(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111868040 A
(43)申请公布日 2020.10.30

(21)申请号 201980016340.4

(22)申请日 2019.02.28

(30)优先权数据
18159583.6 2018.03.01 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.08.31

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/054941 2019.02.28

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/166532 EN 2019.09.06

(71)申请人 爱尔兰詹森科学公司
地址 爱尔兰科克郡

(72)发明人 D·C·麦克高湾
W·C·J·埃姆布雷希茨
J·E·G·古列蒙特
L·P·库伊曼斯
T·H·M·琼克斯
P·J-M·B·拉布瓦松

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 初明明 黄希贵

(51)Int.Cl.
C07D 239/95(2006.01)
A61K 31/517(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 31/12(2006.01)

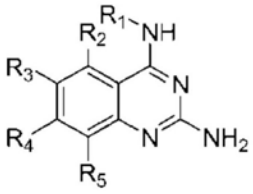
权利要求书11页 说明书47页

(54)发明名称

2,4-二氨基喹唑啉衍生物及其医学用途

(57)摘要

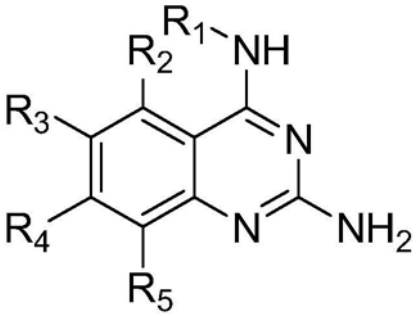
本申请涉及具有式(I)的喹唑啉衍生物、包含具有式(I)的化合物的药物组合物、以及具有式(I)的化合物在治疗或预防病毒感染、病毒诱发的疾病、癌症或过敏中的用途。在式(I)中，R_1是任选地被一个或多个取代基取代的C_{3-8}烷基，该取代基独立地选自氟、羟基、氨基、腈、酯、酰胺、C_{1-3}烷基或C_{1-3}烷氧基，与喹唑啉的4-位上的胺键合的R_1的碳为(R)-构型；R_2是氢、氘、氟、氯、甲基、甲氧基、环丙基、三氟甲基或羧酰胺，其中甲基、甲氧基和环丙基各自任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自氟和腈；R_3是氢或氘；R_4是氢、氘、氟、甲基、羧酸酯、羧酰胺、腈、环丙基、C_{4-7}杂环、或5元杂芳基，其中甲基、环丙基、C_{4-7}杂环和5元杂芳基基团各自任选被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自氟、羟基或甲基；R_5是氢、氘、氟、氯、甲基或甲氧基，其条件是R_2、R_3、R_4和R_5中的至少一个不是氢。



(I)

CN 111868040 A

1.一种具有式(I)的化合物



(I)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物,其中

-R_1是任选地被一个或多个取代基取代的C_{3-8}烷基,该取代基独立地选自氟、羟基、氨基、腈、酯、酰胺、C_{1-3}烷基或C_{1-3}烷氧基,

-与喹唑啉的4-位上的胺键合的R_1的碳为(R)-构型,

-R_2是氢、氘、氟、氯、甲基、甲氧基、环丙基、三氟甲基或羧酰胺,其中,甲基、甲氧基和环丙基各自任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自氟和腈,

-R_3是氢或氘,

-R_4是氢、氘、氟、甲基、羧酸酯、羧酰胺、腈、环丙基、C_{4-7}杂环、或5元杂芳基基团,其中,甲基、环丙基、C_{4-7}杂环和5元杂芳基各自任选被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自氟、羟基或甲基,

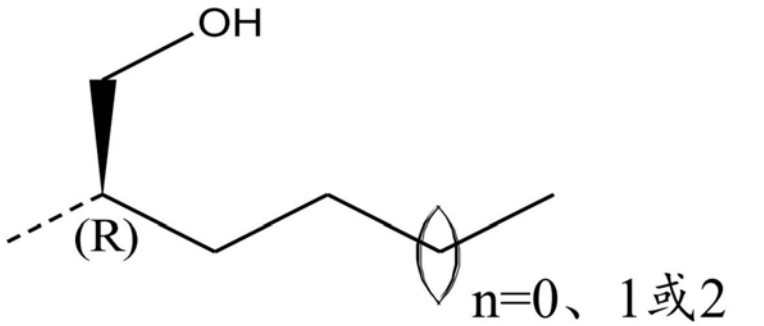
并且

-R_5是氢、氘、氟、氯、甲基或甲氧基,

其条件是R_2、R_3、R_4和R_5中的至少一个不是氢。

2.如权利要求1所述的化合物,其中,R_1是被羟基取代的C_{4-8}烷基。

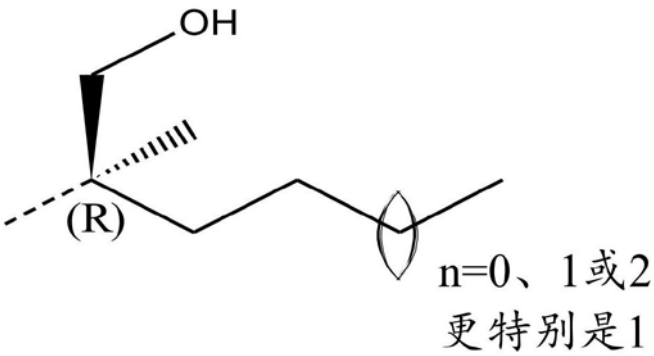
3.如权利要求1或2所述的化合物,其中,R_1具有式(II):



式 (II)

,

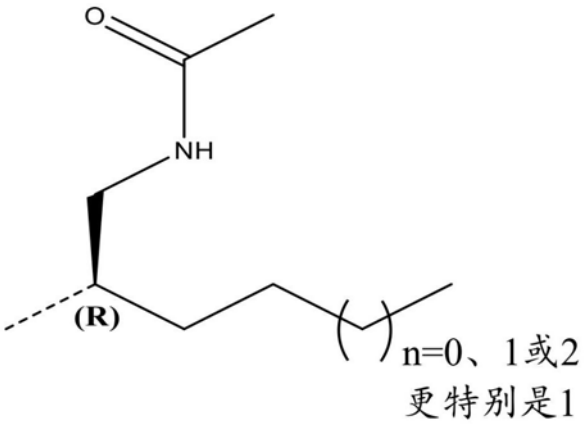
或式(III):



式 (III)

，

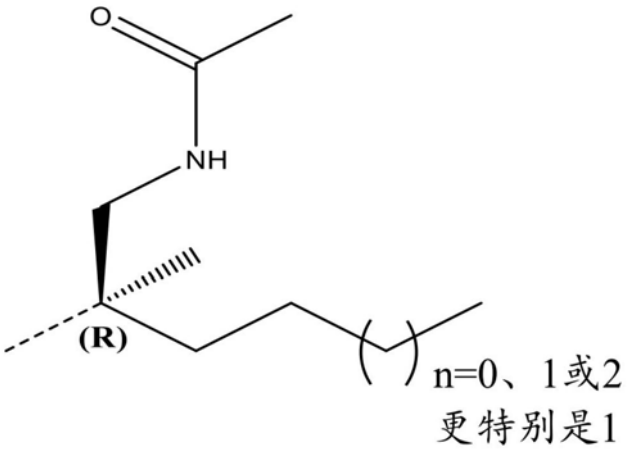
或式(IV)：



式 (IV)

，

或式(V)：



式 (V)

。

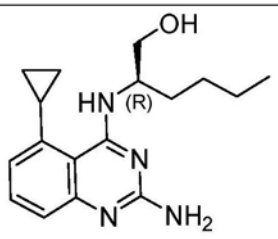
4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中，R_2是氟、氯或甲基，并且其中，甲基任选地被一个或多个独立地选自氟和腈的取代基取代。

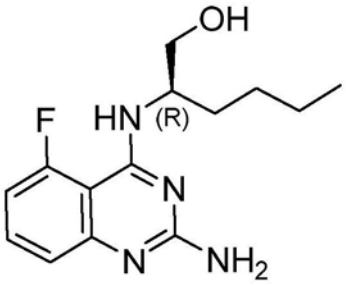
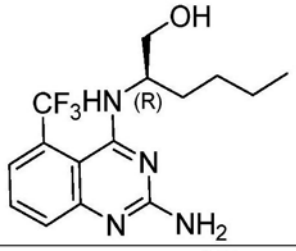
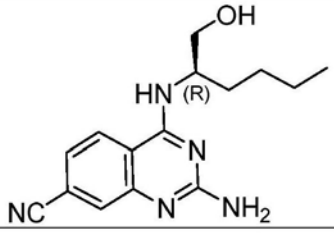
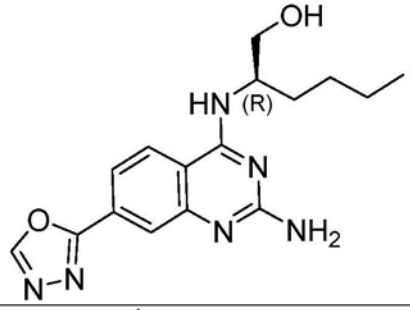
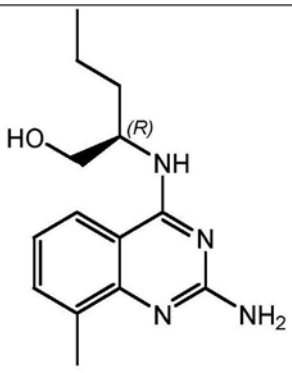
5.如权利要求1-4中任一项所述的化合物，其中，R_2是氟或氯或甲基、更特别是氟或氯、更特别是氟。

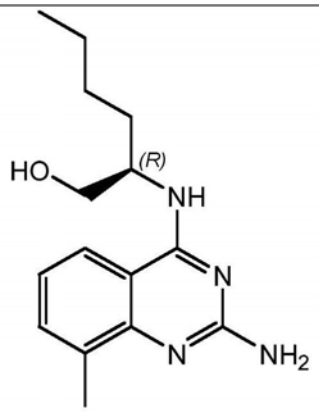
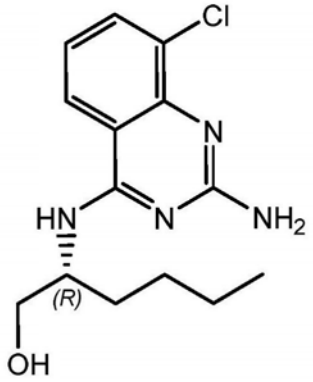
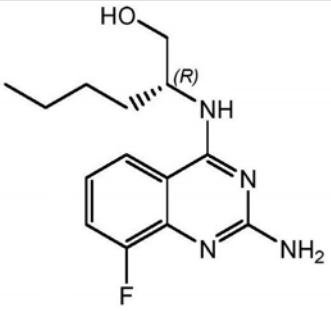
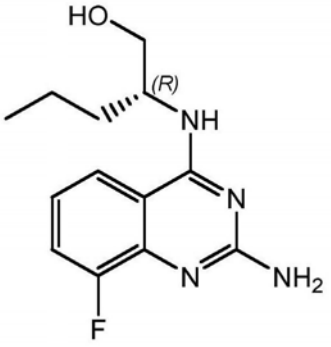
6.如权利要求1-5中任一项所述的化合物，其中，R_4是氟或甲基，并且其中，甲基任选地

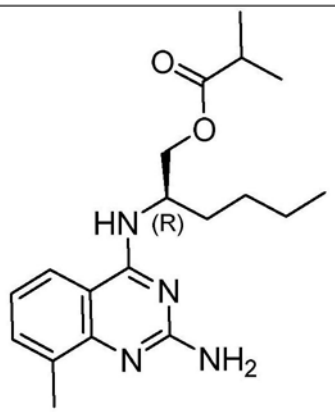
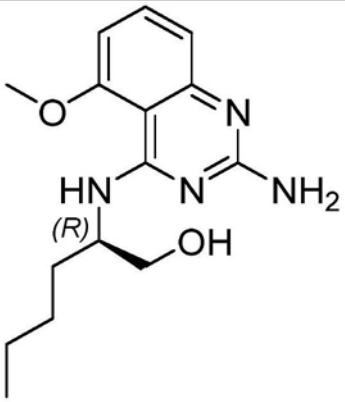
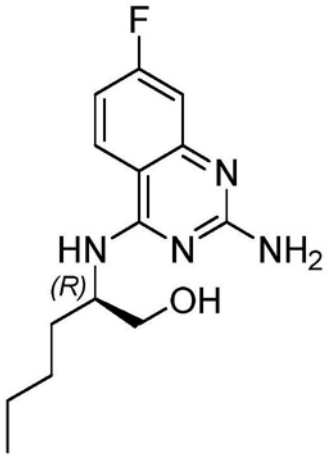
被一个或多个独立地选自氟、羟基或甲基的取代基取代。

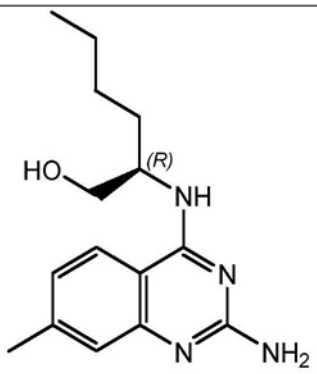
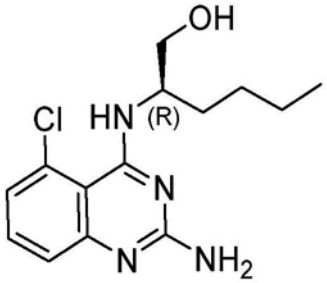
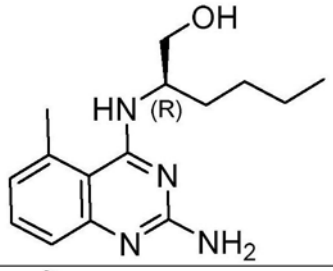
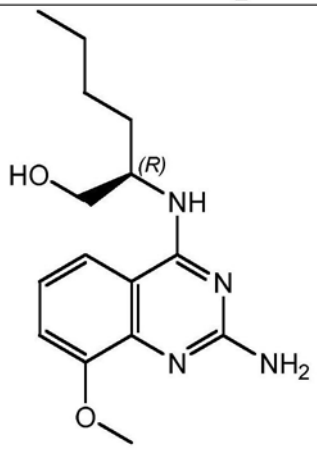
7.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，该化合物选自化合物1-34：

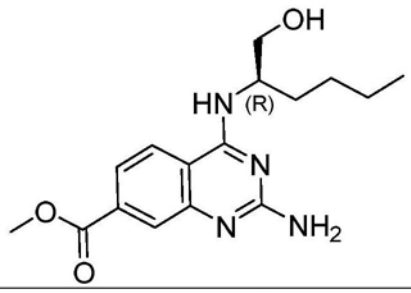
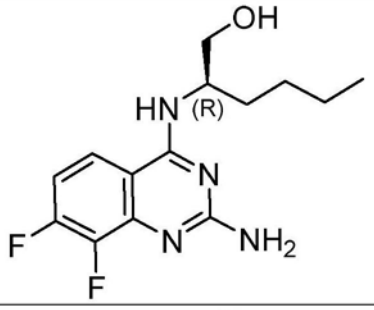
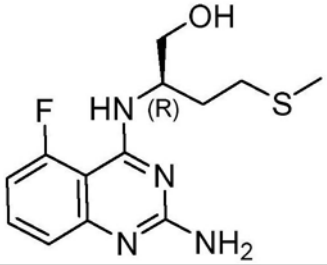
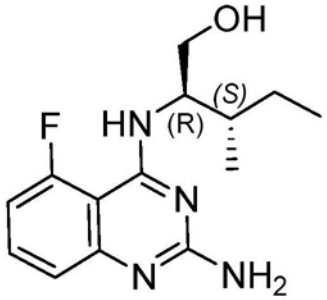
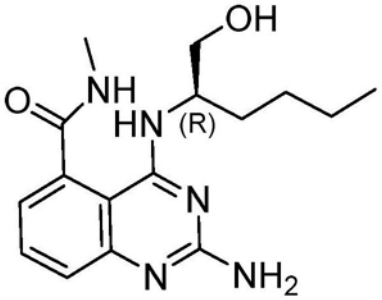
化合物编号	
1	

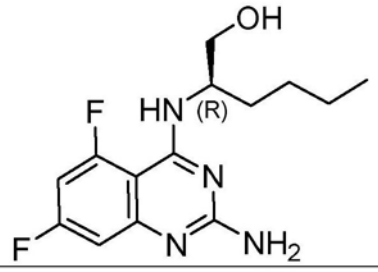
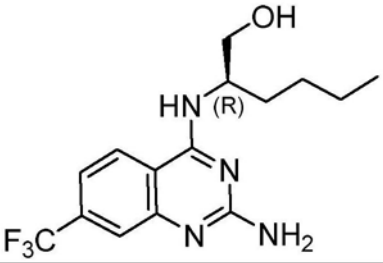
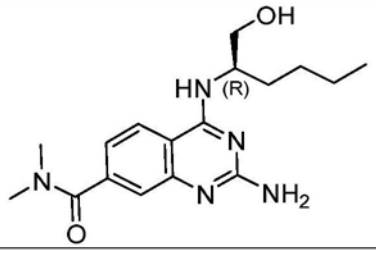
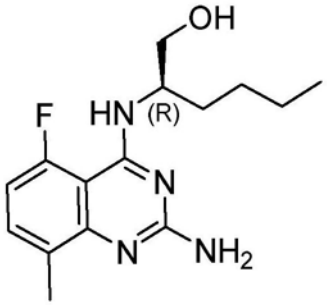
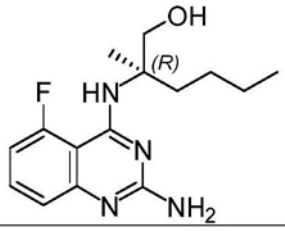
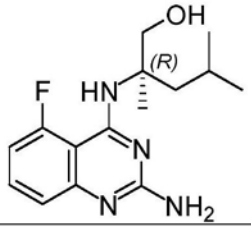
化合物编号	
2	
3	
4	
5	
6	

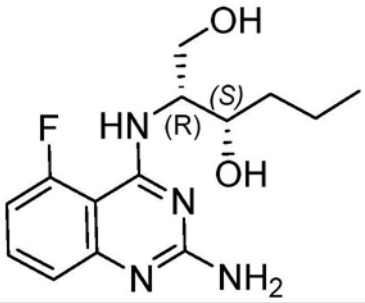
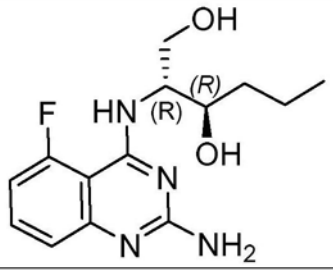
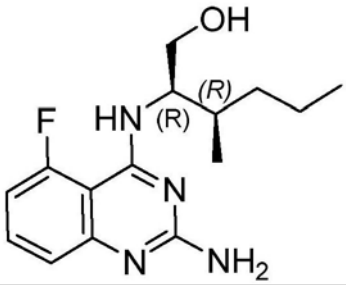
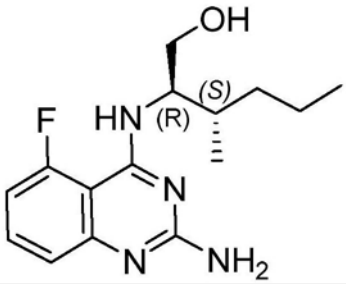
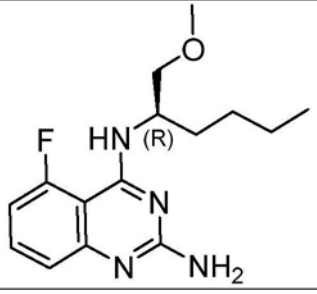
化合物编号	
7	
8	
9	
10	

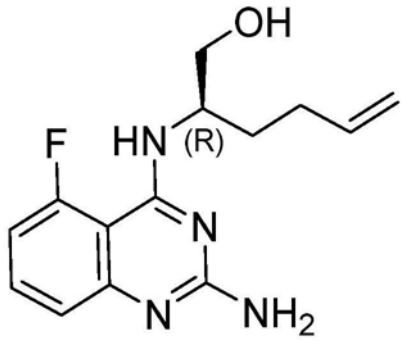
化合物编号	
11	
12	
13	

化合物编号	
14	
15	
16	
17	

化合物编号	
18	
19	
20	
21	
22	

化合物编号	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

化合物编号	
29	
30	
31	
32	
33	

化合物编号	
34	

。

8.如权利要求7所述的化合物，该化合物选自化合物1、2、3、4、5、7、9、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24和26。

9.如权利要求7或8所述的化合物，该化合物选自化合物2、13、14、15、16、21和23。

10.如权利要求1-9中任一项所述的化合物，该化合物是TLR8激动剂，并且该化合物显示出相对于TLR7改善的TLR8激动作用。

11.如权利要求1-10中任一项所述的化合物，该化合物刺激或激活Th1免疫应答，和/或刺激或激活细胞因子产生，更特别是IL12的产生。

12.一种药物组合物，该药物组合物包含如权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物，连同一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

13.如权利要求1-11中任一项所述的化合物或如权利要求12所述的药物组合物，用作药剂。

14.如权利要求1-11中任一项所述的化合物或如权利要求12所述的药物组合物，用于治疗或预防病毒感染、病毒诱发的疾病、癌症或过敏，更特别是用于治疗或预防病毒感染、病毒诱发的疾病、或癌症，更特别是治疗或预防病毒感染或病毒诱发的疾病。

15.如权利要求1-11中任一项所述的化合物或如权利要求12所述的药物组合物，用于治疗或预防慢性病毒感染或由慢性病毒感染诱发的疾病，更特别是用于治疗或预防HBV感染或HBV诱发的疾病，更特别是用于治疗或预防慢性HBV感染或选自肝纤维化、肝脏炎症、肝坏死、肝硬化、肝病和肝细胞癌中的一种或若干种疾病。

2,4-二氨基喹唑啉衍生物及其医学用途

技术领域

[0001] 本申请描述了喹唑啉衍生物,其制备方法,药物组合物和医学用途,更特别是在治疗领域的医学用途。本申请中描述的手段适用于调节(更特别是激动)Toll样受体(TLR)(更特别是TLR8)。本申请中描述的手段尤其可用于治疗或预防疾病或病症(例如病毒感染、免疫或炎性病症)。

背景技术

[0002] Toll样受体是主要的跨膜蛋白质,其特征在于富含亮氨酸的胞外结构域以及含有保守区域的胞浆延伸。先天免疫系统可以经由在某些类型的免疫细胞的细胞表面上表达的这些TLR来识别病原体相关分子模式。外源病原体的识别激活吞噬细胞上细胞因子的产生和共刺激分子的上调。这导致T细胞行为的调节。

[0003] 据估计,大部分哺乳动物种类具有十种与十五种之间的Toll样受体类型。已经在人类连同小鼠中鉴定了十三种TLR(简单命名为TLR1至TLR13),并且已经在其他哺乳动物物种中发现许多它们的等价型。然而,在人类中发现的某些TLR的等价型并不存在于所有哺乳动物中。例如,一种编码类似于人类中TLR10的蛋白质的基因存在于小鼠中,但是该基因显现出过去在某位点被一种反转录病毒损坏。另一方面,小鼠表达TLR11、TLR12以及TLR13,它们均不存在于人类中。其他哺乳动物可表达未在人类中发现的TLR。其他非哺乳动物物种可具有不同于哺乳动物的TLR,如由发现于河鲀(Takifugu pufferfish)中的TLR14所证实。这可使利用实验动物作为人类固有免疫模型的方法复杂化。

[0004] 在某些疾病的治疗中,通过激动TLR 7/8受体诱导IL-12或IFNγ等细胞因子可能是有利的(Schurich等人,PLoS Pathology[美国科学公共图书馆病理学]2013,9,e1003208和Jo,J等人,PLoS Pathology[美国科学公共图书馆病理学]2014,10,e1004210)。

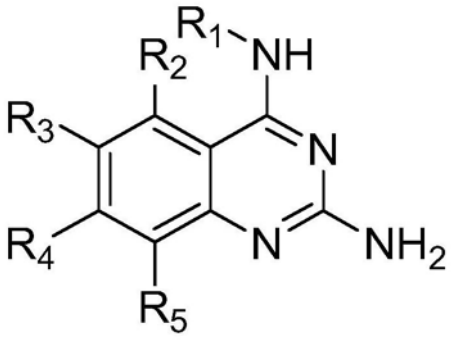
[0005] 关于Toll样受体的综述参见以下期刊论文。Hoffmann,J.A.,Nature[自然],426,第33-38页,2003;Akira,S.,Takeda,K.,和Kaisho,T.,Annual Rev.Immunology[免疫学年鉴],21,第335-376页,2003;Ulevitch,R.J.,Nature Reviews:Immunology[自然综述:免疫学],4,第512-520页,2004。O'Neil等人Nature Reviews Immunology[自然综述:免疫学]13,453-460,2013。

[0006] 先前已经描述了表明Toll样受体活性的化合物,例如WO 2006117670、WO 98/01448、WO 9928321、WO 2009067081、WO 2012136834、WO 2012156498、WO 2014076221和WO 2016141092。

[0007] 仍迫切需要与现有技术的化合物相比,具有优选的选择性和改良的安全性概况的新颖Toll样受体调节剂。

发明内容

[0008] 本申请提供具有式(I)的化合物

[0009] 

(I)

[0010] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物，其中

[0011] -R_1是任选地被一个或多个取代基(更特别是1、2或3个取代基，更特别是1或2个取代基，更特别是1个取代基)取代的C_{3-8}烷基，该取代基独立地选自氟、羟基、氨基、腈、酯、酰胺、C_{1-3}烷基、或C_{1-3}烷氧基，

[0012] -与喹唑啉的4-位上的胺键合的R_1的碳为(R)-构型，

[0013] -R_2是氢、氘、氟、氯、甲基、甲氧基、环丙基、三氟甲基或羧酰胺，其中甲基、甲氧基和环丙基各自任选地被一个或多个取代基(更特别是一个取代基)取代，该取代基独立地选自氟和腈，

[0014] -R_3是氢或氘，

[0015] -R_4是氢、氘、氟、甲基、羧酸酯、羧酰胺、腈、环丙基、C_{4-7}杂环、或5元杂芳基，其中甲基、环丙基、C_{4-7}杂环和5元杂芳基基团各自任选被一个或多个取代基(更特别是1或2个取代基，更特别是1个取代基)取代，该取代基独立地选自氟、羟基和甲基，

[0016] 并且

[0017] -R_5是氢、氘、氟、氯、甲基或甲氧基，

[0018] 其条件是R_2、R_3、R_4和R_5中的至少一个不是氢。

[0019] 本申请的产品可有利地显示出相对于TLR7改善的TLR8激动作用(或选择性)。

[0020] 本申请还提供了包含或含有本申请化合物的手段，例如药物组合物、免疫组合物和试剂盒。

[0021] 本申请的产品和手段可用于激活或刺激TLR8。

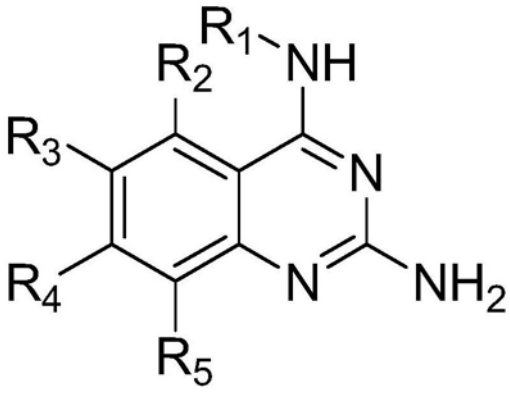
[0022] 本申请的产品和手段用于激活或刺激Th1免疫应答和/或产生细胞因子，例如IL12。

[0023] 本申请的产品和手段尤其可用于治疗或预防病毒感染或病毒诱发的疾病，更特别是HBV感染或HBV诱发的疾病，以及其他适应症，更特别是治疗或预防恶性肿瘤、癌症或过敏。

具体实施方式

[0024] 本申请描述了下面描述的主题，下面说明的对象以及所提交的权利要求中定义的主题，其通过引用结合在此。

[0025] 本申请提供具有式(I)的化合物

[0026] 

(I)

[0027] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物，其中

[0028] -R_1是任选地被一个或多个取代基(更特别是1、2或3个取代基，更特别是1或2个取代基，更特别是1个取代基)取代的C_{3-8}烷基，该取代基独立地选自氟、羟基、氨基、腈、酯、酰胺、C_{1-3}烷基、或C_{1-3}烷氧基，

[0029] -与喹唑啉的4-位上的胺键合的R_1的碳为(R)-构型，

[0030] -R_2是氢、氘、氟、氯、甲基、甲氧基、环丙基、三氟甲基或羧酰胺，其中甲基、甲氧基和环丙基各自任选地被一个或多个取代基(更特别是一个取代基)取代，该取代基独立地选自氟或腈，

[0031] -R_3是氢或氘，

[0032] -R_4是氢、氘、氟、甲基、羧酸酯、羧酰胺、腈、环丙基、C_{4-7}杂环、或5元杂芳基，其中甲基、环丙基、C_{4-7}杂环和5元杂芳基基团各自任选被一个或多个取代基(更特别是1或2个取代基，更特别是1个取代基)取代，该取代基独立地选自氟、羟基或甲基，并且

[0033] -R_5是氢、氘、氟、氯、甲基或甲氧基，

[0034] 其条件是R_2、R_3、R_4和R_5中的至少一个不是氢(即R_2、R_3、R_4和R_5不能同时是H)。

[0035] R_4可以是(R)或(S)构型。

[0036] 本申请的产品可有利地显示出相对于TLR7改善的TLR8激动作用(或选择性)。

[0037] TLR 7/8激动剂也因其诱导Th1应答的能力而作为疫苗佐剂受到关注。对于TLR8激动剂影响IL12以及其他细胞因子的诱导是特别感兴趣的。

[0038] 通常，具有式(I)的化合物具有低代谢稳定性或以其他方式快速清除因此限制体循环中的浓度和可能导致不希望的效果的免疫过度刺激可能是有利的。

[0039] 除非另有说明或除非上下文另有规定，否则所有术语在一个或多个相关领域中具有其普通含义。

[0040] 术语“烷基”是指含有指定碳原子数的直链或具支链饱和脂肪族烃。

[0041] 术语“烷氧基”是指单键键结至氧的烷基(碳和氢链)，如例如甲氧基或乙氧基。

[0042] 术语“芳基”意指任选地包含一或两个选自N、O和S、尤其选自N和O的杂原子的芳香族环结构。所述芳香族环结构可具有5个、6个或7个环原子。具体而言，所述芳香族环结构可具有5个或6个环原子。

[0043] 杂环是指以下这样的分子，它们是饱和的或部分饱和的，并且包括四氢呋喃、氧杂环丁烷、二噁烷或其他环醚。含氮杂环包括例如氮杂环丁烷、吗啉、哌啶、哌嗪、吡咯烷等。其他杂环包括例如硫吗啉、二氧杂环戊烯基和环砜。

[0044] 杂芳基基团是本质上为芳香族的杂环基团。这些是包含一个或多个选自N、O或S的杂原子的单环、二环或多环。杂芳基基团可以是例如咪唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡咯基、吡啶酮基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基。

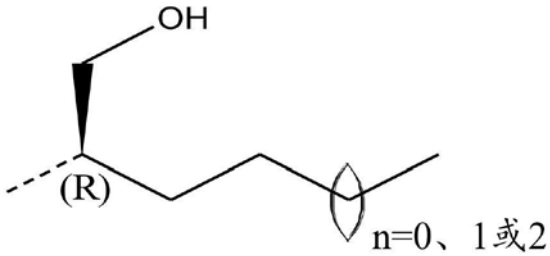
[0045] 具有式(I)的化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐以及碱盐。合适的酸加成盐是从形成非毒性盐的酸形成的。合适的碱盐是从形成无毒盐的碱形成的。

[0046] 本申请的化合物还可以按非溶剂化的形式和溶剂化的形式存在。术语“溶剂化物”在此用以描述包含本申请的化合物以及一种或多种药学上可接受的溶剂分子(例如,乙醇)的分子复合物。

[0047] 术语“多晶型物”是指本申请的化合物能够以多于一种的形式或晶体结构存在。

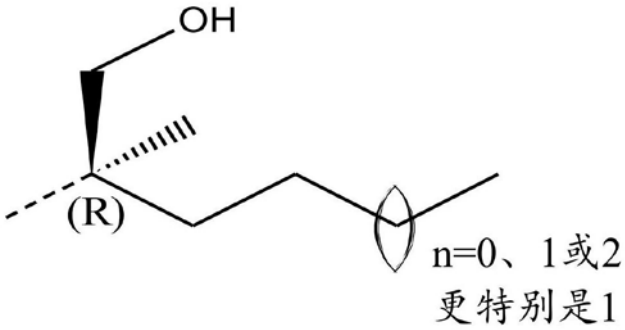
[0048] 在实施例中,本申请提供了具有式(I)的化合物,其中R_1是被羟基取代的C_{4-8}烷基,并且其中R_2、R_3、R_4和R_5是如以上指定的。

[0049] 在实施例中,本申请提供了具有式(I)的化合物,其中R_1具有式(II):

[0050] 

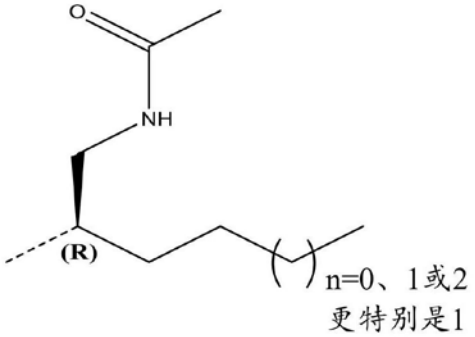
式(II)

[0051] 或式(III):

[0052] 

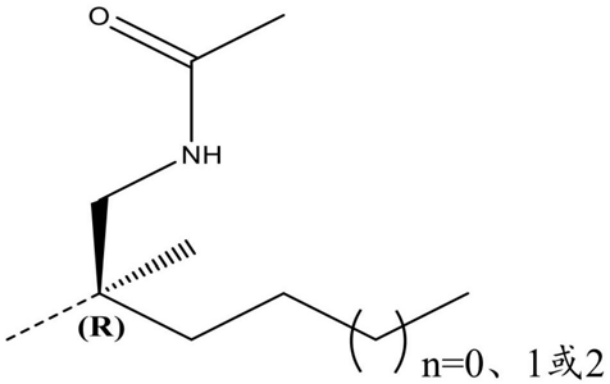
式(III)

[0053] 或式(IV):

[0054] 

式(IV)

[0055] 或式(V)：

[0056] 

式 (V)

[0057] 其中R_2、R_3、R_4和R_5是如以上指定的。

[0058] 在实施例中，本申请提供了具有式(I)的化合物，其中R_2是氟、氯或甲基，并且其中甲基任选地被一个或多个独立地选自氟和腈的取代基取代，并且其中R_1、R_3、R_4和R_5如上所述。

[0059] 在实施例中，本申请提供了具有式(I)的化合物，其中R_2是氟、氯或甲基，并且其中甲基任选地被一个或多个独立地选自氟和腈的取代基取代，并且其中R_1具有式(II)、(III)、(IV)或(V)，更特别是式(II)或(III)，更特别是式(II)，并且其中R_3、R_4和R_5如上所述。

[0060] 在实施例中，本申请提供了具有式(I)的化合物，其中R_2是氟或氯，更特别是氟，并且其中R_1、R_3、R_4和R_5如上所述。

[0061] 在实施例中，本申请提供了具有式(I)的化合物，其中R_2是氟或氯，更特别是氟，其中R_1具有式(II)、(III)、(IV)或(V)，更特别是式(II)或(III)，更特别是式(II)，并且其中R_3、R_4和R_5如上所述。

[0062] 在实施例中，本申请提供了具有式(I)的化合物，其中R_5是氟或氯，更特别是氟，并且其中R_1、R_2、R_3和R_4如上所述。

[0063] 在实施例中，本申请提供了具有式(I)的化合物，其中R_5是氟或氯，更特别是氟，其中R_1具有式(II)、(III)、(IV)或(V)，更特别是式(II)或(III)，更特别是式(II)，并且其中R_2、R_3和R_4是如以上指定的。

[0064] 在实施例中，本申请提供了具有式(I)的化合物，其中R_4是氟或甲基，更特别是氟，并且其中甲基任选地被一个或多个独立地选自氟、羟基或甲基的取代基取代，并且其中R_1、R_2、R_3和R_5如上所述。

[0065] 在实施例中，本申请提供了具有式(I)的化合物，其中R_4是氟或甲基，更特别是氟，并且其中甲基任选地被一个或多个独立地选自氟、羟基或甲基的取代基取代，并且其中具有式(II)、(III)、(IV)或(V)，更特别是具有式(II)或(III)，更特别是具有式(II)，并且其中R_2、R_3和R_5是如以上指定的。

[0066] 在实施例中，本申请提供了具有式(I)的化合物，其中R_4是氟或氯，更特别是氟，并且其中R_1、R_2、R_3和R_5如上所述。

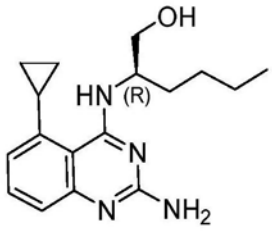
[0067] 在实施例中，本申请提供了具有式(I)的化合物，其中R_4是氟或氯，更特别是氟，其中R_1具有式(II)、(III)、(IV)或(V)，更特别是式(II)或(III)，更特别是式(II)，并且其中R_2、R_3和R_5是如以上指定的。

[0068] 在实施例中，本申请提供了具有式(I)的化合物，其中R_2是氟、氯、甲基，更特别是氟，其中R_4是氟或氯，更特别是氟，其中具有式(II)、(III)、(IV)或(V)，更特别是具有式(II)或(III)，更特别是具有式(II)，并且其中R_3和R_5是如以上指定的。

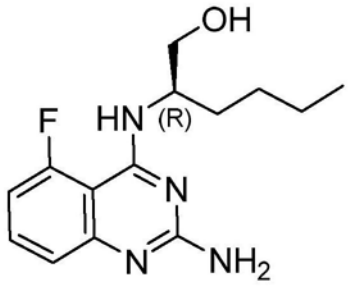
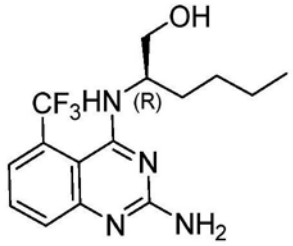
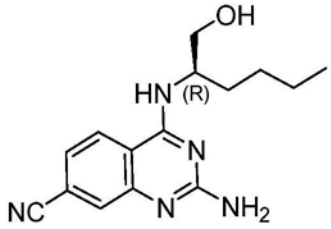
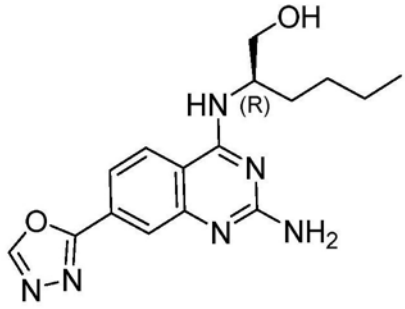
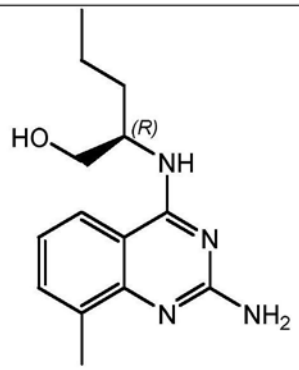
[0069] 在实施例中，本申请提供化合物编号1至化合物编号34(化合物1-34)，如下表5中所述。

[0070] 表5：

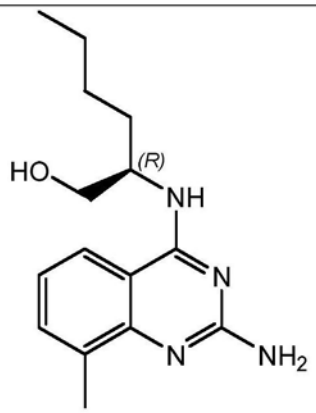
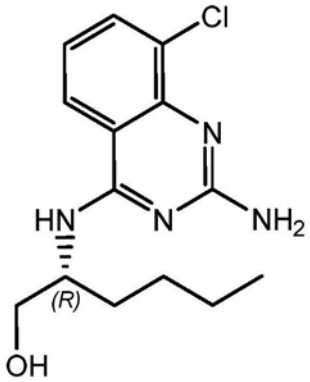
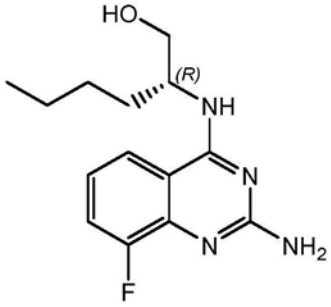
[0071]

化合物编号	
1	

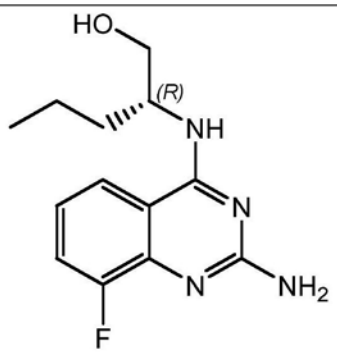
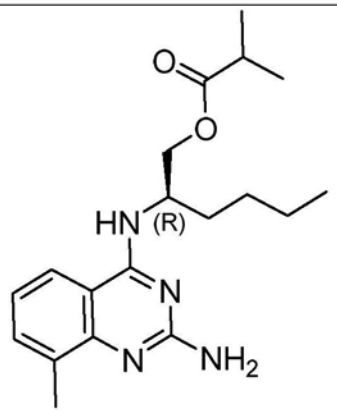
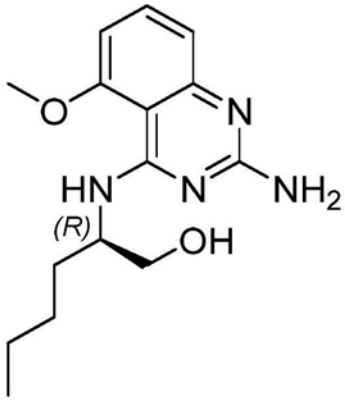
[0072]

化合物编号	
2	
3	
4	
5	
6	

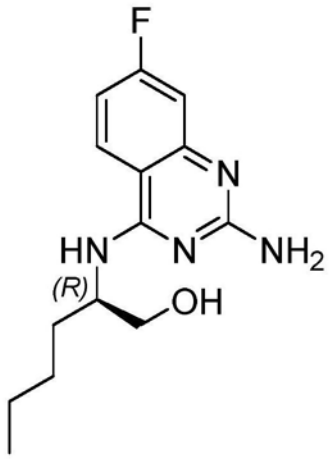
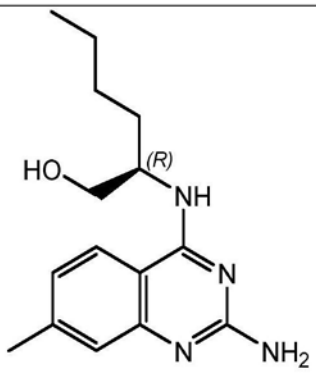
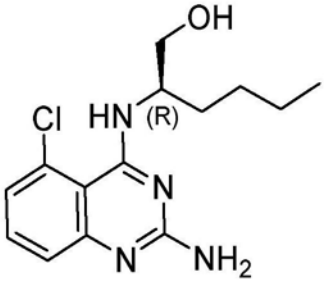
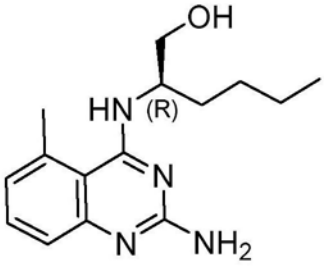
[0073]

化合物编号	
7	
8	
9	

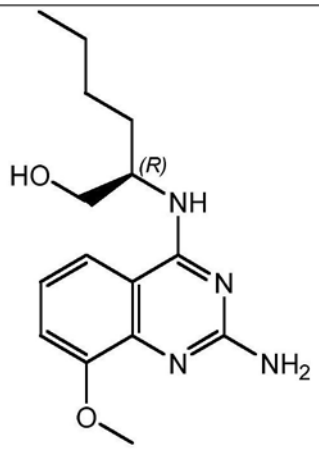
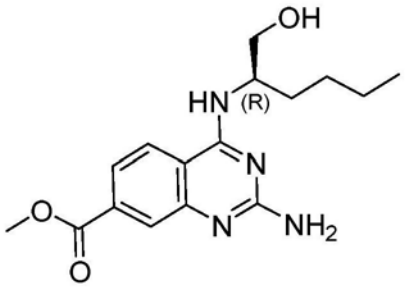
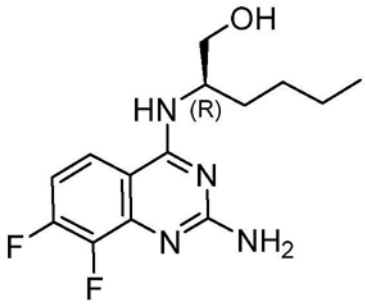
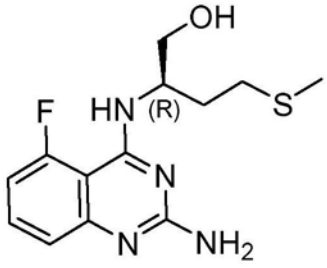
[0074]

化合物编号	
10	
11	
12	

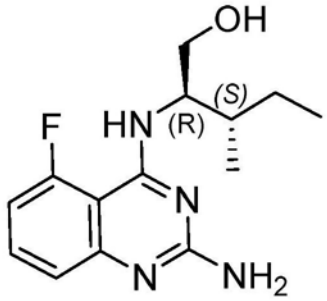
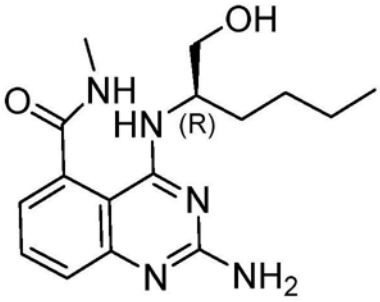
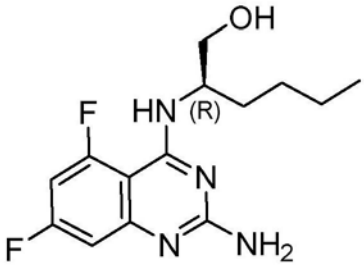
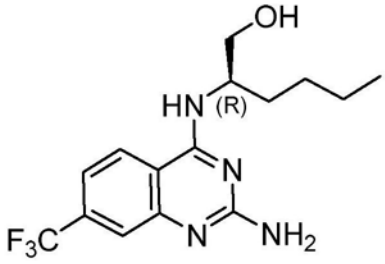
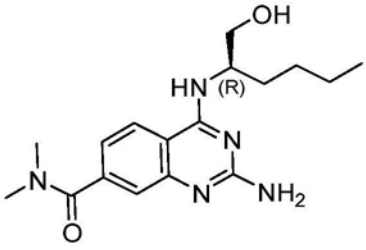
[0075]

化合物编号	
13	
14	
15	
16	

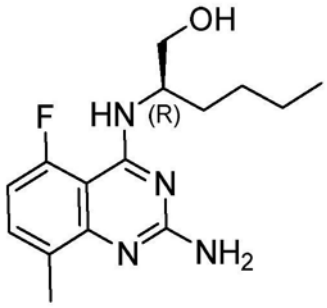
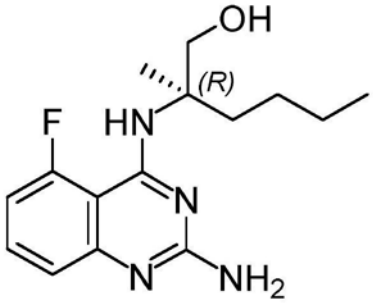
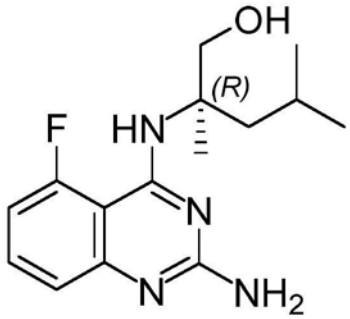
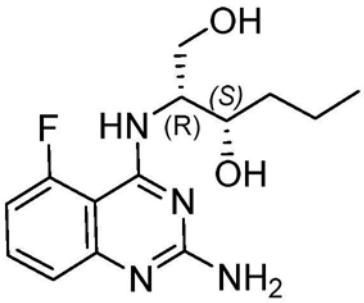
[0076]

化合物编号	
17	
18	
19	
20	

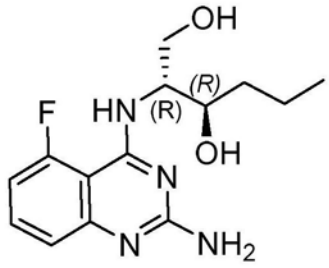
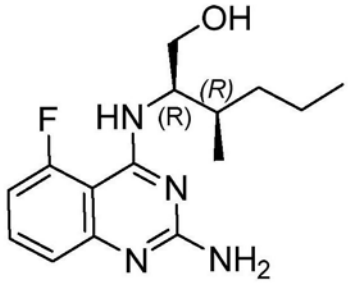
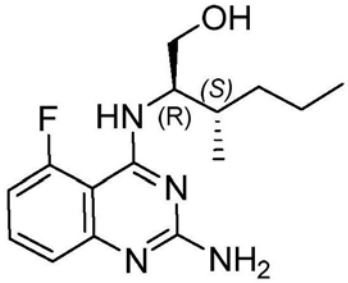
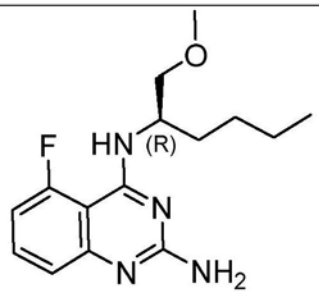
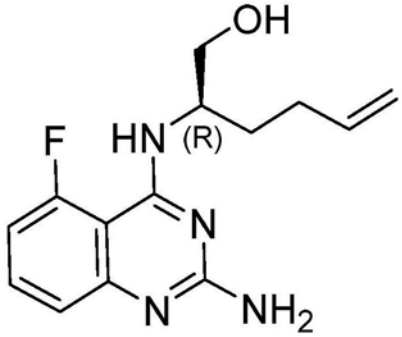
[0077]

化合物编号	
21	
22	
23	
24	
25	

[0078]

化合物编号	
26	
27	
28	
29	

[0079]

化合物编号	
30	
31	
32	
33	
34	

[0080] 在实施例中，本申请提供化合物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)。

[0081] 在实施例中，本申请提供化合物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)。

[0082] 在实施例中，本申请提供化合物2、13、14、15、16、21和23(如例如表5中所述)。

[0083] 在实施例中，本申请提供化合物2、13、15、21和23(如例如表5中所述)。

[0084] 在实施例中，本申请提供化合物2(如例如表5中所述)。

[0085] 在实施例中，本申请提供化合物13(如例如表5中所述)。

[0086] 在实施例中，本申请提供化合物15(如例如表5中所述)。

[0087] 在实施例中，本申请提供化合物16(如例如表5中所述)。

[0088] 在实施例中，本申请提供化合物21(如例如表5中所述)。

[0089] 在实施例中，本申请提供化合物23(如例如表5中所述)。

[0090] 本申请的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物具有作为药物的活性，特别是作为TLR7和/或TLR8活性的调节剂，更特别是TLR8活性的调节剂。

[0091] 术语“调节剂”包括抑制剂和激活剂两者，其中抑制剂是指使受体活性降低或失活的化合物，并且其中激活剂是指增加或激活受体活性的化合物。

[0092] 更具体地，本申请的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物可具有TLR7和/或TLR8活性的活性激动剂，更特别是TLR8活性的活性激动剂。

[0093] 本申请的产品可有利地显示出相对于TLR7改善的TLR8激动作用(或选择性)。可替代地或互补地，与WO 2012156498中描述的化合物相比，本申请的产物可有利地显示出改善的TLR8激动作用。

[0094] 用于确定TLR7活性和/或TLR8活性更特别是TLR8活性的手段是本领域普通技术人员已知的。用于确定TLR7活性和/或TLR8活性更特别是TLR8活性的手段可包括经遗传工程改造以表达TLR7或TLR8的细胞，例如NF-κB报告基因(luc)-HEK293细胞系。

[0095] TLR7或TLR8活性可表示为最低有效浓度(LEC)值，即诱导效果的浓度，所述效果至少比测定的标准偏差高两倍。

[0096] 本申请的产品可以有利地刺激或激活细胞因子的产生(或分泌)，更特别是IL12的产生(在哺乳动物中)。

[0097] 本申请提供药物组合物或免疫组合物或疫苗，其包含本申请的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物，连同一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

[0098] 本申请的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物或本申请的药物组合物可用作药剂。

[0099] 本申请的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物或本申请的药物组合物可用作疫苗佐剂或免疫调节剂，尤其是用于激活或刺激Th1应答和/或刺激或激活一种或多种细胞因子更特别是IL12的产生。

[0100] 本申请的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物或本申请的药物组合物可用于治疗或预防涉及TLR7和/或TLR8的更特别是TLR8的调节的疾病或病症。

[0101] 此类疾病或病症可尤其包括病毒感染、病毒诱发的疾病，(病毒诱发的或非病毒诱发的)癌症和过敏，更特别是病毒感染，(经病毒诱发的或非经病毒诱发的)病毒诱发的疾病和癌症，更特别是病毒感染和病毒诱发的疾病。

[0102] 此类疾病或病症可尤其包括病毒感染，更特别是慢性病毒感染，以及(病毒诱发的或非病毒诱发的)肿瘤，更特别是恶性肿瘤或癌症。

[0103] 这些疾病或病症更特别地包括病毒感染，更特别是HBV感染，更特别是慢性HBV感染。

[0104] 这些疾病或病症更特别地包括病毒诱发的疾病(或病症)，更特别是HBV诱发的疾病(或病症)。

[0105] 这些疾病或病症更特别地包括选自肝纤维化、肝脏炎症、肝坏死、肝硬化、肝病和肝细胞癌中的一种或若干种疾病(或病症)。

[0106] 此类疾病或病症更特别地包括(病毒诱发的或非病毒诱发的)肿瘤，更特别地包括恶性肿瘤或癌症。

[0107] 这些疾病或病症更特别地包括过敏。

[0108] 术语“哺乳动物”包括非人哺乳动物以及人。非人哺乳动物特别包括绵羊、牛、猪、犬、猫、啮齿动物和鼠哺乳动物，以及非人灵长类动物。术语“人”更特别地包括HBV感染的一个或多个人，更特别地是具有慢性HBV感染的一个或多个人。

[0109] 术语“治疗”不限于治愈性治疗的含义，而是包括本领域普通技术人员或熟练医师将作为疗法或作为疗法的一部分考虑的任何治疗。因此，术语“治疗”可以包括改善治疗、姑息治疗、缓解治疗。

[0110] 尤其是与现有技术的TLR7和/或TLR8激动剂相比，本申请的产品可有利地显示出改善的清除率(来自哺乳动物的体循环)。

[0111] 本申请的化合物可以作为结晶或无定形产品施用。它们可以通过如沉淀、结晶、冷冻干燥、喷雾干燥或蒸发干燥等方法以例如固体填料、粉末或膜形式获得。它们可以单独施用或与一种或多种本申请的其他化合物组合施用或与一种或多种其他药物组合施用。通常，它们将作为与一种或多种药学上可接受的赋形剂相结合的配制品施用。

[0112] 术语“赋形剂”在此用以描述除本申请的一种或多种化合物之外的任何成分。赋形剂的选择在很大程度上取决于如施用模式、赋形剂对溶解性和稳定性的影响以及剂型的性质等因素。

[0113] 出于施用目的，本申请化合物或其任一亚组可配制成多种药物形式。可引用通常用于全身性施用药物的所有组合物作为适宜组合物。为了制备本申请的药物组合物，将作为活性成分的有效量的化合物(任选地呈盐形式)与药学上可接受的载体组合在紧密混合物中，该载体取决于用于施用所希望的制剂的形式可以采用多种形式。令人希望地，这些药物组合物处于适合于例如口服、经直肠或经皮施用的单位剂型。例如，在制备处于口服剂型的组合物中，可使用任何常见药物介质，在口服液体制剂(例如悬浮液、糖浆剂、酏剂、乳液以及溶液)的情况下，例如像水、二醇类、油类、醇类等；或者在粉剂、丸剂、胶囊剂和片剂的情况下，固体载体例如淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。片剂和胶囊剂由于其施用简易性而代表了最有利的口服单位剂型，在该情况下显然采用固体药物载体。还包括可在即将使用前转化成液体形式的固体形式制剂。在适合用于经皮施用的组合物中，该载体可任选地包括渗透增强剂和/或适合的润湿剂，可任选地与小比例的具有任何性质的适合添加剂组合，这些添加剂并不在皮肤上引入显著的有害作用。所述添加剂可促进向皮肤施用和/或可有助于制备期望的组合物。这些组合物能够以不同方式，例如作为透皮

贴剂、作为滴剂、作为软膏剂施用。还可以经由吸入或吹入法借助于在本域中采用的用于经由此方式施用的方法和配制品来施用本申请的化合物。因此，通常本申请的化合物能以溶液、悬浮液或干燥粉剂的形式而被施用至肺部。

[0114] 为了便于施用和剂量的均一性，将上述药物组合物配制成单位剂型是尤其有利的。如在此使用的单位剂型是指适合作为单一剂量的物理离散单位，各单位含有预定量的活性成分，该预定量的活性成分经计算与所需药物载体相结合而产生所希望的治疗效果。这类单位剂型的实例是片剂(包括刻痕或包衣的片剂)、胶囊剂、丸剂、粉末包、糯米纸囊剂、栓剂、可注射溶液或悬浮液等，及其分离多倍剂。

[0115] 治疗传染病的普通技术人员将能够确定有此需要的个体的有效施用量。通常，预期有效日剂量为0.01mg/kg至200mg/kg体重。可以适当地将所需剂量在全天中以适宜间隔以两个、三个、四个或更多个子剂量施用。所述子剂量可配制成单位剂型，例如每单位剂型含有0.1mg至1000mg，并且具体的1mg至200mg活性成分。在较不频繁的基础上施用所需剂量也是适当的，例如，每周一次或两次，或以每月一次为基础不频繁地施用。

[0116] 有效量可以是足以刺激或激活TLR8受体或TLR8和TLR7受体(的活性)的量。

[0117] 有效量可以是足以刺激或激活细胞因子更特别是IL12产生(或分泌)的量。

[0118] 如本领域的普通技术人员所熟知的，施用的精确剂量和频率取决于所使用的化合物、正在被治疗的具体病状、正在被治疗的病状的严重性、具体患者的年龄、体重和总体身体状况以及个体可能服用的其他药物。此外，显然有效量可以降低或提高，这取决于所治疗的受试者的反应和/或取决于给出本申请化合物处方的医生的评估。因此，上文所述的有效量范围仅为指导且并不打算在任何程度上限制本申请的范围或使用。

[0119] 本申请还提供了产品或试剂盒，其包含第一化合物和第二化合物作为组合制剂，用于同时、分开或依次用于预防或治疗有需要的哺乳动物的HBV感染或HBV诱发的疾病，其中所述第一化合物与所述第二化合物不同。

[0120] 所述第一化合物是本申请的化合物或本申请的药物组合物，并且所述第二化合物是HBV抑制剂。

[0121] 所述第二化合物可以是例如HBV抑制剂，其选自：

[0122] -具有HBV复制抑制活性的细胞因子，例如干扰素，更特别是干扰素-α，

[0123] -具有HBV衣壳组装抑制活性和/或具有HBsAg抑制活性的取代的磺酰胺，例如WO 2014033170、WO 2014184350中描述的化合物，或其他组合(例如，WO 2017181141)，或如WO 2017140750中描述的羧酸，

[0124] -抗逆转录病毒核苷类似物，更特别是逆转录酶抑制剂或聚合酶抑制剂，例如拉米夫定(lamivudine)(或3TC，CAS登记号134678-17-4)、阿德福韦酯(adefovir dipivoxil)、替诺福韦地索普西富马酸盐(tenofovir disoproxil fumarate)，

[0125] -抗病毒疫苗或免疫组合物，更特别是抗HBV疫苗或免疫组合物，以及

[0126] -其组合。

[0127] 更特别地，所述第二化合物可以是例如HBV抑制剂，其选自：

[0128] -具有HBV衣壳组装抑制活性和/或具有HBsAg抑制活性的取代的磺酰胺，例如WO 2014033170、WO 2014184350中描述的化合物，或其他组合(例如，WO 2017181141)，或如WO 2017140750中描述的羧酸，

[0129] -拉米夫定(或3TC,CAS登记号134678-17-4)、阿德福韦酯、替诺福韦地索普西富马酸盐,

[0130] -抗病毒疫苗和抗病毒免疫组合物,更特别是抗HBV疫苗和抗HBV免疫组合物,以及

[0131] -其组合。

[0132] 本申请还提供了本申请化合物的药学上可接受的前药,及其在治疗中的用途,更特别是治疗或预防HBV感染、更特别是慢性HBV感染中的用途。

[0133] 术语“前药”通常旨在作为指定化合物的前体,其在施用至受试者后,通过化学或生理过程(例如溶剂分解或酶促切割)或在生理条件下(例如,在达到生理pH时前药转化为本申请的化合物)在体内产生化合物。药学上可接受的前药可以更特别地是无毒的、生物学上可耐受的而且另外在生物学上适合施用至受试者的前药。

[0134] 本申请还提供了本申请化合物的药学上可接受的代谢物,及其在治疗中的用途,更特别是治疗或预防其中涉及TLR7和/或TLR8更特别是TLR8的调节的疾病或病症、更特别是HBV感染、更特别是慢性HBV感染中的用途,或在治疗癌症中的用途。

[0135] 药学活性代谢物通常意指在本申请化合物或其盐的体内代谢的药理学活性产物。化合物的前药和活性代谢物可使用本领域已知或可获得的常规技术测定。

[0136] 与“包括”或“含有”同义的术语“包含”是开放式的,并不排除另外的未列举的一种或多种要素、一种或多种成分或一个或多个方法步骤,而术语“由……组成”是封闭式术语,其中排除了未明确列举的任何另外的要素、步骤或成分。

[0137] 术语“基本上由……组成”是部分开放式术语,其不排除另外的未列举的一种或多种要素、一个或多个步骤或一种或多种成分,只要这些另外的一种或多种要素、一个或多个步骤或一种或多种成分不会对本申请的基本和新颖性特性产生实质影响。

[0138] 因此,术语“包含(comprising)”(或“包含(comprise(s))”)包括术语“由……组成(consisting of)”(“由……组成(consist(s)of)”),以及术语“基本上由……组成(essentially consisting of)”(“基本上由……组成(essentially consist(s)of)”)。因此,在本申请中,术语“包含(comprising)”(或“包含(comprise(s))”)意指更特别是涵盖术语“由……组成(consisting of)”(“由……组成(consist(s)of)”)以及术语“基本上由……组成(essentially consisting of)”(“基本上由……组成(essentially consist(s)of)”)。

[0139] 为了帮助读者,说明书已经分成了多个段落或部分。不应将这些段落或部分的分开视为将段落或部分的内容与另一段落或部分的内容断开。相反,说明书涵盖本领域普通技术人员可以想到的各个部分、段落和句子的所有组合。

[0140] 本文引用的所有参考文献的每个相关披露内容都确切地通过引用并入。以说明的方式而不是以限制的方式提供以下实例。

[0141] 实例

[0142] 表1:

[0143]

缩写	含义
rt	室温
h	小时

[0144]

DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
BOP	苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)六氟磷酸鏻
DMA	*N*,*N*-二甲基乙酰胺
DMF	*N*,*N*-二甲基甲酰胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇

[0145] 化合物的制备

[0146] 2-氨基-5-溴喹唑啉-4-醇。按照与针对2-氨基-6,7-二氟喹唑啉-4-醇所述类似的方法制备标题化合物。Rt:1.16,m/z＝240/242[M+H],方法:G。

[0147] (R)-2-((2-氨基-5-溴喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇。将2-氨基-5-溴喹唑啉-4-醇(2.4g,8.68mmol)、D-正亮氨醇(2.75g,23.43mmol)、DBU(3.9mL,26.0mmol)和BOP(4.61g,10.42mmol)在无水DMF(40mL)中的溶液在室温下搅拌2小时并浓缩,给出标题产物。Rt:2.16,m/z＝339/341[M+H],方法:D。

[0148] (R)-2-((2-氨基-5-环丙基喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(1)。将(R)-2-((2-氨基-5-溴喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(200mg,0.59mmol)、环丙基硼酸(151mg,1.77mmol)、和磷酸钾(375mg,1.77mmol)的混合物在二噁烷(10mL)和水(0.1mL)中的混合物用氮气吹扫10min。添加$PdCl_2$(dppf)(38mg,0.06mmol),并将混合物在100℃下搅拌18小时。将固体通过过滤去除,并且将滤液在减压下浓缩。将粗产物用醚和水分配,将有机层干燥($MgSO_4$),通过过滤除去固体,并将滤液的溶剂在真空中浓缩。使用CH_2Cl_2至[CH_2Cl_2:CH_3OH:NH_3(9:1:0.1)]的梯度,通过二氧化硅柱色谱法纯化混合物。

[0149] 通用程序A。将2-氨基-喹唑啉-4-醇(2.4g,8.68mmol)、D-正亮氨醇(2eq)、DBU(3eq)和BOP(1.3eq)在无水DMF中的溶液在室温下搅拌2小时,并且浓缩,给出标题产物。

[0150] 2-氨基-5-氟喹唑啉-4-醇。向500mL高压釜中放入2-氨基-6-氟苯甲酸(25g,161.16mmol)、EtOH(350mL)、氨腈(10.16g,241.74mmol)和浓HCl(8mL)。将混合物在80℃下搅拌16小时,然后冷却至室温,并将固体通过过滤分离,并用乙醇洗涤并在真空下干燥。Rt:0.93,m/z＝180[M+H],方法:H.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)d ppm 6.98(m,1H),7.13(d,J＝8.3Hz,1H),7.51(br.s.,2H),7.64(m,1H),12.30(br.s,1H)

[0151] (R)-2-((2-氨基-5-氟喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(2)。将2-氨基-5-氟喹唑啉-4-醇(1.07g,6mmol)、DBU(1.8mL,12mmol)在无水DMF(30mL)中的溶液在室温和氮气氛下搅拌。分批添加BOP(3.2g,7.2mmol)并搅拌15min。添加D-正亮氨醇(1.41g,12mmol)并继续搅拌2天。将混合物倒入冰水中并搅拌1小时。将水层用EtOAc萃取,将合并的有机层用水和盐水洗涤。将有机相经$MgSO_4$干燥,通过过滤去除固体,并且将滤液中的溶剂在减压下去除。通过制备型HPLC(XBridge Prep C18 OBD-10μm,50×150mm,流动相:0.25％NH_4HCO_3水溶液,CH_3CN),得到0.81g标题化合物。

[0152] 5-(三氟甲基)喹唑啉-2,4-二胺。在密封管中,将2-氟-6-(三氟甲基)苄腈(4.5g,23.8mmol)和碳酸胍(8.57g,47.6mmol)在DMA(54mL)中的混合物在130℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOH稀释,并且在减压下除去溶剂。将残余物与冷水混合,并且通过过滤分离固体,给出标题化合物,呈褐色固体(5.2g),将其不经进一步纯化用于下一步

骤。

[0153] 2-氨基-5-(三氟甲基)喹唑啉-4-醇。在Schlenck烧瓶中,将5-(三氟甲基)喹唑啉-2,4-二胺(5.2g,0.02mol)在NaOH(1M,水溶液,329mL)中的悬浮液在100℃下搅拌5小时。通过添加HCl(1N水溶液)将pH调节至2-3。将该混合物在真空中浓缩。添加水,并且通过过滤分离固体,得到呈白色固体的标题产物(4.25g)。Rt:1.79min,m/z=169[M+H],方法I。

[0154] (R)-2-((2-氨基-5-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(3)。将2-氨基-5-(三氟甲基)喹唑啉-4-醇(1.5g,6.55mmol)、D-正亮氨醇(2.30g,19.6mmol)、DBU(2.94mL,19.6mmol)和苯并三唑-1-基-氧基-三吡咯烷基六氟磷酸鏻(PyBOP)(4.43g,8.51mmol)在无水DMF(30mL)中的溶液在室温下搅拌2小时并浓缩,给出标题产物。

[0155] (R)-2-((2-氨基-5-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇富马酸盐。将富马酸(346mg,2.99mmol)添加到(R)-2-((2-氨基-5-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(0.98g,2.99mmol)在CH_3OH(14.3mL)中的溶液中。将所得溶液在室温下搅拌20小时。在减压下除去溶剂,然后在真空中干燥,得到呈白色粉末的标题化合物(1.3g)。

[0156] (R)-2-((2-氨基-7-溴喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇。将2-氨基-7-溴喹唑啉-4(3H)-酮(3.00g,12.5mmol)、D-正亮氨醇(3.66g,31.2mmol)、(DBU)(4.67mL,31.2mmol)和PyBOP(8.45g,16.2mmol)在无水(55mL)中的溶液在室温下搅拌2小时并浓缩,给出标题产物。Rt:1.32min.,m/z=339/341[M+H],方法J3。

[0157] (R)-2-氨基-4-((1-羟基己-2-基)氨基)喹唑啉-7-甲腈(4)。在密封管中,(R)-2-((2-氨基-7-溴喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(1.43g,4.22mmol)、$Zn(CN)_2$(594mg,5.06mmol)和$Pd(PPh3)_4$(487m g,0.422mmol;0.1当量)在二噁烷(31mL)中的溶液通过N2鼓泡脱气,并在100℃下搅拌16小时。添加另外的$Zn(CN)_2$(297mg;2.53mmol)和$Pd(PPh3)_4$(487mg,0.422mmol),将混合物用氮气脱气并在110℃下搅拌4小时。将该反应混合物用EtOAc和水稀释。将有机层经$MgSO_4$干燥,通过过滤除去固体并且在减压下除去溶剂,然后通过硅胶柱色谱法(用CH_2Cl_2/CH_3OH(100/0至80/20)的流动相梯度)纯化,给出呈浅橙色固体的标题化合物(840mg)。

[0158] (R)-2-氨基-4-((1-羟基己-2-基)氨基)喹唑啉-7-甲酰肼。将肼(3.00mL,96.4mmol)添加到(R)-2-氨基-4-((1-羟基己-2-基)氨基)喹唑啉-7-甲酸酯(1.50g,4.71mmol)在EtOH(30mL)中的溶液中。将溶液在80℃加热18小时,然后冷却至室温。将粗产物在真空中蒸发,给出1.55g呈浅橙色固体的标题化合物,将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0159] (R)-2-((2-氨基-7-(1,3,4-噁二唑-2-基)喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(5)。在Schlenk反应器中,将(R)-2-氨基-4-((1-羟基己-2-基)氨基)喹唑啉-7-甲酰肼(1.30g,3.88mmol)、原甲酸三乙酯(22.8mL,137mmol)和对甲苯磺酸(57mg,0.33mmol)的溶液在90℃下搅拌17小时。将该反应混合物在减压下浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用$NaHCO_3$(饱和水溶液)、水和盐水洗涤。将有机层经$MgSO_4$干燥,通过过滤去除固体,并且将滤液中的溶剂在减压下去除。通过反相色谱法(YMC-actus Triart-C18 10μm 30×150mm,梯度为85%$NH_4HCO_3$0.2%水溶液,15%ACN至45%$NH_4HCO_3$0.2%水溶液,55%ACN)纯化粗产物,以给出标题产物(25mg)。

[0160] 2-氨基-8-甲基喹唑啉-4-醇。向配备有磁力搅拌棒的250mL圆底烧瓶中放入2-氨

基-3-甲基苯甲酸(10g,66.15mmol)、EtOH(250mL)、氨腈(4.17g,99.2mmol)和浓HCl(3mL)。将混合物在回流下搅拌6小时。每隔1小时,通过移液管添加浓HCl(0.5mL)。将反应混合物冷却至室温,并且将固体通过过滤分离,并用EtOH洗涤,并真空干燥,得到呈灰白色固体的标题化合物(4.8g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)d ppm 2.41(s,3H),7.15(t,J=7.5Hz,1H),7.43(br.s.,2H),7.55(d,J=7.0Hz,1H),7.80(d,J=7.8Hz,1H),11.17-12.49(m,1H)。Rt:0.50min.,m/z=176[M+H],方法B。

[0161] (R)-2-((2-氨基-8-甲基喹唑啉-4-基)氨基)戊-1-醇(6)。向50mL玻璃小瓶中放入2-氨基-8-甲基喹唑啉-4-醇(500mg,2.71mmol)、无水DMF(10mL)、DBU(1.22mL,8.13mmol)和D-正缬氨醇(1.40g,13.6mmol)。向该溶液中添加BOP(1.44g,3.3mmol)。将小瓶密封并在室温下振荡15小时。将溶剂在减压下去除。添加NaOH(1M,水溶液,10mL)并用EtOAc(5×20mL)洗涤。将有机层合并,干燥($MgSO_4$),通过过滤除去固体,并且在减压下除去滤液的溶剂。向混合物中添加EtOAc,将呈白色固体的产物(309mg)沉淀并分离。

[0162] (R)-2-((2-氨基-8-甲基喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(7)。向50mL小瓶中放入2-氨基-8-甲基喹唑啉-4-醇(500mg,2.24mmol)、无水DMF(10mL)、DBU(1.01mL,6.7mmol)和(R)-(-)-2-氨基-1-己醇(1.32g,11.2mmol)。向该溶液中添加BOP(1.19g,2.7mmol)。将小瓶密封并在室温下将反应物摇动15小时。将溶剂在减压下去除。添加NaOH(1M,水溶液,10mL)并用EtOAc(5×20mL)洗涤。将有机层合并,干燥($MgSO_4$),通过过滤除去固体,并且在减压下除去滤液的溶剂。将EtOAc添加到混合物中,并且将呈白色固体的标题化合物(161mg)沉淀。

[0163] 2-氨基-8-氯喹唑啉-4-醇。向配备有磁力搅拌棒的1L圆底烧瓶中放入2-氨基-3-氯苯甲酸(25g,146mmol)、EtOH(400mL)、氨腈(9.2g,219mmol)和浓HCl(5mL)。在搅拌下将混合物加热至回流。每隔1小时,添加浓HCl(1mL)。在6.5小时,除去加热并将反应冷却至室温。将固体通过过滤分离,并用EtOH和醚洗涤,得到呈白色固体的标题化合物(3.38g)。Rt:3.37min.,m/z=196[M+H],方法J2。

[0164] (R)-2-((2-氨基-8-氯喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(8)。向50mL小瓶中放入2-氨基-8-氯喹唑啉-4-醇(390mg,2.0mmol)、无水DMF(10mL)、DBU(0.89mL,6.0mmol)和D-正亮氨醇(1.17g,10.0mmol)。向该溶液中添加BOP(1.06g,2.4mmol)。将小瓶密封并将反应在室温下搅拌15小时。将溶剂在减压下去除。添加NaOH(1M,水溶液,10mL)并用EtOAc(5×20mL)洗涤。将有机层进行合并,进行干燥(硫酸镁),将固体通过过滤去除,并且将滤液的溶剂在减压下去除。向混合物中添加EtOAc,溶解杂质并沉淀出产物。除去上清液并重复该过程两次。减压除去剩余溶剂,得到标题化合物,呈白色固体(64mg)。

[0165] 2-氨基-8-氟喹唑啉-4-醇。将2-氨基-3-氟-苯甲酸甲酯(15g,88.68mmol)溶于250mL压力管中的EtOH(100mL)中,然后添加氨腈(5.59g,133mmol)和HCl(在H_2O中37%)并且将反应混合物在80℃下搅拌18小时。冷却后,形成沉淀并通过过滤分离,用EtOH洗涤并在真空中干燥,得到呈白色粉末的标题化合物。Rt:0.44min.,m/z=180[M+H],方法B。

[0166] (R)-2-((2-氨基-8-氟喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(9)。向50mL小瓶中放入2-氨基-8-氟喹唑啉-4-醇(400mg,1.9mmol)、无水DMF(10mL)、DBU(0.83mL,5.6mmol)和D-正亮氨醇(1.09g,9.3mmol)。向该溶液中添加BOP(0.98g,2.2mmol)。将小瓶密封并将反应在室温下振荡15小时。将溶剂在减压下去除。添加NaOH(1M,水溶液,10mL)并用EtOAc(5×20mL)洗涤。将有机层进行合并,进行干燥(硫酸镁),将固体通过过滤去除,并且将滤液的溶剂在减压下

去除。将EtOAc添加到混合物中，并且沉淀产物，得到呈白色固体的标题化合物(224mg)。

[0167] (R)-2-((2-氨基-8-氟喹唑啉-4-基)氨基)戊-1-醇(10)。向50mL小瓶中放入2-氨基-8-氟喹唑啉-4-醇(400mg，1.9mmol)、无水DMF(10mL)、DBU(0.83mL，5.6mmol)和D-正缬氨醇(766mg，7.4mmol)。向该溶液中添加BOP(0.98g，2.2mmol)。将小瓶密封并将反应在室温下振荡15小时。将溶剂在减压下去除。添加NaOH(1M，水溶液，10mL)并用EtOAc(5×20mL)洗涤。将有机层进行合并，进行干燥(硫酸镁)，将固体通过过滤去除，并且将滤液的溶剂在减压下去除。向混合物中添加EtOAc，溶解杂质，并且沉淀呈白色固体的标题产物(161mg)。

[0168] (R)-2-((2-氨基-8-甲基喹唑啉-4-基)氨基)己基异丁酸酯(11)。将(R)-2-((2-氨基-8-甲基喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(2.1g，7.65mmol)溶于DCM(40mL)中并冷却至0℃。添加DBU(2.3mL，15.3mmol)并将混合物搅拌30min。逐滴添加异丁基氯(1.6mL，15.3mmol)的DCM(10mL)溶液，并将混合物在室温下搅拌18小时。将混合物用CH_2Cl_2稀释并用水洗涤。将有机层经$MgSO_4$干燥，通过过滤去除固体，并且将滤液中的溶剂在减压下去除。使用CH_2Cl_2/CH_3OH 100/0至95/5作为梯度，通过二氧化硅柱纯化粗产物。将最好的级分蒸发，并且然后在真空中干燥，得到标题化合物。

[0169] 2-氨基-5-甲氧基喹唑啉-4-醇。向配备有磁力搅拌棒的1L圆底烧瓶中放入2-氨基-6-甲氧基苯甲酸(50g，299mmol)、EtOH(400mL)、氨腈(18.9g，448.7mmol)和浓HCl(5mL)。在搅拌下将混合物加热至回流，并且经6小时时程每隔1小时间隔添加浓HCl(1mL)。将反应冷却至室温并键将呈白色固体的标题化合物沉淀并且分离。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)d ppm 3.82(s，3H)，5.40(br.s.，1H)，6.77(m，1H)，6.84(m，1H)，7.23(br.s.，2H)，7.55(m，1H)。Rt：0.89min，m/z＝192[M+H]，方法G。

[0170] (R)-2-((2-氨基-5-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(12)。根据通用程序A，使用2-氨基-5-甲氧基喹唑啉-4-醇作为起始杂环，合成标题化合物。

[0171] 2-氨基-7-氟喹唑啉-4-醇。向配备有磁力搅拌棒的250mL圆底烧瓶中放入2-氨基-4-氟苯甲酸(10g，64.46mmol)、EtOH(200mL)、氨腈(4.06g，96.7mmol)和浓HCl(3mL)。将混合物在回流下搅拌6小时。每隔1小时，添加浓HCl(0.5mL)。将反应混合物冷却至室温，并且将固体通过过滤分离，并用EtOH洗涤，并在真空下干燥，得到呈灰白色固体的标题化合物(2.8g)。Rt:0.49min，m/z＝180[M+H]，方法B。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)d ppm 7.01-7.16(m，2H)，7.56(br.s.，2H)，7.99(m，1H)，10.38-13.48(m，1H)。

[0172] (R)-2-((2-氨基-7-氟喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(13)。根据通用程序A，使用2-氨基-7-氟喹唑啉-4-醇作为起始杂环，合成标题化合物。

[0173] 2-氨基-7-甲基喹唑啉-4-醇。向配备有磁力搅拌棒的250mL圆底烧瓶中放入2-氨基-4-甲基苯甲酸(10g，64.17mmol)、EtOH(200mL)、氨腈(4.05g，96.3mmol)和浓HCl(3mL)。将混合物在回流下搅拌6小时。每隔1小时，添加浓HCl(0.5mL)。将反应混合物冷却至室温，并且分离固体，得到呈灰白色固体的标题化合物，Rt:0.50min，m/z＝176[M+H]，方法B。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)d ppm2.43(s，3H)，7.22(d，J＝1.0Hz，1H)，7.24(s，1H)，7.89(d，J＝8.0Hz，1H)，8.29(br.s.，2H)，12.65(br.s，1H)

[0174] (R)-2-((2-氨基-7-甲基喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(14)。根据通用程序A，使用2-氨基-7-甲基喹唑啉-4-醇作为起始杂环，制备标题化合物。

[0175] 2-氨基-6-氟喹唑啉-4-醇。将2-氨基-5-氟苯甲酸甲酯(25g，147.8mmol)溶解在

250mL压力管中的EtOH(150mL)中,然后添加氨腈(9.32g,221.7mmol)和浓HCl(27mL)并将反应混合物在80℃下搅拌过夜。将反应冷却至室温,并且分离呈白色沉淀的标题化合物。

[0176] 2-氨基-5-氯喹唑啉-4-醇。按照与针对2-氨基-6,7-二氟喹唑啉-4-醇所述类似的方法制备标题化合物。Rt:3.19min.,m/z=196[M+H],方法J2。

[0177] (R)-2-((2-氨基-5-氯喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(15)。根据通用程序A,使用2-氨基-5-氯喹唑啉-4-醇作为起始杂环,制备标题化合物。

[0178] 2-氨基-5-甲基喹唑啉-4-醇。按照与针对2-氨基-5-氯喹唑啉-4-醇所述类似的方法制备标题化合物。Rt:0.17,m/z=[M+H]176.1,方法:K。

[0179] (R)-2-((2-氨基-5-甲基喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(16)。根据通用程序A,使用2-氨基-5-甲基喹唑啉-4-醇作为起始杂环,制备标题化合物。

[0180] 2-氨基-3-甲氧基苯甲酸甲酯。将2-氨基-3-甲氧基苯甲酸(6.22g,37.21mmol)和碳酸铯(18.18g,55.81mmol)在DMF(100mL)中的混合物在室温下搅拌40min。添加在DMF(15mL)中的CH_3I(2.31mL,37.21mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水稀释并用二乙醚萃取。用二乙醚反萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,分离,经$MgSO_4$干燥,通过过滤除去固体,并且浓缩滤液,得到标题化合物(5.75g,31.73mmol)。LC-MS ES^+m/z=182.1;Rt:0.68min,方法K。

[0181] 2-氨基-8-甲氧基喹唑啉-4-醇。将2-氨基-3-甲氧基苯甲酸甲酯(5.70g,41.46mmol)、氨腈(1.984g,47.19mmol)、37%HCl(1mL)在EtOH中的混合物加热回流6h。每隔1小时,添加37%HCl(0.1mL)。将反应混合物冷却至室温,并且过滤固体,并且用EtOH洗涤,得到2-氨基-8-甲氧基-喹唑啉-4-醇(2.70g,11.86mmol)。LC-MS ES+m/z=192.1;Rt:0.15min,方法K。

[0182] (R)-2-((2-氨基-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(17)。根据通用程序A,使用2-氨基-8-甲氧基喹唑啉-4-醇作为起始杂环,制备标题化合物。

[0183] 2-氨基-4-羟基喹唑啉-7-甲酸甲酯。按照与针对2-氨基-5-氯喹唑啉-4-醇所述类似的方法制备标题化合物。Rt:1.02min,m/z=220[M+H],方法H。

[0184] (R)-2-氨基-4-((1-羟基己-2-基)氨基)喹唑啉-7-甲酸甲酯(18)。根据通用程序A,使用2-氨基-4-羟基喹唑啉-7-甲酸甲酯作为起始杂环,制备标题化合物。

[0185] 2-氨基-7,8-二氟喹唑啉-4(3H)-酮。在密封管中依次添加二甲基砜(13.9g,147mmol)、然后是环丁砜(1.15mL,12.0mmol)、2-氨基-3,4-二氟苯甲酸(5g,28.9mmol)和氯甲脒盐酸盐(6.64g,57.8mmol)并且将混合物在165℃下搅拌2小时。将所得固体添加到水中并超声处理。通过添加NH_3(水溶液)将pH调节至7-8。通过过滤收集沉淀物,得到呈褐色固体标题化合物(5.54g)。Rt:1.72min.,m/z=198[M+H],方法J。

[0186] (R)-2-((2-氨基-7,8-二氟喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(19)。根据通用程序A,使用甲基2-氨基-7,8-二氟喹唑啉-4(3H)-酮作为起始杂环,制备标题化合物。

[0187] (R)-2-((2-氨基-5-氟喹唑啉-4-基)氨基)-4-(甲硫基)丁-1-醇(20)。将2-氨基-5-氟喹唑啉-4-醇(1g,3.964mmol)、DBU(1.183mL,7.93mmol)在无水DMF(20mL)中溶液在室温在氮气氛下搅拌。分批添加BOP(1.93g,4.36mmol)并继续搅拌15min。添加D-正亮氨醇(929mg,7.93mmol)并在室温下继续搅拌18小时。通过制备型HPLC纯化溶液(固定相:RP XBridge Prep C18 ODB-5μm,30×250mm,流动相:0.25%NH_4HCO_3水溶液,CH_3CN,CH_3OH)。

(Rt:0.66min,m/z＝297[M+H],方法:B)

[0188] (2R,3S)-2-((2-氨基-5-氟喹唑啉-4-基)氨基)-3-甲基戊-1-醇(21)。将2-氨基-5-氟喹唑啉-4-醇(200mg,1.12mmol)、DBU(0.333mL,2.23mmol)在无水DMF(10mL)中的溶液在室温在氮气氛下搅拌。分批添加BOP(543mg,1.23mmol)并继续搅拌15min。添加L-异亮氨醇(162mg,1.34mmol)并在室温下继续搅拌18小时。通过制备型HPLC纯化溶液(固定相:RP XBridge Prep C18 ODB-5μm,30×250mm,流动相:0.25%NH_4HCO_3水溶液,CH_3CN)。收集所需的级分并蒸发至干,得到呈油状物的标题化合物。(Rt:0.79min,m/z＝279[M+H],方法:B)。

[0189] 2-氨基-4-羟基-N-甲基喹唑啉-5-甲酰胺。将75mL不锈钢高压釜用氮气鼓泡并装入2-氨基-5-溴喹唑啉-4-醇(0.5g,2.08mmol)、Pd(OAc)2(4mg,0.02mmol)、1,3-双(二苯基膦)丙烷(17mg,0.042mmol)、KOAc(408mg,4.17mmol)、甲胺(在THF中2M,10mL)、THF(25mL)和二异丙基乙胺(2mL)。将高压釜密封并加压至50巴CO并加热至100℃保持16小时。除去溶剂,并将残余物溶于CH_3OH/NH_3(7N)的混合物中,然后通过制备型HPLC纯化(固定相:RP SunFire Prep C18 OBD-10μm,30×150mm,流动相:0.25%NH_4HCO_3水溶液,CH_3OH)。Rt:0.78min,m/z＝219[M+H],方法A。

[0190] (R)-2-氨基-4-((1-羟基己-2-基)氨基)-N-甲基喹唑啉-5-甲酰胺(22)。根据通用程序A,使用甲基2-氨基-4-羟基-N-甲基喹唑啉-5-甲酰胺作为起始杂环,制备标题化合物。

[0191] 2-氨基-5,7-二氟喹唑啉-4-醇。按照与针对2-氨基-5-氯喹唑啉-4-醇所述类似的方法制备标题化合物。Rt:1.01,m/z＝198[M+H],方法:B。

[0192] (R)-2-((2-氨基-5,7-二氟喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(23)。将2-氨基-5,7-二氟喹唑啉-4-醇(200mg,1.01mmol)、DBU(0.303mL,2.03mmol)在无水DMF(10mL)中的溶液在室温在氮气氛下搅拌。分批添加BOP(494mg,1.12mmol)并继续搅拌15min。添加D-正亮氨醇(162mg,1.38mmol)并继续搅拌18小时。将混合物倒入1mL水中,同时继续搅拌1小时。蒸发溶剂,并且将残余物吸收于30mL CH_3OH中,搅拌并用浓HCl中和。通过制备型HPLC纯化溶液(固定相:RP XBridge Prep C18 ODB-5μm,30×250mm,流动相:0.25%NH_4HCO_3水溶液,CH_3OH)。

[0193] 2-氨基-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-醇。按照与针对2-氨基-5-氯喹唑啉-4-醇所述类似的方法制备标题化合物。Rt:1.29,m/z＝230[M+H],方法:A。

[0194] (R)-2-((2-氨基-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(24)。根据通用程序A,使用2-氨基-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-醇作为起始杂环,制备标题化合物。

[0195] (R)-2-氨基-4-((1-羟基己-2-基)氨基)-N,N-二甲基喹唑啉-7-甲酰胺(32)。在密封管中,将(R)-2-氨基-4-((1-羟基己-2-基)氨基)喹唑啉-7-甲酸甲酯(1.50g,4.71mmol)、二甲胺(在THF中2M,7mL)和三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯(TBD)(268mg,1.89mmol)在THF(81mL)中的混合物在50℃下搅拌24小时。在减压下去除溶剂。通过反相色谱法(常规C1825μm,120g YMC ODS-25)纯化粗产物,流动相梯度:从70%NH_4HCO_3(0.2%)水溶液,30%CH_3CN至50%NH_4HCO_3(0.2%)水溶液,50%MeCN),得到呈浅黄色固体的标题化合物(940mg)。

[0196] 2-氨基-5-氟-8-甲基喹唑啉-4-醇。按照与针对2-氨基-5-氯喹唑啉-4-醇所述类似的方法制备标题化合物。Rt:1.09,m/z＝194[M+H],方法:A。

[0197] (R)-2-((2-氨基-5-氟-8-甲基喹唑啉-4-基)氨基)己-1-醇(26)。根据通用程序A,使用2-氨基-5-氟-8-甲基喹唑啉-4-醇作为起始杂环,制备标题化合物。

[0198] 2-((2-氨基-5-氟喹唑啉-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇。按照通用程序A制备标题

化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.85(t,J＝6.9Hz,3H)1.05-1.33(m,4H)1.41(s,3H)1.81-2.02(m,2H)3.47(d,J＝10.6Hz,1H)3.66(d,J＝10.6Hz,1H)5.10(br s,1H)6.23(s,2H)6.64-6.83(m,2H)7.00(dd,J＝8.5,1.0Hz,1H)7.36-7.51(m,1H)。Rt:0.92min.,m/z＝293[M+H],方法:B

[0199] 2-((2-氨基-5-氟喹唑啉-4-基)氨基)-2,4-二甲基戊-1-醇。按照通用程序A制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.88(dd,J＝6.6,4.0Hz,6H)1.44(s,3H)1.69-1.86(m,3H)1.87-1.92(m,2H)3.49(d,J＝10.6Hz,1H)3.73(d,J＝10.6Hz,1H)6.25(s,2H)6.67(d,J＝18.7Hz,1H)6.71-6.86(m,2H)7.01(dd,J＝8.5,1.0Hz,1H)7.33-7.52(m,1H)。

[0200] 2-((2-氨基-5-氟喹唑啉-4-基)氨基)己-1,3-二醇。按照通用程序A制备标题化合物。Rt:1.29min.,m/z＝295[M+H],方法:H

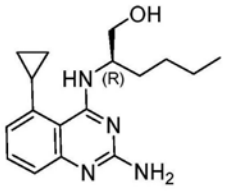
[0201] 2-((2-氨基-5-氟喹唑啉-4-基)氨基)-3-甲基己-1-醇。按照通用程序A制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.82-0.89(m,3H)0.89-0.98(m,3H)1.06-1.50(m,4H)1.73-2.03(m,1H)3.44-3.75(m,2H)4.17-4.43(m,1H)4.74-4.95(m,1H)6.23(s,2H)6.54-6.74(m,1H)6.75-6.85(m,1H)7.03(dd,J＝8.4,0.9Hz,1H)7.32-7.59(m,1H)。Rt:0.87min.,m/z＝293[M+H],方法:B

[0202] 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制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.83-0.95(m,3H)1.23-1.39(m,4H)1.54-1.69(m,2H)3.29(s,3H)3.36-3.56(m,2H)4.47-4.57(m,1H)6.26(s,2H)6.65(dd,J＝15.4,8.4Hz,1H)6.73-6.81(m,1H)7.02(dd,J＝8.5,1.0Hz,1H)7.44(td,J＝8.2,6.7Hz,1H)。Rt:1.02min.,m/z＝293[M+H],方法:B.

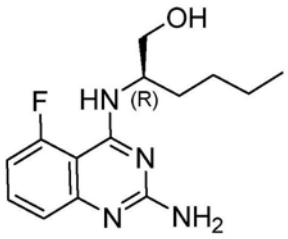
[0203] 2-((2-氨基-5-氟喹唑啉-4-基)氨基)己-5-烯-1-醇。按照通用程序A制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.60-1.83(m,2H)2.02-2.20(m,2H)3.51-3.61(m,2H)4.26-4.44(m,1H)4.92-4.97(m,1H)4.99-5.06(m,1H)5.77-6.00(m,1H)6.28(s,2H)6.68-6.87(m,2H)7.03(dd,J＝8.4,0.9Hz,1H)7.35-7.54(m,1H)。Rt:1.49min.,m/z＝277[M+H],方法:A.

[0204] 表2.具有式(I)的化合物。

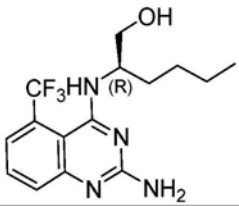
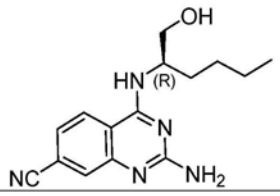
[0205]

	结构	^{1}H NMR	LC-MS			熔点(°C)，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)。未观察到可交换的质子。	301	D	2.28	89，A	+0.3° (589 nm, c 0.23 w/v, CH_3OH, 23°C)

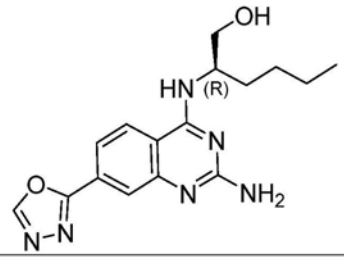
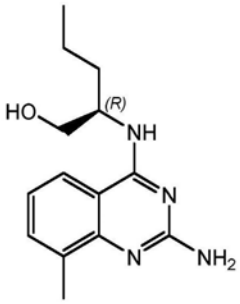
[0206]

	结构	^{1}H NMR	LC-MS			熔点(°C)，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)

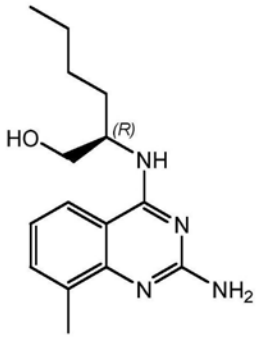
[0207]

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

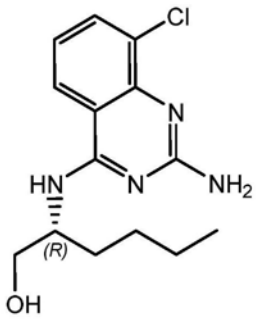
[0208]

	结构	^{1}H NMR	LC-MS			熔点(°C)，方法	旋光度
			m/z M + H	方法	Rt（min）		
5		*不可得*	329	F	2.03	206，C	+10.4 °（589 nm，c 0.25 w/v %，DMF，20°C）
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 (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)	261	B	0.64		

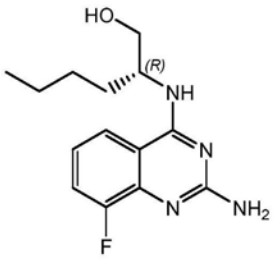
[0209]

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

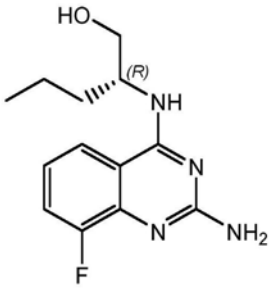
[0210]

	结构	^{1}H NMR	LC-MS			熔点(°C)，方法	旋光度
			m/z M + H	方法	Rt（min）		
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 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)	295	B	0.81		

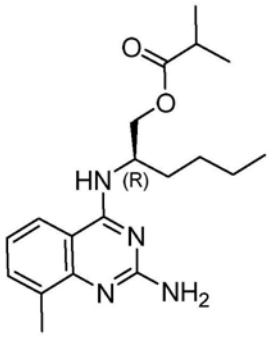
[0211]

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

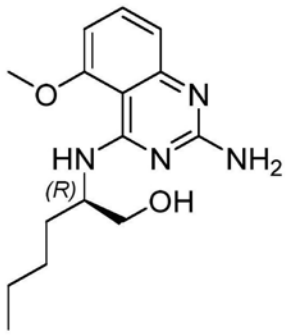
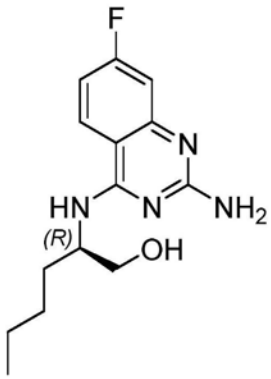
[0212]

	结构	^{1}H NMR	LC-MS			熔点(°C)，方法	旋光度
			m/z M + H	方法	Rt（min）		
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 - 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)	265	B	0.68		

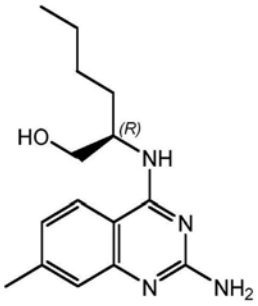
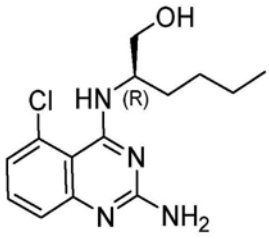
[0213]

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

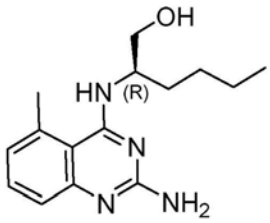
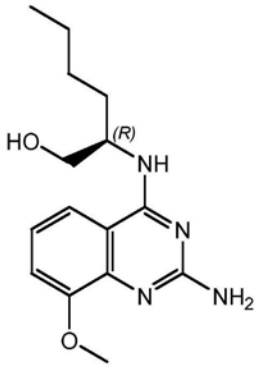
[0214]

	结构	^{1}H NMR	LC-MS			熔点(°C)，方法	旋光度
			m/z M + H	方法	Rt（min）		
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 (m, 2H), 1.21-1.47 (m, 4H), 0.91 (br s, 3H)。未观察到可交换的质子。	291	D	2.10		+18.8° (589 nm, c 0.82 w/v, CH_3OH, 23°C)
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)。未观察到可交换的质子。	279	D	1.97	230，A	+38.62° (589 nm, c 0.78 w/v, CH_3OH, 23°C)

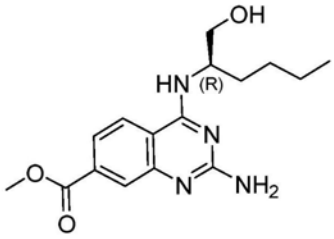
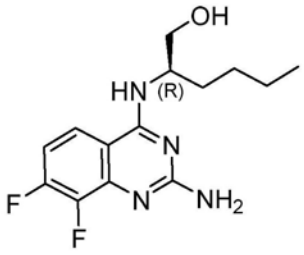
[0215]

	结构	^{1}H NMR	LC-MS			熔点(°C)，方法	旋光度
			m/z M + H	方法	Rt（min）		
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 (m, 3H)。未观察到可交换的质子。	275	D	2.08	227，A	+46.93° (589 nm, c 0.5 w/v, CH_3OH, 23°C)
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)。未观察到可交换的质子。	295	D	2.15		+21.1° (589 nm, c 0.4 w/v, CH_3OH, 23°C)

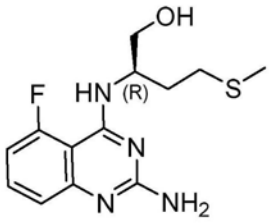
[0216]

	结构	^{1}H NMR	LC-MS			熔点(°C)，方法	旋光度
			m/z M + H	方法	Rt（min）		
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)。未观察到可交换的质子。	275	D	2.07		+9.5° (589 nm, c 0.72 w/v, CH_3OH, 23°C)
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)。未观察到可交换的质子。	291	D	2.07	181，A	+22.6° (589 nm, c 0.6 w/v, CH_3OH, 23°C)

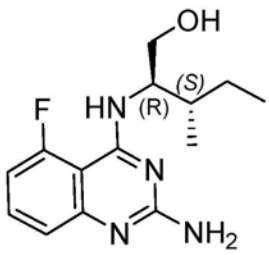
[0217]

	结构	^{1}H NMR	LC-MS			熔点(°C)，方法	旋光度
			m/z M + H	方法	Rt（min）		
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, 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)	297	E	2.28	231，C	+29.31 °（589 nm，c 0.29 w/v %，DMF，20°C）

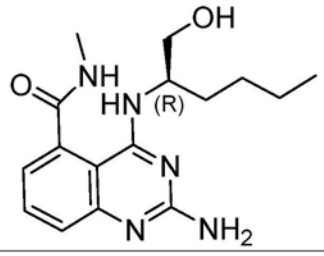
[0218]

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

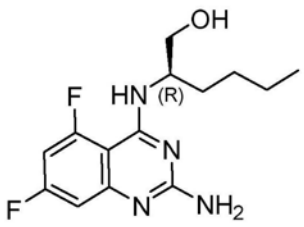
[0219]

	结构	^{1}H NMR	LC-MS			熔点(°C)，方法	旋光度
			m/z M + H	方法	Rt（min）		
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 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)。	279	B	0.79		

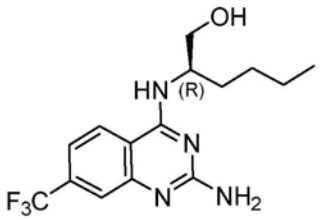
[0220]

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

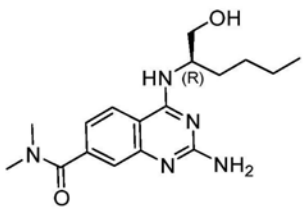
[0221]

	结构	^{1}H NMR	LC-MS			熔点(°C)，方法	旋光度
			m/z M + H	方法	Rt（min）		
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 - 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)	297	A	1.68		

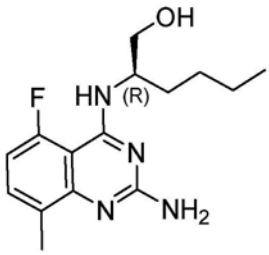
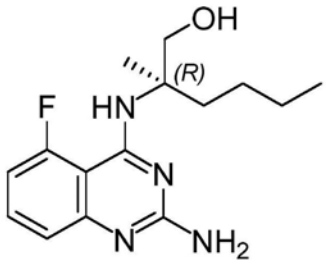
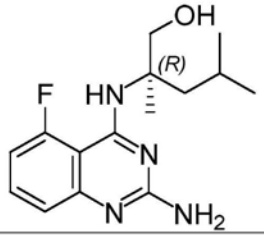
[0222]

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

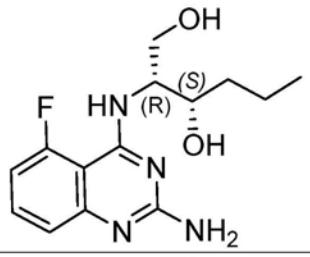
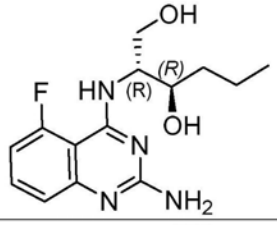
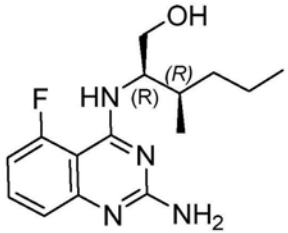
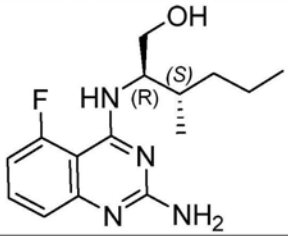
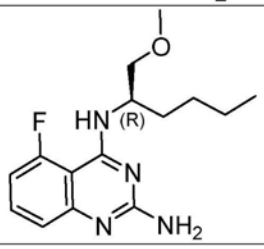
[0223]

	结构	^{1}H NMR	LC-MS			熔点(°C)，方法	旋光度
			m/z M + H	方法	Rt（min）		
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), 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)	332	F	1.94	87，C	+23.2 °（589 nm，c 0.25 w/v %，DMF，20°C）

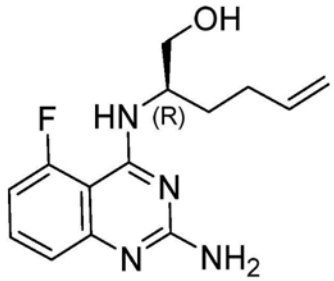
[0224]

	结构	^{1}H NMR	LC-MS			熔点(°C)，方法	旋光度
			m/z M + H	方法	Rt（min）		
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							
28							

[0225]

	结构	^{1}H NMR	LC-MS			熔点(°C)，方法	旋光度
			m/z M + H	方法	Rt（min）		
29							
30							
31							
32							
33							

[0226]

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

[0227] 分析方法。

[0228] 表3.使用以下方法之一通过LC-MS表征化合物：

[0229]

方法代码	仪器	柱	流动相	梯度	流速（mL/min） 柱温（C）	运行时间（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内从100% A至5% A，在0.90 min内至0% A，在0.5 min内至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内从95% A至5% A，保持0.7 min。	0.8 55	2

[0230]

方法代码	仪器	柱	流动相	梯度	流速（mL/min） 柱温（C）	运行时间（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 内从 100% A 至 5% A，0.90 min 内至 0% A，0.5 min 内至 5% A	0.8 ------- 40	3.5
D	Agilent（安捷伦公司）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 内从 95% A 至 5% A，保持 1.0 min，在 0.2 min 内至 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 内 84.2% A/15.8% B 至 10.5% A，保持 1.96 min，在 0.73 min 内返回至 84.2% A/15.8% B，保持 0.49 min。	0.343 40	6.1

[0231]

方法代码	仪器	柱	流动相	梯度	流速（mL/min） 柱温（C）	运行时间（min）
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 持续 0.49 min，在 2.18 min 内至 10.5% A，保持 1.94 min，在 0.73 min 内返回至 84.2% A，保持 0.73 min。	0.343 40	6.2
G	Waters：Acquity® UPLC® -DAD 和 SQD	Waters：HSS T3（1.8 µm，2.1 × 100 mm）	A：10 mM CH_3COONH_4 于 95% H_2O + 5% CH_3CN 中 B：CH_3CN	在 2.10 min 内从 100% A 至 5% A，在 0.90 min 内至 0% A，在 0.5 min 内至 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 内从 100% A 至 5% A，在 0.90 min 内至 0% A，在 0.5 min 内至 5% A	0.7 ------- 55	3.5
I	Waters：Acquity UPLC® H-Class	Waters HSS®-T3（1.8	A：95% CH_3COONH_4 7	49% A/2% B 保持 0.25	0.45	3.8

[0232]

方法代码	仪器	柱	流动相	梯度	流速（mL/min） 柱温（C）	运行时间（min）
	- DAD 和 SQD 2	μm, 2.1 × 50 mm）	mM/5% CH_3CN, B: CH_3CN, C: HCOOH 0.2%（在水中）	min，在 1.55 min 内至 8% A/84% B，保持 1 min，在 0.2 min 内返回至 49% A/2% B，保持 0.8 min。	40	
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 内至 8% A/84% B，保持 1 min，在 0.2 min 内返回至 49% A/2% B，保持 0.8 min。	0.45 --- 40	3.8

[0233]

方法代码	仪器	柱	流动相	梯度	流速（mL/min） 柱温（C）	运行时间（min）
J2	Waters: Alliance®-DAD - ZQ 和 ELSD 2000 Alltech	Waters : Xterra MS C18（3.5 μm, 4.6*10 0 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 内从 100% A 至 1% A、49% B 和 50% C，在 0.5 min 内至 1% A 和 99% B，在 1 min 内至 100% D，保持 1.0 min，在 0.5 min 内至 100% A 并保持 1.5 min。	1.6 ------- 40	11
J3	Waters：Acquity UPLC® H-Class - DAD 和 SQD 2	Waters BEH®C 18（1.7 μm, 2.1 × 50 mm）	A：95% CH_3COONH_4 7 mM/5% CH_3CN, B：CH_3CN	在 1 min 内从 95% A 至 5% A，保持 1.6 min，在 0.2 min 内返回至 95% A，保持 0.5 min。	0.5 40	3.3

[0234] LCMS方法K。在Phenomenex Kinetex 00B-4475-AN C18柱(50mm×2.1mm I.D;1.7μm)上在60℃下进行分析,其中流速为1.5mL/min。进行梯度洗脱,在1.50min内从90％(水+0.1％HCOOH)/10％CH_3CN至10％(水+0.1％HCOOH)/90％CH_3CN;将所得组合物保持0.40min;然后是最终的流动相组成;在0.10min内从10％(水+0.1％HCOOH)/90％CH_3CN至90％(水+0.1％HCOOH)/10％CH_3CN。Agilent自动注射器的注射体积为2μL,或Gerstel MPS注射器的注射体积为5μL。MS采样范围和DAD检测器分别设置在100-800m/z和190-400nm。

[0235] 熔点。熔点根据以下方法确定：

[0236] A.梅特勒托利多MP50(Mettler Toledo MP50)

[0237] B.DSC:以10℃/min 50ml N_2从30℃到300℃，

[0238] C.DSC:25℃至350℃/10℃ min/40μl Al

[0239] 生物学分析的描述

[0240] TLR7和TLR8活性的评价

[0241] 在细胞报告子测定中使用用TLR7或TLR8表达载体以及NFκB-luc报告子构建体瞬

时转染了的HEK293细胞对这些化合物活化人TLR7和/或TLR8的能力进行评估。在一种情况中，TLR表达构建体表达相应的野生型序列或突变型序列，该突变型序列在TLR的第二富含亮氨酸重复序列中包括一个缺失。此前已显示此类突变TLR蛋白更易受激动剂激活的影响(以斯车瑞公司(Schering Corporation)名义的US 7,498,409，其内容通过引用并入本文)。

[0242] 使HEK293细胞于培养基(补充有10％FCS和2mM谷氨酰胺的DMEM)中生长。对于在10cm平皿中的细胞的转染，用胰蛋白酶-EDTA将细胞分散，用CMV-TLR7或TLR8质粒(750ng)、NFκB-luc质粒(375ng)和转染试剂的混合物对细胞进行转染，并且在37℃下在湿润的5％CO_2气氛下孵育24小时。然后将转染的细胞用胰蛋白酶-EDTA分散，在PBS中洗涤并且在培养基中重悬至1.67×10^5个细胞/mL的密度。然后将三十微升的细胞分配至384-孔板中的每一个孔中，在孔中已经存在10μL的化合物(在4％DMSO中)。在37℃，5％CO_2下孵育6小时后，通过向每个孔中添加15μl STEADY LITE PLUS底物(珀金埃尔默公司(PERKIN ELMER))测定荧光素酶活性，并在VIEWLUX ULTRAHTS微孔板成像仪(珀金埃尔默公司)上进行读数。从按一式四份进行的测量生成剂量反应曲线。对每个化合物的最低有效浓度(LEC)值进行确定，该最低有效浓度值被定义为引发超出测定的标准偏差至少两倍的效应的浓度。

[0243] 在384孔板中，已经使用化合物的类似稀释系列和每孔30μL的单独用CMV-TLR7构建体转染的细胞(1.67×10^5个细胞/mL)对化合物毒性进行平行确定。通过每孔添加15μL ATP lite(珀金埃尔默公司)在37℃，5％CO_2孵育6小时后测量细胞活力并在ViewLux ultraHTS微孔板成像仪(珀金埃尔默公司)上读数。数据以CC_{50}进行报告

[0244] 表4.具有式(I)的化合物的生物活性

[0245]

条目	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

[0246]

24	3.36	0.35
25	> 100	3.89
26	> 100	0.57