

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 1 月 9 日 (09.01.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/007275 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 31/22* (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/094310

(22) 国际申请日: 2019 年 7 月 2 日 (02.07.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201810717585.7 2018 年 7 月 3 日 (03.07.2018) CN
201811317059.8 2018 年 11 月 7 日 (07.11.2018) CN

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

(72) 发明人: 张国宝(ZHANG, Guobao); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。陈一千(CHEN, Yiqian); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。贺峰(HE, Feng); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。陶维康(TAO, Weikang); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司(GE CHENG & CO); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层 1901, Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

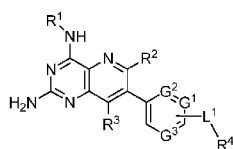
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: PYRIDOPYRIMIDINE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR AND MEDICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 吡啶并嘧啶类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(1)

(57) Abstract: Disclosed are a pyridopyrimidine derivative as shown in general formula (I), a preparation method therefor and a pharmaceutical composition containing the derivative, and the use thereof as a therapeutic agent, particularly as a TLR8 agonist, wherein each substituent of general formula (I) is the same as those defined in the description.

(57) 摘要: 本发明公开了一种通式(I)所示的吡啶并嘧啶类衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂, 特别是作为TLR8激动剂的用途, 其中通式(I)的各取代基与说明书中的定义相同。



WO 2020/007275 A1

吡啶并嘧啶类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

本发明属于医药领域，涉及一种通式(I)所示的吡啶并嘧啶类衍生物、其制备方法以及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂，特别是作为 TLR8 激动剂的用途。

背景技术

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

在哺乳动物中至少有10种不同的TLRs。一些此类受体的配体和相应的信号级联放大已经被鉴定出。TLR8是TLRs亚组(TLRs 3、7、8 和9)的成员，局限于专门识别非己核酸的细胞的内涵体隔室。TLR8在人身上主要通过单核细胞、NK细胞和髓样树突细胞(mDC) 表达。TLR8激动剂可以导致各种不同的促炎细胞因子的释放，如IL-6、IL-12、TNF- α 和IFN- γ 。

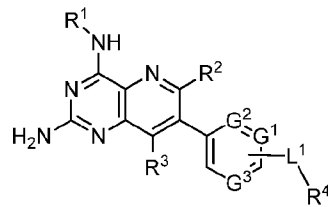
TLR8 在机体的固有免疫和获得性免疫都起着重要的作用。TLR8 激动剂作为免疫调节剂，可以用于各种不同的与免疫相关的疾病的治疗，如卵巢癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌、肝细胞癌、基底细胞癌(basal cell carcinoma)、肾细胞癌、骨髓瘤、变应性鼻炎、哮喘、慢性阻塞性肺炎(COPD)、溃疡性结肠炎、肝纤维化、HBV、黄病毒科(Flaviviridae)病毒、HCV、HPV、RSV、SARS、HIV 或流行性感冒的病毒感染等。

由于 TLR8 和 TLR7 高度同源，因此 TLR8 激动剂在大多数情况下也是 TLR7 激动剂。因此 TLR8 和 TLR7 的双重激动剂在很多专利里都有报道，如 WO2009111337 、 WO2011017611 、 WO2011068233 、 WO2011139348 、 WO2012066336、WO2013033345 和 WO2017046112。TLR8 选择性的激动剂报道的比较少，主要有 VentiRX 公司的 VTX-2337 (WO2007024612) 和 Gilead 公司的 GS-9688 (WO2016141092)。

发明内容

本发明人经过潜心研究，设计合成了一系列吡啶并嘧啶类化合物，其对 TLR8 具有较好的激活作用，而对 TLR7 没有激活作用，因此可以被开发为 TLR8 选择性激动剂，而用于治疗 and/或预防与 TLR8 活性相关的各种疾病。

因此,本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物:



(I)

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

其中:

G^1 、 G^2 和 G^3 相同或不同,且各自独立地选自 CH 、 CR^5 或 N ;

L^1 选自亚烷基或共价键,其中所述的亚烷基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基和杂环基中的一个或多个取代基所取代;

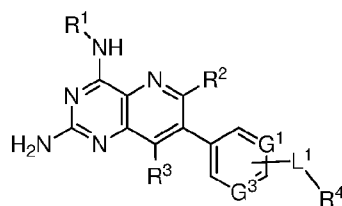
R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^2 和 R^3 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^4 选自烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^5 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

在本发明一个优选的实施方案中,根据本发明所述的通式(I)所示的化合物,其为通式(Ia)所示的化合物:



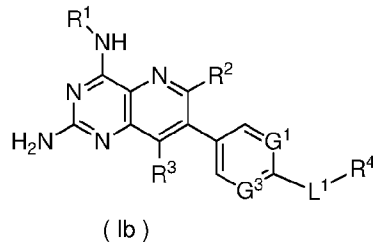
(Ia)

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

其中:

G^1 、 G^3 、 L^1 和 $R^1 \sim R^4$ 如通式 (I) 所定义。

在本发明另一个优选的实施方案中, 根据本发明所述的通式(I)所示的化合物, 其为通式(Ib)所示的化合物:

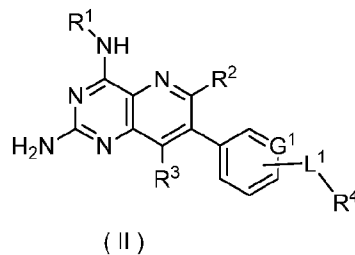


或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

其中:

G^1 、 G^3 、 L^1 和 $R^1 \sim R^4$ 如通式 (I) 所定义。

在本发明另一个优选的实施方案中, 根据所述的通式(I)所示的化合物, 其为通式(II)所示的化合物:

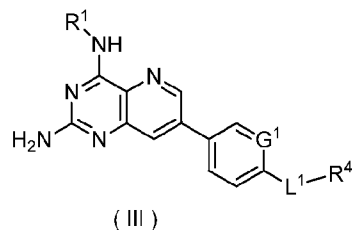


或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

其中:

G^1 、 L^1 和 $R^1 \sim R^4$ 如通式 (I) 所定义。

在本发明另一个优选的实施方案中, 根据本发明所述的通式(I)所示的化合物, 其为通式(III)所示的化合物:



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

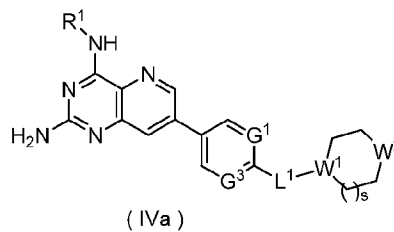
其中:

G^1 、 L^1 、 R^1 和 R^4 如通式 (I) 所定义。

在本发明另一个优选的实施方案中, 根据本发明所述的通式(I)、通式 (Ia)、

通式 (Ib)、通式 (II)、或通式 (III) 所示的化合物, 其中所述的 R^4 为杂环基, 其中所述的杂环基任选被一个或多个烷基取代; 优选为 4 至 6 元的杂环基, 其中所述的杂环基含有 1 至 2 个相同或不同选自 N、O 和 S 的杂原子, 并且所述的 4 至 6 元的杂环基任选被一个或多个烷基取代; 更优选为吡咯基、哌嗪基、哌啶基或吗啡啶基。

在本发明另一个优选的实施方案中, 根据本发明所述的通式 (I)、通式 (Ia)、通式 (Ib)、通式 (II)、或通式 (III) 所示的化合物, 其为通式 (IVa) 所示的化合物:



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

其中:

W^1 为 CH 且 W^2 为 NR^6 ; 或者

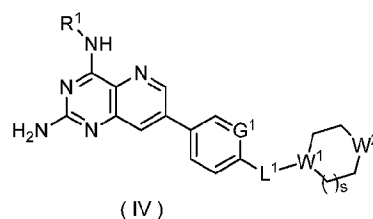
W^1 为 N 且 W^2 为 CH_2 或 NR^6 ;

R^6 选自氢原子或烷基, 优选烷基;

s 为 0 或 1;

G^1 、 G^3 、 L^1 和 R^1 如通式 (I) 所定义。

在本发明另一个优选的实施方案中, 所述的通式 (I)、通式 (Ia)、通式 (Ib)、通式 (II)、或通式 (III) 所示的化合物, 其为通式 (IV) 所示的化合物:



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

其中:

W^1 为 CH 且 W^2 为 NR^6 ; 或者

W^1 为 N 且 W^2 为 CH_2 或 NR^6 ;

R^6 选自氢原子或烷基, 优选烷基;

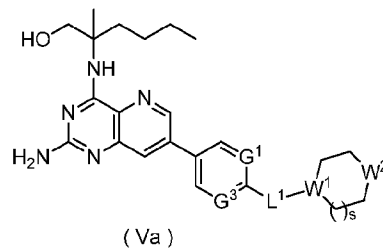
s 为 0 或 1;

G^1 、 L^1 和 R^1 如通式 (I) 所定义。

在本发明另一个优选的实施方案中, 所述的通式 (I)、通式 (Ia)、通式 (Ib)、

通式 (II)、通式 (III)、通式 (IVa) 或通式 (IV) 所示的化合物, 其中所述的 R^1 为烷基, 其中所述的烷基任选被一个或多个羟基取代; 优选为 C_{1-12} 烷基, 其中所述的 C_{1-12} 烷基任选被一个或多个羟基取代。

在本发明另一个优选的实施方案中, 所述的通式(I)、通式 (Ia)、通式 (Ib)、通式 (II)、通式 (III)、通式 (IVa) 或通式 (IV) 所示的化合物, 其为通式(Va) 所示的化合物:



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

其中:

W^1 为 CH 且 W^2 为 NR^6 ; 或者

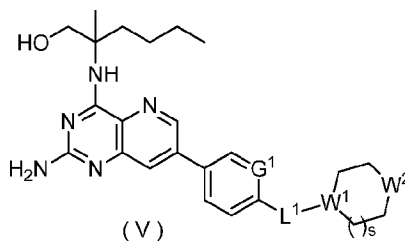
W^1 为 N 且 W^2 为 CH_2 或 NR^6 ;

R^6 选自氢原子或烷基, 优选烷基;

s 为 0 或 1;

G^1 、 G^3 和 L^1 如通式 (I) 所定义。

在本发明另一个优选的实施方案中, 所述的通式(I)、通式 (Ia)、通式 (Ib)、通式 (II)、通式 (III)、通式 (IVa) 或通式 (IV) 所示的化合物, 其为通式(V) 所示的化合物:



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

其中:

W^1 为 CH 且 W^2 为 NR^6 ; 或者

W^1 为 N 且 W^2 为 CH_2 或 NR^6 ;

R^6 选自氢原子或烷基, 优选烷基;

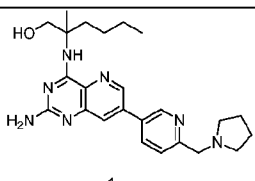
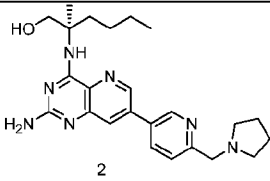
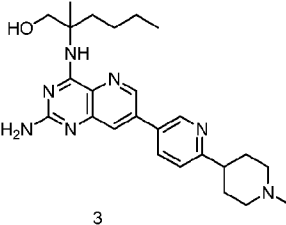
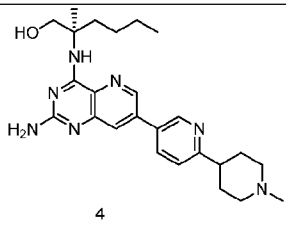
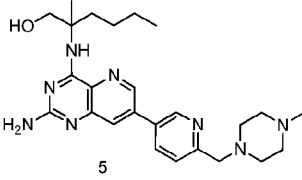
s 为 0 或 1;

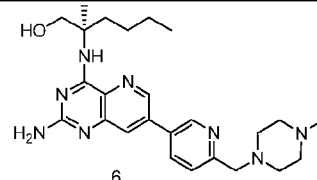
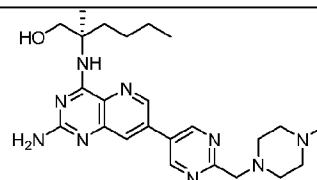
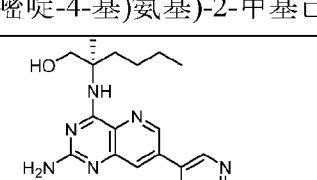
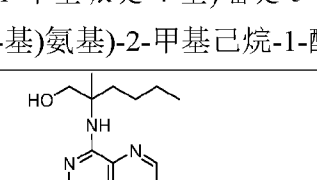
G^1 和 L^1 如通式 (I) 所定义。

在本发明另一个优选的实施方案中, 所述的通式(I)、通式 (Ia)、通式 (Ib)、

通式 (II)、通式 (III)、通式 (IVa)、通式 (IV)、通式 (Va) 或通式 (V) 所示的化合物, 其中所述的 L^1 为 $-(CH_2)_n-$ 或共价键; n 为 1 至 6 的整数; 优选为 $-CH_2-$ 或共价键。

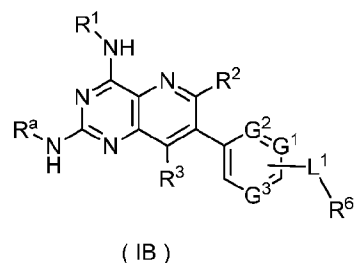
本发明通式 (I) 的典型化合物包括但不限于:

实施例 编号	化合物结构与命名
1	 1
	2-((2-氨基-7-(6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 1
2	 2
	(<i>R</i>)-2-((2-氨基-7-(6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 2
3	 3
	2-((2-氨基-7-(6-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 3
4	 4
	(<i>R</i>)-2-((2-氨基-7-(6-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 4
5	 5

	2-((2-氨基-7-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 5
6	 (R) -2-((2-氨基-7-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 6
7	 (R) -2-((2-氨基-7-(2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-5-基)吡啶并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇
8	 (R) -2-((2-氨基-7-(2-(1-甲基哌啶-4-基)嘧啶-5-基)吡啶并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 8
9	 2-((2-氨基-7-(6-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇 9

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

本发明的另一方面涉及一种通式(1B)所示的化合物:



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其为制备通式(I)的中间体，

其中：

R^a 为氨基保护基，优选为 2,4-二甲氧苄基；

G^1 、 G^2 和 G^3 相同或不同，且各自独立地选自 CH、 CR^5 或 N；

L^1 选自亚烷基或共价键，其中所述的亚烷基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基和杂环基中的一个或多个取代基所取代；

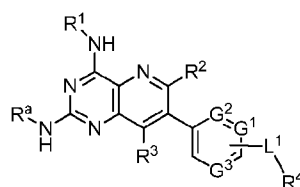
R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^2 和 R^3 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

R^6 选自烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、叔丁氧羰基 (BOC)、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^5 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

在一个优选的实施方案中，根据本发明所述的通式(IB)所示的化合物，其为通式(IA)所示的化合物：



(IA)

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，为制备通式(I)的中间体，

其中：

R^a 为氨基保护基，优选为 2,4-二甲氧苄基；

G^1 、 G^2 和 G^3 相同或不同，且各自独立地选自 CH、 CR^5 或 N；

L^1 选自亚烷基或共价键，其中所述的亚烷基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基和杂环基中

的一个或多个取代基所取代；

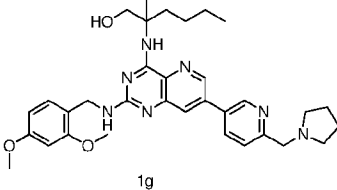
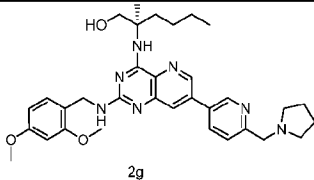
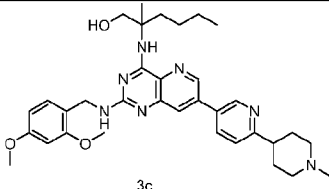
R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

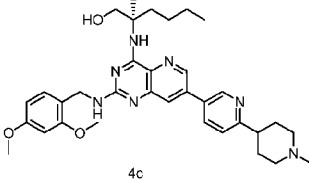
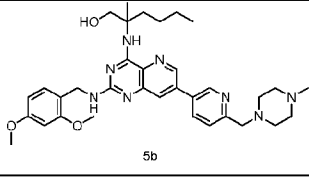
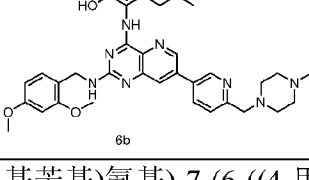
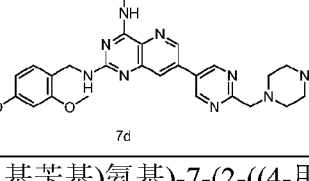
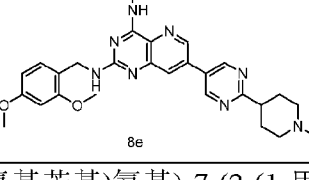
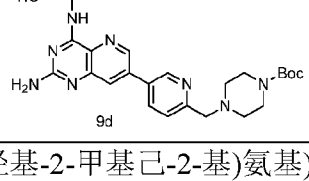
R^2 和 R^3 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^4 选自烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^5 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

本发明通式(IB)的典型化合物包括但不限于：

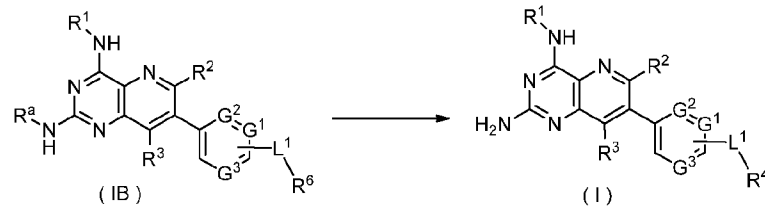
实施例 编号	化合物结构与命名
1g	 1g
	2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 1g
2g	 2g
	(<i>R</i>)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 2g
3c	 3c
	2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(6-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 3c

4c	
	(<i>R</i>)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(6-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 4c
5b	
	2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 5b
6b	
	(<i>R</i>)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 6b
7d	
	(<i>R</i>)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-5-基)吡啶并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 7d
8e	
	(<i>R</i>)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(2-(1-甲基哌啶-4-基)嘧啶-5-基)吡啶并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 8e
9d	
	4-((5-(2-氨基-4-((1-羟基-2-甲基己-2-基)氨基)吡啶并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 9d

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其

混合物形式或其可药用的盐。

本发明的另一方面涉及一种制备根据本发明所述的通式(I)所示的化合物的方法,该方法包括以下步骤:



将通式(IB)化合物脱保护, 得到通式(I)化合物;

其中:

R^a 为氨基保护基, 优选为 2,4-二甲氧苄基;

G^1 、 G^2 和 G^3 相同或不同, 且各自独立地选自 CH、 CR^5 或 N;

L^1 选自亚烷基或共价键, 其中所述的亚烷基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基和杂环基中的一个或多个取代基所取代;

R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

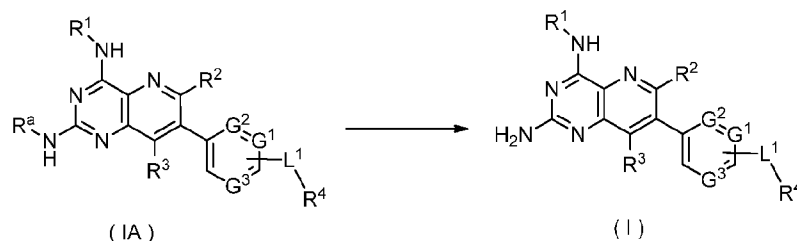
R^2 和 R^3 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^4 选自烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^6 选自烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、叔丁氧羰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^5 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

本发明的另一方面涉及一种制备根据本发明所述的通式(I)所示的化合物的方法, 该方法包括以下步骤:



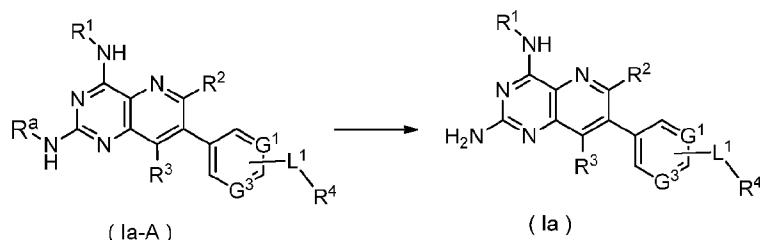
将通式(IA)化合物脱保护, 得到通式(I)化合物;

其中:

R^a为氨基保护基, 优选为 2,4-二甲氧苄基;

G¹~G³、L¹和 R¹~R⁴如通式(I)所定义。

本发明的另一方面的优选例涉及一种制备根据本发明所述的通式(Ia)所示的化合物的方法, 该方法包括以下步骤:



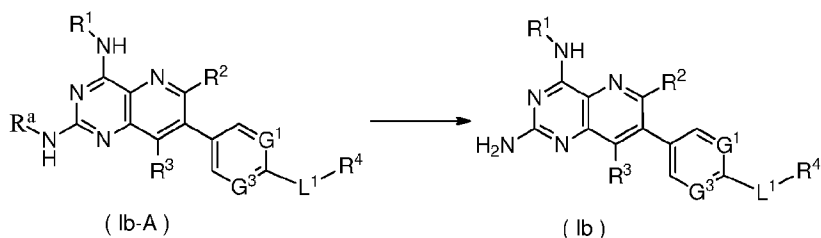
将通式(Ia-A)化合物脱保护, 得到通式(Ia)化合物;

其中:

R^a为氨基保护基, 优选为 2,4-二甲氧苄基;

G¹、G³、L¹和 R¹~R⁴如通式(Ia)所定义。

本发明的另一方面的优选例涉及一种制备根据本发明所述的通式(Ib)所示的化合物的方法, 该方法包括以下步骤:



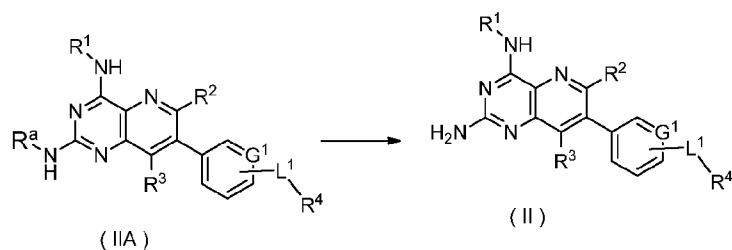
将通式(Ib-A)化合物脱保护, 得到通式(Ib)化合物;

其中:

R^a为氨基保护基, 优选为 2,4-二甲氧苄基;

G¹、G³、L¹和 R¹~R⁴如通式(Ib)所定义。

本发明的另一方面的优选例涉及一种制备根据本发明所述的通式(II)所示的化合物的方法, 该方法包括以下步骤:



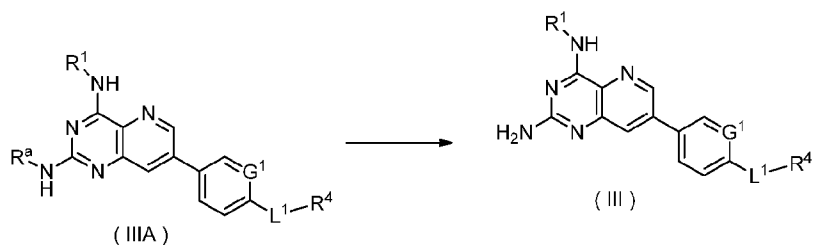
将通式(IIA)化合物脱保护, 得到通式(II)化合物;

其中:

R^a 为氨基保护基, 优选为 2,4-二甲氧苄基;

G^1 、 L^1 和 $R^1 \sim R^4$ 如通式(II)所定义。

本发明的另一方面的优选例涉及一种制备根据本发明所述的通式(III)所示的化合物的方法, 该方法包括以下步骤:



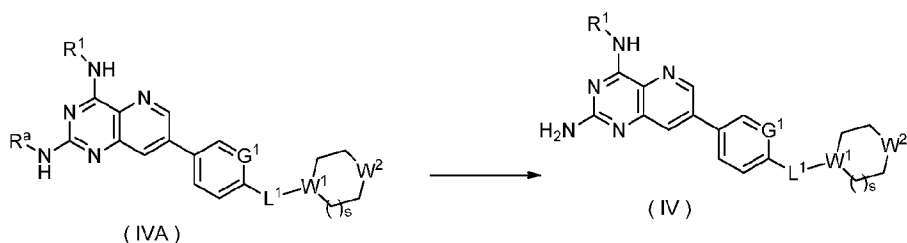
将通式(IIIA)化合物脱保护, 得到通式(III)化合物;

其中:

R^a 为氨基保护基, 优选为 2,4-二甲氧苄基;

G^1 、 L^1 、 R^1 和 R^4 如通式(III)所定义。

本发明的另一方面的优选例涉及一种制备根据本发明所述的通式(IV)所示的化合物的方法, 该方法包括以下步骤:



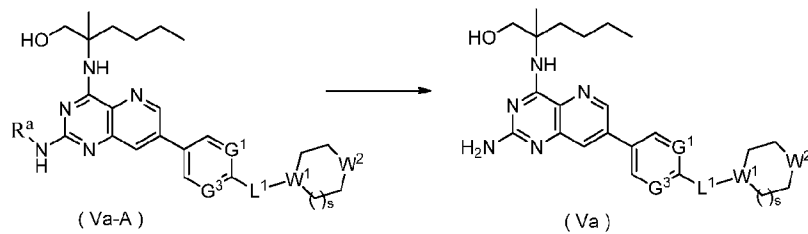
将通式(IVA)化合物脱保护, 得到通式(IV)化合物;

其中:

R^a 为氨基保护基, 优选为 2,4-二甲氧苄基;

G^1 、 L^1 、 R^1 、 W^1 、 W^2 和 s 如通式(IV)所定义。

本发明的另一方面的优选例涉及一种制备根据本发明所述的通式(Va)所示的化合物的方法, 该方法包括以下步骤:



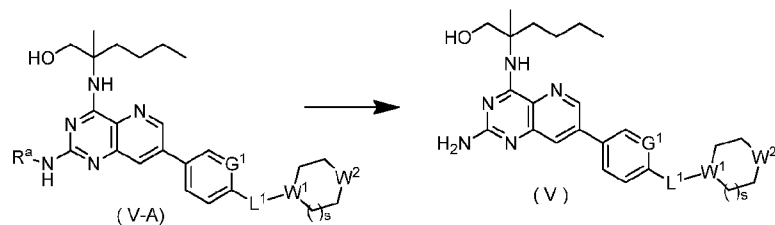
将通式(Va-A)化合物脱保护, 得到通式(Va)化合物;

其中:

R^a 为氨基保护基, 优选为 2,4-二甲氧苄基;

G^1 、 G^3 、 L^1 、 W^1 、 W^2 和 s 如通式(Va)所定义。

本发明的另一方面的优选例涉及一种制备根据本发明所述的通式(V)所示的化合物的方法, 该方法包括以下步骤:



将通式(V-A)化合物脱保护, 得到通式(V)化合物;

其中:

R^a 为氨基保护基, 优选为 2,4-二甲氧苄基;

G^1 、 L^1 、 W^1 、 W^2 和 s 如通式(V)所定义。

本发明的进一步提供一种药物组合物, 其含有治疗有效量的根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本发明进一步涉及根据本发明所述的通式(I)所示化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或包含其的药物组合物在制备用于激动 TLR8 的药物中的用途。

本发明进一步涉及根据本发明所述的通式(I)所示化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或包含其的药物组合物在制备用于治疗由病毒引起的感染的药物中的用途, 所述病毒优选乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、流感病毒、疱疹病毒和艾滋病毒。

本发明进一步涉及根据本发明所述的通式(I)所示化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或包含其的药物组合物在制备用于调节免疫系统的药物中的用途。

本发明进一步涉及根据本发明所述的通式(I)所示化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药

用的盐或包含其的药物组合物在制备用于治疗或预防肿瘤的药物中的用途。

本发明进一步涉及一种激动 **TLR8** 的方法，其包括将根据本发明所述的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物组合物与 **TLR8** 接触的步骤。

本发明进一步涉及一种治疗由病毒引起的感染的方法，所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据本发明所述的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物组合物，所述病毒优选乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、流感病毒、疱疹病毒和艾滋病毒。

本发明进一步涉及一种治疗或预防肿瘤的方法，其包括向有需要的患者施用治疗或预防有效量的根据本发明所述的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物组合物。

本发明进一步涉及一种根据本发明所述的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物，其用作药物。

本发明进一步涉及一种根据本发明所述的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物，其用作 **TLR8** 激动剂。

本发明进一步涉及一种根据本发明所述的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物，其用作药物，所述药物用于治疗由病毒引起的感染，所述病毒优选乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、流感病毒、疱疹病毒和艾滋病毒。

本发明进一步涉及一种根据本发明所述的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物，其用作药物，所述药物用于调节免疫系统。

本发明进一步涉及一种根据本发明所述的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物，其用作药物，所述药物用于治疗或预防肿瘤。

本发明所述的肿瘤优选为癌症，更优选选自黑色素瘤、肺癌、肝癌、基底细胞癌、肾癌、骨髓瘤、胆道癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、绒毛膜癌、结肠癌、直肠癌、头颈癌、腹膜肿瘤、输卵管癌、子宫内膜癌、食道癌、胃癌、白血病、淋巴瘤、肉瘤、成神经细胞瘤、口腔癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、皮肤癌和甲状腺癌。

本发明治疗方法中所用化合物或组合物的剂量通常将根据疾病的严重性、患者的体重和化合物的相对功效而改变。然而，作为一般性指导，合适的单位剂量

可以是 0.1~1000mg。

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

含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊，或糖浆剂或酞剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物，此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂，以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂，造粒剂、崩解剂，粘合剂，和润滑剂。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。

也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂或其中活性成分与水溶性载体或油溶媒混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

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

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油，或矿物油配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂保存这些组合物。

本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油、或矿物油或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂。乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧化剂。

本发明的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳，可通过局部大量注射将注射液或微乳注入患者的血流中。可选地，最好按可保持本发明化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是 **Deltec CADD-PLUS. TM. 5400** 型静脉注射泵。

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

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本发明化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。此类物质包括可可脂、甘油明胶、氢化植

物油、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物。

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

发明的详细说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

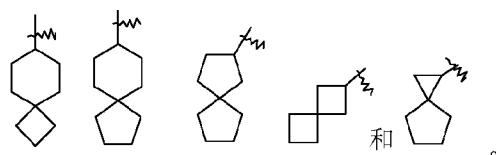
术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团，优选含有1至12个碳原子的烷基，更优选含有1至6个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-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

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基和环烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基独立地任选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基氨基、

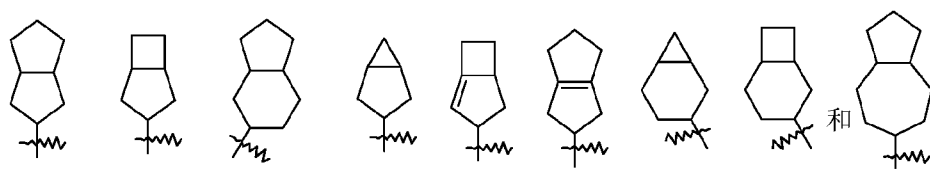
烯基、炔基、巯基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 6 个碳原子(例如 3、4、5 或 6 个碳原子)，最优选包含 5 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

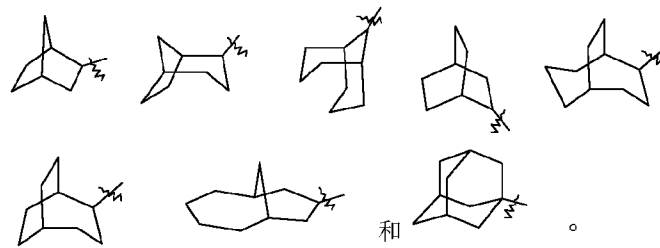
术语“螺环烷基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10 元)。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：



术语“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10 元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



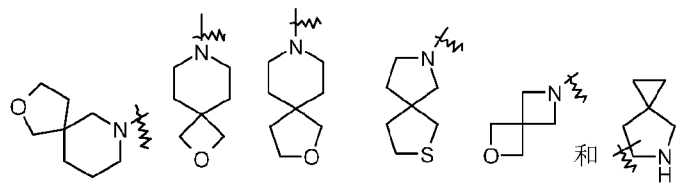
术语“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10 元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：



所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等，优选苯基并环戊基、四氢萘基。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基独立地任选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基氨基、烯基、炔基、巯基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代。

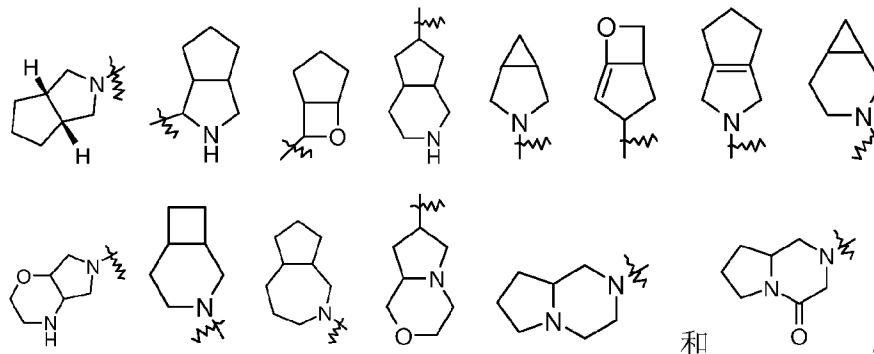
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 S(O)_m(其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；最优选包含 3 至 8 个环原子，其中 1~3 个是杂原子；最优选包含 5 至 6 个环原子，其中 1~2 或 1~3 个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等，优选四氢吡喃基、哌啶基、吡咯烷基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

术语“螺杂环基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团, 其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基, 优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括:

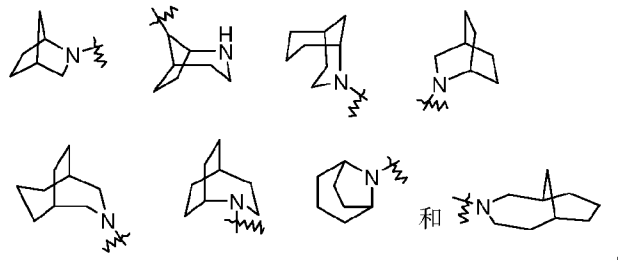


术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一

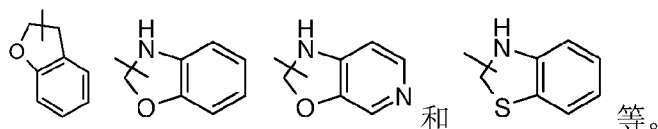
个环具有完全共轭的 π 电子系统, 其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10 元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基, 优选为双环或三环, 更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括:



术语“桥杂环基”指 5 至 14 元, 任意两个环共用两个不直接连接的原子, 的多环杂环基团, 其可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统, 其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10 元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基, 优选为双环、三环或四环, 更优选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括:



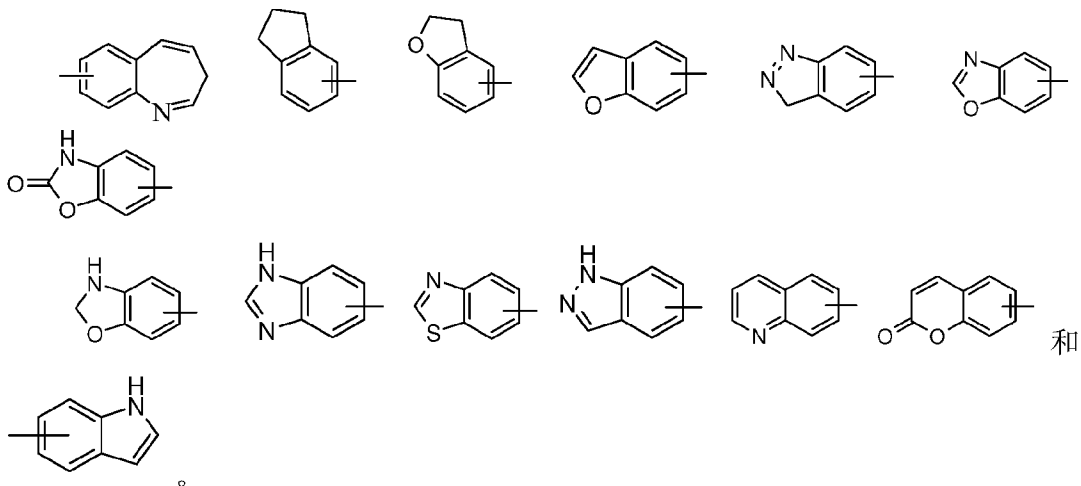
所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为杂环基, 其非限制性实例包括:



杂环基可以是任选取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基可以在任何可使用的连接点上被取代, 所述取代基独立地任选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、巯基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代。

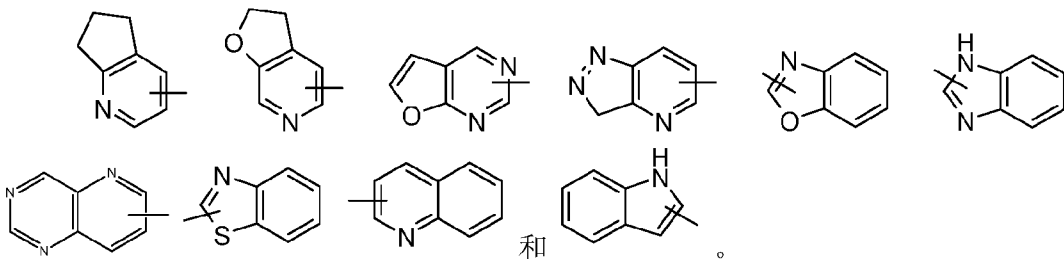
术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或耦合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团, 优选为 6 至 10 元, 更优选 5 至 6 元, 例如苯基和

萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：



芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基独立地任选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基氨基、烯基、炔基、巯基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 10 元，含 1 至 3 个杂原子；更优选为 5 元或 6 元，含 1 至 2 个杂原子；优选例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、1*H*-1,2,3-三唑基、4*H*-1,2,4-三唑基、4*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-四唑基、2*H*-四唑基、5*H*-四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，优选为咪唑基、吡唑基或嘧啶基、噻唑基；更优选吡唑基或咪唑基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：



杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基独立地任选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基氨基、烯基、炔基、巯基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代。

术语“氨基保护基”是为了使分子其它部位进行反应时氨基保持不变，用易于脱去的基团对氨基进行保护。非限制性实施例包含叔丁氧羰基、乙酰基、苄基、烯丙基、2,4-二甲氧基苄基和对甲氧苄基等。这些基团可任选地被选自卤素、烷氧基或硝基中的 1-3 个取代基所取代。所述氨基保护基优选为 2,4-二甲氧苄基。

术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代，其中烷氧基如上所定义。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“氧代基”指=O。

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

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

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

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

现有技术中已公开的 TLR8 激动剂，对 Cyp 和 hERG 选择性较差。所以仍有必要继续研发安全的和治疗上更有效的 TLR8 激动剂。

本发明针对现有技术的问题，提供了一种对 Cyp 和 hERG 选择性更好，对 TLR8 的选择性更好和激活效果更明显的药物化合物，是更安全和更有效的 TLR8 激动剂。

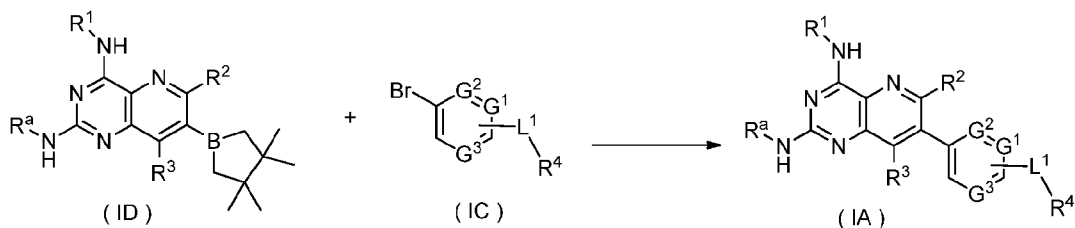
本发明化合物的合成方法

为了完成本发明的目的，本发明采用如下技术方案：

方案一

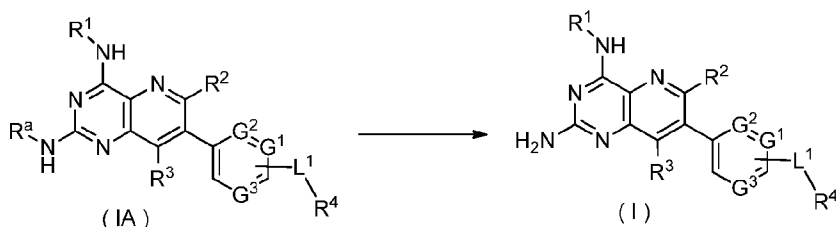
本发明通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:

步骤一:



将通式(ID)化合物和通式(IC)在碱性条件下,加入催化剂,进行偶联反应,得到通式(IA)化合物;

步骤二:



将通式(IA)化合物在酸性条件下脱保护,得到通式(I)化合物;

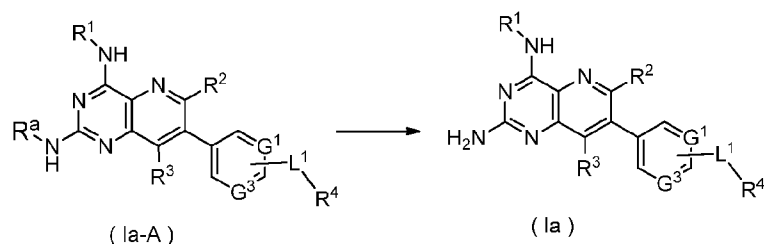
其中:

R^a 为氨基保护基,优选为 2,4-二甲氧苄基;

$G^1 \sim G^3$ 、 L^1 和 $R^1 \sim R^4$ 如通式(I)所定义。

方案二

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



将通式(Ia-A)化合物在酸性条件下脱保护,得到通式(Ia)化合物;

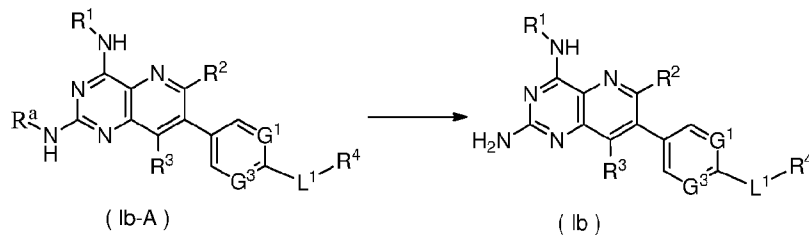
其中:

R^a 为氨基保护基,优选为 2,4-二甲氧苄基;

G^1 、 G^3 、 L^1 和 $R^1 \sim R^4$ 如通式(Ia)所定义。

方案三

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



将通式(Ib-A)化合物在酸性条件下脱保护, 得到通式(Ib)化合物;

其中:

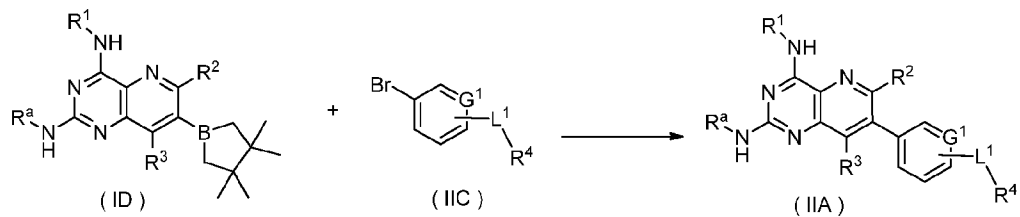
R^a 为氨基保护基, 优选为 2,4-二甲氧苄基;

G^1 、 G^3 、 L^1 和 $R^1 \sim R^4$ 如通式(Ib)所定义。

方案四

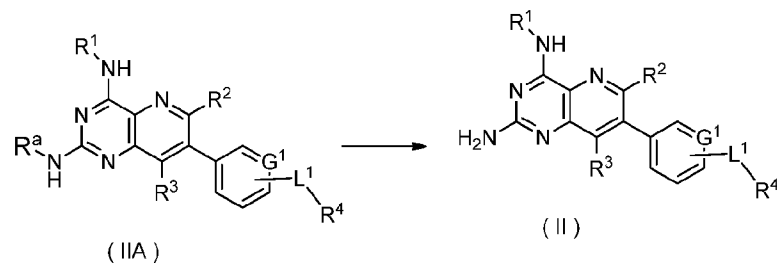
本发明通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用的盐的制备方法, 包括以下步骤:

步骤一:



将通式(ID)化合物和通式(IIC)在碱性条件下, 加入催化剂, 进行偶联反应, 得到通式(IIA)化合物;

步骤二:



将通式(IIA)化合物在酸性条件下脱保护, 得到通式(II)化合物;

其中:

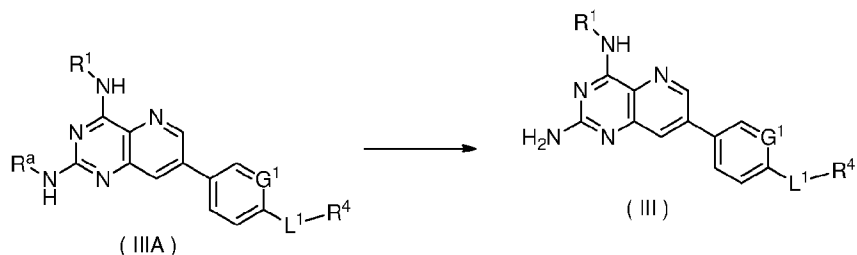
R^a 为氨基保护基, 优选为 2,4-二甲氧苄基;

G^1 、 L^1 和 $R^1 \sim R^4$ 如通式(II)所定义。

方案五

本发明通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映

异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



将通式(III A)化合物在酸性条件下脱保护，得到通式(III)化合物；

其中：

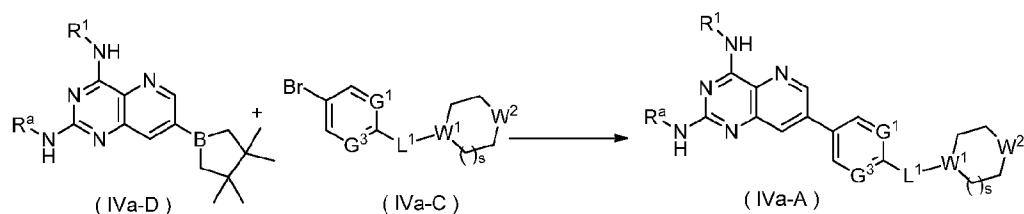
R^a 为氨基保护基，优选为 2,4-二甲氧苄基；

G^1 、 L^1 、 R^1 和 R^4 如通式(III)所定义。

方案六

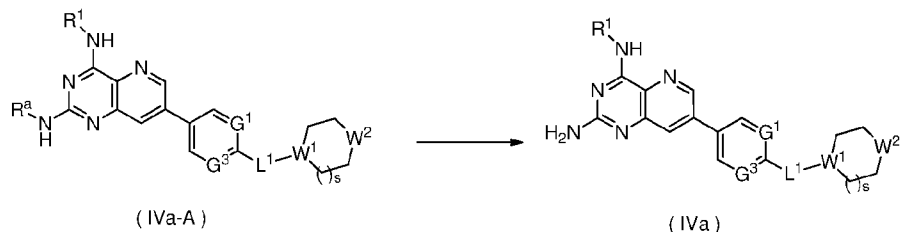
本发明通式(IVa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：

步骤一：



将通式(IVa-D)化合物和通式(IVa-C)在碱性条件下，加入催化剂，进行偶联反应，得到通式(IVa-A)化合物；

步骤二：



将通式(IVa)化合物在酸性条件下脱保护，得到通式(IV)化合物；

其中：

R^a 为氨基保护基，优选为 2,4-二甲氧苄基；

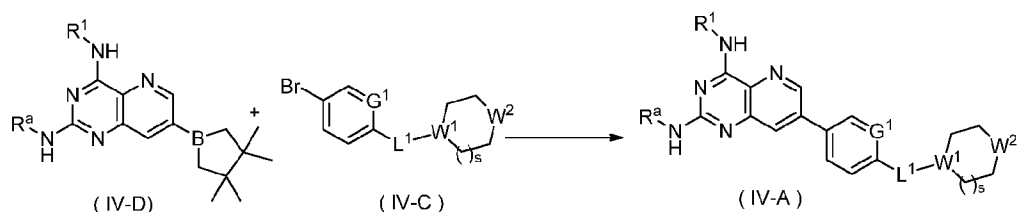
G^1 、 G^3 、 L^1 、 R^1 、 W^1 、 W^2 和 s 如通式(IV)所定义。

方案七

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

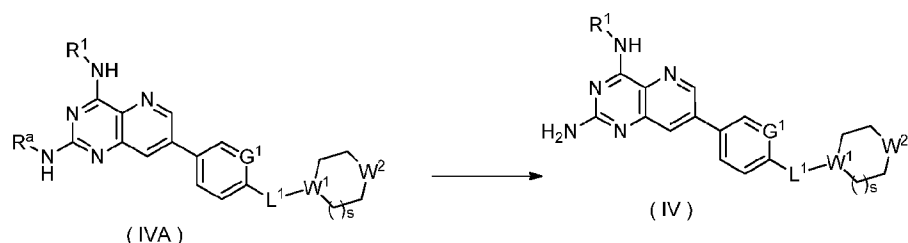
步骤:

步骤一:



将通式(IV-D)化合物和通式(IV-C)在碱性条件下,加入催化剂,进行偶联反应,得到通式(IV-A)化合物;

步骤二:



将通式(IVA)化合物在酸性条件下脱保护,得到通式(IV)化合物;

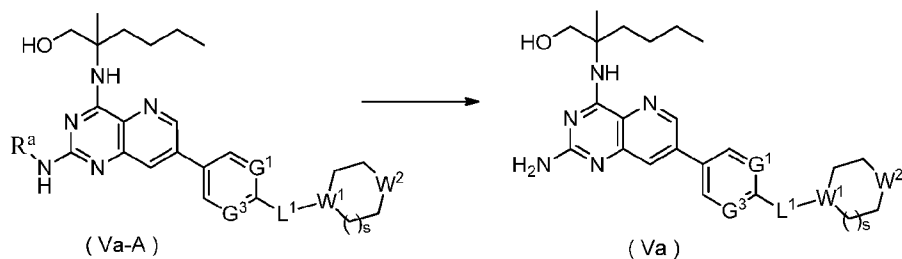
其中:

R^a 为氨基保护基,优选为2,4-二甲氧苄基;

G^1 、 L^1 、 R^1 、 W^1 、 W^2 和s如通式(IV)所定义。

方案八

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



将通式(Va-A)化合物在酸性条件下脱保护,得到通式(Va)化合物;

其中:

R^a 为氨基保护基,优选为2,4-二甲氧苄基;

G^1 、 G^3 、 L^1 、 W^1 、 W^2 和s如通式(Va)所定义。

提供酸性条件的试剂包括但不限于氯化氢、氯化氢的1,4-二氧六环溶液、三氟乙酸、甲酸、乙酸、盐酸、硫酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、对苯甲磺酸、 Me_3SiCl 和TMSOTf,优选为三氟乙酸。

上述反应优选在溶剂中进行,所用溶剂包括但不限于:乙酸、三氟乙酸、甲

醇、乙醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砷、1,4-二氧六环、水、*N,N*-二甲基甲酰胺及其混合物。

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

所述的催化剂包括但不限于钪/碳、四(三苯基膦)钪、二氯化钪、醋酸钪、双(二亚苄基丙酮)钪、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钪、[1,1'-双二苯基膦基二茂铁二氯化钪、1,1'-双(二苄基膦)二氯二茂铁钪或三(二亚苄基丙酮)二钪；优选 1,1'-双二苯基膦基二茂铁二氯化钪。

具体实施方式

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)、氘代氯仿(CDCl₃)、氘代甲醇(CD₃OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

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

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

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

制备型高效液相色谱法使用 Waters 2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson-281 制备型色谱仪。

手性制备 HPLC 使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

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

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

硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

激酶平均抑制率及 IC₅₀ 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

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

实施例中无特殊说明，反应能够均在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

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

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

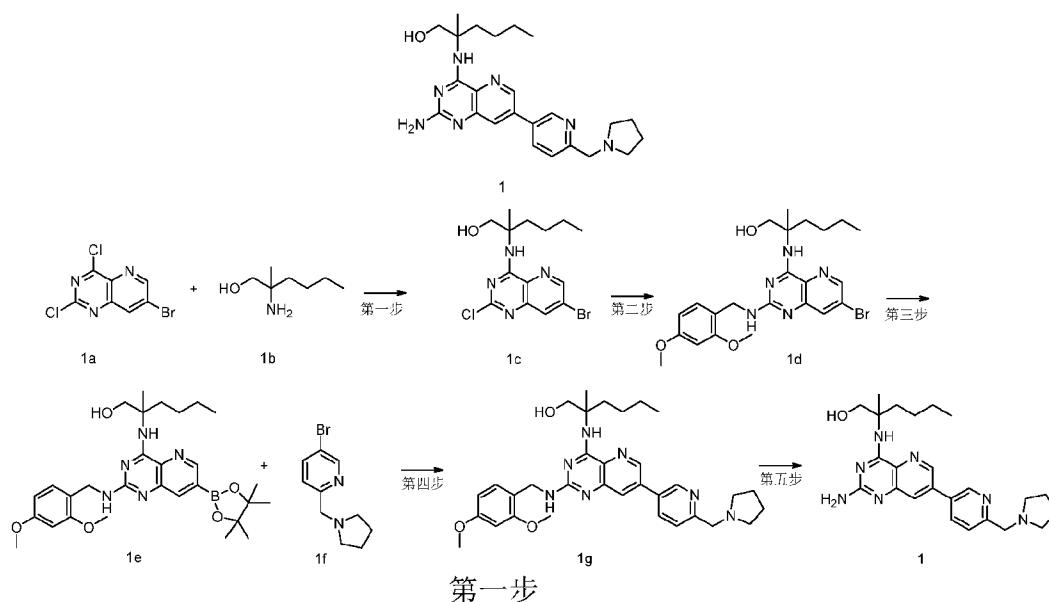
实施例若无特殊说明，溶液是指水溶液。

实施例若无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃~30℃。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯甲烷/甲醇体系，B：正己烷/乙酸乙酯体系，C：石油醚/乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1

2-((2-氨基-7-(6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **1**



2-((7-溴-2-氯吡啶[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **1c**

将 7-溴-2,4-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶 **1a** (5.4 g, 19.36 mmol, 采用专利申请 WO2014022728 公开的方法制备而得) 加入到 120 mL 乙腈中，加入 2-氨基-2-甲基己烷-1-醇 **1b** (3.8 g, 28.96 mmol, 采用专利申请 WO2009129097 公开的方法制备而得)，加入碳酸钾(8.027 g, 58.08 mmol)，于 45℃ 搅拌反应 16 小时。反应结束，过滤去不溶物，滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化，得到标题产物 **1c** (4.0 g，产率：55.3%)。

MS m/z (ESI): 373.1 [M+1]。

第二步

2-((7-溴-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **1d**

将化合物 **1c** (4.0 g, 10.71 mmol) 加入到 25 mL 四氢呋喃中, 加入 2,4-二甲氧基苄甲胺(6.0 g, 35.861 mmol), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(4.15 g, 32.11 mmol), 封管 100℃ 搅拌 16 小时。向反应液中加入 20 mL 水, 用二氯甲烷萃取(20 mL×3)。合并有机相, 有机相分别用水(50 mL)、饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题产物 **1d** (3.5 g, 产率: 64.8%)。

MS m/z (ESI): 504.1 [M+1]。

第三步

2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **1e**

将化合物 **1d** (130 mg, 0.237 mmol) 加入到 5 mL 乙二醇二甲醚中, 加入联硼酸频那醇酯(91 mg, 0.358 mmol), 加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯(35 mg, 0.048 mmol), 加入乙酸钾(70 mg, 0.713 mmol), 置换氩气三次, 升温到 80℃ 搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩后, 向体系中加入水 20 mL, 用二氯甲烷萃取(10 mL×3)。合并有机相, 有机相分别用水(20 mL)、饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩得到粗品标题产物 **1e** (130 mg, 产率: 99.2%)。

第四步

2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **1g**

将粗品化合物 **1e** (130 mg, 0.235 mmol) 加入到 10 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 水中, 加入 5-溴-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶 **1f** (68 mg, 0.282 mmol, 采用专利申请 WO2007084451 公开的方法制备而得), 加入碳酸钾(49 mg, 0.355 mmol), 加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯(18 mg, 0.025 mmol), 置换氩气三次, 反应液温度升至 80℃ 反应 2 小时。反应液减压浓缩, 向反应液中加入 20 mL 水, 用二氯甲烷(20 mL)萃取。合并有机相, 用水(50 mL)、饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到产物 **1g** (60 mg, 产率: 43.5%)。

MS m/z (ESI): 586.0 [M+1]。

第五步

2-((2-氨基-7-(6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **1**

将化合物 **1g** (60 mg, 0.102 mmol) 加入到 10 mL 三氟乙酸中, 室温反应 2 小时。

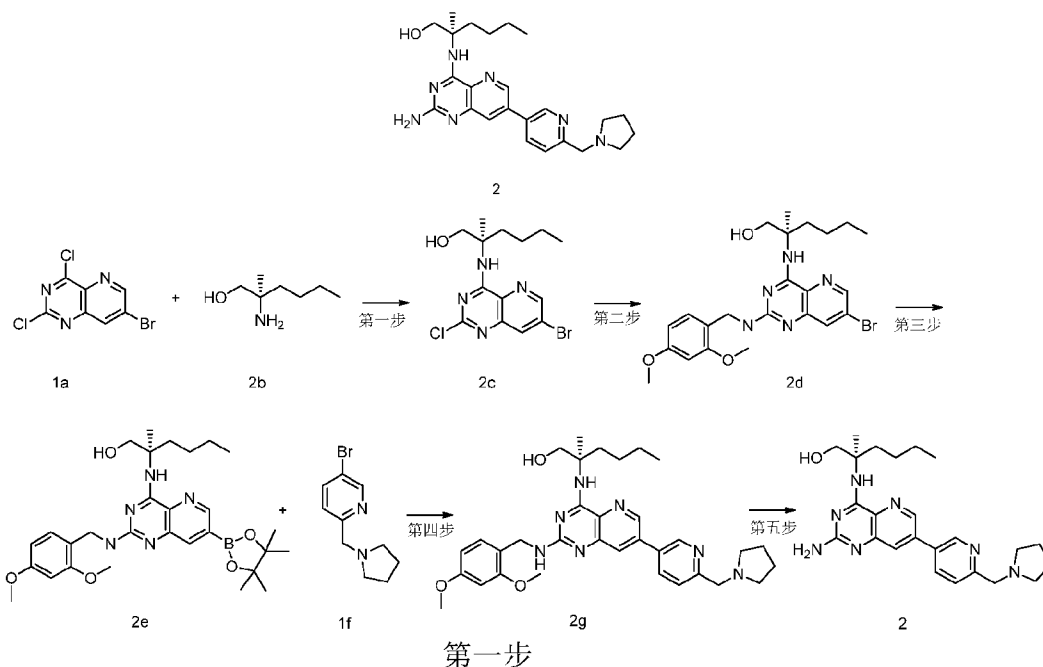
反应液减压浓缩，向反应液中加入 20 mL 饱和碳酸氢钠，用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机相，用水(50 mL)、饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤除去干燥剂，滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化，得到产物 **1** (10 mg，产率：22.4%)。

MS m/z (ESI): 436.0 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.40 (br, 2H), 5.16-5.20 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.70-3.73 (m, 1H), 3.51-3.54 (m, 1H), 2.54 (s, 4H), 1.91-1.95 (m, 2H), 1.71-1.75 (m, 4H), 1.43 (s, 3H), 1.23-1.27 (m, 4H), 0.84-0.87 (m, 3H)。

实施例 2

(*R*)-2-((2-氨基-7-(6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **2**



(*R*)-2-((7-溴-2-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **2c**

将化合物 **1a** (400 mg, 1.434 mmol) 加入到 10 mL 四氢呋喃中，加入(*R*)-2-氨基-2-甲基己烷-1-醇 **2b** (采用专利申请“WO2016141092 中说明书第 207 页的实施例 59”公开的方法制备而得)(377 mg, 2.873 mmol)，加入 *N,N*-二异丙基乙胺(556 mg, 4.302 mmol)，100℃封管搅拌反应 16 小时，反应结束，冷却到室温，过滤去不溶物，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 **2c** (4.0 g，产率：55.3%)。

MS m/z (ESI): 373.1 [M+1]。

第二步

(*R*)-2-((7-溴-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基

己烷-1-醇 **2d**

将化合物 **2c** (250 mg, 0.669 mmol) 加入到 10 mL 四氢呋喃中, 加入 2,4-二甲氧基苯胺(560 mg, 3.349 mmol), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(259 mg, 2.004 mmol), 封管 100℃ 搅拌 16 小时。向反应液中加入 20 mL 水, 用二氯甲烷萃取(20 mL×3)。合并有机相, 有机相分别用水(20 mL)、饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题产物 **2d** (295 mg, 产率: 87.5%)。

MS *m/z* (ESI): 504.1 [M+1]。

第三步

(*R*)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **2e**

将化合物 **2d** (295 mg, 0.54 mmol) 加入到 5 mL 乙二醇二甲醚中, 加入联硼酸频那醇酯(223 mg, 878.169 μ mol), 加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯(43 mg, 0.059 mmol), 加入乙酸钾(173 mg, 1.76 mmol), 置换氩气三次, 升温到 80℃ 搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩后, 向体系中加入水 20 mL, 用二氯甲烷萃取(10 mL×3)。合并有机相, 有机相分别用水(20 mL)、饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩得到粗品标题产物 **2e** (322 mg, 产率: 100%)。

第四步

(*R*)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **2g**

将粗品化合物 **2e** (322 mg, 0.584 mmol) 加入到 10 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 水中, 加入化合物 **1f** (141 mg, 0.584 mmol), 加入碳酸钾(242 mg, 1.75 mmol), 加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯(43 mg, 0.059 mmol), 置换氩气三次, 反应液温度升至 80℃ 反应 2 小时。反应液减压浓缩, 向反应液中加入 20 mL 水, 用二氯甲烷(20 mL)萃取。合并有机相, 用水(50 mL), 饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到产物 **2g** (100 mg, 产率: 29.2%)。

MS *m/z* (ESI): 586.0 [M+1]

第五步

(*R*)-2-((2-氨基-7-(6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **2**

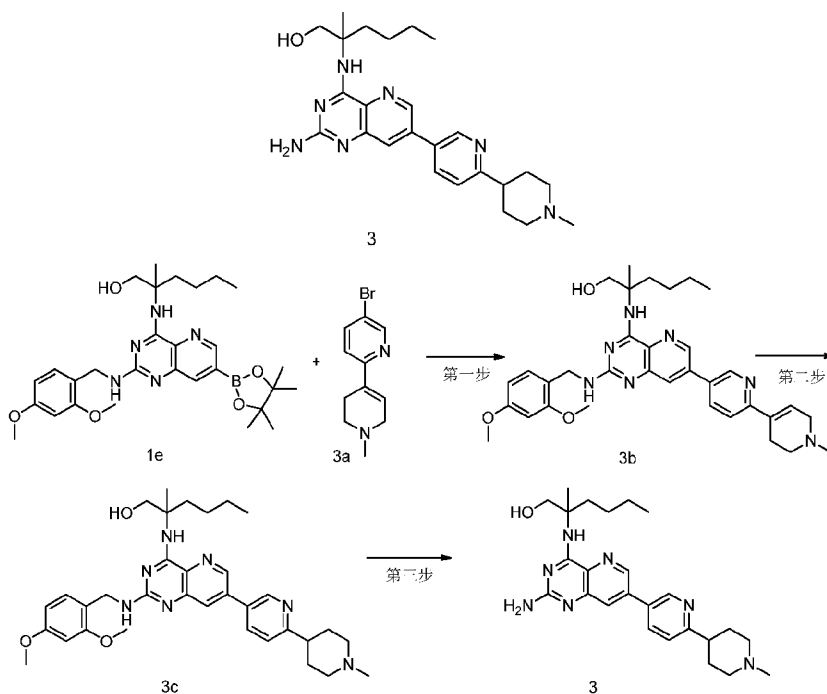
将化合物 **2g** (100 mg, 0.170 mmol) 加入到 10 mL 三氟乙酸中, 室温反应 2 小时。反应液减压浓缩, 向反应液中加入 20 mL 饱和碳酸氢钠, 用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机相, 用水(50 mL)、饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到产物 **2** (45 mg 产率: 60.5%)。

MS m/z (ESI): 436.0 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.40 (br, 2H), 5.16-5.20 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.70-3.73 (m, 1H), 3.51-3.54 (m, 1H), 2.54 (s, 4H), 1.91-1.95 (m, 2H), 1.71-1.75 (m, 4H), 1.43 (s, 3H), 1.23-1.27 (m, 4H), 0.84-0.87 (m, 3H)。

实施例 3

2-((2-氨基-7-(6-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **3**



第一步

2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(1'-甲基-1',2',3',6'-四氢-[2,4'-联吡啶]-5-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **3b**

将化合物 **1e** (218 mg, 0.395 mmol) 加入到 10 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 水中, 加入 5-溴-1'-甲基-1',2',3',6'-四氢-2,4'-联吡啶 **3a** (100 mg, 0.395 mmol, 采用专利申请 WO2010054279 公开的方法制备而得), 加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (29 mg, 0.040 mmol), 加入碳酸钾 (164 mg, 1.187 mmol), 置换氩气三次, 升温到 80℃ 搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩后, 向体系中加入水 20 mL, 用二氯甲烷萃取 (10 mL × 3)。合并有机相, 有机相分别用水 (20 mL)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题产物 **3b** (100 mg, 产率: 43.2%)。

MS m/z (ESI): 598.0 [M+1]。

第二步

2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(6-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **3c**

将化合物 **3b** (100 mg, 0.163 mmol) 加入到 10 mL 甲醇中, 加入钯碳(20 mg), 加入碳酸钾(49 mg, 0.355 mmol), 加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯(18 mg, 0.025 mmol), 置换氢气 5 次, 室温反应 20 小时, 过滤去钯碳, 滤液减压浓缩得到粗品标题产物 **3c** (68 mg, 产率: 67.8%)。

MS *m/z* (ESI): 600.0 [M+1]。

第三步

2-((2-氨基-7-(6-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **3**

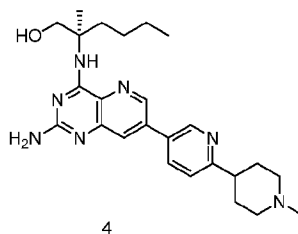
将粗品化合物 **3c** (60 mg, 0.100 mmol) 加入到 5 mL 三氟乙酸中, 室温反应 3 小时。反应液减压浓缩, 向反应液中加入 20 mL 饱和碳酸氢钠, 用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到产物 **3** (15 mg, 产率: 33.4%)。

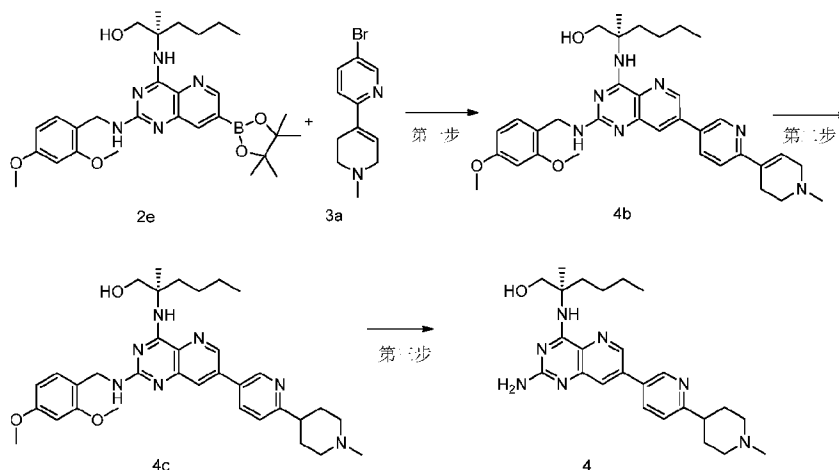
MS *m/z* (ESI): 450.0 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.11-8.13 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.38 (br, 2H), 3.70-3.72 (m, 1H), 3.50-3.53 (m, 1H), 2.87-2.90 (m, 2H), 2.68-3.72 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.83-1.93 (m, 9H), 1.42 (s, 3H), 1.23-1.27 (m, 4H), 0.83-0.86 (m, 3H)。

实施例 4

(*R*)-2-((2-氨基-7-(6-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **4**





第一步

(*R*)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(1'-甲基-1',2',3',6'-四氢-[2,4'-联吡啶]-5-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **4b**

将化合物 **2e** (284 mg, 0.515 mmol) 加入到 10 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 水中, 加入化合物 **3a** (130 mg, 0.515 mmol), 加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (38 mg, 0.052 mmol), 加入碳酸钾 (214 mg, 1.551 mmol), 置换氩气三次, 升温到 80℃ 搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩后, 向体系中加入水 20 mL, 用二氯甲烷萃取 (10 mL × 3)。合并有机相, 有机相分别用水 (20 mL)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题产物 **4b** (102 mg, 产率: 33.1%)。

MS *m/z* (ESI): 598.0 [M+1]。

第二步

(*R*)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(6-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **4c**

将化合物 **4b** (100 mg, 0.163 mmol) 加入到 10 mL 甲醇中, 加入钯碳 (20 mg), 加入碳酸钾 (49 mg, 0.355 mmol), 加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (18 mg, 0.025 mmol), 置换氢气 5 次, 室温反应 20 小时, 过滤去钯碳, 滤液减压浓缩得到粗品标题产物 **4c** (85 mg, 产率: 84.7%)。

MS *m/z* (ESI): 600.0 [M+1]。

第三步

(*R*)-2-((2-氨基-7-(6-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **4**

将粗品化合物 **4c** (80 mg, 0.133 mmol) 加入到 5 mL 三氟乙酸中, 室温反应 2 小时。反应液减压浓缩, 向反应液中加入 20 mL 饱和碳酸氢钠, 用二氯甲烷 (20 mL × 2) 萃取。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩。残余物通过薄层色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到产物 **4**

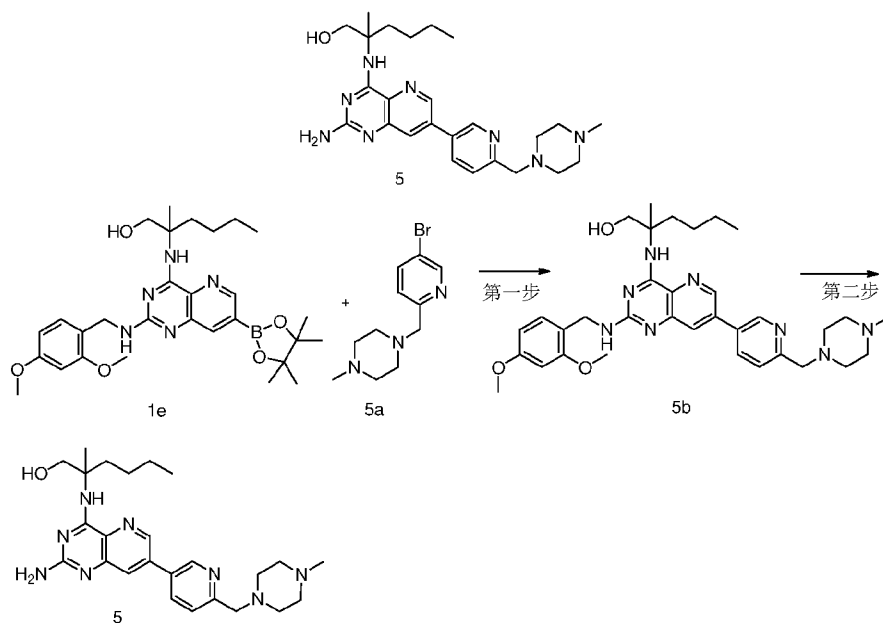
(26 mg, 产率: 43.3%)。

MS m/z (ESI): 450.0 $[M+1]$ 。

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.11-8.13 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.38 (br, 2H), 3.70-3.72 (m, 1H), 3.50-3.53 (m, 1H), 2.87-2.90 (m, 2H), 2.68-3.72 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.83-1.93 (m, 9H), 1.42 (s, 3H), 1.23-1.27 (m, 4H), 0.83-0.86 (m, 3H)。

实施例 5

2-((2-氨基-7-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **5**



第一步

2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **5b**

将化合物 **1e** (200 mg, 0.363 mmol) 加入到 10 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 水中, 加入 1-((5-溴吡啶-2-基)甲基)-4-甲基哌嗪 **5a** (108 mg, 0.401 mmol, 采用专利申请 WO20020026052 公开的方法制备而得), 加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (27 mg, 0.037 mmol), 加入碳酸钾 (150 mg, 1.085 mmol), 置换氩气三次, 升温到 80°C 搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩后, 向体系中加入水 20 mL, 用二氯甲烷萃取 (10 mL $\times$ 3)。合并有机相, 有机相分别用水 (20 mL)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题产物 **5b** (121 mg, 产率: 54.2%)。

MS m/z (ESI): 615.1 $[M+1]$ 。

第二步

2-((2-氨基-7-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **5**

基)-2-甲基己烷-1-醇 **5**

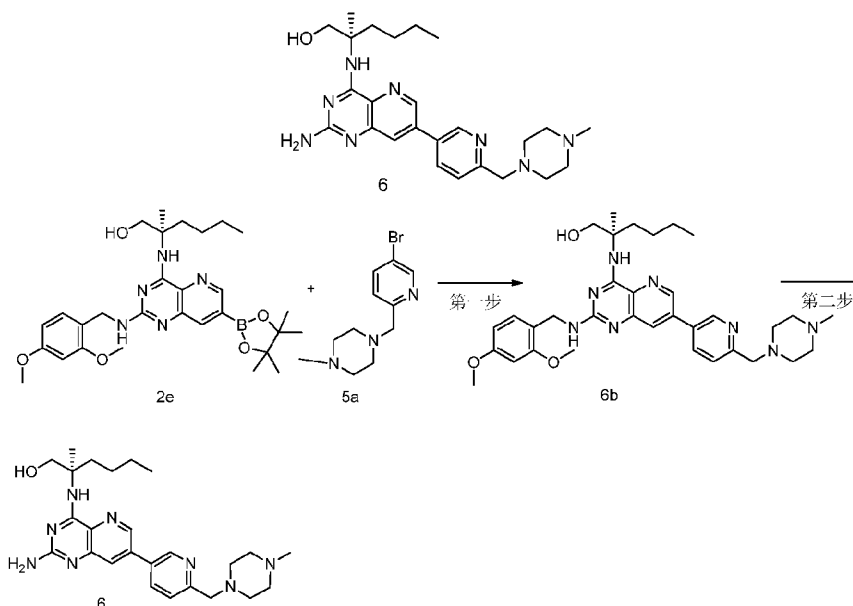
将化合物 **5b** (85 mg, 0.138 mmol) 加入到 5 mL 三氟乙酸中, 室温反应 3 小时。反应液减压浓缩, 向反应液中加入 20 mL 饱和碳酸氢钠, 用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 **B** 纯化, 得到产物 **5** (23 mg, 产率: 49.5%)。

MS m/z (ESI): 465.1 $[M+1]$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.87-8.88 (d, 1H), 8.60-8.61 (m, 1H), 8.14-8.16 (d, 1H), 7.79-7.80 (s, 1H), 7.51-7.53 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.36 (br, 2H), 5.12-5.15 (t, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.68-3.70 (m, 1H), 3.48-2.53 (m, 1H), 2.32-3.42 (m, 8H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.92 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.22-1.23 (m, 4H), 0.80-0.84 (m, 3H)。

实施例 6

(*R*)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **6**



第一步

(*R*)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **6b**

将化合物 **2e** (650 mg, 1.178 mmol) 加入到 20 mL 1,4-二氧六环和 4 mL 水中, 加入 1-((5-溴吡啶-2-基)甲基)-4-甲基哌嗪 **5a** (318 mg, 1.170 mmol), 加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯(86 mg, 0.117 mmol), 加入碳酸钾(489 mg, 3.538 mmol), 置换氩气三次, 升温到 80°C 搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩后, 向体系中加入水 30 mL, 用二氯甲烷萃取(30 mL×3)。合并有机相, 有机相分别用水(30 mL)、饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩。残

余物通过硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题产物 **6b** (650 mg, 产率: 89.70%)。

MS m/z (ESI): 615.1 [M+1]。

第二步

(*R*)-2-((2-氨基-7-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **6**

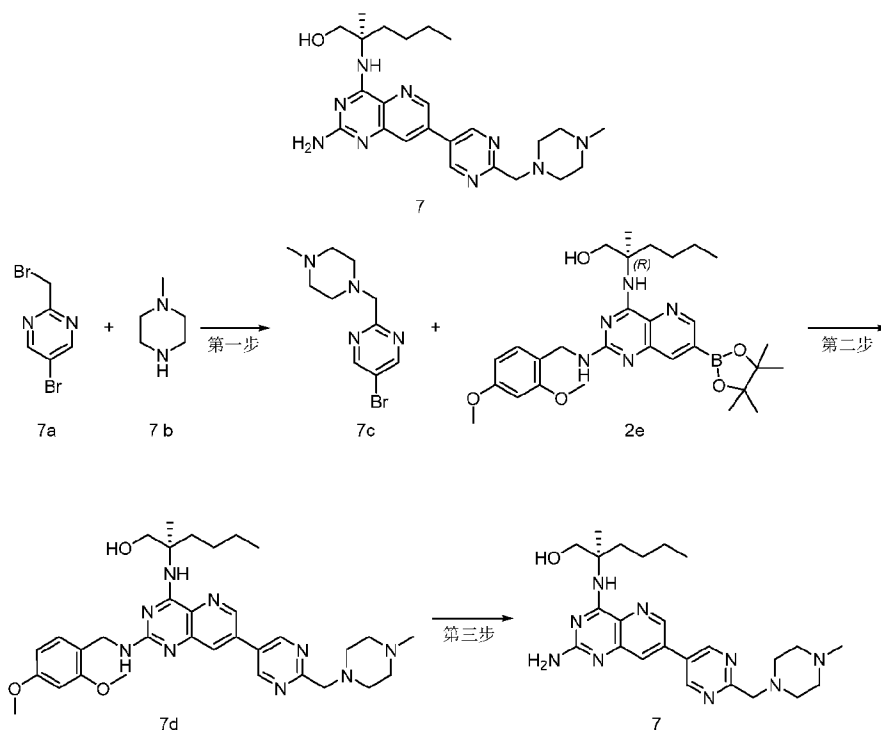
将化合物 **6b** (650 mg, 0.138 mmol) 加入到 5 mL 三氟乙酸中, 室温反应 3 小时。反应液减压浓缩, 向反应液中加入 20 mL 饱和碳酸氢钠, 用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到产物 **6** (320 mg 产率: 65.14%)。

MS m/z (ESI): 465.1[M+1]。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87-8.88 (d, 1H), 8.60-8.61 (m, 1H), 8.14-8.16 (d, 1H), 7.79-7.80 (s, 1H), 7.51-7.53 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.36 (br, 2H), 5.12-5.15 (t, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.68-3.70 (m, 1H), 3.48-2.53 (m, 1H), 2.32-3.42 (m, 8H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.92 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.22-1.23 (m, 4H), 0.80-0.84 (m, 3H)。

实施例 7

(*R*)-2-((2-氨基-7-(2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-5-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇



第一步

5-溴-2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)嘧啶 **7c**

将化合物 5-溴-2-(溴甲基)嘧啶 **7a** (200 mg, 0.794 mmol) 加入到 5 mL 乙腈中, 加入碳酸钾(220 mg, 1.592 mmol), 于 0°C 加入 1-甲基哌嗪 **7b** (120 mg, 1.198 mmol), 升温到室温搅拌反应 2 小时。反应结束, 过滤去不溶物, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题产物 **7c** (200 mg, 产率: 92.9%)。

MS m/z (ESI): 273.1 [M+1]。

第二步

(*R*)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-5-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **7d**

将化合物 **2e** (163 mg, 0.296 mmol) 加入到 5 mL 1,4-二氧六环和 1 mL 水中, 加入 **7c** (81 mg, 0.299 mmol), 加入四三苯基磷钼(35 mg, 0.030 mmol), 加入碳酸钾(82 mg, 0.593 mmol), 置换氩气三次, 升温到 100°C 搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩后, 向体系中加入水 20 mL, 用二氯甲烷萃取(10 mL×3)。合并有机相, 有机相分别用水(20 mL)、饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题产物 **7d** (127 mg, 产率: 69.8%)。

MS m/z (ESI): 616.3[M+1]。

第三步

(*R*)-2-((2-氨基-7-(2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-5-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **7**

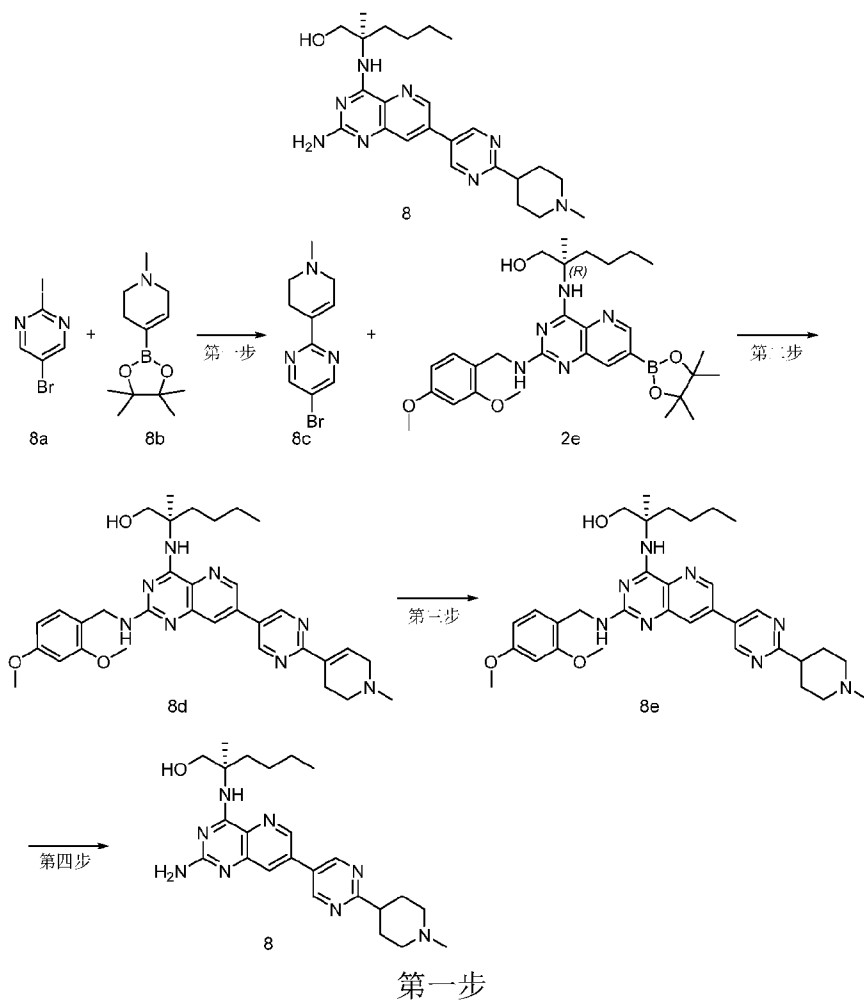
将化合物 **7d** (127 mg, 0.206 mmol) 加入到 3 mL 三氟乙酸中, 室温反应 1 小时。反应液减压浓缩, 向反应液中加入 20 mL 饱和碳酸氢钠, 用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩。残余物通过高效液相色谱法(Waters-2767, 洗脱体系: H₂O(10 mmol NH₄OAc)、ACN)纯化, 得到产物 **7** (34 mg, 产率: 35.4%)。

MS m/z (ESI): 466.3 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.19 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.40 (br, 2H), 5.15 (br, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.50 (d, 2H), 2.51 (br, 3H), 2.29 (br, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.28-1.20 (m, 4H), 0.83 (t, 3H)。

实施例 8

(*R*)-2-((2-氨基-7-(2-(1-甲基哌啶-4-基)嘧啶-5-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **8**



5-溴-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)嘧啶 **8c**

将化合物 5-溴-2-碘嘧啶 **8a** (4 g, 14.041 mmol) 加入到 200 mL 1,4-二氧六环和 40 mL 水中, 加入 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶 **8b** (3.45 g, 15.463 mmol), 加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (1.05 g, 1.435 mmol), 加入碳酸钾 (3.89 g, 28.146 mmol), 置换氩气三次, 升温到 45℃ 搅拌反应过夜。反应液减压浓缩后, 向体系中加入水 30 mL, 用二氯甲烷萃取 (60 mL × 3)。合并有机相, 有机相分别用水 (30 mL)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题产物 **8c** (2.5 g, 产率: 70.1%)。

MS m/z (ESI): 255.9 [M+1]。

第二步

(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)嘧啶-5-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **8d**

将化合物 **2e** (4.15 g, 7.5252 mmol) 加入到 80 mL 1,4-二氧六环和 16 mL 水中, 加入 **8c** (1.53 g, 6.021 mmol), 加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (551 mg, 0.753 mmol), 加入碳酸钾 (2.1 g, 15.195 mmol), 置换氩气三次, 升温到 95℃ 搅拌反应 45

分钟。反应液减压浓缩后，向体系中加入水 40 ml，用二氯甲烷萃取(40 mL×3)。合并有机相，有机相分别用水(40 mL)、饱和氯化钠溶液(40 mL)洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤除去干燥剂，滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化，得到标题产物 **8d** (3.5 g，产率：77.7%)。

MS m/z (ESI): 599.4[M+1]。

第三步

(*R*)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(2-(1-甲基哌啶-4-基)嘧啶-5-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **8e**

将化合物 **8d** (3.5 g, 5.846 mmol) 加入到 50 mL 甲醇中，加入钯碳(1 g)，置换氢气 5 次，室温反应 48 小时，过滤去钯碳，滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化，得到标题产物 **8e** (1.7 g，产率：48.4%)。

MS m/z (ESI): 601.4 [M+1]。

第四步

(*R*)-2-((2-氨基-7-(2-(1-甲基哌啶-4-基)嘧啶-5-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 **8**

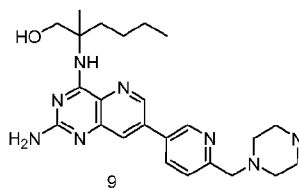
将粗品化合物 **8e** (1.7 g, 2.830 mmol) 加入到 20 mL 三氟乙酸中，室温反应 1 小时。反应液减压浓缩，向反应液中加入 50 mL 饱和碳酸钠，用二氯甲烷(50 mL×3)萃取。合并有机相，用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤除去干燥剂，滤液减压浓缩。残余物通过高效液相色谱法 (Waters-2767，洗脱体系：H₂O(10 mmol NH₄OAc)、ACN) 纯化，得到产物 **8** (600 mg，产率：47.1%)。

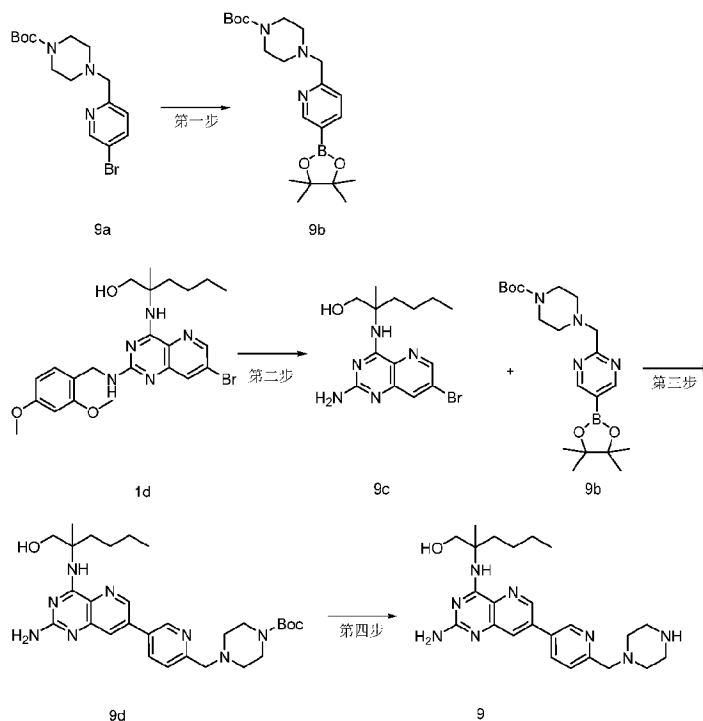
MS m/z (ESI): 451.3 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.16 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.37 (br, 2H), 5.14-5.12 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 2.89-2.72 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.05-1.72 (m, 8H), 1.40 (s, 3H), 1.28-1.19 (m, 4H), 0.83 (t, 3H)。

实施例 9

2-((2-氨基-7-(6-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇 **9**





第一步

4-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **9b**

将化合物 **9a**(采用专利申请“WO2013103973 中说明书第 220 页的实施例 121”公开的方法制备而得)(180 mg, 0.51 mmol)加入到 5 mL 乙二醇二甲醚中, 加入联硼酸频那醇酯(193 mg, 0.76 mmol), 加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯(37 mg, 0.050 mmol), 加入乙酸钾(149 mg, 1.52 mmol), 置换氩气三次, 升温到 80℃ 搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩后, 向体系中加入水 20 mL, 用二氯甲烷萃取(10 mL×3)。合并有机相, 有机相分别用水(20 mL)、饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **9b** (203 mg, 产率: 100%), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 404.2 [M+1]。

第二步

2-((2-((2-氨基-7-溴吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇 **9c**

将化合物 **1d** (1.0 g, 1.98 mmol)加入到 15 mL 三氟乙酸中, 室温反应 1 小时。反应液减压浓缩, 向反应液中加入 20 mL 饱和碳酸氢钠, 用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩。残余物通过高效液相色谱法 (Waters2767 洗脱体系: H₂O(10 mmol NH₄OAc)、ACN) 纯化, 得到产物 **9c** (402 mg, 产率: 58.0%)。

第三步

4-((5-(2-氨基-4-((1-羟基-2-甲基己-2-基)氨基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-

基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **9d**

将化合物 **9c** (193 mg, 0.546 mmol) 加入到 10 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 水中, 加入粗品 **9b** (200 mg, 0.50 mmol), 加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钨(37 mg, 0.050mmol), 加入碳酸钾(138 mg, 1.00 mmol), 置换氩气三次, 升温到 80℃ 搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩后, 向体系中加入水 20 ml, 用二氯甲烷萃取(10 mL×3), 合并有机相。有机相分别用水(20 mL)、饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题产物 **9d** (125 mg, 产率: 45.9%)。

MS m/z (ESI): 551.3 [M+1]。

第四步

2-((2-氨基-7-(6-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇 **9**

将化合物 **9d** (100 mg, 0.181 mmol) 加入到 5 mL 三氟乙酸中, 室温反应 1 小时。反应液减压浓缩, 向反应液中加入 50 mL 饱和碳酸钠, 用二氯甲烷(50 mL×3)萃取。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩。残余物通过高效液相色谱法 (Waters2767 洗脱体系: H₂O(10 mmol NH₄OAc)、ACN) 纯化, 得到产物 **9** (30 mg, 产率: 36.7%)。

MS m/z (ESI): 451.2 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.37 (br, 3H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.48-3.50 (m, 1H), 2.71-2.74 (m, 3H), 2.30-2.35 (m, 4H), 1.90-1.92 (m, 2H), 1.40(s, 3H), 1.21-1.24 (m, 6H), 0.81-0.84 (t, 3H)

测试例:

生物学评价

测试例 1、本发明化合物对人源 TLR8 和 TLR7 激动活性的测定

本发明化合物对 HEK-Blue™ hTLR8 稳转株细胞表达的 hTLR8 激活作用采用如下实验方法测定。

一、实验材料及仪器

1. DMEM(Gibco, 10564-029);
2. 胎牛血清(GIBCO, 10099);
3. 台盼蓝溶液(Sigma, T8154-100ML);
4. Flexstation 3 多功能酶标仪(Molecular Devices);
5. HEK-Blue™ hTLR8 细胞系(InvivoGen, hkb-hTLR8), 或 HEK-Blue™ hTLR7 细胞系(InvivoGen, hkb-hTLR7);
6. HEK-Blue 检测试剂(InvivoGen, hb-det3);
7. 磷酸盐缓冲液 (PBS) pH7.4 (上海源培生物科技股份有限公司, B320)。

二、实验步骤

a. 对人源 TLR8 激动活性的测定

配置 HEK-Blue 检测培养基, 取 HEK-Blue 检测干粉一袋, 加入 50ml 去内毒素水溶解, 再放入 37°C 培养箱, 10 分钟后无菌过滤。化合物先配制成 20mM 的原液; 再用纯 DMSO 稀释至最高浓度为 6×10^6 nM, 然后 3 倍梯度稀释, 共 10 个点; 用培养基先将上述配制好的化合物稀释 20 倍, 然后每孔加入 20 μ l 稀释后的化合物。

取 HEK-Blue™ hTLR8 细胞, 先去掉上清, 再加入 2-5ml 预热的 PBS, 放入培养箱 1-2 分钟, 轻轻吹打细胞, 台盼蓝染色计数。用 HEK-Blue 检测培养基重悬细胞, 调整浓度为 2.2×10^5 个细胞/ml, 加 180 μ l 细胞至上述已加入 20 μ l 化合物的 96 孔细胞培养板中, 37°C, 培养 16 小时。

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

b. 对人源 TLR7 激动活性的测定

配置 HEK-Blue 检测培养基, 取 HEK-Blue 检测干粉一袋, 加入 50ml 去内毒素水溶解, 再放入 37°C 培养箱, 10 分钟后无菌过滤。化合物先配制成 20mM 的原液; 再用纯 DMSO 稀释至最高浓度为 6×10^6 nM, 经 3 倍梯度稀释, 共 10 个点。用培养基先将上述配制好的化合物稀释 20 倍, 然后每孔加入 20 μ l 稀释后的化合物。

取 HEK-Blue™ hTLR7 细胞, 先去掉上清, 再加入 2-5ml 预热的 PBS, 放入培养箱 1-2 分钟, 轻轻吹打细胞, 台盼蓝染色计数。用 HEK-Blue 检测培养基重悬细胞, 调整浓度为 2.2×10^5 个细胞/ml, 加 180 μ l 细胞至上述已加入 20 μ l 化合物的 96 孔细胞培养板中, 37°C, 培养 16 小时。

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

本发明化合物对人源 TLR8 和 TLR7 激活作用可通过以上的试验进行测定, 测得的 EC₅₀ 值见表 1。

表 1 本发明化合物对人源 TLR8 和 TLR7 的 EC₅₀ 值

实施例编号	TLR8		TLR7	
	EC ₅₀ (μ M)	E _{max} (%)	EC ₅₀ (μ M)	E _{max} (%)
1	0.13	97	--	--
2	0.08	106	--	--
3	0.10	104	--	--
4	0.10	97	>30	12
5	0.27	110	>30	14
6	0.10	107	>30	14
7	0.08	116	--	--
8	0.04	114	>19	73

9	0.15	103	>30	5
---	------	-----	-----	---

“—”，表示没有测试。

结论：本发明化合物对人源 TLR8 具有较好的激活作用，对人源 TLR7 没有激活作用，说明本发明化合物对 TLR8 具有选择性。

测试例 2、本发明化合物对人肝微粒体 CYP3A4 咪达唑仑代谢位点的酶活性的抑制作用

本发明化合物对人肝微粒体 CYP3A4 咪达唑仑代谢位点的酶活性采用如下实验方法测定。

一、实验材料及仪器

1. 磷酸缓冲液(PBS); (上海源培生物科技股份有限公司, B320, 下同)
2. NADPH(Sigma N-1630);
3. 人肝微粒体(Corning Gentest);
4. ABI QTrap 4000 液质两用仪(AB Sciex);
5. Inertsil C8-3 柱, 4.6×50mm, 5μm(美国迪马公司);
6. CYP 探针底物 (15μM 的咪达唑仑, SIGMA UC429) 和阳性对照抑制剂(酮康唑, SIGMA K1003)。

二、实验步骤

配置 100mM 的 PBS 缓冲液, 用该缓冲液配制 2.5mg/ml 的人肝微粒体溶液和 5mM 的 NADPH 溶液, 用 PBS 梯度稀释 5X 浓度的化合物工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM)。用 PBS 梯度稀释 5X 浓度的酮康唑工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM)。用 PBS 稀释至 15μM 浓度的咪达唑仑工作液。

分别取 2.5mg/ml 的微粒体溶液、15μM 的咪达唑仑工作液、MgCl₂ 溶液和化合物工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM, 每个浓度设置不同的反应体系)各 20μl, 混合均匀。阳性对照组用相同浓度的酮康唑代替化合物。同时将 5mM 的 NADPH 溶液一起在 37℃ 预孵育 5 分钟。5 分钟之后取 20μl NADPH 加入到各个孔中, 启动反应, 孵育 30 分钟。所有孵育样品设双样本。30 分钟后向所有样本中加入 250μl 含内标 (100ng/ml 喜树碱) 的乙腈, 混匀, 800rpm 摇 10 分钟, 然后 3700 rpm 离心 10 分钟。取 80μl 的上清液, 转移至 LC-MS/MS 分析。

数值经 Graphpad Prism 计算得到化合物对 CYP3A4 咪达唑仑代谢位点的 IC₅₀ 值见表 2。

表 2 本发明化合物对 CYP3A4 咪达唑仑代谢位点的 IC₅₀ 值

实施例编号	IC ₅₀ (μM)
2	27
4	>30
5	>30
6	>30

8	>30
---	-----

结论：本发明化合物对人肝微粒体 CYP3A4 的咪达唑仑代谢位点没有抑制作用，表现出更好的安全性，提示不会发生基于 CYP3A4 代谢咪达唑仑代谢位点的代谢性药物相互作用。

测试例 3、本发明化合物对人肝微粒体 CYP2D6 酶活性的抑制作用

本发明化合物对人肝微粒体 CYP2D6 酶活性采用如下实验方法测定。

一、实验材料及仪器

1. 磷酸缓冲液(PBS);
2. NADPH(Sigma N-1630);
3. 人肝微粒体(Corning Gentest);
4. ABI QTrap 4000 液质两用仪(AB Sciex);
5. Inertsil C8-3 柱, 4.6×50mm, 5μm(美国迪马公司);
6. CYP 探针底物 (20μM 的右美沙芬, SIGMA Q0750) 和阳性对照抑制剂 (奎尼丁, SIGMA D9684)。

二、实验步骤

配置 100mM 的 PBS 缓冲液，用该缓冲液配制 2.5mg/ml 的人肝微粒体溶液和 5mM 的 NADPH 溶液，用 PBS 梯度稀释 5X 浓度的化合物工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM)。用 PBS 梯度稀释 5X 浓度的奎尼丁工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM)。用 PBS 稀释至 20μM 浓度的右美沙芬工作液。

分别取 2.5mg/ml 的微粒体溶液、20μM 的右美沙芬工作液、MgCl₂ 溶液和化合物工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM，每个浓度设置不同的反应体系)各 20μl，混合均匀。阳性对照组用相同浓度的奎尼丁代替化合物。同时将 5mM 的 NADPH 溶液一起在 37℃ 预孵育 5 分钟，5 分钟之后取 20μl NADPH 加入到各个孔中，启动反应，孵育 30 分钟。所有孵育样品设双样本。30 分钟后向所有样本中加入 250μl 含内标 (100ng/ml 喜树碱) 的乙腈，混匀，800rpm 摇 10 分钟。3700rpm 离心 10 分钟。取 80μl 的上清液，转移至 LC-MS/MS 分析。

数值经 Graphpad Prism 计算得到化合物对 CYP2D6 酶抑制作用的 IC₅₀ 值见表 3。

表 3 本发明化合物对 CYP2D6 酶抑制作用的 IC₅₀ 值

实施例编号	IC ₅₀ (μM)
2	>30
4	>30
5	>30
6	>30
8	>30

结论：本发明化合物对人肝微粒体 CYP2D6 的酶活性抑制作用弱，表现出更

好的安全性，提示不会发生基于 CYP2D6 发生代谢性药物相互作用。

测试例 4、本发明化合物对人肝微粒体 CYP3A4 甾酮代谢位点的酶活性的抑制作用

本发明化合物对人肝微粒体 CYP3A4 甾酮代谢位点的酶活性采用如下实验方法测定。

一、实验材料及仪器

1. 磷酸缓冲液(PBS);
2. NADPH(Sigma N-1630);
3. 人肝微粒体(Corning Gentest);
4. ABI QTrap 4000 液质两用仪(AB Sciex),
5. Inertsil C8-3 柱, 4.6×50mm, 5μm(美国迪马公司),
6. CYP 探针底物(甾酮/100 μM, SIGMA K1003)和阳性对照抑制剂(酮康唑, Dr. Ehrenstorfer GmbH, C17322500)。

二、实验步骤

配置 100mM 的 PBS 缓冲液，用该缓冲液配制 2.5mg/ml 的人肝微粒体溶液和 5mM 的 NADPH 溶液，用 PBS 梯度稀释 5X 浓度的化合物工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM)。用 PBS 梯度稀释 5X 浓度的酮康唑工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM)。用 PBS 稀释至 50μM 浓度的右美沙芬工作液。

分别取 2.5mg/ml 的微粒体溶液、50μM 的甾酮工作液、MgCl₂ 溶液和化合物工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM，每个浓度设置不同的反应体系)各 20μl，混合均匀。阳性对照组用相同浓度的酮康唑代替化合物。同时将 5mM 的 NADPH 溶液一起在 37℃ 预孵育 5 分钟。5 分钟之后取 20 μl NADPH 加入到各个孔中，启动反应，孵育 30 分钟。所有孵育样品设双样本。30 分钟后向所有样本中加入 250μl 含内标 (100ng/ml 喜树碱) 的乙腈，混匀，800rpm 摇 10 分钟。3700rpm 离心 10 分钟。取 80μl 的上清液，转移至 LC-MS/MS 分析。

数值经 Graphpad Prism 计算得到化合物对 CYP3A4 甾酮代谢位点的 IC₅₀ 值见表 4。

表 4 本发明化合物对 CYP3A4 甾酮代谢位点的 IC₅₀ 值

实施例编号	IC ₅₀ (μM)
4	16
5	8.3
6	>30
8	>30

结论：本发明化合物对人肝微粒体 CYP3A4 的甾酮代谢位点没有抑制作用，表现出更好的安全性，提示不会发生基于 CYP3A4 的甾酮代谢位点的代谢性药物相互作用。

测试例 5、本发明化合物刺激外周血单个核细胞(PBMC)分泌 IL12 和 IFN γ 能力的测定

本发明化合物刺激 PBMC 分泌 IL12 和 IFN γ 能力采用如下实验方法测定。

一、实验材料及仪器

1. RPMI 1640(Invitrogen,11875);
2. FBS(Gibco,10099-141);
3. Ficoll-Paque PREMIUM(GE, 17-5442-02);
4. 台盼蓝溶液(Sigma, T8154-100ML);
5. SepMate™-50(Stemcell, 15460);
6. Bright-Line™血细胞计数仪(Sigma, Z359629-1EA);
7. 96 孔细胞培养板(Corning, 3599);
8. 96 孔 v 底板(Corning, 3894);
9. Human IL-12 ELISA 试剂盒 (欣博盛, EHC152.96);
10. Human IFN γ 试剂盒(cisbio, 62HIFNGPEG);
11. PHERAStar 多功能酶标仪(BMG, PHERAStar)。

二、实验步骤

化合物用纯 DMSO 稀释，最高浓度为 5mM，4 倍梯度稀释，共 9 个点。然后取 4 μ l 化合物，加入到 196 μ l 含 10%FBS 的 RPMI 1640 培养基中，混匀。取 50 μ l 至 96 孔细胞培养板。

所有试剂平衡到室温，取 250ml 培养瓶，将 60ml 健康人血液和等体积的 PBS（含 2% FBS）加入其中，轻轻吹打混匀稀释。取 50ml PBMC 分离管 SepMate™-50，加入 15ml 淋巴细胞分离液 Ficoll-Paque PREMIUM，然后加入 30ml 上述稀释后血液。室温以 1200g 离心 10 分钟。取上清，然后以 300g 离心 8 分钟。用含 10%FBS 的 RPMI 1640 培养基重悬并计数，调整 PBMC 数量至 3.33×10^6 个细胞/ml，取 150 μ l 至上述已加入化合物的细胞培养板中，37°C，5.0% CO₂ 的培养箱中培养 24 小时。将细胞培养板放入离心机中，1200rpm，室温离心 10 分钟，每孔取出 150 μ l 上清。

平衡 Human IL-12 ELISA 检测试剂盒的试剂至常温，根据试剂盒说明书，标准品的最高浓度为 2000pg/ml，二倍梯度稀释共 8 个点。待测样本稀释 20 倍。然后 100 μ l/孔加入预包被好的板子内。37°C 孵育 90 分钟，洗板；加入抗生素化抗体 100 μ l/孔，37°C 孵育 60 分钟，洗板；加入 HRP 结合酶 100 μ l/孔，37°C 孵育 30 分钟，洗板；加入 TMB，室温孵育 5 分钟。最后加入终止液终止反应，酶标仪读取 450nm 处的吸光值。

平衡 Human IFN γ 检测试剂盒的试剂至常温，在避光条件下根据试剂盒说明书，配制标准品及检测抗体。每孔加入 16 μ l 的离心获得的上清液，再每孔加入 4 μ l

现配的混合检测抗体，震荡混匀，室温避光孵育过夜，使用 PHERAStar 多功能酶标仪程序读数

将能刺激 PBMC 产生比未加化合物组平均值高 3 倍 SD (未加化合物组的 SD) 所对应化合物浓度，定义为该化合物的最低有效浓度 (MEC, Minimal Effective Concentration) 值。

本发明化合物刺激 PBMC 分泌 IL12 和 IFN γ 的能力通过以上的试验进行测定，测得的 MEC 值见表 5。

表 5 本发明化合物刺激 PBMC 分泌 IL12 和 IFN γ 的 MEC

实施例编号	IL12 MEC(nM)	IFN γ MEC(nM)
2	23	24
3	15	27
4	31	33
6	41	--
8	5	--
9	24	94

“--”，表示没有测试。

结论：从刺激 PBMC 分泌 IL12 和 IFN γ 的活性的数据上看，本发明化合物具有起效浓度较低的优势。

测试例 6 Patchliner 检测化合物对 hERG 钾离子通道的抑制作用

1、实验目的

应用全自动膜片钳在转染 hERG 钾通道的稳定细胞株上测试本发明化合物对 hERG 钾电流的阻断作用。

2、实验方法

2.1 实验材料与仪器

2.1.1 实验材料：

试剂名称	供货公司	货号
FBS	GIBCO	10099
丙酮酸钠溶液	sigma	S8636-100ML
MEM 非必需氨基酸溶液 (100 $\times$)	sigma	M7145-100ML
G418 硫酸盐	Enzo	ALX-380-013-G005
MEM	Hyclone	SH30024.01B
hERG cDNA	Origene	-
G418.Sulfate	Enzo	ALX-380-013-G005
pcDNA3.1(+)	invitrogen	V79020
HEK293 人胚肾细胞	中科院细胞库	货号 GNHu18

2.1.2 实验仪器：

仪器名称	供货公司	型号
Patchliner 4 通道	nanion	2-03-03100-002
Patchliner 清洗站	nanion	2-02-03201-005
Patchliner 细胞库	nanion	2-02-03105-000
Elektrodenchloridierer Patchliner	nanion	3-02-03533-000
HEAK EPC10 膜片钳放大器	nanion	1-01-10012-000
渗透压摩尔浓度测定仪	Gonoter	Gonoter 030
pH 计	Mettler Toledo	FE20

2.2 全自动膜片钳实验步骤

通过将已经构建了 hERG 基因的 pCDNA3.1(+)转染 HEK293 细胞系, 然后通过加入 G418 筛选出单克隆 HEK293-hERG 稳定细胞株。HEK293-hERG 稳定细胞株按照 1:4 的密度在 MEM/EBSS 培养基 (10%FBS, 400 μ g/ml G418, 1% MEM 非必需氨基酸溶液 (100 $\times$), 1% 丙酮酸钠溶液) 中进行传代培养, 培养 48-72 小时之内进行全自动膜片钳实验。实验当天将细胞用 0.25%胰酶 (life technologies, 12563-029) 消化后, 离心收集细胞, 用细胞外液(140mM NaCl, 4mM KCl, 1mM MgCl₂, 2mM CaCl₂, 5mM D-一水葡萄糖, 10mM HEPES, pH7.4, 298 mOsmol)重悬细胞制成细胞悬液。将细胞悬液放置在 Patchliner 仪器的细胞库上, Patchliner 仪器利用负压控制器将细胞加到芯片 (NPC-16) 上, 负压将单个细胞吸引在芯片的小孔上。当形成全细胞模式后, 仪器将按照设定的 hERG 电流电压程序得到 hERG 电流, 然后仪器自动的由低浓度到高浓度, 进行化合物灌流。通过 HEAK EPC10 膜片钳放大器 (Nanion) 和 Patchlinersoftware 以及 Pathcontrol HTsoftware 提供的数据分析软件, 对化合物各浓度下的电流以及空白对照电流进行分析。

2.3 测试结果

本发明化合物对 hERG 钾电流的阻断作用通过以上的试验进行测定, 测得的 IC₅₀ 值见表 6。

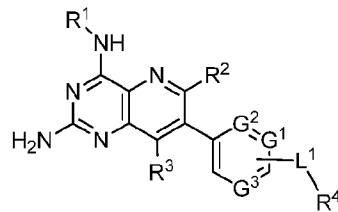
表 6 本发明化合物对 hERG 钾电流的阻断作用的 IC₅₀

实施例编号	IC ₅₀ (μ M)
2	7
4	14
5	17
6	26
8	>30

结论: 本发明化合物对 hERG 的抑制作用弱, 可降低由 hERG 通路引起的副作用。

权利要求书:

1. 一种通式(I)所示的化合物:



(I)

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

其中:

G^1 、 G^2 和 G^3 相同或不同, 且各自独立地选自 CH、 CR^5 或 N;

L^1 选自亚烷基或共价键, 其中所述的亚烷基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基和杂环基中的一个或多个取代基所取代;

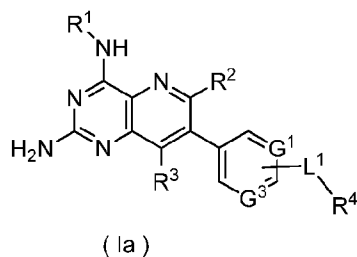
R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^2 和 R^3 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^4 选自烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^5 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

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

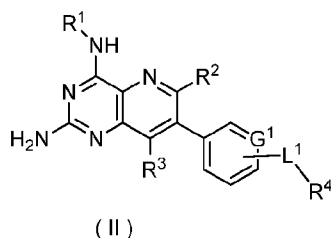


或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

其中：

G^1 、 G^3 、 L^1 和 $R^1 \sim R^4$ 如权利要求 1 中所定义。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式(I)所示的化合物，其为通式(II)所示的化合物：

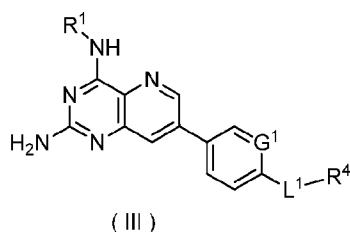


或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

其中：

G^1 、 L^1 和 $R^1 \sim R^4$ 如权利要求 1 中所定义。

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



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

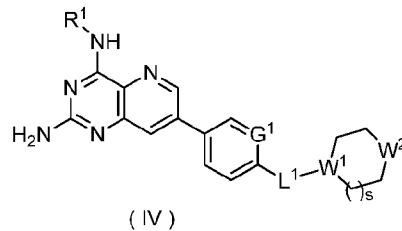
其中：

G^1 、 L^1 、 R^1 和 R^4 如权利要求 1 中所定义。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的 R^4 为杂环基，其中所述的杂环基任选被一个或多个烷基取代；优选为 4 至 6 元的

杂环基，其中所述的杂环基含有 1 至 2 个相同或不同选自 N、O 和 S 的杂原子，并且所述的 4 至 6 元的杂环基任选被一个或多个烷基取代。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的通式(I)所示的化合物,其为通式(IV)所示的化合物:



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

其中：

W^1 为 CH 且 W^2 为 NR^6 ; 或者

W^1 为 N 且 W^2 为 CH_2 或 NR^6 ;

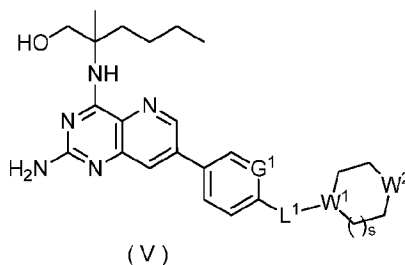
R⁶选自氢原子或烷基, 优选烷基;

s 为 0 或 1;

G^1 、 L^1 和 R^1 如权利要求 1 中所定义。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物, 其中所述的 R^1 为烷基, 其中所述的烷基任选被一个或多个羟基取代。

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



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

其中：

$$W^1 \text{ 为 } CH \text{ 且 } W^2 \text{ 为 } NR^6; \text{ 或者}$$

W^1 为 N 且 W^2 为 CH_2 或 NR^6 ;

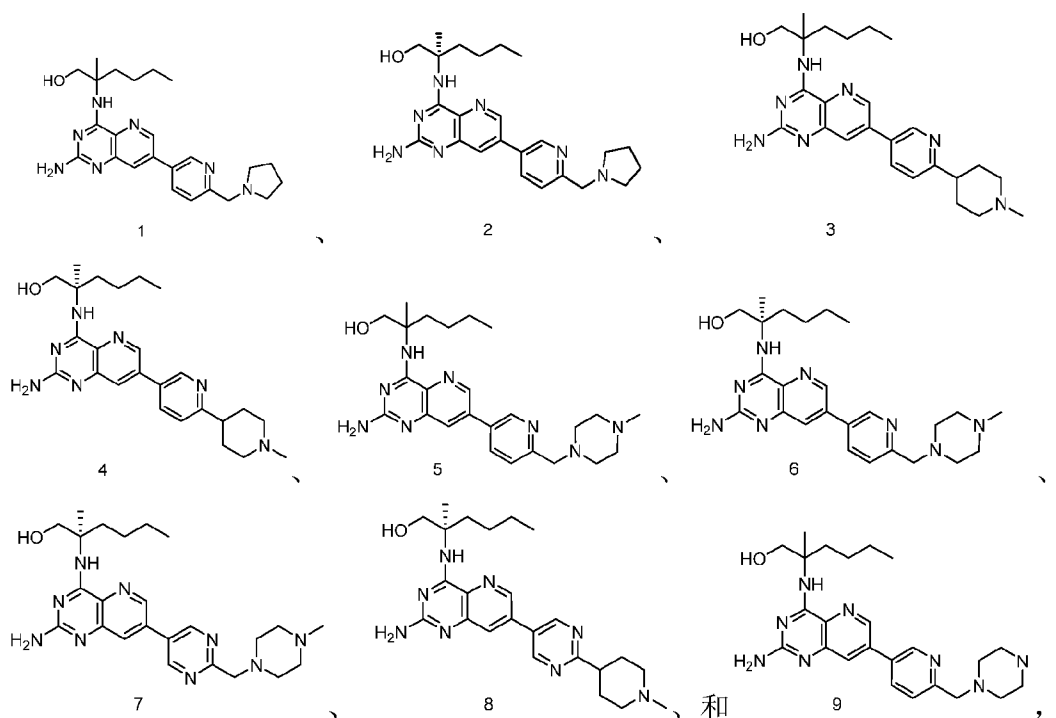
R⁶选自氢原子或烷基，优选烷基；

s 为 0 或 1;

G^1 和 L^1 如权利要求 1 中所定义。

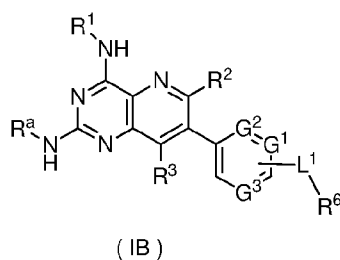
9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式(I)所示的化合物, 其中所述的 L^1 为 $-(CH_2)_n-$ 或共价键; n 为 1 至 6 的整数。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的通式(I)所示的化合物, 其选自:



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

11. 一种通式(IB)所示的化合物:



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

其中:

R^a 为氨基保护基, 优选为 2,4-二甲氧苄基;

G^1 、 G^2 和 G^3 相同或不同, 且各自独立地选自 CH 、 CR^5 或 N ;

L^1 选自亚烷基或共价键, 其中所述的亚烷基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、

卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基和杂环基中的一个或多个取代基所取代；

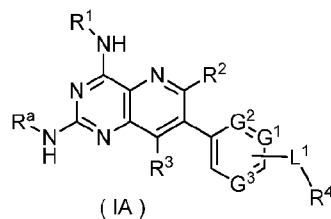
R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^2 和 R^3 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^6 选自烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、叔丁氧羰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^5 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

12. 根据权利要求 11 所述的通式 (IB) 所示的化合物，其为通式 (IA) 所示的化合物：



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

其中：

R^a 为氨基保护基，优选为 2,4-二甲氧苄基；

G^1 、 G^2 和 G^3 相同或不同，且各自独立地选自 CH、 CR^5 或 N；

L^1 选自亚烷基或共价键，其中所述的亚烷基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基和杂环基中的一个或多个取代基所取代；

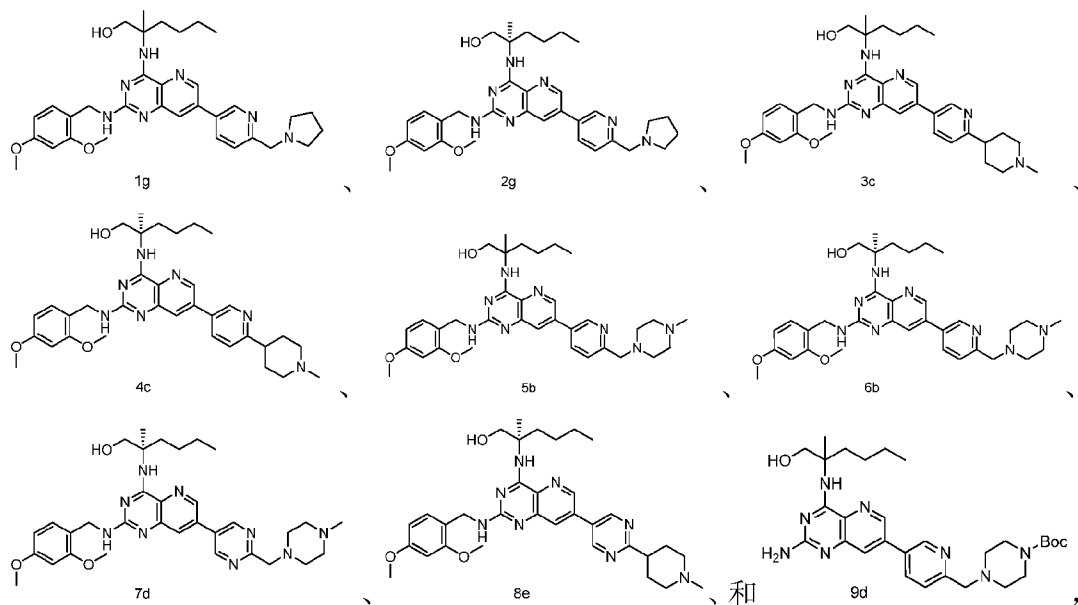
R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^2 和 R^3 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^4 选自烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

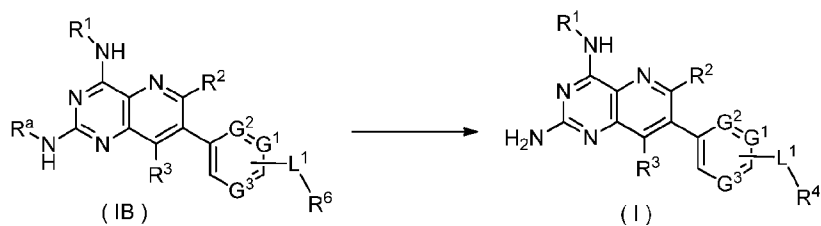
R^5 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

13. 根据权利要求 11 所述的通式(IB)所示的化合物, 其选自:



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

14. 一种制备根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的通式(I)所示的化合物的方法, 该方法包括以下步骤:



将通式(IB)化合物脱保护, 得到通式(I)化合物;

其中:

R^a 为氨基保护基, 优选为 2,4-二甲氧苄基;

G^1 、 G^2 和 G^3 相同或不同, 且各自独立地选自 CH、 CR^5 或 N;

L^1 选自亚烷基或共价键, 其中所述的亚烷基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基和杂环基中的一个或多个取代基所取代;

R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

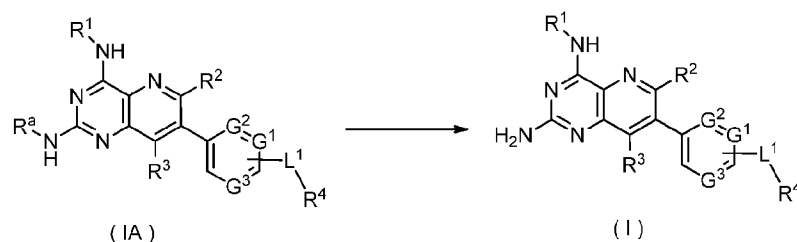
R^2 和 R^3 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^4 选自烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^6 选自烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、叔丁氧羰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^5 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

15. 一种制备根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的通式(I)所示的化合物的方法, 该方法包括以下步骤:



将通式(IA)化合物脱保护, 得到通式(I)化合物;

其中:

R^a 为氨基保护基, 优选为 2,4-二甲氧苄基;

$G^1 \sim G^3$ 、 L^1 和 $R^1 \sim R^4$ 如权利要求 1 中所定义。

16. 一种药物组合物, 其含有治疗有效量的根据权利要求 1 至 10 中任一项所

述的通式(I)所示的化合物, 以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

17. 根据权利要求1至10中任一项所述的通式(I)所示的化合物或根据权利要求16所述的药物组合物在制备用于激动TLR8的药物中的用途。

18. 根据权利要求1至10中任一项所述的通式(I)所示的化合物或根据权利要求16所述的药物组合物在制备用于治疗由病毒引起的感染的药物中的用途, 所述病毒优选乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、流感病毒、疱疹病毒和艾滋病毒。

19. 根据权利要求1至10中任一项所述的通式(I)所示的化合物或根据权利要求16所述的药物组合物在制备用于调节免疫系统的药物中的用途。

20. 根据权利要求1至10中任一项所述的通式(I)所示的化合物或根据权利要求16所述的药物组合物在制备用于治疗或预防肿瘤的药物中的用途。

21. 根据权利要求20所述的用途, 其中所述的肿瘤选自癌症, 优选选自黑色素瘤、肺癌、肝癌、基底细胞癌、肾癌、骨髓瘤、胆道癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、绒毛膜癌、结肠癌、直肠癌、头颈癌、腹膜肿瘤、输卵管癌、子宫内膜癌、食道癌、胃癌、白血病、淋巴瘤、肉瘤、成神经细胞瘤、口腔癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、皮肤癌和甲状腺癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/094310

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 31/16(2006.01)i; A61P 31/18(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i; A61P 31/22(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K 31/-; A61P

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

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

CNKI, CNABS, VEN, Caplus, Registry, Marpat: 吡啶并嘧啶, TLR8, 调节剂, 激动剂, 病毒, 癌, 免疫, pyrido, pyrimidine, HIV, HCV, HBV, virus, modulator, agonist, immun?, cancer, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013109693 A1 (ROUTIER, S. ET AL.) 02 May 2013 (2013-05-02) see claims 1 and 22, and description, paragraphs [0038] and [0040]-[0062]	1-4, 7, 9, 16, 20-21
Y	US 2013109693 A1 (ROUTIER, S. ET AL.) 02 May 2013 (2013-05-02) see claims 1 and 22, and description, paragraphs [0038] and [0040]-[0062]	11-12, 14-15
X	CN 1867334 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 22 November 2006 (2006-11-22) see claims 1, 7, 11 and 14-15	1-3, 5, 7, 9, 16, 20-21
Y	CN 1867334 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 22 November 2006 (2006-11-22) see claims 1, 7, 11 and 14-15	11-12, 14-15
X	CN 101115479 A (MERCK & CO., INC.) 30 January 2008 (2008-01-30) see claims 1-4 and 10-11	1-3, 5, 7, 9, 16, 20-21
Y	CN 101115479 A (MERCK & CO., INC.) 30 January 2008 (2008-01-30) see claims 1-4 and 10-11	11-12, 14-15
Y	CN 107108615 A (GILEAD SCIENCES, INC.) 29 August 2017 (2017-08-29) see description, paragraphs [0744]-[0749]	11-12, 14-15
A	CN 107108615 A (GILEAD SCIENCES, INC.) 29 August 2017 (2017-08-29) see claims 1-102	1-10, 13, 16-21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 September 2019

Date of mailing of the international search report

09 October 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/094310**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2017048727 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 23 March 2017 (2017-03-23) see description, pages 93-94	11-12, 14-15
A	WO 2017048727 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 23 March 2017 (2017-03-23) see claims 1-55, and page 71, lines 13-22	1-10, 13, 16-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/094310

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2013109693	A1	02 May 2013	FR	2959510	A1	04 November 2011
				WO	2011135259	A1	03 November 2011
				FR	2959510	B1	26 April 2013
CN	1867334	A	22 November 2006	KR	20060097105	A	13 September 2006
				CA	2533626	A1	03 February 2005
				US	2005049274	A1	03 March 2005
				EP	1660087	A2	31 May 2006
				JP	2006528193	A	14 December 2006
				AU	2004259755	A1	03 February 2005
				US	7326788	B2	05 February 2008
				BR	PI0412876	A	03 October 2006
				WO	2005009967	A2	03 February 2005
				WO	2005009967	A3	24 March 2005
				NZ	544697	A	31 March 2009
CN	101115479	A	30 January 2008	US	2008009507	A1	10 January 2008
				EP	1850843	A2	07 November 2007
				JP	2008530111	A	07 August 2008
				CA	2597456	A1	31 August 2006
				WO	2006091395	A2	31 August 2006
				WO	2006091395	A3	22 February 2007
				US	7589068	B2	15 September 2009
				AU	2006216998	A1	31 August 2006
				EP	1850843	A4	15 February 2012
				AU	2006216998	B2	23 December 2010
CN	107108615	A	29 August 2017	SV	2017005528	A	29 November 2018
				CL	2017002225	A1	13 April 2018
				DK	3097102	T3	22 January 2018
				PE	00312018	A1	09 January 2018
				DO	P2017000203	A	15 October 2017
				CA	2978188	A1	09 September 2016
				HU	E038059	T2	29 October 2018
				AU	2017202755	C1	17 January 2019
				AU	2016216673	B2	02 February 2017
				PL	3097102	T3	30 April 2018
				CU	20180011	A7	05 June 2018
				ES	2656225	T3	26 February 2018
				MX	2017011307	A	20 October 2017
				LT	3097102	T	25 January 2018
				TW	201639841	A	16 November 2016
				BR	102016004764	A2	06 September 2016
				EP	3097102	B1	18 October 2017
				JP	2017203033	A	16 November 2017
				PT	3097102	T	22 January 2018
				MD	3097102	T2	28 February 2018
				SG	11201606876R	A	28 October 2016
				IL	254164	D0	31 October 2017
				KR	20170114273	A	13 October 2017
				JP	2017509667	A	06 April 2017
				WO	2016141092	A1	09 September 2016
				UY	36577	A	30 September 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/094310

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		CY 1120143 T1	12 December 2018
		KR 101756050 B1	07 July 2017
		AU 2018282291 A1	17 January 2019
		KR 20160113243 A	28 September 2016
		EA 201791782 A1	31 May 2018
		AU 2017202755 B2	20 September 2018
		MD 20170081 A2	31 March 2018
		JP 6182278 B2	16 August 2017
		HR P20172003 T1	23 February 2018
		US 10285990 B2	14 May 2019
		AU 2016216673 A1	22 September 2016
		ME 02893 B	20 April 2018
		US 2017281627 A1	05 October 2017
		CU 20170115 A7	13 March 2018
		CR 20170395 A	07 November 2017
		US 9670205 B2	06 June 2017
		EP 3321265 A1	16 May 2018
		PH 12017501590 A1	05 February 2018
		SI 3097102 T1	28 February 2018
		RS 56787 B1	30 April 2018
		EP 3097102 A1	30 November 2016
		US 2016289229 A1	06 October 2016
		AU 2017202755 A1	18 May 2017
WO 2017048727 A1	23 March 2017	AU 2016322763 A1	19 April 2018
		US 2018263985 A1	20 September 2018
		CA 2997955 A1	23 March 2017
		JP 2018527366 A	20 September 2018
		EP 3349757 A1	25 July 2018
		US 2017071944 A1	16 March 2017

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/094310

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 31/16(2006.01)i; A61P 31/18(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i; A61P 31/22(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K 31/-; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNKI, CNABS, VEN, Caplus, Registry, Marpat: 吡啶并嘧啶, TLR8, 调节剂, 激动剂, 病毒, 癌, 免疫, pyrido, pyrimidine, HIV, HCV, HBV, virus, modulator, agonist, immun?, cancer, structure search

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	US 2013109693 A1 (ROUTIER SYLVAIN等) 2013年 5月 2日 (2013 - 05 - 02) 参见权利要求1、22, 说明书第[0038]、[0040]-[0062]段	1-4、7、9、 16、20-21
Y	US 2013109693 A1 (ROUTIER SYLVAIN等) 2013年 5月 2日 (2013 - 05 - 02) 参见权利要求1、22, 说明书第[0038]、[0040]-[0062]段	11-12、14-15
X	CN 1867334 A (詹森药业有限公司) 2006年 11月 22日 (2006 - 11 - 22) 参见权利要求1、7、11、14-15	1-3、5、7、 9、16、20-21
Y	CN 1867334 A (詹森药业有限公司) 2006年 11月 22日 (2006 - 11 - 22) 参见权利要求1、7、11、14-15	11-12、14-15
X	CN 101115479 A (默克公司) 2008年 1月 30日 (2008 - 01 - 30) 参见权利要求1-4、10-11	1-3、5、7、 9、16、20-21
Y	CN 101115479 A (默克公司) 2008年 1月 30日 (2008 - 01 - 30) 参见权利要求1-4、10-11	11-12、14-15
Y	CN 107108615 A (吉利德科学公司) 2017年 8月 29日 (2017 - 08 - 29) 参见说明书第[0744]-[0749]段	11-12、14-15

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2019年 9月 24日

国际检索报告邮寄日期

2019年 10月 9日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局 (ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

沙磊

电话号码 62084377

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 107108615 A (吉利德科学公司) 2017年 8月 29日 (2017 - 08 - 29) 参见权利要求1-102	1-10、13、16-21
Y	WO 2017048727 A1 (GILEAD SCIENCES INC) 2017年 3月 23日 (2017 - 03 - 23) 参见说明书第93-94页	11-12、14-15
A	WO 2017048727 A1 (GILEAD SCIENCES INC) 2017年 3月 23日 (2017 - 03 - 23) 参见权利要求1-55，第71页第13-22行	1-10、13、16-21

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/094310

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
US	2013109693	A1	2013年 5月 2日	FR	2959510	A1	2011年 11月 4日
				WO	2011135259	A1	2011年 11月 3日
				FR	2959510	B1	2013年 4月 26日
CN	1867334	A	2006年 11月 22日	KR	20060097105	A	2006年 9月 13日
				CA	2533626	A1	2005年 2月 3日
				US	2005049274	A1	2005年 3月 3日
				EP	1660087	A2	2006年 5月 31日
				JP	2006528193	A	2006年 12月 14日
				AU	2004259755	A1	2005年 2月 3日
				US	7326788	B2	2008年 2月 5日
				BR	PI0412876	A	2006年 10月 3日
				WO	2005009967	A2	2005年 2月 3日
				WO	2005009967	A3	2005年 3月 24日
				NZ	544697	A	2009年 3月 31日
CN	101115479	A	2008年 1月 30日	US	2008009507	A1	2008年 1月 10日
				EP	1850843	A2	2007年 11月 7日
				JP	2008530111	A	2008年 8月 7日
				CA	2597456	A1	2006年 8月 31日
				WO	2006091395	A2	2006年 8月 31日
				WO	2006091395	A3	2007年 2月 22日
				US	7589068	B2	2009年 9月 15日
				AU	2006216998	A1	2006年 8月 31日
				EP	1850843	A4	2012年 2月 15日
				AU	2006216998	B2	2010年 12月 23日
CN	107108615	A	2017年 8月 29日	SV	2017005528	A	2018年 11月 29日
				CL	2017002225	A1	2018年 4月 13日
				DK	3097102	T3	2018年 1月 22日
				PE	00312018	A1	2018年 1月 9日
				DO	P2017000203	A	2017年 10月 15日
				CA	2978188	A1	2016年 9月 9日
				HU	E038059	T2	2018年 10月 29日
				AU	2017202755	C1	2019年 1月 17日
				AU	2016216673	B2	2017年 2月 2日
				PL	3097102	T3	2018年 4月 30日
				CU	20180011	A7	2018年 6月 5日
				ES	2656225	T3	2018年 2月 26日
				MX	2017011307	A	2017年 10月 20日
				LT	3097102	T	2018年 1月 25日
				TW	201639841	A	2016年 11月 16日
				BR	102016004764	A2	2016年 9月 6日
				EP	3097102	B1	2017年 10月 18日
				JP	2017203033	A	2017年 11月 16日
				PT	3097102	T	2018年 1月 22日
				MD	3097102	T2	2018年 2月 28日
				SG	11201606876R	A	2016年 10月 28日
				IL	254164	D0	2017年 10月 31日
				KR	20170114273	A	2017年 10月 13日
				JP	2017509667	A	2017年 4月 6日
				WO	2016141092	A1	2016年 9月 9日
				UY	36577	A	2016年 9月 30日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/094310

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		CY 1120143 T1	2018年 12月 12日
		KR 101756050 B1	2017年 7月 7日
		AU 2018282291 A1	2019年 1月 17日
		KR 20160113243 A	2016年 9月 28日
		EA 201791782 A1	2018年 5月 31日
		AU 2017202755 B2	2018年 9月 20日
		MD 20170081 A2	2018年 3月 31日
		JP 6182278 B2	2017年 8月 16日
		HR P20172003 T1	2018年 2月 23日
		US 10285990 B2	2019年 5月 14日
		AU 2016216673 A1	2016年 9月 22日
		ME 02893 B	2018年 4月 20日
		US 2017281627 A1	2017年 10月 5日
		CU 20170115 A7	2018年 3月 13日
		CR 20170395 A	2017年 11月 7日
		US 9670205 B2	2017年 6月 6日
		EP 3321265 A1	2018年 5月 16日
		PH 12017501590 A1	2018年 2月 5日
		SI 3097102 T1	2018年 2月 28日
		RS 56787 B1	2018年 4月 30日
		EP 3097102 A1	2016年 11月 30日
		US 2016289229 A1	2016年 10月 6日
		AU 2017202755 A1	2017年 5月 18日
WO 2017048727 A1	2017年 3月 23日	AU 2016322763 A1	2018年 4月 19日
		US 2018263985 A1	2018年 9月 20日
		CA 2997955 A1	2017年 3月 23日
		JP 2018527366 A	2018年 9月 20日
		EP 3349757 A1	2018年 7月 25日
		US 2017071944 A1	2017年 3月 16日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)