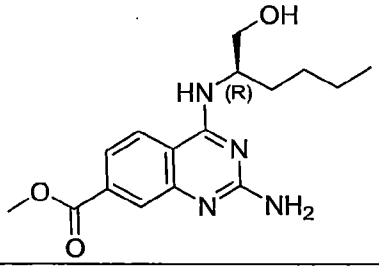
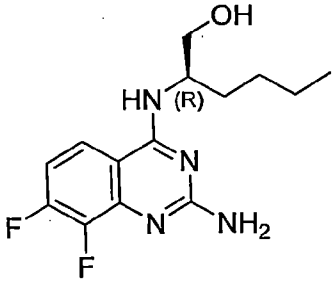
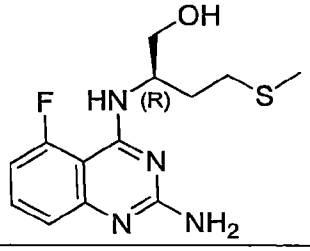
【第7項】 如申請專利範圍第1-3項中任一項所述之化合物，該化合物選自化合物1-34：

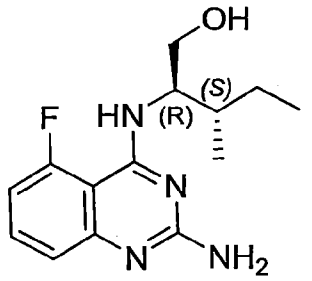
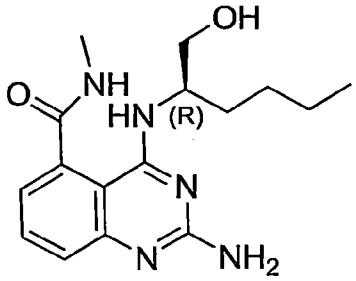
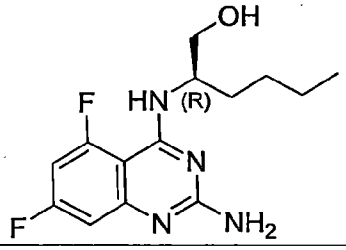
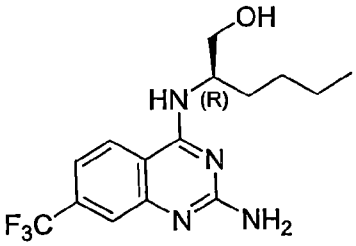
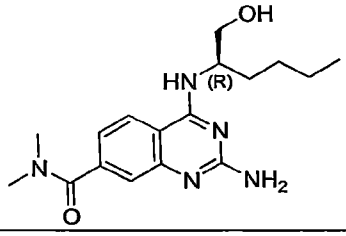
化合物編號	
1	
2	
3	

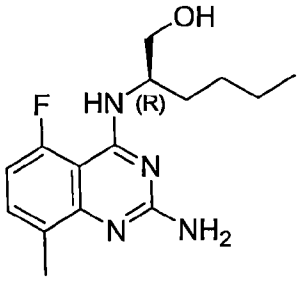
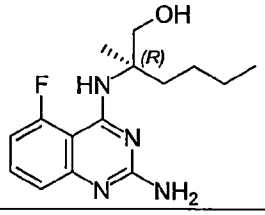
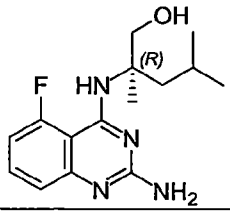
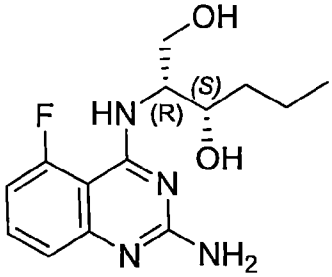
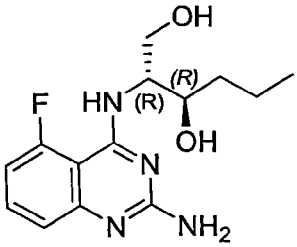
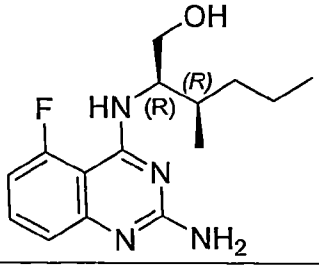
化合物編號	
4	
5	
6	
7	

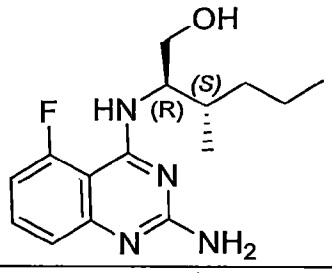
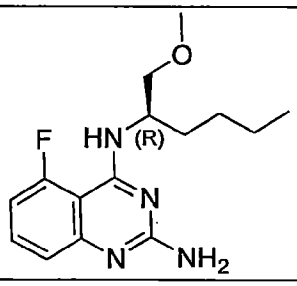
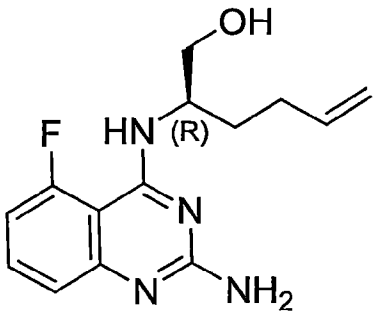
化合物編號	
8	
9	
10	
11	

化合物編號	
12	
13	
14	
15	

化合物編號	
16	
17	
18	
19	
20	

化合物編號	
21	
22	
23	
24	
25	

化合物編號	
26	
27	
28	
29	
30	
31	

化合物編號	
32	
33	
34	

【第8項】如申請專利範圍第7項所述之化合物，該化合物選自化合物1、2、3、4、5、7、9、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24和26。

【第9項】如申請專利範圍第7或8項所述之化合物，該化合物選自化合物2、13、14、15、16、21和23。

【第10項】如申請專利範圍第1-9項中任一項所述之化合物，該化合物係TLR8激動劑，並且該化合物顯示出相對於TLR7改善的TLR8激動作用。

【第11項】如申請專利範圍第1-10項中任一項所述之化合物，該化合物刺激或激活Th1免疫應答，和/或刺激或激活細胞介素產生，更特別是IL12的產生。

【第12項】一種藥物組成物，該藥物組成物包含如申請專利範圍第1-11項中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或多晶型物，連同一種或多種藥學上可接受的賦形劑、稀釋劑或載體。

【第13項】如申請專利範圍第1-11項中任一項所述之化合物或如申請專利範圍第12項所述之藥物組成物，用作藥劑。

【第14項】如申請專利範圍第1-11項中任一項所述之化合物或如申請專利範圍第12項所述之藥物組成物，用於治療或預防病毒感染、病毒誘發的疾病、癌症或過敏，更特別是用於治療或預防病毒感染、病毒誘發的疾病、或癌症，更特別是治療或預防病毒感染或病毒誘發的疾病。

【第15項】如申請專利範圍第1-11項中任一項所述之化合物或如申請專利範圍第12項所述之藥物組成物，用於治療或預防慢性病毒感染或由慢性病毒感染誘發的疾病，更特別是用於治療或預防HBV感染或HBV誘發的疾病，更特別是用於治療或預防慢性HBV感染或選自肝纖維化、肝臟炎症、肝壞死、肝硬化、肝病和肝細胞癌中的一種或若干種疾病。