

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2017 年 8 月 10 日 (10.08.2017)

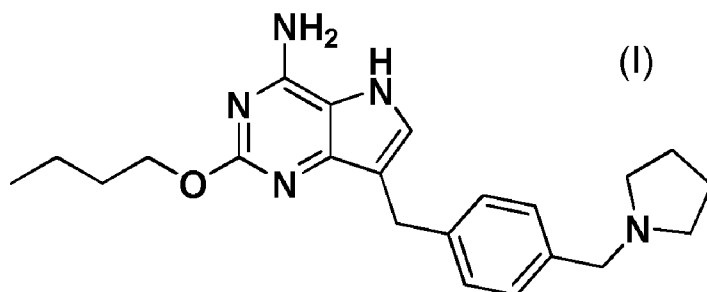


(10) 国际公布号
WO 2017/133683 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2017/072890
- (22) 国际申请日: 2017 年 2 月 4 日 (04.02.2017)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201610082030.0 2016 年 2 月 5 日 (05.02.2016) CN
- (71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。
- (72) 发明人: 丁照中 (DING, Zhaozhong); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 孙飞 (SUN, Fei); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 胡迎虎 (HU, Yinghu); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 周义龙 (ZHOU, Yilong); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 王峥 (WANG, Zheng); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 杨玲 (YANG, Ling); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。
- (74) 代理人: 北京永新同创知识产权代理有限公司 (NTD UNIVATION INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市西城区金融大街 27 号投资广场 A 座 1802, Beijing 100033 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, 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: TLR7 AGONIST MALEATE SALT, CRYSTALLINE FORMS C, D AND E THEREOF, PREPARATION METHODS AND USES OF MALEATE SALT AND CRYSTALLINE FORMS

(54) 发明名称: 一种 TLR7 激动剂的马来酸盐、其晶型 C、晶型 D、晶型 E 及其制备方法和用途



(57) Abstract: The present invention relates to a maleate salt of a compound represented by formula I, a method for preparing the salt, a pharmaceutical composition containing the salt, and the use of the salt. The present invention also relates to crystalline forms C, D and E of the maleate salt of the compound represented by formula I, methods for preparing the crystalline forms, crystalline compositions and pharmaceutical compositions containing the crystalline forms, and uses thereof.

(57) 摘要: 本发明涉及式 I 所示化合物的马来酸盐、该盐的制备方法、包含该盐的药物组合物和该盐的用途。本发明还涉及式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 C、晶型 D 和晶型 E; 它们的制备方法、包含它们的结晶组合物、药物组合物及用途。



WO 2017/133683 A1

一种 TLR7 激动剂的马来酸盐、其晶型 C、晶型 D、晶型 E 及其制备方法和用途

技术领域

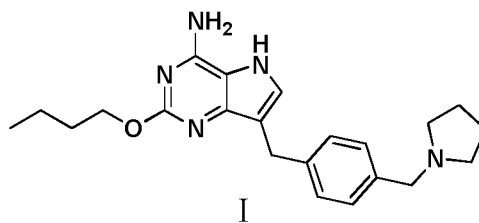
本发明属于药物化学领域。具体而言，本发明涉及一种 TLR7 激动剂的马来酸盐、其制备方法、包含该盐的药物组合物及其用途。本发明还涉及上述盐的晶型 C、晶型 D、晶型 E、它们的制备方法、包含所述晶型的结晶组合物、包含所述晶型或结晶组合物的药物组合物以及它们的用途。

背景技术

Toll 样受体由多种免疫细胞表达。Toll 样受体识别高度保守结构基序：由微生物病原体表达的病原体相关的微生物模式(PAMP)或由坏死细胞释放的损伤相关分子模式(DAMP)。通过相应的 PAMP 或 DAMP 刺激 Toll 样受体引发信号级联导致转录因子如 AP-1、NF- κ B 和干扰素调节因子(脉冲响应函数)的激活。这导致多种细胞反应，包括产生干扰素、促炎性细胞因子和效应细胞因子，从而引发免疫应答。迄今为止在哺乳动物中已发现 13 种 Toll 样受体。Toll 样受体 1、2、4、5 和 6 主要表达在细胞表面上，而 Toll 样受体 3、7、8 和 9 表达在内体中。不同的 Toll 样受体可以识别不同病原体衍生的配体。Toll 样受体 7 (TLR7)主要由浆细胞样树突细胞(pDC)表达，并通过配体识别而诱导干扰素 α (IFN- α)的分泌。Toll 样受体 7(TLR7)和 Toll 样受体 8 (TLR8)高度同源，因此 TLR7 配体在很多情况下也是 TLR8 配体。TLR8 刺激主要诱导产生细胞因子，如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和趋化因子。干扰素 α 是治疗慢性乙型肝炎或丙型肝炎的主要药物之一，而 TNF- α 则是一种促炎细胞因子，其过多的分泌可能导致严重的副作用。

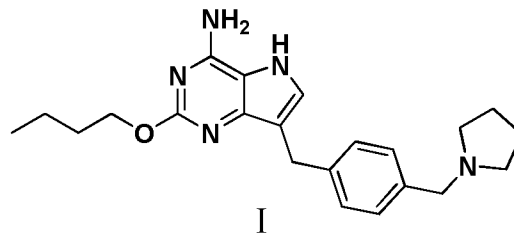
迄今为止已经报道了几种 TLR7 激动剂，如咪喹莫特(Imiquimod, British Journal of Dermatology 2003; 149 (Suppl. 66): 5-8)、瑞喹莫德(Resiquimod, Antiviral Research 64 (2004) 79-83)、GS-9620 (Gastroenterology (2013), 144(7), 1508-1517)，但具备更好的选择性、活性和安全性的新的 TLR7 激动剂仍然有很大需求。

中国专利申请 201410405136.0 (其内容整体援引加入本文)公开了一种这样的小分子，即 2-丁氧基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺及其制备方法，它具有以下结构：



发明内容

在一方面，本发明提供式 I 所示化合物的马来酸盐：



在另一方面，本发明提供式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型及其相应的制备方法和结晶组合物。在一实施方案中，所述晶型为晶型 C、晶型 D 或晶型 E。

在一实施方案中，晶型 C 的特征在于，在 X-射线粉末衍射(XRPD)图谱中具有 $2\theta=7.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射峰。

在一实施方案中，晶型 D 的特征在于，在 X-射线粉末衍射(XRPD)图谱中具有 $2\theta=5.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射峰。

在一实施方案中，晶型 E 的特征在于，在 X-射线粉末衍射(XRPD)图谱中具有 $2\theta=4.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $5.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射峰。

在又一方面，本发明提供一种药物组合物，其包含一种或多种本发明的晶型或其结晶组合物。所述药物组合物还可以任选地包含药学上可接受的载体、赋形剂和/或介质。

在又一方面，本发明还提供一种治疗或预防 Toll 样受体 7 (TLR7)相关疾病的方法，所述方法包括向有此需要的个体给予有效量的本发明的晶型或其结晶组合物或者药物组合物。优选地，所述疾病为病毒感染。

在进一步的方面，本发明还提供本发明的晶型或其结晶组合物或者药物组合物在制备用于治疗或预防 Toll 样受体 7 (TLR7)相关疾病的药物中的用途。优选地，所述疾病为病毒感染。

在更进一步的方面，本发明还提供用于治疗或预防 Toll 样受体 7 (TLR7)相关疾病的本发明的晶型或其结晶组合物或者药物组合物。优选地，所述疾病为病毒感染。

在本发明的一个实施方案中，所述病毒感染是肝炎病毒感染，特别是乙型或丙型肝炎病毒感染。

附图说明

图 1 式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 C 的 XRPD 谱图。

图 2 式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 D 的 XRPD 谱图。

图 3 式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 E 的 XRPD 谱图。

具体实施方式

一般定义和术语

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

除非另外专门定义，本文中使用的比例(包括百分比)或份数均按重量计。

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

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

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。

术语“药物组合物”指活性成分，其任选地与一种或多种药学上可接受的化学成分(例如，但不限于载体和/或赋形剂)组合。所述活性成分例如式 I 所示化合物或其马来酸盐，本发明的晶型中的一种或多种或者本发明的结晶组合物中的一种或多种。

术语“药学上可接受的载体”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些载体。“药学上可接受的载体”是指与活性成份一同给药的、有利于活性成份给药的惰性物质，包括但不限于国家食品药品监督管理局许可的可接受的用于人或动物(例如家畜)的任何助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、崩解剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。所述载体的非限制性实例包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖和各类淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇等。关于载体的其他

信息,可以参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), 该文献的内容通过引用的方式并入本文。术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要的媒介物、稀释剂和/或介质等。

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

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

术语“活性成分”、“治疗剂”、“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体,它可以有效地治疗或预防目标紊乱、疾病或病症。在本文中,该术语可以指例如式 I 所示化合物或其马来酸盐,本发明的晶型中的一种或多种或者本发明的结晶组合物中的一种或多种。

在 X-射线粉末衍射(XRPD 或 XRD)光谱中,由结晶化合物得到的衍射谱图对于特定的晶型往往是特征性的,其中谱带(尤其是在低角度)的相对强度可能会因为结晶条件、粒径和其他测定条件的差异而产生的优势取向效果而变化。因此,衍射峰的相对强度对所针对的晶型并非特征性的,判断是否与已知的晶型相同时,更应该注意的是峰的相对位置而不是它们的相对强度。此外,对任何给定的晶型而言,峰的位置可能存在轻微误差,这在晶体学领域中也是公知的。例如,由于分析样品时温度的变化、样品移动或仪器的标定等,峰的位置可以移动,2 θ 值的测定误差有时约为 $\pm 0.2^\circ$,典型地约为 $\pm 0.1^\circ$ 。因此,在确定每种晶型结构时,应该将此误差考虑在内。如果本发明的晶型被描述为基本上如指定附图所示,则术语“基本上”也意图涵盖衍射峰位中的这样的差异性。

在 XRPD 图谱中通常用 2 θ 角或晶面距 d 表示峰位置,两者之间具有简单的换算关系: $d = \lambda / 2 \sin \theta$, 其中 d 代表晶面距, λ 表入射 X 射线的波长, θ 为衍射角。对于同种化合物的同种晶型,其 XRPD 谱的峰位置在整体上具有相似性,相对强度误差可能较大。还应指出的是,在混合物的鉴定中,由于含量下降等因素会造成部分衍射线的缺失,此时,无需依赖高纯试样中观察到的全部谱带,甚至一条谱带也可能对给定的晶体是特征性的。

差示扫描量热分析(DSC)测定当晶体由于其晶体结构发生变化或晶体熔融而吸收或释放热时的转变温度。对于同种化合物的同种晶型,在连续的分析中,热转变

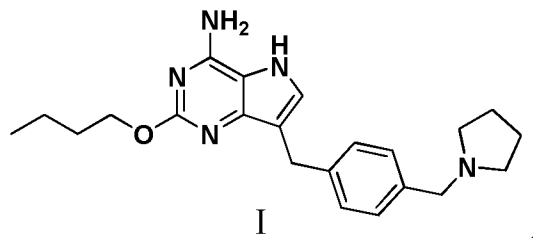
温度和熔点误差典型的在约 5℃之内，通常在约 3℃之内。当描述某个化合物具有某一给定的 DSC 峰或熔点时，指的是该 DSC 峰或熔点 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。DSC 提供了一种辨别不同晶型的辅助方法。不同的晶体形态可根据其不同的转变温度特征而加以识别。需要指出的是对于混合物而言，其 DSC 峰或熔点可能会在更大的范围内变动。此外，由于在物质熔化的过程中伴有分解，因此熔化温度与升温速率相关。

在本文中，差示扫描量热分析(DSC)采用下述方法测定：仪器：TA Q2000 差示扫描量热仪；方法：取样品($\sim 1\text{mg}$)置于 DSC 铝锅内进行测试，方法为： $25^{\circ}\text{C}\sim 300^{\circ}\text{C}$ ，升温速率 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 。

术语“结晶组合物”指的是一种固体形式，其包含一种或多种本发明的晶型(例如，晶型 C、D 和/或 E)。在结晶组合物中包含的晶型的量可以各自独立地为 50% 以上、80% 以上、90% 以上或 95% 以上。除了本发明的晶型以外，结晶组合物还可以任选地包含其他晶型或其他无定形形式的式 I 化合物或其盐(如马来酸盐)或者除了这些物质以外的杂质。本领域技术人员应当理解，结晶组合物中各成分的含量之和应当为 100%。

式 I 所示化合物的马来酸盐

本发明提供式 I 所示化合物的马来酸盐：



在一优选实施方案中，在式 I 所示化合物的马来酸盐中，式 I 所示化合物与马来酸的摩尔比为 1:1~3，优选 1:2。本发明的式 I 所示化合物的马来酸盐可以采用常规的马来酸盐制备工艺来制备。

晶型 C

本发明提供式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 C，其在 X-射线衍射(XRPD)图谱中具有 $2\theta=7.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射峰。

在一具体实施方案中，晶型 C 在 X-射线衍射(XRPD)图谱中具有 $2\theta=5.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射峰。

在更具体的实施方案中，晶型 C 在 X-射线衍射(XRPD)图谱中具有 $2\theta=5.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、

6.0°±0.2°、7.6°±0.2°、9.9°±0.2°、12.0°±0.2°、15.3°±0.2°、17.8°±0.2°、18.5°±0.2°、19.8°±0.2°、20.4°±0.2°、22.8°±0.2°、23.1°±0.2°、24.2°±0.2°、24.7°±0.2°、25.0°±0.2°、26.3°±0.2°的衍射峰。

在一特定实施方案中，式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 C 的衍射峰具有如下特征：

序号	2θ± 0.2(°)	相对强度(%)	序号	2θ± 0.2(°)	相对强度(%)
1	5.6	22.0	19	20.7	14.1
2	6.0	18.7	20	21.3	5.8
3	7.6	100.0	21	21.7	5.6
4	9.4	8.0	22	22.4	5.1
5	9.9	87.7	23	22.8	41.9
6	10.2	9.8	24	23.1	17.7
7	11.1	13.8	25	24.2	42.1
8	12.0	16.5	26	24.7	19.7
9	12.9	2.5	27	25.0	26.6
10	15.3	18.7	28	25.4	3.7
11	16.6	5.5	29	25.9	8.7
12	16.9	7.0	30	26.3	35.2
13	17.8	30.0	31	28.0	8.3
14	18.1	9.4	32	28.6	10.9
15	18.5	15.5	33	29.3	4.4
16	19.1	9.9	34	30.4	7.2
17	19.8	25.4	35	33.2	3.5
18	20.4	18.1			

在一实施方案中，式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱基本上如图 1 所示。

晶型 C 也可以用 DSC 进行表征，起始温度为 97.0℃±5℃，峰值温度为 106.0℃±5℃。

在一实施方案中，晶型 C 中的式 I 所示化合物与马来酸的摩尔比为 1:1~3，优选 1:2。

本发明还提供一种用于制备晶型 C 的方法，所述方法包括使式 I 所示化合物的马来酸盐从溶剂中析出。

在一实施方案中，所述方法包括以下步骤：

- 1) 将式 I 所示化合物溶解于溶剂中，优选通过加热使其溶解；
- 2) 加入马来酸；和
- 3) 冷却析晶、过滤、洗涤并干燥以获得所述晶型 C。

在步骤 1) 中，所述溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、丙酮、乙酸乙酯及其混合溶剂；优选乙醇。

在步骤 1) 中，每 1 mol 式 I 所示化合物对应加入的溶剂量为 0.2~8L、优选 0.3~4L、更优选 0.5~2L，最优选 1L。

在步骤 1) 中，加热温度可以为 40℃~90℃、优选 50℃~80℃、更优选 70℃~80℃。

在步骤 2) 中，每 1 mol 式 I 所示化合物对应加入的马来酸的量为 1.0~4 mol、优选 1.6~3.0 mol、更优选 2.0~2.4 mol、最优选 2.2 mol。

本发明还涉及包含所述晶型 C 的结晶组合物。在一实施方案中，晶型 C 占结晶组合物重量的 50% 以上，优选 80% 以上，更优选 90% 以上，最优选 95% 以上。结晶组合物，除了晶型 C 以外，还可以包含其他晶型或无定形形式的式 I 化合物或其盐或者除了这些物质以外的杂质。

晶型 D

本发明提供式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 D，其在 X-射线衍射(XRPD)图谱中具有 $2\theta=5.1^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $9.5^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $11.2^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $17.6^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $20.2^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $23.0^\circ\pm0.2^\circ$ 的衍射峰。

在一具体的实施方案中，晶型 D 在 X-射线衍射(XRPD)图谱中具有 $2\theta=5.1^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $9.5^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $11.2^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $17.6^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $20.2^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $20.7^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $23.0^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $23.7^\circ\pm0.2^\circ$ 的衍射峰。

在更具体的实施方案中，晶型 D 在 X-射线衍射(XRPD)图谱中具有 $2\theta=5.1^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $5.6^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $9.5^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $11.2^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $16.9^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $17.6^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $20.2^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $20.7^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $22.6^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $23.0^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $23.7^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $24.5^\circ\pm0.2^\circ$ 的衍射峰。

在一特定实施方案中，式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 D 的衍射峰具有如下特征：

序号	$2\theta \pm 0.2(^{\circ})$	相对强度(%)	序号	$2\theta \pm 0.2(^{\circ})$	相对强度(%)
1	5.1	100.0	16	19.6	4.4
2	5.6	11.5	17	20.2	35.6
3	7.0	2.7	18	20.7	19.0
4	8.7	2.6	19	21.4	3.5
5	9.5	36.2	20	22.6	12.3
6	10.3	3.1	21	23.0	20.1
7	11.2	23.5	22	23.7	17.7
8	12.0	3.1	23	24.5	14.8
9	14.2	2.5	24	26.4	6.1
10	16.2	4.2	25	27.1	3.1
11	16.9	11.2	26	27.7	3.3
12	17.6	33.6	27	28.4	5.2
13	18.3	4.7	28	28.8	8.7
14	18.8	2.0	29	30.7	3.8
15	19.2	5.3			

在一实施方案中，式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱基本上如图 2 所示。

晶型 D 也可以用 DSC 进行表征，起始温度为 $98.3^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ，峰值温度为 $110.1^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 。

在一实施方案中，晶型 D 中的式 I 所示化合物与马来酸的摩尔比为 1:1~3，优选 1:2。

本发明还提供一种制备晶型 D 的方法，所述方法包括以下步骤：

- 1) 将式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 C 置于丙酮溶剂中，形成混悬液；
- 2) 在恒定温度下振摇；
- 3) 离心分离、洗涤并干燥以获得所述晶型 D。

在步骤 1) 中，每 1 g 式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 C 对应加入的丙酮的量为 2~30mL，优选 8~24mL，更优选 12~20mL，进一步优选 14~16mL。

在步骤 2) 中，所述恒定温度为 20~60 $^{\circ}\text{C}$ ，优选 30~50 $^{\circ}\text{C}$ ，更优选 35~45 $^{\circ}\text{C}$ ，进一步优选 40 $^{\circ}\text{C}$ 。

本发明还涉及包含所述晶型 D 的结晶组合物。在一实施方案中，晶型 D 占结晶

组合物重量的 50%以上, 优选 80%以上, 更优选 90%以上, 最优选 95%以上。此外, 结晶组合物, 除了晶型 D 外, 还可以包含其它晶型或无定形形式的式 I 化合物或其盐或者除了这些物质以外的杂质。

晶型 E

本发明提供式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 E, 其在 X-射线衍射(XRPD)图谱中具有 $2\theta=4.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $5.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射峰。

在一具体的实施方案中, 晶型 E 在 X-射线衍射(XRPD)图谱中具有 $2\theta=4.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $5.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射峰。

在更具体的实施方案中, 晶型 E 在 X-射线衍射(XRPD)图谱中具有 $2\theta=4.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $5.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射峰。

在一特定实施方案中, 式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 E 的衍射峰具有如下特征:

序号	$2\theta\pm 0.2(^{\circ})$	相对强度(%)	序号	$2\theta\pm 0.2(^{\circ})$	相对强度(%)
1	4.9	100.0	9	16.5	15.4
2	5.3	10.4	10	17.7	2.0
3	6.7	6.9	11	19.3	7.2
4	8.2	2.8	12	22.0	4.6
5	8.6	2.7	13	22.6	4.0
6	9.0	7.9	14	24.3	2.3
7	10.8	5.1	15	25.9	3.4
8	16.2	3.9	16	27.1	2.8

在一实施方案中, 式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 E 的 X-射线粉末衍射图谱基本上如图 3 所示。

本发明的晶型 E 也可以用 DSC 进行表征, 起始温度为 $85.7^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$, 峰值温度为 $97.5^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。

在一实施方案中, 晶型 E 中的式 I 所示化合物与马来酸的摩尔比为 1:1~3, 优选 1:2。

本发明还提供一种制备晶型 E 的方法, 所述方法包括以下步骤:

- 1) 将式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 C 置于异丙醇溶剂中, 形成混悬液;
- 2) 在恒定温度下振摇;

3) 离心分离、洗涤并干燥以获得所述晶型 E。

在步骤 1) 中, 每 1 g 式 I 所示化合物的马来酸盐的结晶 C 对应加入的异丙醇的量为 2~30mL, 优选 8~24mL, 更优选 12~20mL, 进一步优选 14~16mL。

在步骤 2) 中, 所述恒定温度为 20~60℃, 优选 30~50℃, 更优选 35~45℃, 进一步优选 40℃。

本发明还涉及包含所述晶型 E 的结晶组合物。在一实施方案中, 晶型 E 占结晶组合物重量的 50% 以上, 优选 80% 以上, 更优选 90% 以上, 最优选 95% 以上。结晶组合物, 除了晶型 E 外, 还可以包含其他晶型或无定形形式的式 I 化合物或其盐或者除了这些物质以外的杂质。

药物组合物和给药

本发明提供一种药物组合物, 其包含有效量的式 I 所示化合物的马来酸盐; 晶型 C 或包含所述晶型 C 的结晶组合物; 晶型 D 或包含所述晶型 D 的结晶组合物; 或者晶型 E 或包含所述晶型 E 的结晶组合物, 或其任意组合。此外, 该药物组合物还可以包含或不包含药学上可接受的载体、赋形剂和/或介质。

以纯的形式或以适宜的药物组合物形式给药本发明化合物可通过提供类似用途的药剂的任何可接受给药模式来进行。本发明的药物组合物可通过将本发明的化合物或其盐与适宜的药学上可接受的载体组合而制备, 例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂, 如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

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

给药本发明的化合物或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、透黏膜、经肠给药, 或者局部、经皮、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

在优选的实施方案中, 药物组合物是口服形式。对于口服给药, 可以通过将活性化合物与本领域熟知的药物可接受的载体、赋形剂和/或介质混合, 来配制该药物组合物。这些载体、赋形剂和介质能使本发明的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等, 用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如, 可通过下述方法获得: 将所述的活性化合物与固体赋形剂混合, 任选地碾磨所得的混合物, 如果需要则加入其他合适的辅剂, 然后将该混合物加工成颗粒, 得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的赋形剂包括但不限于: 填充剂, 如糖, 包括乳糖、蔗糖、甘露醇

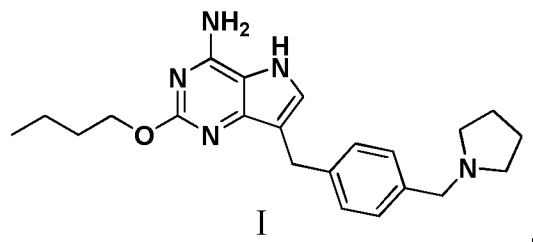
或山梨糖醇；纤维素制剂例如微晶纤维素、玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉和马铃薯淀粉；以及其他物质，如硅胶、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮；崩解剂，如羧甲淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸，也可以使用盐，如藻酸钠。可以根据通常药物实践中公知的方法任选地对糖衣剂的核心进行包衣，尤其使用肠溶包衣。

有益效果

本发明的式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 C、晶型 D 和晶型 E 具有纯度高、结晶度高、稳定性好等优点，适用于制备用于预防或治疗 Toll 样受体 7(TLR7)相关疾病的药物。

可通过如下段落[1]至段落[44]中所述的内容对本发明的技术方案加以说明：

[1] 式 I 所示化合物的马来酸盐，



[2] 如段落[1]所述的式 I 所示化合物的马来酸盐，其特征在于，式 I 所示化合物与马来酸的摩尔比为 1:1~3，优选 1:2。

[3] 一种药物组合物，所述药物组合物包括有效量的如段落[1]或[2]所述的式 I 所示化合物的马来酸盐。

[4] 如段落[1]或[2]所述的式 I 所示化合物的马来酸盐或者段落[3]所述的药物组合物在制备治疗 Toll 样受体 7 相关疾病的药物中的用途。

[5] 如段落[4]所述的用途，其特征在于，所述疾病为病毒感染，特别是肝炎病毒感染，如乙型或丙型肝炎病毒感染。

[6] 一种式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 C，其特征在于，在 X-射线粉末衍射图谱中，具有 $2\theta=7.6^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $9.9^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $17.8^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $22.8^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $24.2^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $26.3^\circ\pm0.2^\circ$ 的衍射峰。

[7] 如段落[6]所述的晶型 C，其特征在于，在 X-射线粉末衍射图谱中，具有 $2\theta=5.6^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $7.6^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $9.9^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $17.8^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $19.8^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $22.8^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $24.2^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $25.0^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $26.3^\circ\pm0.2^\circ$ 的衍射峰。

[8] 如段落[7]所述的晶型 C，其特征在于，在 X-射线粉末衍射图谱中，具有 $2\theta=5.6^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $6.0^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $7.6^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $9.9^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $12.0^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $15.3^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $17.8^\circ\pm0.2^\circ$ 、

18.5°±0.2°、19.8°±0.2°、20.4°±0.2°、22.8°±0.2°、23.1°±0.2°、24.2°±0.2°、24.7°±0.2°、25.0°±0.2°、26.3°±0.2°的衍射峰。

[9] 如段落[6]-[8]中任一项所述的晶型 C，其特征在于，所述晶型 C 具有基本上如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图。

[10] 如段落[6]-[9]中任一项所述的晶型 C，其特征在于，用 DSC 进行表征时，所述晶型 C 的起始温度为 97.0℃±5℃，峰值温度为 106.0℃±5℃。

[11] 如段落[6]-[10]中任一段所述的晶型 C 的制备方法，所述方法包括以下步骤：

- 1)将式 I 所示化合物溶解于溶剂中，优选加热使其溶解；
- 2)加入马来酸；
- 3)冷却析晶，过滤，洗涤并干燥以获得所述晶型 C。

[12] 如段落[11]所述的制备方法，其特征在于，步骤 1)中所述溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、丙酮、乙酸乙酯或它们混合溶剂。

[13] 如段落[12]所述的制备方法，其特征在于，所述溶剂为乙醇。

[14] 如段落[11]-[13]中任一项所述的制备方法，其特征在于，步骤 1)中，每 1mol 式 I 所示化合物对应加入的溶剂量为 0.2~8L、优选 0.3~4L、更优选 0.5~2L、最优选 1L。

[15] 如段落[11]-[14]中任一项所述的制备方法，其特征在于，步骤 2)中，每 1mol 式 I 所示化合物对应加入的马来酸的量为 1.0~4mol、优选 1.6~3.0mol、更优选 2.0~2.4mol、最优选 2.2mol。

[16] 如段落[11]-[14]中任一项所述的制备方法，其特征在于，步骤 1)中，加热温度可选自 40℃~90℃、优选 50℃~80℃、更优选 70℃~80℃。

[17]一种结晶组合物，其特征在于，段落[6]-[10]中任一段所述的晶型 C 占结晶组合物重量的 50%以上，优选 80%以上，更优选 90%以上，最优选 95%以上。

[18] 一种药物组合物，包含有效量的如段落[6]-[10]中任一段中所述晶型 C 或者如段落[17]所述的结晶组合物。

[19] 如段落[6]-[10]中任一段所述的晶型 C、如段落[17]所述的结晶组合物、或者如段落[18]所述的药物组合物在制备治疗 Toll 样受体 7 相关疾病的药物中的用途。

[20] 如段落[19]所述的用途，其特征在于，所述疾病为病毒感染，特别是肝炎病毒感染，如乙型或丙型肝炎病毒感染。

[21] 一种式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 D，其特征在于，在 X-射线粉末衍射图谱中，具有 $2\theta=5.1^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $9.5^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $11.2^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $17.6^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $20.2^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $23.0^\circ\pm0.2^\circ$ 的衍射峰。

[22] 如段落[21]所述的晶型 D，其特征在于，在 X-射线粉末衍射图谱中，具有 $2\theta=5.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射峰。

[23] 如段落[22]所述的晶型 D，其特征在于，在 X-射线粉末衍射图谱中，具有 $2\theta=5.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $5.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射峰。

[24] 如段落[21]-[23]中任一项所述的晶型 D，其特征在于，所述晶型 D 具有基本上如图 2 所示的 X-射线粉末衍射图。

[25] 如段落[21]-[24]中任一项所述的晶型 D，其特征在于，用 DSC 进行表征时，所述晶型 D 的起始温度为 $98.3^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，峰值温度为 $110.1^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。

[26] 如段落[25]所述的晶型 D 的制备方法，所述方法包括以下步骤：

- 1) 将式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 C 置于丙酮溶剂中，形成混悬液；
- 2) 在恒定温度下振摇；
- 3) 离心分离、洗涤并干燥以获得所述晶型 D。

[27] 如段落[21]-[26]中任一项所述的制备方法，其特征在于，步骤 1) 中，每 1g 式 I 所示化合物的马来酸盐晶型 C 对应加入的丙酮的量为 2~30mL、优选 8~24mL、更优选 12~20mL、最优选 14~16mL。

[28] 如段落[21]-[27]中任一项所述的制备方法，其特征在于，步骤 2) 中，所述恒定温度为 $20\sim 60^{\circ}\text{C}$ 、优选 $30\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、更优选 $35\sim 45^{\circ}\text{C}$ 、进一步优选 40°C 。

[29] 一种结晶组合物，其特征在于，段落[21]-[25]中任一段所述的晶型 D 占结晶组合物重量的 50% 以上，优选 80% 以上，更优选 90% 以上，最优选 95% 以上。

[30] 一种药物组合物，包含有效量的如段落[21]-[25]中任一段中所述晶型 D 或者如段落[29]所述的结晶组合物。

[31] 如段落[21]-[25]中任一段所述的晶型 D、如段落[29]所述的结晶组合物、或者如段落[30]所述的药物组合物在制备治疗 Toll 样受体 7 相关疾病的药物中的用途。

[32] 如段落[31]所述的用途，其特征在于，所述疾病为病毒感染，特别是肝炎病毒感染，如乙型或丙型肝炎病毒感染。

[33] 一种式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 E，其特征在于，在 X-射线粉末衍射图谱中，具有 $2\theta=4.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $5.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射峰。

[34] 如段落[33]所述的晶型 E，其特征在于，在 X-射线粉末衍射图谱中，具有 $2\theta=4.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $5.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$

的衍射峰。

[35] 如段落[34]所述的晶型 E，其特征在于，在 X-射线粉末衍射图谱中，具有 $2\theta=4.9^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $5.3^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $6.7^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $9.0^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $10.8^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $16.2^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $16.5^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $19.3^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $22.0^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $22.6^\circ\pm0.2^\circ$ 、 $25.9^\circ\pm0.2^\circ$ 的衍射峰。

[36] 如段落[33]-[35]中任一项所述的晶型 E，其特征在于，所述晶型 E 具有基本上如图 3 所示的 X-射线粉末衍射图。

[37] 如段落[33]-[36]中任一项所述的晶型 E，其特征在于，用 DSC 进行表征时，所述晶型 E 的起始温度为 $85.7^\circ\text{C}\pm5^\circ\text{C}$ ，峰值温度为 $97.5^\circ\text{C}\pm5^\circ\text{C}$ 。

[38] 如段落[33]-[37]中任一段所述的晶型 E 的制备方法，所述方法包括以下步骤：

- 1)使式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 C 置于异丙醇溶剂中，形成混悬液；
- 2)在恒定温度下振摇；
- 3)离心分离、洗涤并干燥以获得所述晶型 E。

[39] 如段落[38]所述的制备方法，其特征在于，步骤 1)中，每 1g 式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 C 对应加入的异丙醇的量为 2~30mL、优选 8~24mL、更优选 12~20mL、最优选 14~16mL。

[40] 如段落[38]或[39]所述的制备方法，其特征在于，步骤 2)中，所述恒定温度为 20~60℃、优选 30~50℃、更优选 35~45℃、进一步优选 40℃。

[41]一种结晶组合物，其特征在于，段落[33]-[37]中任一段所述的晶型 E 占结晶组合物重量的 50%以上，优选 80%以上，更优选 90%以上，最优选 95%以上。

[42] 一种药物组合物，包含有效量的如段落[33]-[37]中任一段中所述晶型 E 或者如段落[41]所述的结晶组合物。

[43] 如段落[33]-[37]中任一段所述的晶型 E、如段落[41]所述的结晶组合物、或者如段落[42]所述的药物组合物在制备治疗 Toll 样受体 7 相关疾病的药物中的用途。

[44] 如段落[43]所述的用途，其特征在于，所述疾病为病毒感染，特别是肝炎病毒感染，如乙型或丙型肝炎病毒感染。

实施例

本文中采用下述缩略词：SEM-Cl 代表 2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯；SEM 代表 2-(三甲硅烷基)乙氧甲基；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；TFA 代表三氟乙酸；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；*n*-BuOH 代表正丁醇； $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 代表氨水；Na 代表金属钠；XRPD 代表 X 射线粉末衍射；DSC 代表差热分析。

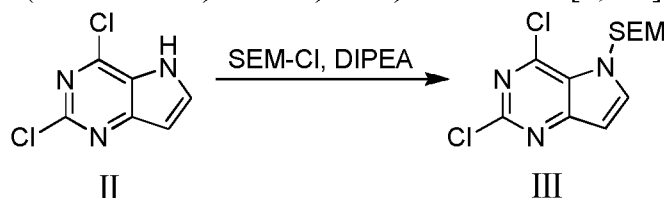
本发明中，X-射线衍射光谱采用下述方法测定：仪器：Bruker D8 ADVANCE X-

射线衍射仪；方法：靶：Cu: K- Alpha；波长 $\lambda=1.54179\text{\AA}$ ；管压 Voltage: 40 kV；管流 Current: 40 mA；扫描范围：4~40°；样品旋转速度：15 rpm；扫描速度：10°/分钟。

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

制备例 1：2-丁氧基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺马来酸盐的制备

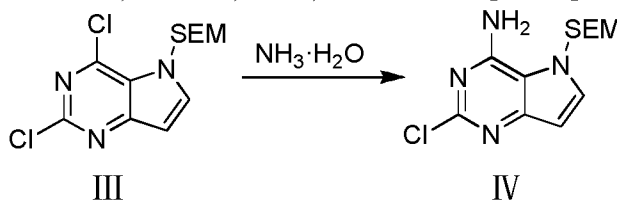
式 III：2,4-二氯-5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶



将式 II 化合物(2,4-二氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶) (4.00 kg, 21.28 mol)溶解于 DMF (20.00 L)中，在室温(25℃)下分批加入 DIPEA (2.58 kg, 20.00 mol)，随后搅拌 30 min。将反应液用冰浴降温至 0℃，然后在 5 小时内，以 1~2 滴/秒的滴速，缓慢滴加 SEM-Cl (4.00 kg, 24.00 mol)。滴加完成后，将反应液在 0℃下搅拌反应 4 小时。HPLC 监测反应完全，将反应液用 70 L 水淬灭稀释后，用乙酸乙酯(15 L×3)萃取。将合并的有机相依次用 1 M 的盐酸水溶液(5 L×2)和饱和食盐水(7 L×2)洗涤，减压蒸馏除去溶剂后得式 III 化合物(6.40kg, 20.11mol, 产率 94.50%)。

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

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

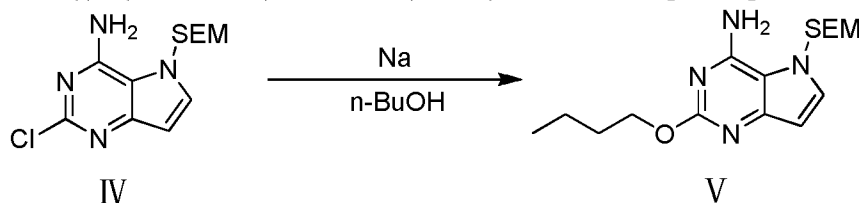


在 10L 高压釜中，将式 III 化合物(1.60 kg, 5.03 mol)溶于异丙醇(1.60 L)中。在室温(25℃)下一次性加入氨水(4L)，将反应混合物在 95℃下搅拌 7 小时。HPLC 监测反应完毕，使反应液自然冷却到室温，经布氏漏斗过滤后得到黑褐色固体。将该

固体依次用乙酸乙酯/正庚烷(1/1, 5L×2)打浆, 用乙酸乙酯(4L)打浆, 得到棕色固体形式的式 IV 化合物(1.25kg, 4.18mol, 产率 83.1%)。

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

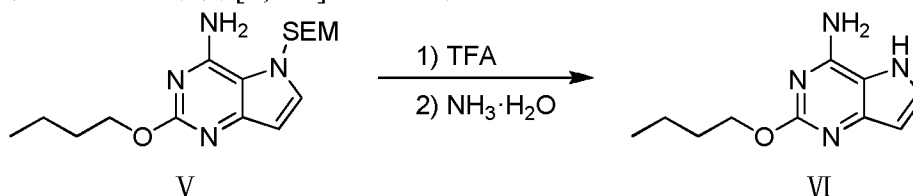
式 V: 2-丁氧基-5-((2-(三甲基硅)基乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



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

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

式 VI: 2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

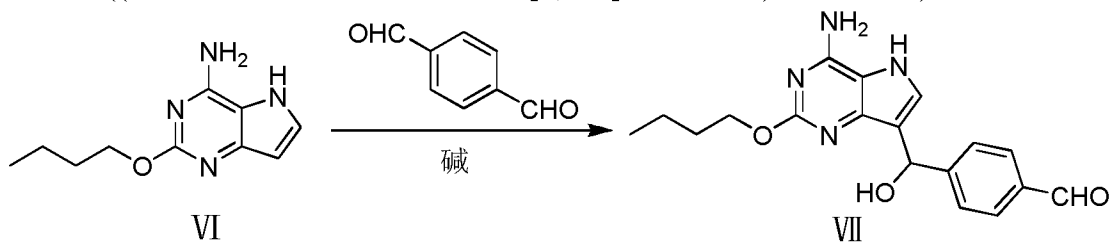


将式 V 化合物(1.10 kg, 3.27 mol)溶于 TFA (5.50 L), 将反应液在 25℃下持续搅拌 16 小时。HPLC 监测反应完全, 减压蒸馏除去 TFA, 将剩余物溶解在甲醇(1.2 L)和冰水(1.2 L)中, 均匀搅拌下, 用浓氨水调节体系 pH 至 12, 然后搅拌 2 小时, 溶液中不断有沉淀析出。过滤后, 滤饼为白色固体, 将其依次用 15%的氨水(1.2 L×3)和乙酸乙酯(4 L)打浆, 得到白色固体形式的式 VI 化合物(550.00 g, 2.67 mol, 81.7%)。

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

Hz, 3 H)。

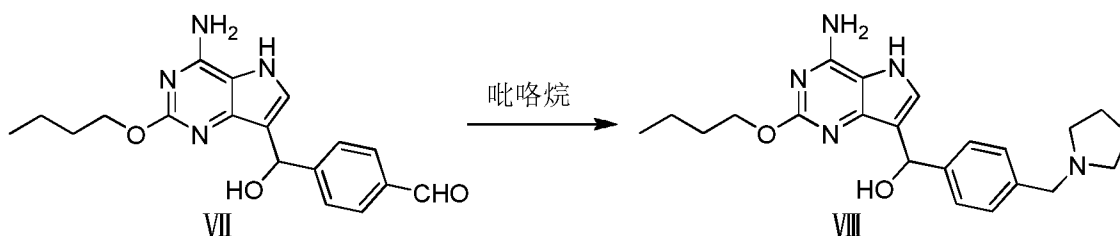
式 VII: 4-((4-氨基-2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)-羟基甲基)苯甲醛



将对苯二甲醛(790.64 mg, 5.82 mmol)和异丙醇(10 mL)投入至三口瓶中, 在搅拌下加入 2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(1.00 g, 4.85 mmol), 将体系降温至 0℃, 之后继续搅拌 10 min。加入纯化水(10 mL)和碳酸钾(804.17 mg, 5.82 mmol), 并在 25℃下反应 16 hr, LCMS 监控至原料反应完全。反应完全后, 有固体析出。过滤后, 将所得固体用 20 mL 纯化水打浆, 用 30 mL(乙酸乙酯/正庚烷=1/20)打浆, 过滤, 干燥, 得到黄色固体形式的式 VII 化合物(1.50 g, 4.41 mmol, 收率: 90.9%)。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 9.94 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 8.16 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 8.16 Hz, 2 H), 7.12 - 7.17 (m, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 4.28 (t, J = 6.53 Hz, 2 H), 1.68 - 1.77 (m, 2 H), 1.44 - 1.54 (m, 2 H), 0.97 (t, J = 7.34 Hz, 3 H)。

式 VIII: (4-氨基-2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)甲醇

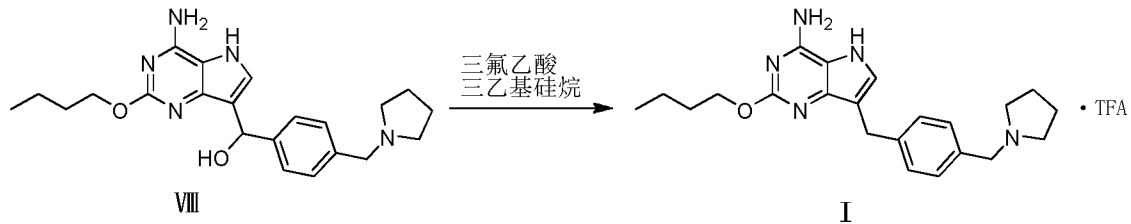


将式 VII 化合物(450.0 g, 1.32 mol)和异丙醇(4.5L)投入 30 L 反应釜中, 搅拌 5min, 之后加入冰醋酸(119.0 g, 1.98 mol), 搅拌降温至 0-10℃。滴加吡咯烷(112.4 g, 1.58 mol), 在滴加中保持温度低于 10℃。滴加完成后, 分批次加入三乙酰氧基硼氢化钠(420.0 g, 1.98 mol), 并在 10-20℃下反应 3 hr, 液相监控至原料完全消失。反应完全后, 加入纯化水 5 L, 使溶液温度降至-10℃左右, 加入 15%氨水 12 L, 加入过程中保持溶液温度低于 0℃。搅拌时有固体析出。过滤, 将所得滤饼用 2 L 水打浆, 用 2 L×2 乙酸乙酯打浆, 过滤, 在 40℃减压烘干 12 hr, 得到黄色固体形式的式 VIII 化合物(465.0 g, 1.18mol, 收率 89.4%, 水分 0.9%)。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.46 (d, J = 7.91 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 4.29 (t, J = 6.53 Hz, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 2.52 (br. s., 4 H),

1.66 - 1.83 (m, 6 H), 1.49 (d, $J = 7.53$ Hz, 2 H), 0.98 (t, $J = 7.40$ Hz, 3 H)。

式 I: 2-丁氧基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



将式 VIII 化合物(440.0 g, 1.11mol)和二氯甲烷(7.0L)投入 20 L 反应釜中, 搅拌使体系降温至 -15°C 以下。向体系中滴加三乙基硅烷(880mL, 5.55 mol)后, 继续滴加三氟乙酸(880 mL), 在滴加中保持温度低于 -10°C 。滴加完毕后, 在 0°C 下反应 2hr, 液相监控至原料点消失。反应完全后, 将反应液浓缩至干, 加入乙酸乙酯 2.2 L, 搅拌使体系降温至 0°C 以下。之后加入饱和碳酸钠溶液调节溶液 $\text{pH}=9-10$, 在此过程中保持体系温度低于 10°C 。过滤, 将所得滤饼用 2.2 L 水打浆后过滤, 减压烘干, 得到白色固体形式的式 I 化合物的三氟乙酸盐 550 g。

将 525 g 白色固体形式的式 I 化合物的三氟乙酸盐加入 1.6 L 乙醇中, 搅拌使体系降温至 0°C 左右, 之后加入 1 mol/L 氢氧化钠溶液 2.2 L。过滤, 将滤饼用 2.5 L 纯化水打浆, 过滤, 将滤饼减压烘干得到固体形式的式 I 化合物 380.0 g。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 4H), 1.85 - 1.71 (m, 6H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

实施例 1: 2-丁氧基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺马来酸盐晶型 C 的制备

向 10 mL 乙醇中加入式 I 化合物(3.80g, 10 mmol), 并加热溶解, 向溶液中加入马来酸(2.55g, 22 mmol), 继续加热搅拌至澄清。然后使溶液自然冷却到室温, 放置 1-2 小时。将沉淀过滤, 将固体用油泵减压干燥, 得到固体形式的式 I 化合物马来酸盐晶型 C。所得的马来酸盐中, 式 I 所示化合物与马来酸的摩尔比为 1:2。

采用下述方法对 XRPD 进行测定: 仪器: Bruker D8 ADVANCE X-射线衍射仪; 方法: 靶: Cu: K- Alpha; 波长 $\lambda=1.54179\text{\AA}$; 管压 Voltage: 40 kV; 管流 Current: 40 mA; 扫描范围: $4\sim 40^{\circ}$; 样品旋转速度: 15 rpm; 扫描速度: $10^{\circ}/\text{分钟}$ 。

结果显示, 所获得的化合物晶体具有基本上如图 1 所示的衍射峰。

实施例 2: 2-丁氧基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺马来酸

盐晶型 D 的制备

将式 I 化合物马来酸盐晶型 C (50 mg) 中加入 0.8 mL 丙酮形成悬浊液。将悬浊液样品置于恒温均匀仪上(40℃)振摇 2 天(避光)。将残留的固体物离心分离,并在 40℃ 真空干燥箱中干燥过夜得到固体形式的式 I 化合物马来酸盐晶型 D。所得马来酸盐中,式 I 所示化合物与马来酸的摩尔比为 1:2。

采用下述方法对 XRPD 进行测定:仪器: Bruker D8 ADVANCE X-射线衍射仪;方法:靶: Cu: K- Alpha; 波长 $\lambda=1.54179\text{\AA}$; 管压 Voltage: 40 kV; 管流 Current: 40 mA; 扫描范围: 4~40°; 样品旋转速度: 15 rpm; 扫描速度: 10°/分钟。

结果显示,所获得的化合物晶体具有基本上如图 2 所示的衍射峰。

实施例 3: 2-丁氧基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺马来酸盐晶型 E 的制备

将式 I 化合物马来酸盐晶型 C (50 mg) 中加入 0.8 mL 异丙醇形成悬浊液。将悬浊液样品置于恒温均匀仪上(40℃)振摇 2 天(避光)。将残留的固体物离心分离,并在 40℃ 真空干燥箱中干燥过夜得到固体形式的式 I 化合物马来酸盐晶型 E。所得马来酸盐中,式 I 所示化合物与马来酸的摩尔比为 1:2。

采用下述方法对 XRPD 进行测定:仪器: Bruker D8 ADVANCE X-射线衍射仪;方法:靶: Cu: K- Alpha; 波长 $\lambda=1.54179\text{\AA}$; 管压 Voltage: 40 kV; 管流 Current: 40 mA; 扫描范围: 4~40°; 样品旋转速度: 15 rpm; 扫描速度: 10°/分钟。

结果显示,所获得的化合物晶体具有基本上如图 3 所示的衍射峰。

实施例 4: 高温稳定性试验

依据《原料药与药物制剂稳定性试验指导原则》(中国药典 2010 版附录 XIXC),考察实施例 1-3 中制备的晶型在加速试验高温条件下的稳定性。

将实施例 1-3 中制备的晶型 C、D 和 E 分别置于开口洁净容器中,于 60℃ 下放置,分别于第 10、20 和 30 天取样检测。将检测结果与第 0 天的初始检测结果进行比较。

实施例 5: 高湿稳定性试验

依据《原料药与药物制剂稳定性试验指导原则》(中国药典 2010 版附录 XIXC),考察实施例 1-3 中制备的晶型在加速试验高湿条件下的稳定性。

将实施例 1-3 中制备的晶型 C、D 和 E 分别置于恒温恒湿容器中进行加速试验,条件为 40℃/75%湿度(敞口),于第 30、60 和 90 天取样检测。将检测结果与第 0 天

的初始检测结果进行比较。

实施例 6: 光照稳定性

依据《原料药与药物制剂稳定性试验指导原则》(中国药典 2010 版附录 XIXC), 考察实施例 1-3 中制备的晶型在光照条件下的稳定性。

将实施例 1-3 中制备的晶型 C、D 和 E 分别置于 5000Lx±500Lx 的光照环境下, 于第 5 天、第 10 天和第 30 天取样。将检测结果与第 0 天的初始检测结果进行比较。

药物活性效果实施例

效果实施例 1: Toll 样受体 7 和 Toll 样受体 8 体外受体结合活性筛选方案

试剂:

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

DMEM 培养基

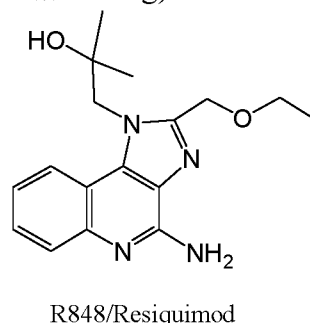
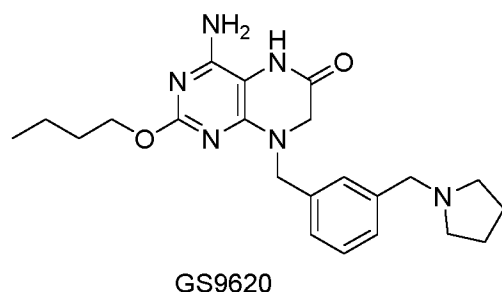
热灭活胎牛血清

抗支原体试剂 Normocin™

博来霉素

杀稻瘟菌素

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



方案:

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

(2)收集细胞培养瓶中的细胞, 将细胞密度稀释成 250,000 个细胞/mL。

(3)加入 200 μ L (50,000 个细胞/孔)细胞悬液至准备好的化合物板中。每孔中 DMSO

终浓度为 0.5%。

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

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

(6) 1 小时后，用酶标仪 OD650 读板检测 20μL 上清液中碱性磷酸酶的含量。

(7)利用 Prism 软件分析数据，得出各化合物的 EC₅₀。

实验结果如表 1 所示：

表 1

化合物名称	TLR7 EC50 (nM)	TLR8 EC50 (nM)
GS-9620	517	7867
式 I 化合物	160	11632

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

效果实施例 2 外周血单个核细胞试验方案

本实施例的目的在于检测利用式 I 所示化合物刺激人外周血单核细胞(PBMC) 24h 后细胞因子的表达水平。

检测时细胞上清液不稀释，直接检测 IFN-α的水平。首先将式 I 的化合物配制成 20mmol 浓度的 DMSO 储存液，用细胞培养基做 10 倍梯度稀释，总共稀释 11 个点。取其中 9 个稀释点的化合物(化合物的最高浓度为 200 μmol/L)加入 96 孔板中，每孔 50μL，然后接种新鲜的人外周血单核细胞，每孔接种 150μL 体系，其中含有 450,000 个细胞。将细胞培养板置于 37℃和 5%CO₂ 培养箱中培养 24 小时。培养结束后将培养板以 1200 rpm 的速度离心 5 分钟，随后收集上清并将其储存于-20℃以待检测。细胞因子的检测利用 BD 公司的流式液相多重蛋白定量技术(CBA)，在流式细胞仪上完成检测。利用上述检测方法，我们将刺激产生 30 pg/mL 的 IFN-α的最低药物浓度，定义为该化合物在该细胞因子刺激实验上的 MEC 值。实验结果如下表 2 所示。

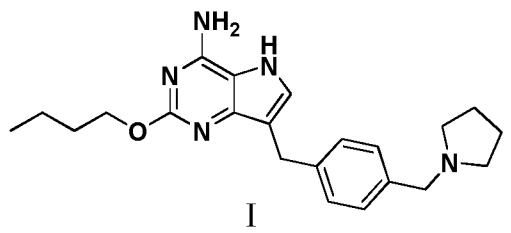
表 2

化合物名称	IFN- α MEC(nM)	TNF- α MEC (nM)
GS-9620	50	500
式 I 的化合物	5	500

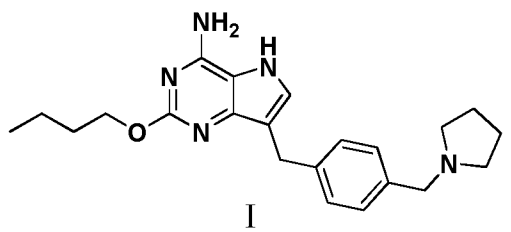
结论：本发明的式 I 化合物展示出比对照品(GS-9620)更好的体外 PBMC 的 IFN- α 诱导活性以及与对照品(GS-9620)相当的 TNF- α 的诱导活性。

权 利 要 求

1. 式 I 所示化合物的马来酸盐



2. 式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 C，其特征在于，在 X-射线粉末衍射图谱中，所述晶型 C 具有 $2\theta=7.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射峰，



3. 一种制备权利要求 2 所述的晶型 C 的方法，所述方法包括以下步骤：

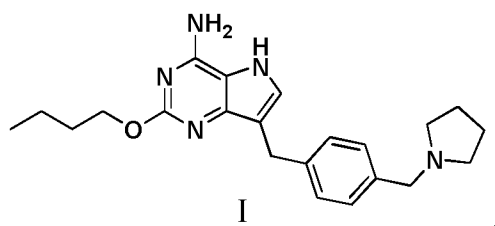
1) 将式 I 所示化合物溶解于溶剂中；

2) 加入马来酸；和

3) 冷却析晶，过滤，洗涤并干燥以获得所述晶型 C，

其中所述溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、丙酮、乙酸乙酯及其混合溶剂；优选乙醇。

4. 式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 D，其特征在于，在 X-射线粉末衍射图谱中，所述晶型 D 具有 $2\theta=5.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的衍射峰，

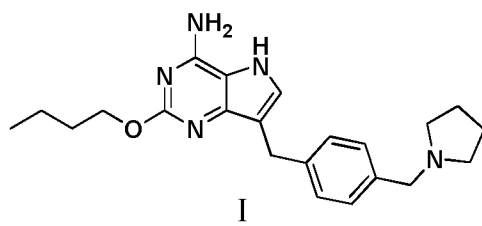


5. 一种制备权利要求 4 所述的晶型 D 的方法，所述方法包括以下步骤：

1) 将式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 C 置于丙酮溶剂中，形成混悬液；

- 2) 在恒定温度下振摇；和
- 3) 离心分离、洗涤并干燥以获得所述晶型 D。

6. 式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 E，其特征在于，在 X-射线粉末衍射图谱中，所述晶型 E 具有 $2\theta=4.9^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $5.3^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $9.0^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $16.5^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3^\circ\pm 0.2^\circ$ 的衍射峰，



7. 一种制备权利要求 6 所述的晶型 E 的方法，所述方法包括以下步骤：

- 1) 将式 I 所示化合物的马来酸盐的晶型 C 置于异丙醇溶剂中，形成混悬液；
- 2) 在恒定温度下振摇；和
- 3) 离心分离、洗涤并干燥以获得所述晶型 E。

8. 一种结晶组合物，其特征在于，

权利要求 2 所述的晶型 C 占所述结晶组合物重量的 50%以上，优选 80%以上，更优选 90%以上，最优选 95%以上；或者

权利要求 4 所述的晶型 D 占所述结晶组合物重量的 50%以上，优选 80%以上，更优选 90%以上，最优选 95%以上；或者

权利要求 6 所述的晶型 E 占所述结晶组合物重量的 50%以上，优选 80%以上，更优选 90%以上，最优选 95%以上。

9. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包含有效量的权利要求 1 所述的式 I 所示化合物的马来酸盐、权利要求 2 所述的晶型 C、权利要求 4 所述的晶型 D、权利要求 6 所述的晶型 E、权利要求 8 所述的结晶组合物或者它们的任意组合。

10. 权利要求 1 所述的式 I 所示化合物的马来酸盐、权利要求 2 所述的晶型 C、权利要求 4 所述的晶型 D、权利要求 6 所述的晶型 E、权利要求 8 所述的结晶组合物或权利要求 9 所述的药物组合物在制备用于治疗 Toll 样受体 7 相关疾病的药物中的用途。

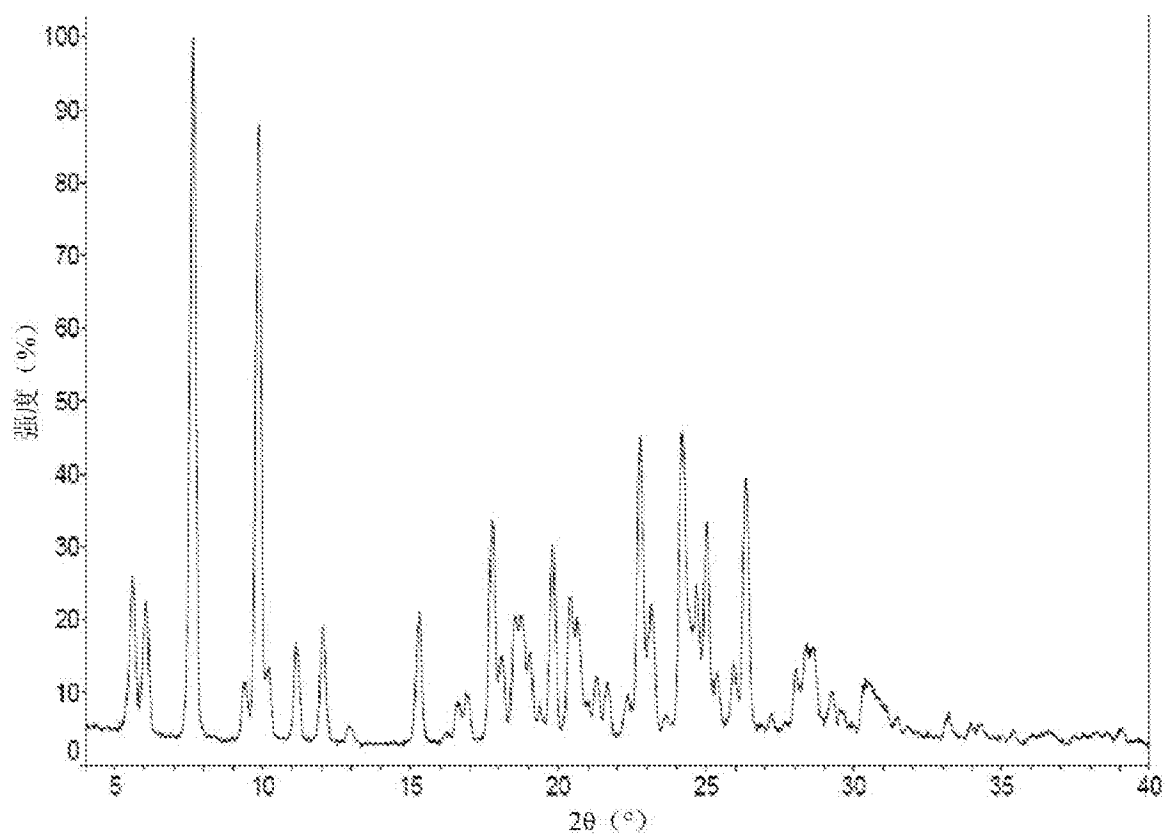


图 1

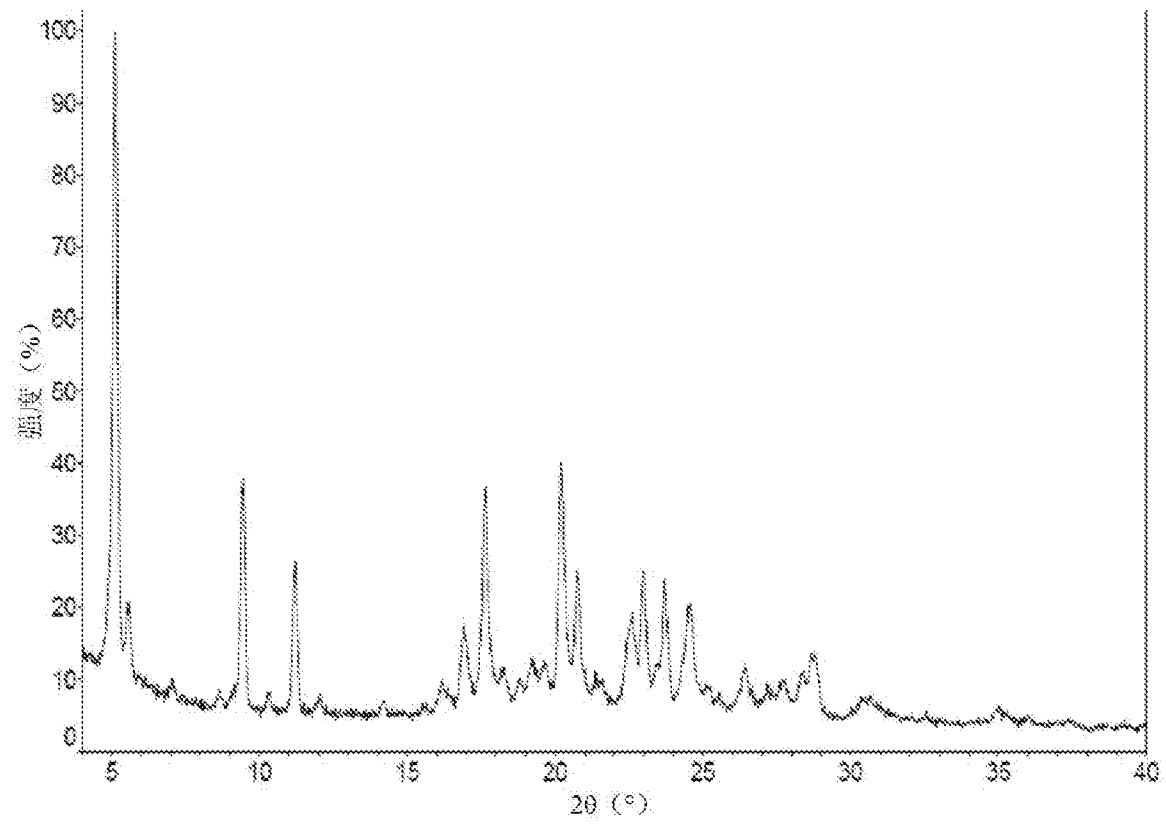


图 2

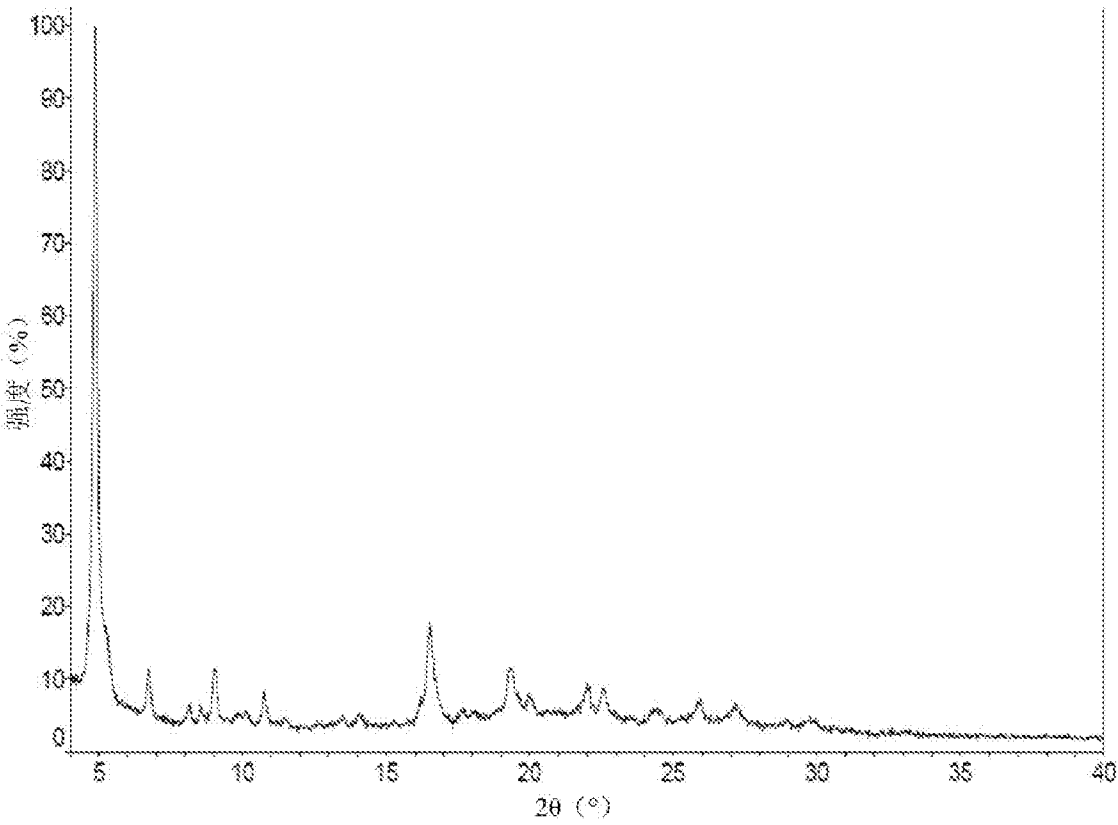


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/072890

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 487/04, A61P 31/-

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

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

DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS, MARPAT, toll, tlr7, pyrrolo, pyrimidine, pyridine, butoxy, pyrrolidine, butoxy, amine, ammonia, structured search according to formula 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2016023511 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 18 February 2016 (18.02.2016) the abstract, claims 15 and 16, and description, page 7, paragraphs 1-6 from the bottom, page 10, paragraph 4, and embodiment 21	1-10
A	WO 2015168269 A1 (NOVARTIS AG) 05 November 2015 (05.11.2015) the whole document	1-10
A	CN 104780923 A (GLAXOSMITHKLINE LLC) 15 July 2015 (15.07.2015) the whole document	1-10
A	CN 104780924 A (GLAXOSMITHKLINE LLC) 15 July 2015 (15.07.2015) the whole document	1-10
A	CN 104837840 A (JANSSEN SCIENCES IRELAND UC) 12 August 2015 (12.08.2015) the whole document	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“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	“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
“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)	“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
“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	“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 02 May 2017	Date of mailing of the international search report 10 May 2017
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer CHEN, Junxia Telephone No. (86-10) 62086343

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/072890

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2016023511 A1	18 February 2016	AU 2015303558 A1	30 March 2017
		CA 2958097 A1	18 February 2016
		SG 11201701169X A	30 March 2017
WO 2015168269 A1	05 November 2015	AU 2015253215 A1	27 October 2016
		MX 2016014305 A	27 January 2017
		AP 201609485 D0	31 October 2016
		CN 106232603 A	14 December 2016
		EA 201692177 A1	28 February 2017
		PH 12016501966 A1	09 January 2017
		EP 3137470 A1	08 March 2017
		SG 11201608161V A	29 November 2016
		UY 36103 A	30 November 2015
		CA 2946408 A1	05 November 2015
		US 2017057968 A1	02 March 2017
		TW 201623309 A	01 July 2016
		KR 20160144398 A	16 December 2016
		EP 2922547 B1	08 March 2017
		WO 2014081643 A1	30 May 2014
CN 104780923 A	15 July 2015	US 9428512 B2	30 August 2016
		AU 2013348216 B2	13 October 2016
		EP 2922547 A1	30 September 2015
		CA 2890198 A1	30 May 2014
		US 2015299204 A1	22 October 2015
		AU 2013348216 A1	04 June 2015
		EP 2922547 A4	13 April 2016
		KR 20150085081 A	22 July 2015
		JP 2016500066 A	07 January 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/072890

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104780924 A	15 July 2015	RU 2015116953 A	10 January 2017
		WO 2014081644 A1	30 May 2014
		KR 20150085080 A	22 July 2015
		JP 2016500067 A	07 January 2016
		CA 2890201 A1	30 May 2014
		AU 2013348217 B2	06 October 2016
		EP 2922550 A1	30 September 2015
		US 9550785 B2	24 January 2017
		CN 104780924 B	14 September 2016
		EP 2922550 A4	15 June 2016
CN 104837840 A	12 August 2015	RU 2015117251 A	10 January 2017
		US 2015266883 A1	24 September 2015
		AU 2013348217 A1	04 June 2015
		US 2017044169 A1	16 February 2017
		EA 201590663 A1	30 July 2015
		US 9499549 B2	22 November 2016
		WO 2014056953 A1	17 April 2014
		HK 1209412 A1	01 April 2016
		PH 12015500758 A1	08 June 2015
		US 2015239892 A1	27 August 2015
		CL 2015000898 A1	28 August 2015
		AU 2013328732 A1	19 March 2015
		CA 2884478 A1	17 April 2014
		MX 2015004517 A	14 July 2015
		EP 2906563 A1	19 August 2015
		KR 20150064053 A	10 June 2015
		SG 11201502622V A	28 May 2015
		JP 2015533135 A	19 November 2015
		AU 2013328732 A8	09 April 2015

A. 主题的分类 C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 31/12(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) C07D487/04, A61P31/- 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)) DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS, MARPAT, 吡咯并, 嘧啶, 吡咯烷, 丁氧基, 丁基氧基, 氨, 胺, to11, t1r7, 根据式1的结构式检索		
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
PX	WO 2016023511 A1 (正大天晴药业集团股份有限公司) 2016年 2月 18日 (2016 - 02 - 18) 摘要, 权利要求15-16, 说明书第7页倒数第1-6段, 第10页第4段及实施例21	1-10
A	WO 2015168269 A1 (NOVARTIS AG) 2015年 11月 5日 (2015 - 11 - 05) 全文	1-10
A	CN 104780923 A (葛兰素史克有限责任公司) 2015年 7月 15日 (2015 - 07 - 15) 全文	1-10
A	CN 104780924 A (葛兰素史克有限责任公司) 2015年 7月 15日 (2015 - 07 - 15) 全文	1-10
A	CN 104837840 A (爱尔兰詹森科学公司) 2015年 8月 12日 (2015 - 08 - 12) 全文	1-10
☐ 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 2017年 5月 2日		国际检索报告邮寄日期 2017年 5月 10日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 陈俊霞 电话号码 (86-10)62086343

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/072890

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)
WO	2016023511	A1	2016年 2月 18日	AU	2015303558	A1	2017年 3月 30日
				CA	2958097	A1	2016年 2月 18日
				SG	11201701169X	A	2017年 3月 30日
WO	2015168269	A1	2015年 11月 5日	AU	2015253215	A1	2016年 10月 27日
				MX	2016014305	A	2017年 1月 27日
				AP	201609485	D0	2016年 10月 31日
				CN	106232603	A	2016年 12月 14日
				EA	201692177	A1	2017年 2月 28日
				PH	12016501966	A1	2017年 1月 9日
				EP	3137470	A1	2017年 3月 8日
				SG	11201608161V	A	2016年 11月 29日
				UY	36103	A	2015年 11月 30日
				CA	2946408	A1	2015年 11月 5日
				US	2017057968	A1	2017年 3月 2日
				TW	201623309	A	2016年 7月 1日
				KR	20160144398	A	2016年 12月 16日
CN	104780923	A	2015年 7月 15日	EP	2922547	B1	2017年 3月 8日
				WO	2014081643	A1	2014年 5月 30日
				US	9428512	B2	2016年 8月 30日
				AU	2013348216	B2	2016年 10月 13日
				EP	2922547	A1	2015年 9月 30日
				CA	2890198	A1	2014年 5月 30日
				US	2015299204	A1	2015年 10月 22日
				AU	2013348216	A1	2015年 6月 4日
				EP	2922547	A4	2016年 4月 13日
				KR	20150085081	A	2015年 7月 22日
				JP	2016500066	A	2016年 1月 7日
CN	104780924	A	2015年 7月 15日	RU	2015116953	A	2017年 1月 10日
				WO	2014081644	A1	2014年 5月 30日
				KR	20150085080	A	2015年 7月 22日
				JP	2016500067	A	2016年 1月 7日
				CA	2890201	A1	2014年 5月 30日
				AU	2013348217	B2	2016年 10月 6日
				EP	2922550	A1	2015年 9月 30日
				US	9550785	B2	2017年 1月 24日
				CN	104780924	B	2016年 9月 14日
				EP	2922550	A4	2016年 6月 15日
				RU	2015117251	A	2017年 1月 10日
CN	104837840	A	2015年 8月 12日	US	2015266883	A1	2015年 9月 24日
				AU	2013348217	A1	2015年 6月 4日
				US	2017044169	A1	2017年 2月 16日
				EA	201590663	A1	2015年 7月 30日
				US	9499549	B2	2016年 11月 22日
				WO	2014056953	A1	2014年 4月 17日
				HK	1209412	A1	2016年 4月 1日
				PH	12015500758	A1	2015年 6月 8日
				US	2015239892	A1	2015年 8月 27日
				CL	2015000898	A1	2015年 8月 28日
				AU	2013328732	A1	2015年 3月 19日
				CA	2884478	A1	2014年 4月 17日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际申请号
PCT/CN2017/072890

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)
		MX	2015004517	A	2015年 7月 14日
		EP	2906563	A1	2015年 8月 19日
		KR	20150064053	A	2015年 6月 10日
		SG	11201502622V	A	2015年 5月 28日
		JP	2015533135	A	2015年 11月 19日
		AU	2013328732	A8	2015年 4月 9日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)