



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201915000 A

(43) 公開日：中華民國 108 (2019) 年 04 月 16 日

- (21) 申請案號：107133417 (22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 21 日
- (51) Int. Cl. : *C07D471/04 (2006.01)* *A61K31/519 (2006.01)*
A61P31/12 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
- (30) 優先權：2017/09/22 中國大陸 201710866425.4
- (71) 申請人：大陸商江蘇恆瑞醫藥股份有限公司 (中國大陸) JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (CN)
 中國大陸
 大陸商上海恆瑞醫藥有限公司 (中國大陸) SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)
 中國大陸
- (72) 發明人：張國寶 ZHANG, GUOBAO (CN)；馬殿強 MA, DIANQIANG (CN)；賀峰 HE, FENG (CN)；陶維康 TAO, WEIKANG (CN)
- (74) 代理人：洪武雄；陳昭誠
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 90 頁

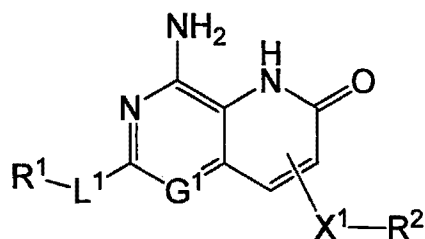
(54) 名稱

稠合雜芳基衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

FUSED HETEROARYL DERIVATIVES, A PREPARATION METHOD THEREOF AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

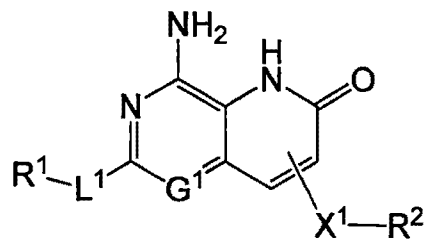
(57) 摘要

本發明涉及稠合雜芳基衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用。具體而言，本發明涉及一種通式(I)所示的新的稠合雜芳基衍生物、其製備方法及含有該衍生物的醫藥組成物以及其作為治療劑，特別是作為 TLR7 激動劑的用途，其中通式(I)的各取代基與說明書中的定義相同。



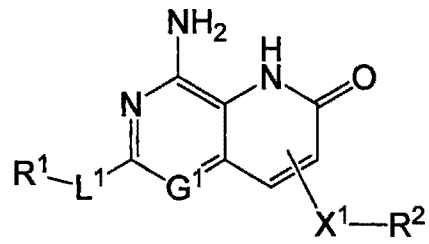
(I)

The present invention relates to fused heteroaryl derivatives, a preparation method thereof and pharmaceutical use thereof. Specifically, The present invention relates to a novel fused heteroaryl derivatives represented by general formula (I), a preparation method thereof, pharmaceutical compositions containing the same and as a therapeutic agent, particularly as a TLR7 agonist. The definition of each substituent group in general formula (I) is the same as the definition in the description.



(I)

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

稠合雜芳基衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用
FUSED HETEROARYL DERIVATIVES, A
PREPARATION METHOD THEREOF AND
PHARMACEUTICAL USE THEREOF

【技術領域】

本發明屬於醫藥領域，涉及一種通式(I)所示的新的稠合雜芳基衍生物、其製備方法及含有該衍生物的醫藥組成物以及其作為治療劑，特別是作為 TLR7 激動劑的用途。

【先前技術】

類 Toll 受體(toll-like receptors; TLRs)是參與先天免疫的一類重要蛋白質分子。TLRs 是單體跨膜的非催化性受體，通常在崗哨細胞如巨噬細胞和樹突狀細胞中表達，可以識別由微生物產生的結構保守的分子。一旦這些微生物突破如皮膚或腸道黏膜的物理屏障，就會被 TLRs 識別，繼而激活免疫細胞應答(Mahla, R S. 等人, Front Immunol. 4: 248 (2013))。免疫系統之所以具有廣泛識別病原微生物的能力，某種程度上是由於 Toll 樣免疫受體的廣泛存在。

在哺乳動物中至少有 10 種不同的 TLRs。一些此類受體的配體和相應的信號級聯放大已經被鑒定出。TLR7 是 TLRs(TLRs 3、7、8 和 9)亞組的成員，侷限於專門檢測非己核酸的細胞的內涵體隔室。TLR7 在藉由識別 ssRNA 抗

病毒防禦方面起關鍵作用(Diebold S. S.等, *Science*, 2004 : 303, 1529-1531; 和 Lund J. M.等, *PNAS*, 2004 : 101, 5598-5603)。TLR7 在人身上具有有限的表達分佈，並主要藉由 B 細胞和類漿細胞樹突細胞(pDC) 表達，而較低程度地藉由單核細胞表達。類漿細胞 DCs 是淋巴衍生的樹突細胞的唯一群體(0.2-0.8%的外周血單核細胞(PBMCs))，它是響應病毒感染而分泌高水平干擾素- α (IFN α)和干擾素- β (IFN β)的最初的 I 型干擾素生成細胞(Liu Y-J, *Annu. Rev. Immunol.*, 2005: 23, 275-306)。

很多疾病、障礙與 TLRs 的異常有關，比如黑色素瘤、非小細胞肺癌、肝細胞癌、基底細胞癌(basalcellcarcinoma)、腎細胞癌、骨髓瘤、變應性鼻炎、哮喘、慢性阻塞性肺炎(COPD)、潰瘍性結腸炎、肝纖維化，HBV、黃病毒科(Flaviviridae)病毒、HCV、HPV、RSV、SARS、HIV 或流行性感冒的病毒感染等。因此運用 TLRs 的激動劑治療相關疾病是很有前景的。

由於 TLR7 和 TLR8 高度同源，因此 TLR7 配體，在大多數情況下也是 TLR8 配體。TLR8 刺激主要誘導產生細胞因子如腫瘤壞死因子 α (TNF- α)和趨化因子。干擾素 α 是治療慢性乙型肝炎或丙型肝炎的主要藥物之一，而 TNF- α 是一種促炎細胞因子，過多分泌可能導致嚴重的副作用。所以對 TLR7 和 TLR8 的選擇性對於開發 TLR7 激動劑用於治療病毒感染性疾病至關重要。

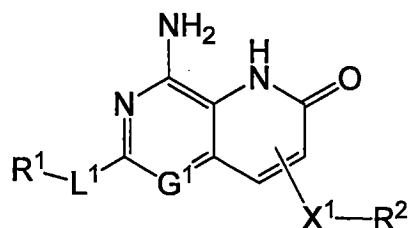
目前已有相關的 TLR7 激動劑專利申請，如

WO2005025583、WO2007093901、WO2008011406、
WO2009091032、WO2010077613、WO2010133882、
WO2011031965、WO2012080730。但是仍有必要繼續研發
安全的和治療上更有效的 TLR7 激動劑。

本發明針對上述技術問題，提供一種起效濃度更低，
選擇性更好，激活效果更明顯的藥物化合物，同時，其對
CYP 和 hERG 沒有抑制作用或抑制作用弱，是更安全和更
有效的 TLR7 激動劑。

【發明內容】

本發明的目的在於提供一種通式(I)所示的化合物：



(I)

或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非
對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

其中：

G^1 為 CR^3 或 N；

L^1 選自 -O-、-S-、-NR⁴-、-C(O)-、-S(O)_m-、-N(R⁴)C(O)-、
-C(O)N(R⁴)-、-N(R⁴)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁴)-和共價鍵；

X^1 為伸烷基，其中該伸烷基視需要被選自鹵素、烷基、
烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環
烷基和雜環基中的一個或多個取代基所取代；

R^1 選自氫原子、烷基、鹵烷基、烯基、炔基、環烷基、

雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^2 選自氫原子、烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 和 $-C(O)NR^6R^7$ ，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 和 $-X^2-NR^6R^7$ 中的一個或多個取代基所取代；

R^3 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^4 選自氫原子、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^5 選自氫原子、烷基、鹵烷基、胺基、羥基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^6 和 R^7 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被

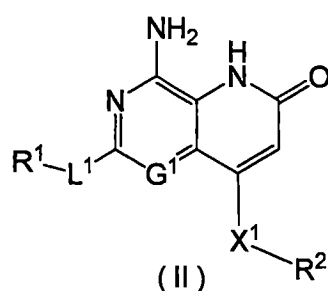
選自烷基、烷氧基、鹵素、胺基、氰基、硝基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

或者，該 R^6 和 R^7 與相連接的氮原子一起形成雜環基，其中該雜環基除含有 1 個氮原子之外，還視需要含有 1 至 2 個相同或不同選自 N、O 和 S 的雜原子，並且該雜環基視需要被選自烷基、烷氧基、側氧基、鹵素、胺基、氰基、硝基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

X^2 為伸烷基，其中該伸烷基視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基和雜環基中的一個或多個取代基所取代；且

m 為 0、1 或 2。

在本發明一個較佳的實施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其為通式(II)所示的化合物：



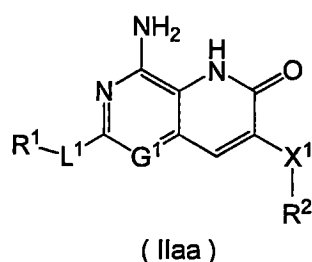
或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

其中：

G^1 、 L^1 、 X^1 、 R^1 和 R^2 如通式(I)中所定義。

在本發明一個較佳的實施方案中，所述的通式(I)所示

的化合物，其為通式(IIAa)所示的化合物：



或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

其中：

G^1 、 L^1 、 X^1 、 R^1 和 R^2 如通式(I)中所定義。

在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(I)所示的化合物，其中該 R^2 選自芳基、雜芳基、雜環基和 $-NR^6R^7$ ，其中該芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基和 $-X^2-NR^6R^7$ 中的一個或多個取代基所取代；

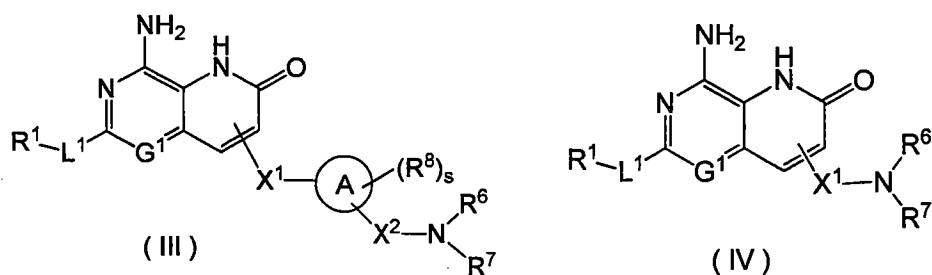
X^2 、 R^6 和 R^7 如通式(I)中所定義。

在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(I)所示的化合物，其中該 R^2 選自苯基、吡啶基、吡咯烷基和 $-NR^6R^7$ ，其中該苯基、吡啶基和吡咯烷基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、雜環基烷基和 $-X^2-NR^6R^7$ 中的一個或多個取代基所取代，該雜環基烷基較佳吡咯烷基伸甲基；

X^2 、 R^6 和 R^7 如通式(I)中所定義。

在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(I)所示的化

合物，其為通式(III)或通式(IV)所示的化合物：



或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

其中：

環 A 為苯基或吡啶基；

R^8 相同或不同，且各自獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基和雜環基烷基；

R^6 和 R^7 與相連接的氮原子一起形成雜環基，其中該雜環基除含有 1 個氮原子之外，還視需要含有 1 至 2 個相同或不同選自 N、O 和 S 的雜原子，並且該雜環基視需要被選自烷基、烷氧基、側氧基、鹵素、胺基、氰基、硝基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

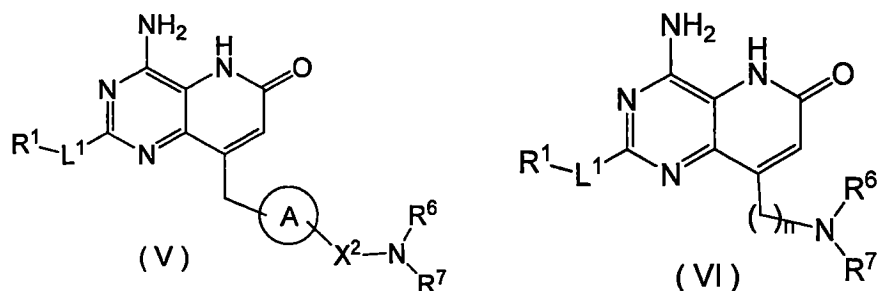
s 為 0、1、2 或 3；且

G^1 、 L^1 、 X^1 、 X^2 、 R^1 和 R^5 如通式(I)中所定義。

在本發明一個較佳的實施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中該 X^1 為伸烷基。

在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(I)所示的化合物，其中該 G^1 為 N。

在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(I)所示的化合物，其為通式(V)或通式(VI)所示的化合物：



或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

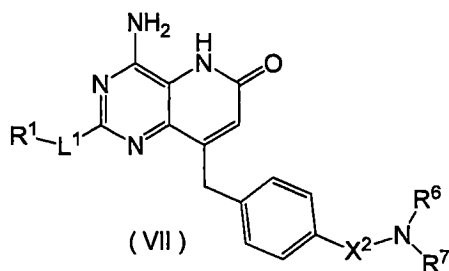
其中：

環 A 為苯基或吡啶基；

n 為 1 到 9 的整數；

L¹、X²、R¹、R⁶ 和 R⁷ 如通式(III)中所定義。

在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(I)所示的化合物，其為通式(VII)所示的化合物：



或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

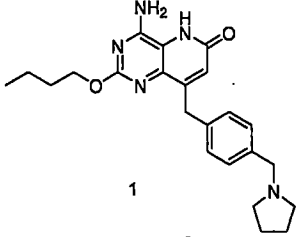
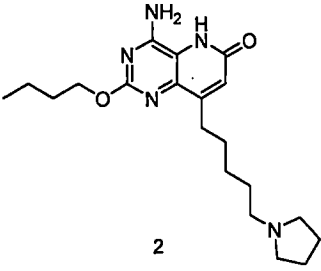
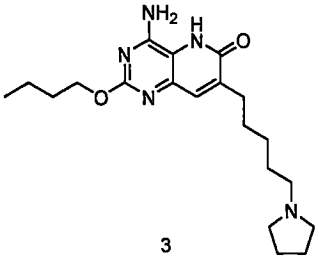
其中：

L¹、X²、R¹、R⁶ 和 R⁷ 如通式(III)中所定義。

在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(I)所示的化合物，其中該 L¹ 為 -O-。

在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(I)所示的化合物，其中該 R^1 為烷基。

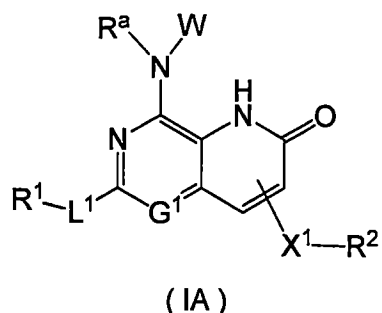
本發明的典型化合物包括但不限於：

實施例 編號	化合物結構與命名
1	<div style="text-align: center;">  <p>1</p> </div> <p style="text-align: center;">4-胺基-2-丁氧基-8-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)吡啶并[3,2-<i>d</i>]嘧啶-6(5<i>H</i>)-酮 1</p>
2	<div style="text-align: center;">  <p>2</p> </div> <p style="text-align: center;">4-胺基-2-丁氧基-8-(5-(吡咯烷-1-基)戊基)吡啶并[3,2-<i>d</i>]嘧啶-6(5<i>H</i>)-酮 2</p>
3	<div style="text-align: center;">  <p>3</p> </div> <p style="text-align: center;">4-胺基-2-丁氧基-7-(5-(吡咯烷-1-基)戊基)吡啶并[3,2-<i>d</i>]嘧啶-6(5<i>H</i>)-酮 3</p>

或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非

對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽。

本發明的另一方面涉及一種通式(IA)所示的化合物，



或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

其中：

G^1 為 CR^3 或 N ；

W 為胺基保護基，選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

R^a 為胺基保護基或氫原子，該胺基保護基選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

L^1 選自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^4)-$ 和共價鍵；

X^1 為伸烷基，其中該伸烷基視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基和雜環基中的一個或多個取代基所取代；

R^1 選自氫原子、烷基、鹵烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝

基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^2 選自氫原子、烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 和 $-C(O)NR^6R^7$ ，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 和 $-X^2-NR^6R^7$ 中的一個或多個取代基所取代；

R^3 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^4 選自氫原子、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^5 選自氫原子、烷基、鹵烷基、胺基、羥基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

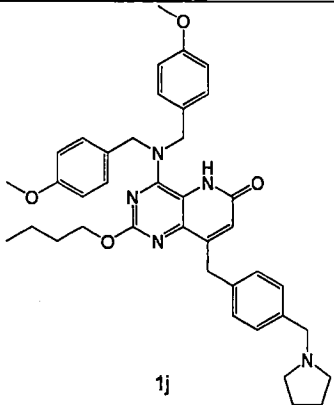
R^6 和 R^7 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、烷氧基、鹵素、胺基、氰基、硝基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

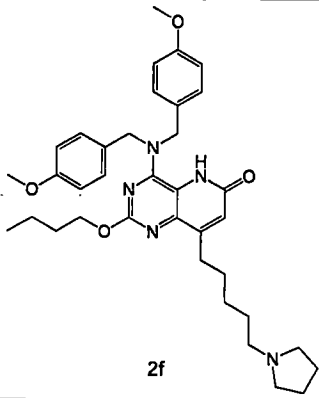
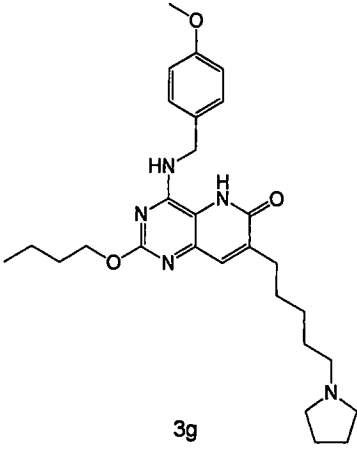
或者，該 R^6 和 R^7 與相連接的氮原子一起形成雜環基，其中該雜環基除含有 1 個氮原子之外，還視需要含有 1 至 2 個相同或不同選自 N、O 和 S 的雜原子，並且該雜環基視需要被選自烷基、烷氧基、側氧基、鹵素、胺基、氰基、硝基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

X^2 為伸烷基，其中該伸烷基視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基和雜環基中的一個或多個取代基所取代；且

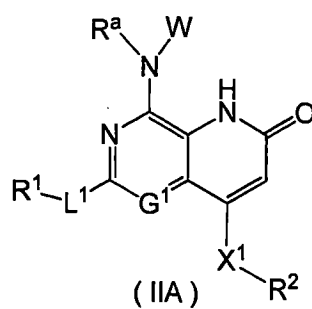
m 為 0、1 或 2。

通式(IA)所示的化合物包括，但不限於：

實施例 編號	化合物結構與命名
1j	<div style="text-align: center;">  <p>1j</p> </div> <p style="text-align: center;">4-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-2-丁氧基 -8-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)吡啶并[3,2-<i>d</i>] 嘧啶-6(5<i>H</i>)-酮 1j</p>

2f	 <p style="text-align: center;">2f</p> <p style="text-align: center;">4-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-2-丁氧基 -8-(5-(吡咯烷-1-基)戊基)吡啶并[3,2-<i>d</i>]嘧啶 -6(5<i>H</i>)-酮 2f</p>
3g	 <p style="text-align: center;">3g</p> <p style="text-align: center;">2-丁氧基-4-((4-甲氧基苄基)胺基)-7-(5-(吡 咯烷-1-基)戊基)吡啶并[3,2-<i>d</i>]嘧啶-6(5<i>H</i>)- 酮 3g</p>

本發明的另一方面涉及一種通式 (IIA) 所示的化合物，



或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

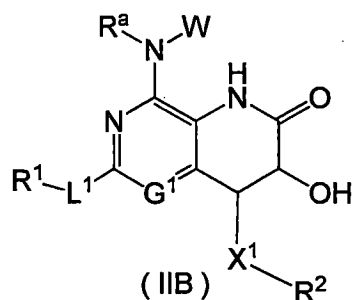
其中：

W 為胺基保護基，選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

R^a 為胺基保護基或氫原子，該胺基保護基選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

G¹、L¹、X¹、R¹ 和 R² 如通式 (IA) 中所定義。

本發明的另一方面涉及一種通式 (IIB) 所示的化合物，



或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

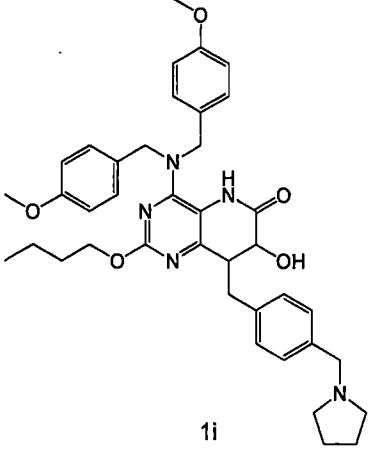
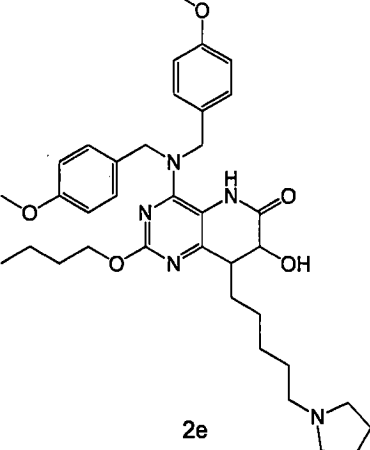
其中：

W 為胺基保護基，選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

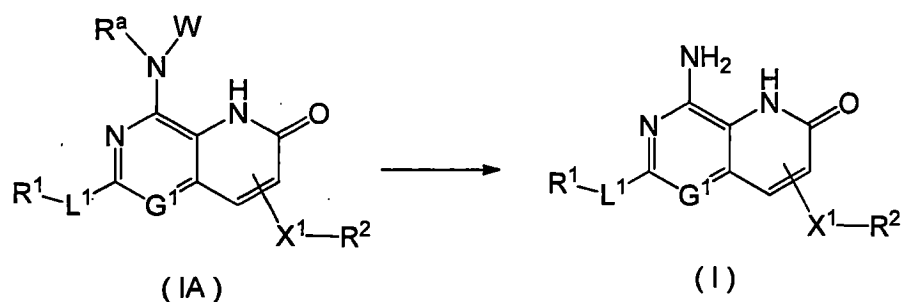
R^a 為胺基保護基或氫原子，該胺基保護基選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

G¹、L¹、X¹、R¹ 和 R² 如通式 (IA) 中所定義。

通式(IIB)所示的化合物包括，但不限於：

實施例 編號	化合物結構與命名
1j	<div style="text-align: center;">  <p>1i</p> </div> <p>4-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-2-丁氧基-7-羥基-8-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-7,8-二氫吡啶并[3,2-<i>d</i>]嘧啶-6(5<i>H</i>)-酮 1i</p>
2e	<div style="text-align: center;">  <p>2e</p> </div> <p>4-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-2-丁氧基-7-羥基-8-(5-(吡咯烷-1-基)戊基)-7,8-二氫吡啶并[3,2-<i>d</i>]嘧啶-6(5<i>H</i>)-酮 2e</p>

本發明的另一方面涉及一種製備通式(I)所示的化合物的方法，該方法包括：



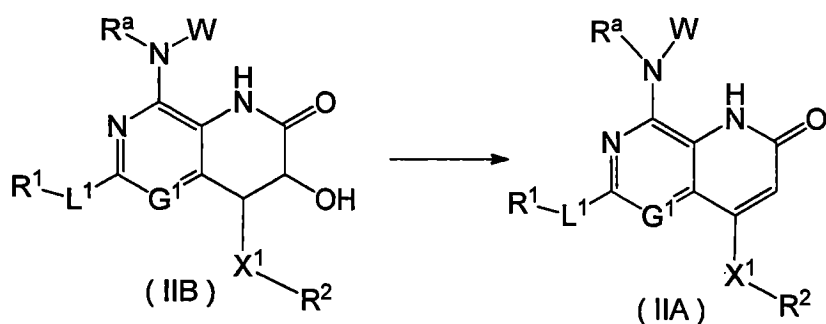
通式(IA)的化合物脫去保護基得到通式(I)的化合物；
其中：

W 為胺基保護基，選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

R^a 為胺基保護基或氫原子，該胺基保護基選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

G¹、L¹、X¹、R¹ 和 R² 如通式(I)中所定義。

本發明的另一方面涉及一種製備通式(IIA)所示的化合物的方法，該方法包括：



通式(IIB)的化合物在鹼性條件下，發生消除反應得到通式(IIA)的化合物；

其中：

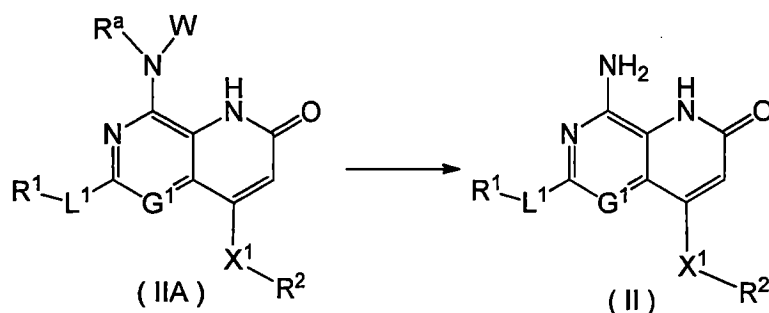
W 為胺基保護基，選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

R^a 為胺基保護基或氫原子，該胺基保護基選自第三丁

氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

G^1 、 L^1 、 X^1 、 R^1 和 R^2 如通式(IIA)中所定義。

本發明的另一方面涉及一種製備通式(II)所示的化合物的方法，該方法包括：



通式(IIA)的化合物在酸性條件下脫去保護基得到通式(II)的化合物；

其中：

W 為胺基保護基，選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

R^a 為胺基保護基或氫原子，該胺基保護基選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

G^1 、 L^1 、 X^1 、 R^1 和 R^2 如通式(II)中所定義。

本發明的另一方面涉及一種醫藥組成物，該醫藥組成物含有治療有效量的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

本發明進一步涉及通式(I)所示化合物或其互變異構

體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用的鹽或包含其的醫藥組成物在製備用於激動 TLR7 的藥物中的用途。

本發明進一步涉及通式(I)所示化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用的鹽或包含其的醫藥組成物在製備用於治療由病毒引起的感染的藥物中的用途。

本發明進一步涉及通式(I)所示化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用的鹽或包含其的醫藥組成物在製備用於治療或預防腫瘤的藥物中的用途。

本發明進一步涉及一種激動 TLR7 的方法，其包括將通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用鹽或包含其的醫藥組成物與 TLR7 接觸的步驟。

本發明進一步涉及一種治療由病毒引起的感染的方法，該方法包括給予所需患者治療有效量的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用鹽或包含其的醫藥組成物。

本發明進一步涉及一種治療或預防腫瘤的方法，其包括給予所需患者治療有效量的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用鹽或包含其的醫藥

組成物。

本發明進一步涉及一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用鹽或包含其的藥物，其用作藥物。

本發明進一步涉及一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用鹽或包含其的藥物，其用於激動 TLR7。

本發明進一步涉及一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用鹽或包含其的藥物，其用於治療或預防由病毒引起的感染。

本發明中所述的病毒選自：登革熱病毒、黃熱病毒、西尼羅病毒、日本腦炎病毒、蜱傳腦炎病毒、昆津病毒、墨累山谷腦炎病毒、聖路易腦炎病毒、鄂木斯克出血熱病毒、牛病毒性腹瀉病毒、濟卡病毒、HIV、HBV、HCV、HPV、RSV、SARS 和流感病毒。

本發明進一步涉及一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用鹽或包含其的藥物，其用於治療或預防腫瘤。

本發明中所述的腫瘤選自：黑色素瘤、非小細胞肺癌、肝細胞癌、基底細胞癌、腎細胞癌和骨髓瘤。

含活性成分的醫藥組成物可以是適用於口服的形式，例如片劑、糖錠劑、錠劑、水或油混懸液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊，或糖漿劑或酏劑。可按照本領域任何已知製備藥用組合物的方法製備口服組合物，此類組合物可含有一種或多種選自以下的成分：甜味劑、矯味劑、著色劑和防腐劑，以提供悅目和可口的藥用製劑。片劑含有活性成分和用於混合的適宜製備片劑的無毒的可藥用的賦形劑。這些賦形劑可以是惰性賦形劑，造粒劑、崩解劑，黏合劑，和潤滑劑。這些片劑可以不包衣或可藉由掩蓋藥物的味道或在胃腸道中延遲崩解和吸收，因而在較長時間內提供緩釋作用的已知技術將其包衣。

也可用其中活性成分與惰性固體稀釋劑或其中活性成分與水溶性載體或油溶媒混合的軟明膠膠囊提供口服製劑。

水懸浮液含有活性物質和用於混合的適宜製備水懸浮液的賦形劑。此類賦形劑是懸浮劑，分散劑或濕潤劑。水混懸液也可以含有一種或多種防腐劑、一種或多種著色劑、一種或多種矯味劑和一種或多種甜味劑。

油混懸液可藉由使活性成分懸浮於植物油，或礦物油配製而成。油懸浮液可含有增稠劑。可加入上述的甜味劑和矯味劑，以提供可口的製劑。可藉由加入抗氧化劑保存這些組合物。

本發明的醫藥組成物也可以是水包油乳劑的形式。油相可以是植物油，或礦物油或其混合物。適宜的乳化劑可

以是天然產生的磷脂，乳劑也可以含有甜味劑、矯味劑、防腐劑和抗氧劑。此類製劑也可含有緩和劑、防腐劑、著色劑和抗氧劑。

本發明的醫藥組成物可以是無菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶劑有水、林格氏液和等滲氯化鈉溶液。無菌注射製劑可以是其中活性成分溶於油相的無菌注射水包油微乳可藉由局部大量注射，將注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本發明化合物恒定循環濃度的方式給予溶液和微乳。為保持這種恒定濃度，可使用連續靜脈內遞藥裝置。這種裝置的實例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型靜脈注射泵。

醫藥組成物可以用於肌內和皮下給藥的無菌注射水或油混懸液的形式。可按已知技術，用上述那些適宜的分散劑或濕潤劑和懸浮劑配製該混懸液。無菌注射製劑也可以是在腸胃外可接受的無毒稀釋劑或溶劑中製備的無菌注射溶液或混懸液。此外，可方便地用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。

可按用於直腸給藥的栓劑形式給予本發明化合物。可藉由將藥物與在普通溫度下為固體但在直腸中為液體，因而在直腸中會溶化而釋放藥物的適宜的無刺激性賦形劑混合來製備這些醫藥組成物。此類物質包括可可脂、甘油明膠、氫化植物油、各種分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物。

如本領域技術人員所熟知的，藥物的給藥劑量依賴於

多種因素，包括但並非限定於以下因素：所用具體化合物的活性、患者的年齡、患者的體重、患者的健康狀況、患者的行為、患者的飲食、給藥時間、給藥方式、排泄的速率、藥物的組合等；另外，最佳的治療方式如治療的模式、通式化合物(I)的日用量或可藥用的鹽的種類可以根據傳統的治療方案來驗證。

發明的詳細說明

除非有相反陳述，在說明書和權利要求書中使用的術語具有下述含義。

術語“烷基”指飽和脂肪族烴基團，其為包含 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，較佳含有 1 至 12 個碳原子的烷基，更佳含有 1 至 6 個碳原子的烷基。非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-

乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各種支鏈異構體等。更佳的是含有 1 至 6 個碳原子的低級烷基，非限制性實施例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，該取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、羧基或羧酸酯基。

術語“伸烷基”指飽和的直鏈或支鏈脂肪族烴基，其具有 2 個從母體烷的相同碳原子或兩個不同的碳原子上除去兩個氫原子所衍生的殘基，其為包含 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，較佳含有 1 至 12 個碳原子，更佳含有 1 至 6 個碳原子的伸烷基。伸烷基的非限制性實施例包括但不限於伸甲基(-CH₂-)、1,1-伸乙基(-CH(CH₃)-)、1,2-伸乙基(-CH₂CH₂-)、1,1-伸丙基(-CH(CH₂CH₃)-)、1,2-伸丙基

(-CH₂CH(CH₃)-)、1,3-伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-伸丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)和 1,5-伸丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。伸烷基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，該取代基較佳獨立地視需要選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、-C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-S(O)_mR⁵、-NR⁶R⁷和 -C(O)NR⁶R⁷中的一個或多個取代基所取代。

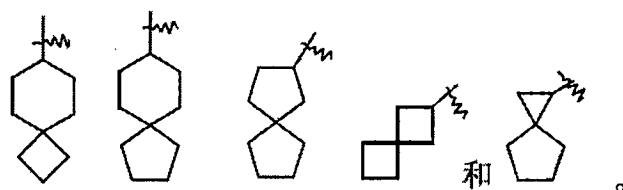
術語“烯基”指分子中含有碳碳雙鍵的烷基化合物，其中烷基的定義如上所述。烯基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自氫原子、烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-S(O)_mR⁵、-NR⁶R⁷和 -C(O)NR⁶R⁷中的一個或多個取代基所取代。

術語“炔基”指分子中含有碳碳三鍵的烷基化合物，其中烷基的定義如上所述。炔基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自氫原子、烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-S(O)_mR⁵、-NR⁶R⁷和 -C(O)NR⁶R⁷中的一個或多個取代基所取代。

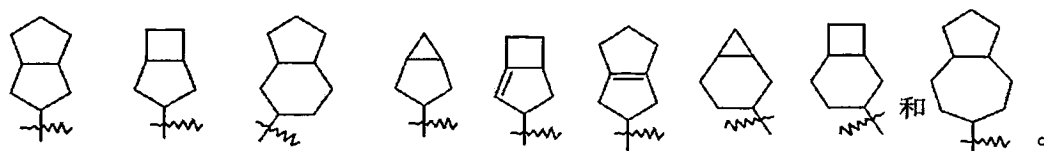
術語“環烷基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴

取代基，環烷基環包含 3 至 20 個碳原子，較佳包含 3 至 12 個碳原子，更佳包含 3 至 6 個碳原子，最佳包含 5 至 6 個碳原子。單環環烷基的非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等；多環環烷基包括螺環、稠環和橋環的環烷基。

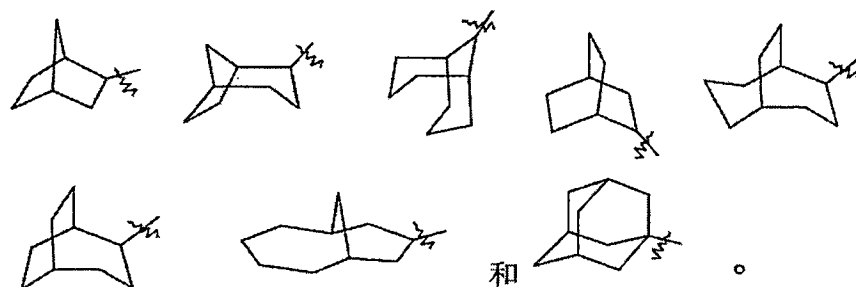
術語“螺環烷基”指 5 至 20 員的單環之間共用一個碳原子(稱螺原子)的多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺環烷基分為單螺環烷基、雙螺環烷基或多螺環烷基，較佳為單螺環烷基和雙螺環烷基。更佳為 4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員或 5 員/6 員單螺環烷基。螺環烷基的非限制性實例包括：



術語“稠環烷基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共享毗鄰的一對碳原子的全碳多環基團，其中一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠環烷基，較佳為雙環或三環，更佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環烷基。稠環烷基的非限制性實例包括：



術語“橋環烷基”指 5 至 20 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的碳原子的全碳多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋環烷基，較佳為雙環、三環或四環，更佳為雙環或三環。橋環烷基的非限制性實例包括：

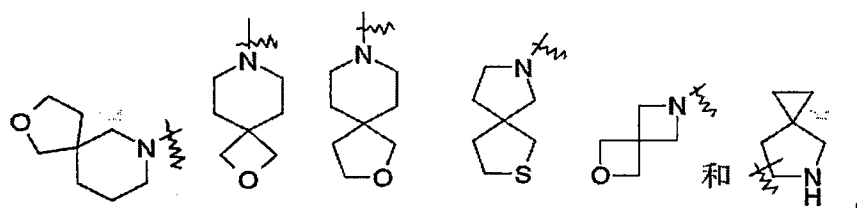


該環烷基環可以稠合於芳基、雜芳基或雜環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為環烷基，非限制性實例包括茛滿基、四氫萘基、苯并環庚烷基等；較佳為苯基并環戊基、四氫萘基。環烷基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、羧基或羧酸酯基。

術語“雜環基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，其包含 3 至 20 個環原子，其中一個或多個環原子

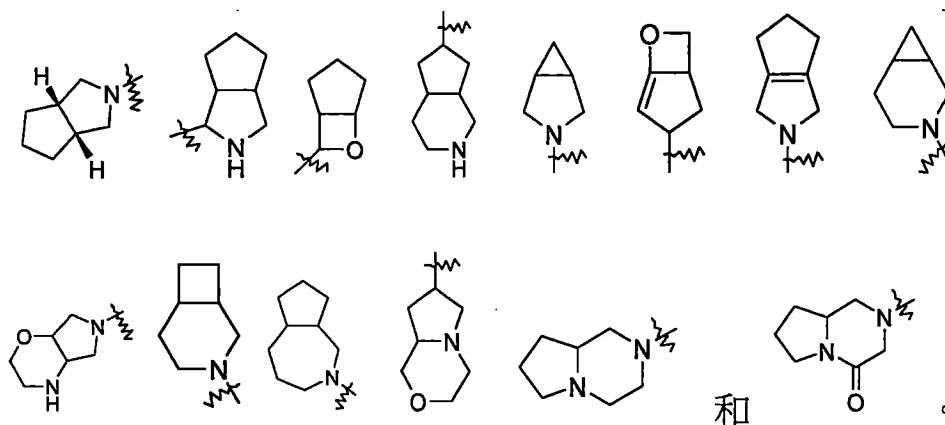
為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 的雜原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的環部分，其餘環原子為碳。較佳包含 3 至 12 個環原子，其中 1 至 4 個是雜原子；最佳包含 3 至 8 個環原子，其中 1 至 3 個是雜原子；最佳包含 5 至 6 個環原子，其中 1 至 2 或 1 至 3 個是雜原子。單環雜環基的非限制性實例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫噻吩基、二氫咪唑基、二氫呋喃基、二氫吡啶基、二氫吡咯基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、高哌嗪基等，較佳為四氫吡喃基、哌啶基、吡咯烷基。多環雜環基包括螺環、稠環和橋環的雜環基。

術語“螺雜環基”指 5 至 20 員的單環之間共用一個原子 (稱螺原子) 的多環雜環基團，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 的雜原子，其餘環原子為碳。其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺雜環基分為單螺雜環基、雙螺雜環基或多螺雜環基，較佳為單螺雜環基和雙螺雜環基。更佳為 4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員或 5 員/6 員單螺雜環基。螺雜環基的非限制性實例包括：

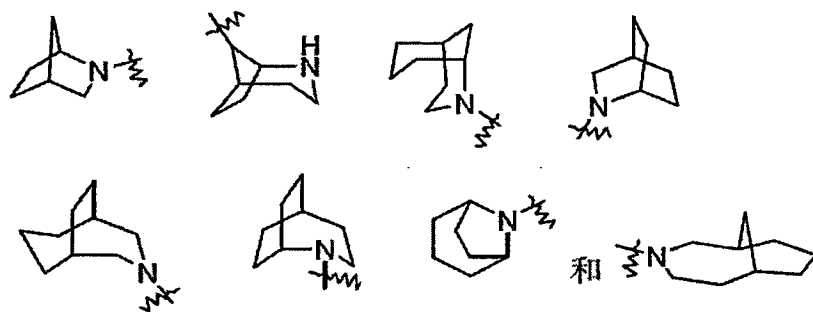


術語“稠雜環基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系

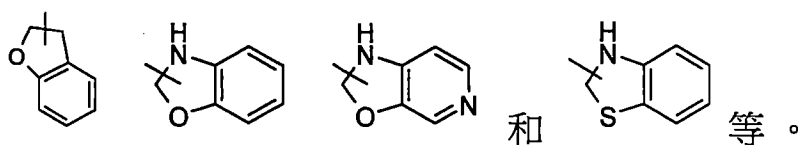
中的其他環共享毗鄰的一對原子的多環雜環基團，一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠雜環基，較佳為雙環或三環，更佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環稠雜環基。稠雜環基的非限制性實例包括：



術語“橋雜環基”指 5 至 14 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的原子的多環雜環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋雜環基，較佳為雙環、三環或四環，更佳為雙環或三環。橋雜環基的非限制性實例包括：

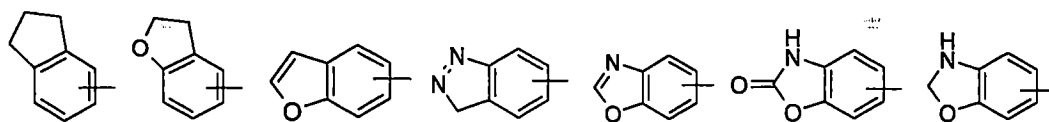


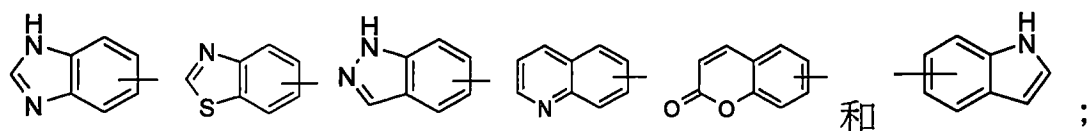
該雜環基環可以稠合於芳基、雜芳基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜環基，其非限制性實例包括：



雜環基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、羧基或羧酸酯基。

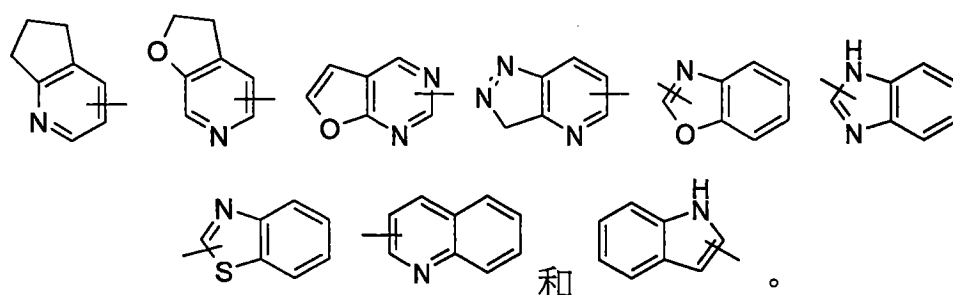
術語“芳基”指具有共軛的 π 電子體系的 6 至 14 員全碳單環或稠合多環(也就是共享毗鄰碳原子對的環)基團，較佳為 6 至 10 員，例如苯基和萘基。該芳基環可以稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為芳基環，其非限制性實例包括：





芳基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

術語“雜芳基”指包含 1 至 4 個雜原子、5 至 14 個環原子的雜芳族體系，其中雜原子選自氧、硫和氮。雜芳基較佳為 5 至 10 員，含 1 至 3 個雜原子；更佳為 5 員或 6 員，含 1 至 2 個雜原子；較佳例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噁二唑、吡嗪基等，較佳為咪唑基、吡唑基或嘧啶基、噻唑基；更佳為吡唑基。所述雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，其非限制性實例包括：



雜芳基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰

基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

術語“烷氧基”指 -O-(烷基)和 -O-(非取代的環烷基)，其中烷基和環烷基的定義如上所述。烷氧基的非限制性實例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基。烷氧基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基中的一個或多個取代基所取代。

術語“胺基保護基”是為了使分子其它部位進行反應時胺基保持不變，用易於脫去的基團對胺基進行保護。非限制性實施例包含第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基等。這些基團可視需要地被選自鹵素、烷氧基或硝基中的 1 至 3 個取代基所取代。該胺基保護基較佳為對甲氧苄基。

術語“雜環基烷基”指被雜環基取代的烷基，其中烷基和雜環基如上所定義。

術語“鹵烷基”指烷基被一個或多個鹵素取代，其中烷基如上所定義。

術語“羥基”指 -OH 基團。

術語“羥烷基”指被羥基取代的烷基，其中烷基如上所定義。

術語“鹵素”指氟、氯、溴或碘。

術語“胺基”指 $-NH_2$ 。

術語“氰基”指 $-CN$ 。

術語“硝基”指 $-NO_2$ 。

術語“側氧基”指 $=O$ 。

“視需要”或“視需要地”意味著隨後所描述的事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生地場合。例如，“視需要被烷基取代的雜環基團”意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基團被烷基取代的情形和雜環基團不被烷基取代的情形。

“取代的”指基團中的一個或多個氫原子，較佳為最多 5 個，更佳為 1 至 3 個氫原子彼此獨立地被相應數目的取代基取代。不言而喻，取代基僅處在它們的可能的化學位置，本領域技術人員能夠在不付出過多努力的情況下確定(藉由實驗或理論)可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的胺基或羥基與具有不飽和(如烯屬)鍵的碳原子結合時可能是不穩定的。

“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。醫藥組成物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

“可藥用鹽”是指本發明化合物的鹽，這類鹽用於哺乳動物體內時具有安全性和有效性，且具有應有的生物活

性。

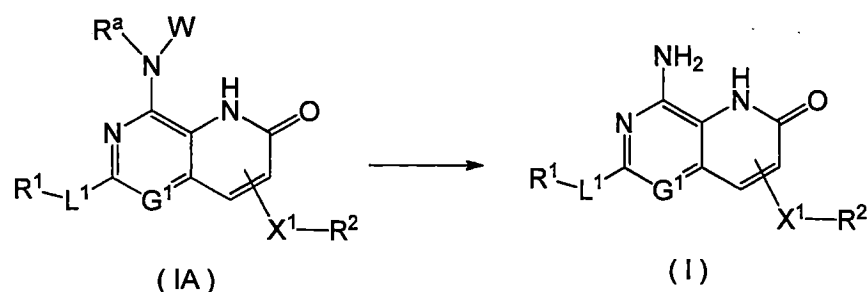
m 和 R^5 至 R^7 如通式(I)化合物中所定義。

本發明化合物的合成方法

為了完成本發明的目的，本發明採用如下技術方案：

方案一

本發明通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



通式(IA)的化合物在酸性條件下，脫去保護基得到通式(I)的化合物；

其中：

W 為胺基保護基，選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

R^a 為胺基保護基或氫原子，該胺基保護基選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

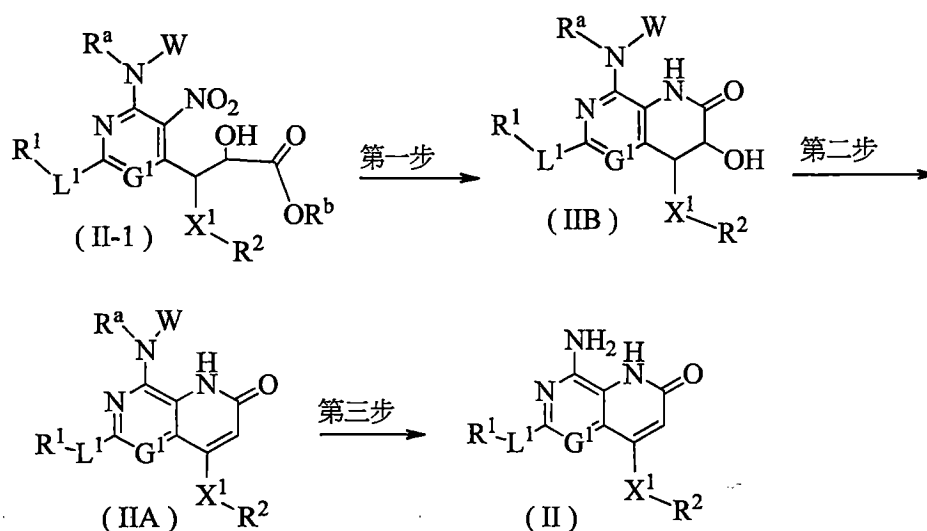
G^1 、 L^1 、 X^1 、 R^1 和 R^2 如通式(I)中所定義。

提供酸性的條件的試劑包括但不限於氯化氫、氯化氫的 1,4-二噁烷溶液、氯化銨、三氟乙酸、甲酸、乙酸、鹽酸、硫酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、對苯甲磺酸和 TMSOTf。

上述反應較佳在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亞砜、1,4-二噁烷、水、*N,N*-二甲基甲醯胺及其混合物。

方案二

本發明通式(II)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



第一步，通式(II-1)的化合物在還原劑存在下，在酸性條件下，反應得到通式(IIB)的化合物；

第二步，通式(IIB)的化合物在鹼性條件下，發生消除反應得到通式(IIA)的化合物；

第三步，通式(IIA)的化合物在酸性條件下，脫去保護基得到通式(II)的化合物；

其中：

W 為胺基保護基，選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

R^a 為胺基保護基或氫原子，該胺基保護基選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

R^b 為烷基，較佳為乙基或甲基；

G^1 、 L^1 、 X^1 、 R^1 和 R^2 如通式(II)中所定義。

提供鹼性條件的試劑包括有機鹼和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、吡啶、4-二甲胺基吡啶、*N,N*-二異丙基乙胺、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,5-二氮雜雙環壬-5-烯(DBN)、正丁基鋰、二異丙基胺基鋰、雙三甲基矽基胺基鋰、醋酸鉀、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀和正丁醇鈉，該無機鹼類包括但不限於氫化鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、醋酸鉀、碳酸銻、氫氧化鈉、氫氧化鉀和氫氧化鋰。

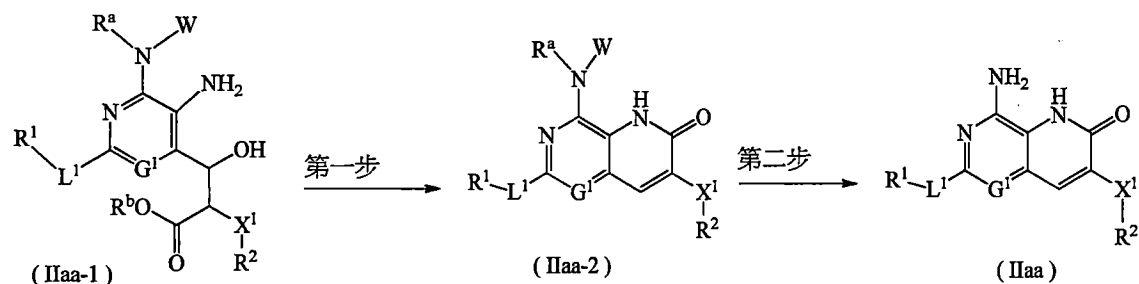
提供酸性的條件的試劑包括但不限於氯化氫、氯化氫的 1,4-二噁烷溶液、氯化銨、三氟乙酸、甲酸、乙酸、鹽酸、硫酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、對苯甲磺酸和 TMSOTf。

還原試劑包括但不限於：鐵粉、鋅粉、硫化鈉、硫代硫酸鈉、二硫化鈉、氯化亞錫、Pd/C/H₂、Pt/C/H₂、雷尼鎳/H₂、氫化鋁鋰、硼氫化鈉、DIBAL-H、NaAlH(O-*t*-Bu)₃、AlH₃、NaCNBH₃、Na(AcO)₃BH 和 Li(Et)₃BH。

上述反應較佳在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亞砷、1,4-二噁烷、水、*N,N*-二甲基甲醯胺及其混合物。

方案三

本發明通式(IIAa)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



第一步，通式(IIAa-1)的化合物在酸性條件下，加熱反應得到通式(IIAa-2)的化合物；

第二步，通式(IIAa-2)的化合物在酸性條件下，脫去保護基得到通式(IIAa)的化合物；

其中：

W 為胺基保護基，選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

R^a 為胺基保護基或氫原子，該胺基保護基選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

R^b 為烷基，較佳為乙基或甲基；

G¹、L¹、X¹、R¹ 和 R² 如通式(IIAa)中所定義。

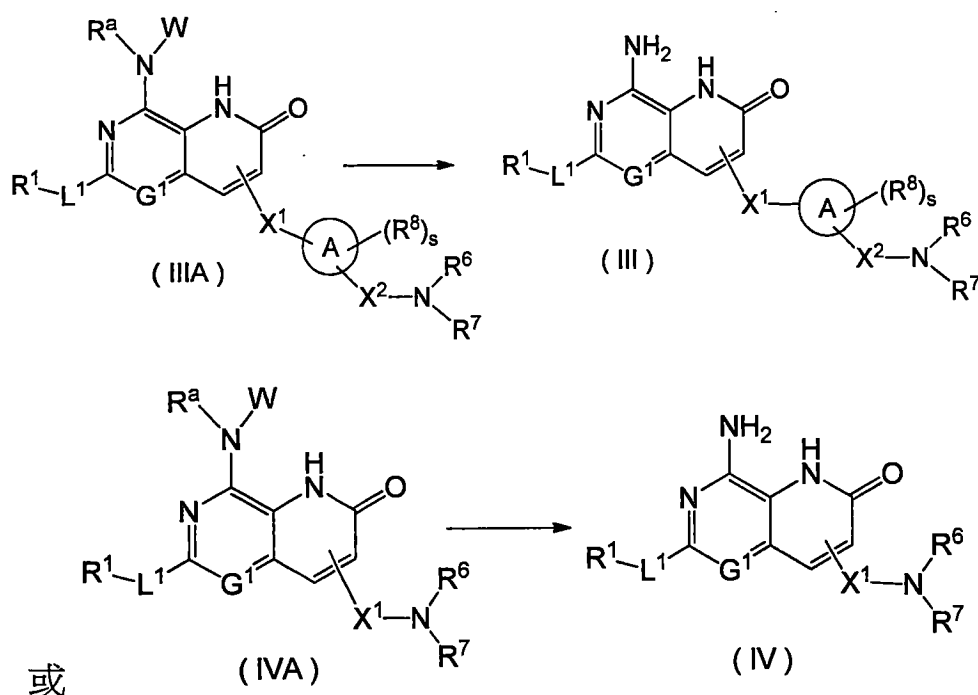
提供酸性的條件的試劑包括但不限於氯化氫、氯化氫的 1,4-二噁烷溶液、氯化銨、三氟乙酸、甲酸、乙酸、濃鹽酸、硫酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、對苯甲磺酸和 TMSOTf。

上述反應較佳在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限

於：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亞砜、1,4-二噁烷、水、*N,N*-二甲基甲醯胺及其混合物。

方案四

本發明通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



通式(III A)的化合物在酸性條件下，脫去保護基得到通式(III)的化合物；

或通式(IV A)的化合物在酸性條件下，脫去保護基得到通式(IV)的化合物；

其中：

W 為胺基保護基，選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

R^a 為胺基保護基或氫原子，該胺基保護基選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

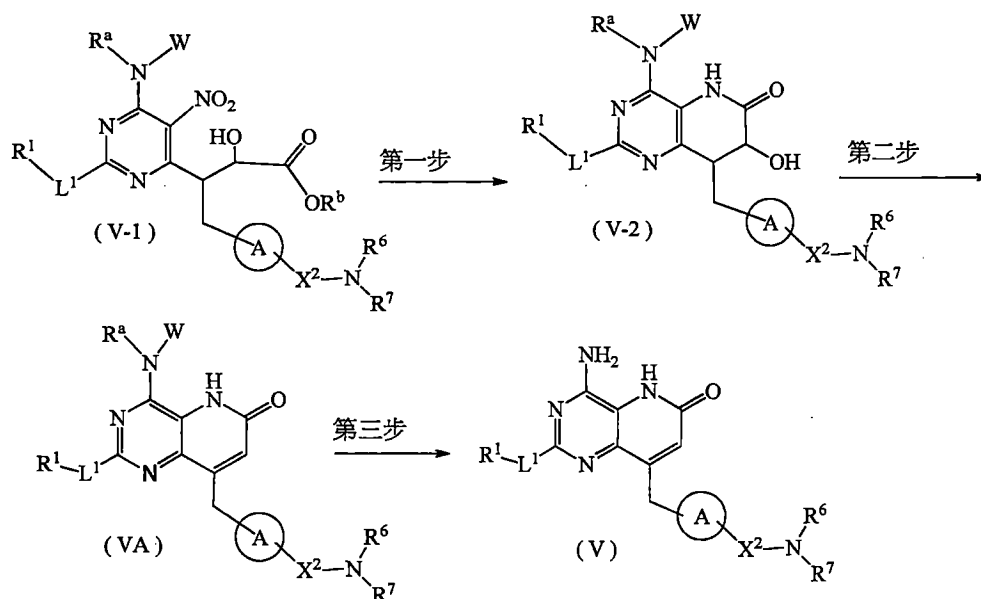
環 A、 G^1 、 L^1 、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 $R^6 \sim R^8$ 和 s 如通式(III)中所定義。

提供酸性的條件的試劑包括但不限於氯化氫、氯化氫的 1,4-二噁烷溶液、氯化銨、三氟乙酸、甲酸、乙酸、鹽酸、硫酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、對苯甲磺酸、 Me_3SiCl 和 TMSOTf。

上述反應較佳在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亞砷、1,4-二噁烷、水、*N,N*-二甲基甲醯胺及其混合物。

方案五

本發明通式(V)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



第一步，通式(V-1)的化合物在還原劑存在下，在酸性條件下，反應得到通式(V-2)的化合物；

第二步，通式(V-2)的化合物在鹼性條件下，發生消除反應得到通式(VA)的化合物；

第三步，通式(VA)的化合物在酸性條件下，脫去保護基得到通式(V)的化合物；

其中：

W 為胺基保護基，選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

R^a 為胺基保護基或氫原子，該胺基保護基選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

R^b 為烷基，較佳為乙基或甲基；

環 A、L¹、X²、R¹、R⁶ 和 R⁷ 如通式(V)中所定義。

提供鹼性條件的試劑包括有機鹼和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、吡啶、4-二甲胺基吡啶、N,N-

二異丙基乙胺、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,5-二氮雜雙環壬-5-烯(DBN)、正丁基鋰、二異丙基胺基鋰、雙三甲基矽基胺基鋰、醋酸鉀、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀和正丁醇鈉，該無機鹼類包括但不限於氫化鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、醋酸鉀、碳酸銻、氫氧化鈉、氫氧化鉀和氫氧化鋰。

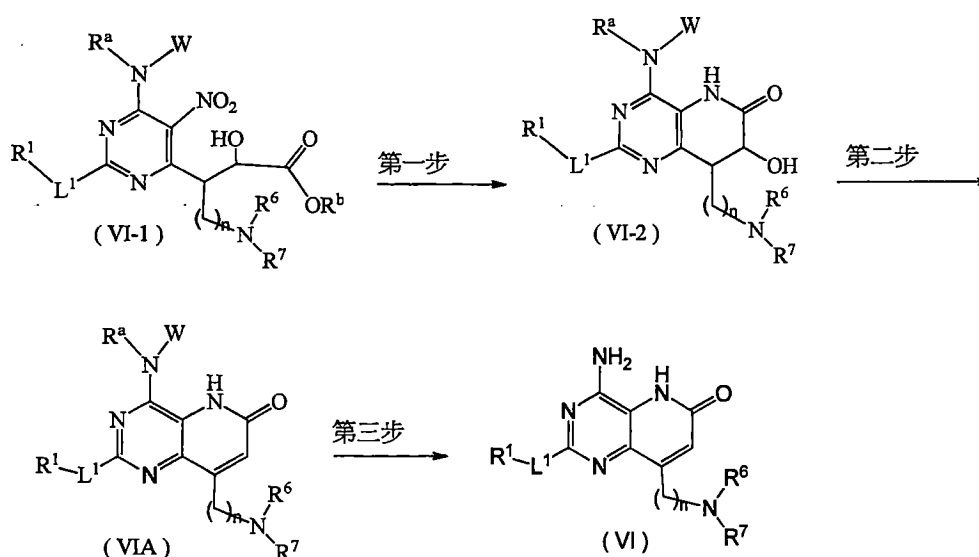
提供酸性的條件的試劑包括但不限於氯化氫、氯化氫的1,4-二噁烷溶液、氯化銨、三氟乙酸、甲酸、乙酸、鹽酸、硫酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、對苯甲磺酸和TMSOTf。

還原試劑包括但不限於：鐵粉、鋅粉、硫化鈉、硫代硫酸鈉、二硫化鈉、氯化亞錫、Pd/C/H₂、Pt/C/H₂、雷尼鎳/H₂、氫化鋁鋰、硼氫化鈉、DIBAL-H、NaAlH(O-t-Bu)₃、AlH₃、NaCNBH₃、Na(AcO)₃BH和Li(Et)₃BH。

上述反應較佳在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亞砷、1,4-二噁烷、水、*N,N*-二甲基甲醯胺及其混合物。

方案六

本發明通式(VI)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



第一步，通式(VI-1)的化合物在還原劑存在下，在酸性條件下，反應得到通式(V-2)的化合物；

第二步，通式(VI-2)的化合物在鹼性條件下，發生消除反應得到通式(VIA)的化合物；

第三步，通式(VIA)的化合物在酸性條件下，脫去保護基得到通式(VI)的化合物；

其中：

W 為胺基保護基，選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

R^a 為胺基保護基或氫原子，該胺基保護基選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

R^b 為烷基，較佳為乙基或甲基；

L¹、R¹、n、R⁶ 和 R⁷ 如通式(VI)中所定義。

提供鹼性條件的試劑包括有機鹼和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、吡啶、4-二甲胺基吡啶、N,N-二異丙基乙胺、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、

1,5-二氮雜雙環壬-5-烯(DBN)、正丁基鋰、二異丙基胺基鋰、雙三甲基矽基胺基鋰、醋酸鉀、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀和正丁醇鈉，該無機鹼類包括但不限於氫化鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、醋酸鉀、碳酸銻、氫氧化鈉、氫氧化鉀和氫氧化鋰。

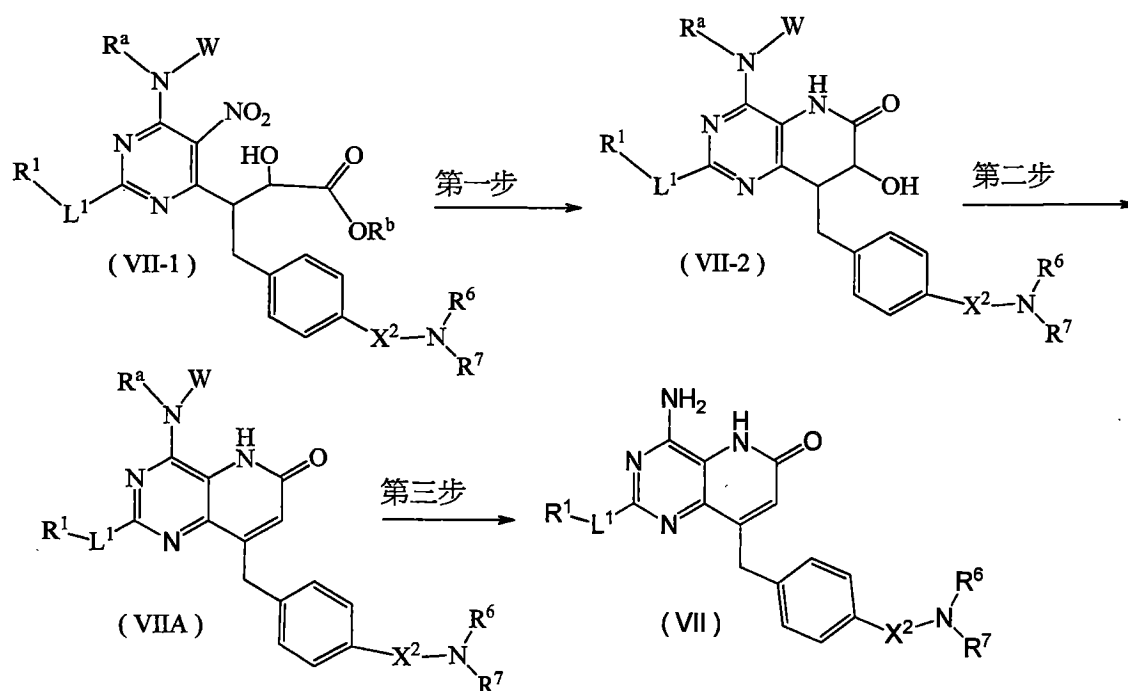
提供酸性的條件的試劑包括但不限於氯化氫、氯化氫的1,4-二噁烷溶液、氯化銨、三氟乙酸、甲酸、乙酸、鹽酸、硫酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、對苯甲磺酸和TMSOTf。

還原試劑包括但不限於：鐵粉、鋅粉、硫化鈉、硫代硫酸鈉、二硫化鈉、氯化亞錫、Pd/C/H₂、Pt/C/H₂、雷尼鎳/H₂、氫化鋁鋰、硼氫化鈉、DIBAL-H、NaAlH(O-t-Bu)₃、AlH₃、NaCNBH₃、Na(AcO)₃BH和Li(Et)₃BH。

上述反應較佳在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亞砷、1,4-二噁烷、水、N,N-二甲基甲醯胺及其混合物。

方案七

本發明通式(VII)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



第一步，通式(VII-1)的化合物在還原劑存在下，在酸性條件下，反應得到通式(VII-2)的化合物；

第二步，通式(VII-2)的化合物在鹼性條件下，發生消除反應得到通式(VIIA)的化合物；

第三步，通式(VIIA)的化合物在酸性條件下，脫去保護基得到通式(VII)的化合物；

其中：

W 為胺基保護基，選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

R^a 為胺基保護基或氫原子，該胺基保護基選自第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基，較佳為對甲氧苄基；

R^b 為烷基，較佳為乙基或甲基；

L¹、X²、R¹、R⁶ 和 R⁷ 如通式(VII)中所定義。

提供鹼性條件的試劑包括有機鹼和無機鹼類，該有機

鹼類包括但不限於三乙胺、吡啶、4-二甲胺基吡啶、*N,N*-二異丙基乙胺、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,5-二氮雜雙環壬-5-烯(DBN)、正丁基鋰、二異丙基胺基鋰、雙三甲基矽基胺基鋰、醋酸鉀、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀和正丁醇鈉，該無機鹼類包括但不限於氫化鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、醋酸鉀、碳酸銻、氫氧化鈉、氫氧化鉀和氫氧化鋰。

提供酸性的條件的試劑包括但不限於氯化氫、氯化氫的1,4-二噁烷溶液、氯化銨、三氟乙酸、甲酸、乙酸、鹽酸、硫酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、對苯甲磺酸和 TMSOTf。

還原試劑包括但不限於：鐵粉、鋅粉、硫化鈉、硫代硫酸鈉、二硫化鈉、氯化亞錫、Pd/C/H₂、Pt/C/H₂、雷尼鎳/H₂、氫化鋁鋰、硼氫化鈉、DIBAL-H、NaAlH(O-*t*-Bu)₃、AlH₃、NaCNBH₃、Na(AcO)₃BH 和 Li(Et)₃BH。

上述反應較佳在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亞砷、1,4-二噁烷、水、*N,N*-二甲基甲醯胺及其混合物。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

實施例

化合物的結構是藉由核磁共振(NMR)或/和質譜(MS)來確定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的單位給出。NMR 的

測定是用 Bruker AVANCE-400 核磁儀，測定溶劑為氘代二甲基亞砒 (DMSO- d_6)、氘代氯仿 ($CDCl_3$)、氘代甲醇 (CD_3OD)，內標為四甲基矽烷(TMS)。

MS 的測定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)質譜儀(生產商: Thermo，型號：Finnigan LCQ advantage MAX)。

高效液相色譜法 (HPLC) 分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高壓液相色譜儀。

手性 HPLC 分析測定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色譜儀。

高效液相製備使用 Waters 2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson-281 製備型色譜儀。

手性製備使用 Shimadzu LC-20AP 製備型色譜儀。

CombiFlash 快速製備儀使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

薄層層析矽膠板使用煙臺黃海 HSGF254 或青島 GF254 矽膠板，薄層色譜法(TLC)使用的矽膠板採用的規格是 0.15 mm~0.2 mm，薄層層析分離純化產品採用的規格是 0.4 mm~0.5 mm。

矽膠管柱色譜法一般使用煙臺黃海矽膠 200~300 目矽膠為載體。

激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的測定用 NovoStar 酶標儀 (德國 BMG 公司)。

本發明的已知的起始原料可以採用或按照本領域已知的方法來合成，或可購買自 ABCR GmbH & Co. KG，Acros Organics，Aldrich Chemical Company，韶遠化學科技 (Accela ChemBio Inc)、達瑞化學品等公司。

實施例中無特殊說明，反應能夠均在氫氣氛或氮氣氛下進行。

氫氣氛或氮氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氫氣或氮氣氣球。

氫氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氫氣氣球。

加壓氫化反應使用 Parr 3916EKX 型氫化儀和清藍 QL-500 型氫氣發生器或 HC2-SS 型氫化儀。

氫化反應通常抽真空，充入氫氣，重複操作 3 次。

微波反應使用 CEM Discover-S 908860 型微波反應器。

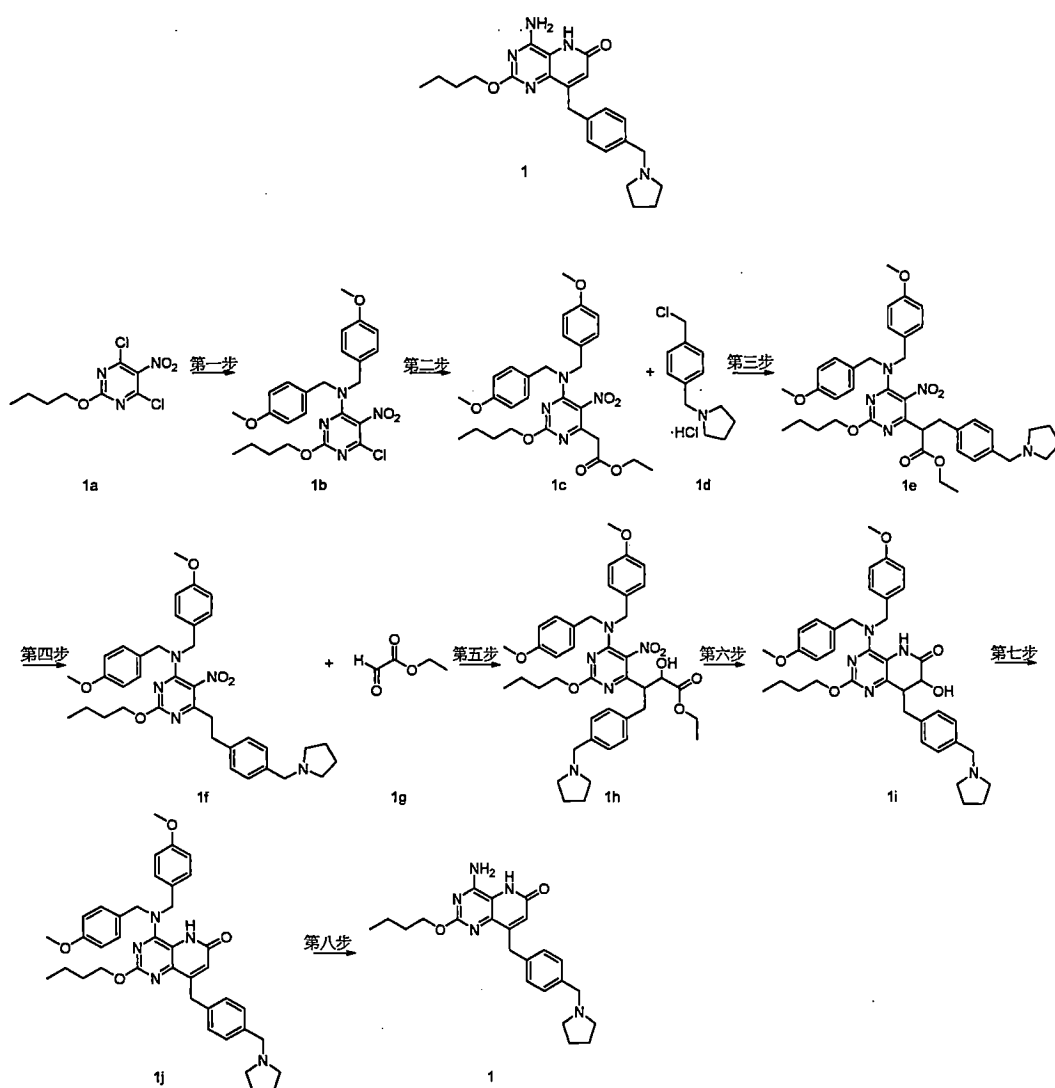
實施例中無特殊說明，溶液是指水溶液。

實施例中無特殊說明，反應的溫度為室溫，為 20℃ ~ 30℃。

實施例中的反應進程的監測採用薄層色譜法 (TLC)，反應所使用的展開劑，純化化合物採用的管柱層析的沖提劑的體系和薄層色譜法的展開劑體系包括：A：二氯甲烷/甲醇體系，B：正己烷/乙酸乙酯體系，溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等鹼性或酸性試劑進行調節。

實施例 1

4-氨基-2-丁氧基-8-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)吡啶并
[3,2-*d*]嘧啶-6(5*H*)-酮 1



第一步

2-丁氧基-6-氯-*N,N*-二(4-甲氧基苄基)-5-硝基嘧啶-4-胺

1b

將 2-丁氧基-4,6-二氯-5-硝基嘧啶 1a (4.62 g, 17.43 mmol, 採用公知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 55(23), 10387-10404”製備而得)溶於 50 mL 四氫呋喃溶劑中，加入三乙胺(2.64 g, 26.14 mmol)和 *N,N*-雙(4-甲氧基苄基)胺(4.49 g, 17.43 mmol)，攪拌反應 4 小時。反

應液減壓濃縮，用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 B 純化殘餘物，得到標題化合物 **1b** (6.20 g，產率：73.8%)。

MS m/z (ESI): 487.5 [M+1]

第二步

2-(6-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-2-丁氧基-5-硝基嘧啶-4-基) 乙酸乙酯 **1c**

將乙酸乙酯(1.09 g，12.32 mmol)溶於 40 mL 四氫呋喃中，冷卻至 -70°C ，滴加入 1 M 雙(三甲基矽基)胺基鋰的四氫呋喃溶液(12.3 mL，12.3 mmol)， -70°C 下攪拌反應 0.5 小時，加入化合物 **1b** (4 g，8.21 mmol)， -70°C 下攪拌反應 5 小時。反應液中加入 50 mL 飽和氯化銨溶液，用乙酸乙酯萃取(300 mL \times 1)，有機相用水洗滌(50 mL \times 1)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **1c** (2.1 g，產率：47%)。

MS m/z (ESI): 539.5 [M+1]

第三步

2-(6-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-2-丁氧基-5-硝基嘧啶-4-基)-3-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)丙酸乙酯 **1e**

將化合物 **1c** (355 mg，0.65 mmol)溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，加入 1-(4-(氯甲基)苄基)-吡咯烷鹽酸鹽 **1d** (240 mg，0.97 mmol，採用專利申請“WO2002012224”公開的方法製備而得)和碳酸銨(1.06 g，3.25 mmol)， 50°C 下攪拌反應 5 小時。反應液冷卻至室溫，加入 20 mL 飽和氯化

鈉溶液，用二氯甲烷萃取(100 mL×1)，有機相用水洗滌(30 mL×1)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **1e** (270 mg，產率：58%)。

MS m/z (ESI): 712.4 [M+1]

第四步

2-丁氧基-*N,N*-二(4-甲氧基苄基)-5-硝基-6-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯乙基)嘧啶-4-胺 **1f**

將化合物 **1e** (270 mg，0.38 mmol)和氫氧化鋰一水合物(159.5 mg，3.8 mmol)溶於 10 mL 四氫呋喃和 5 mL 水的混合溶劑中，70℃ 攪拌反應 16 小時。反應液冷卻至室溫，加入 20 mL 飽和氯化鈉溶液，用二氯甲烷萃取(50 mL×1)，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **1f** (220 mg，產率：90%)。

MS m/z (ESI): 640.6 [M+1]

第五步

3-(6-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-2-丁氧基-5-硝基嘧啶-4-基)-2-羥基-4-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)丁酸乙酯 **1h**

將化合物 **1f** (220 mg，0.34 mmol)溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，加入第三丁醇鉀(116 mg，1.03 mmol)，再加入 50%乙醛酸乙酯的甲苯溶液 **1g** (210 mg，1.03 mmol)，攪拌反應 0.5 小時。反應中加入 20 mL 飽和氯化銨溶液，

用二氯甲烷萃取(50 mL×1)，有機相用水洗滌(20 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題化合物 **1h** (250 mg)，產品不經純化直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 742.7 [M+1]

第六步

4-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-2-丁氧基-7-羥基-8-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-7,8-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘓啶-6(5*H*)-酮 **1i**

將粗品化合物 **1h** (250 mg, 0.34 mmol) 溶於 5 mL 醋酸中，加入鋅粉(219 mg, 3.4 mmol)，攪拌反應 0.5 小時。反應液過濾，濾液減壓濃縮，用飽和碳酸鉀溶液調節所得殘餘物的 pH 為 7 後，用二氯甲烷萃取(50 mL×1)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題化合物 **1i** (220 mg)，產品不經純化直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 666.2 [M+1]

第七步

4-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-2-丁氧基-8-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)吡啶并[3,2-*d*]嘓啶-6(5*H*)-酮 **1j**

將粗品化合物 **1i** (220 mg, 0.34 mmol) 溶於 5 mL 乙腈中，加入 1,8-二氫雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(155 mg, 1.02 mmol)，80°C 攪拌反應 0.5 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **1j** (100 mg, 產率：45%)。

MS m/z (ESI): 648.7 [M+1]

第八步

4-胺基-2-丁氧基-8-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)吡啶并
[3,2-*d*]嘧啶-6(5*H*)-酮 1

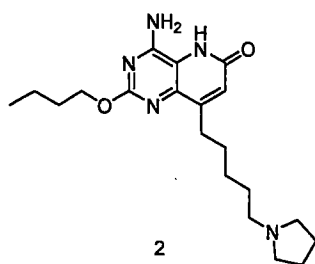
將化合物 1j (100 mg, 0.15 mmol) 溶於 10 mL 三氟乙酸中，密閉加熱至 100°C 攪拌反應 16 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，用高效液相色譜法 (Waters-2767, 沖提體系：10 mmol/L 碳酸氫銨，水，乙腈) 純化所得殘餘物，得到標題化合物 1 (20 mg, 產率：32%)。

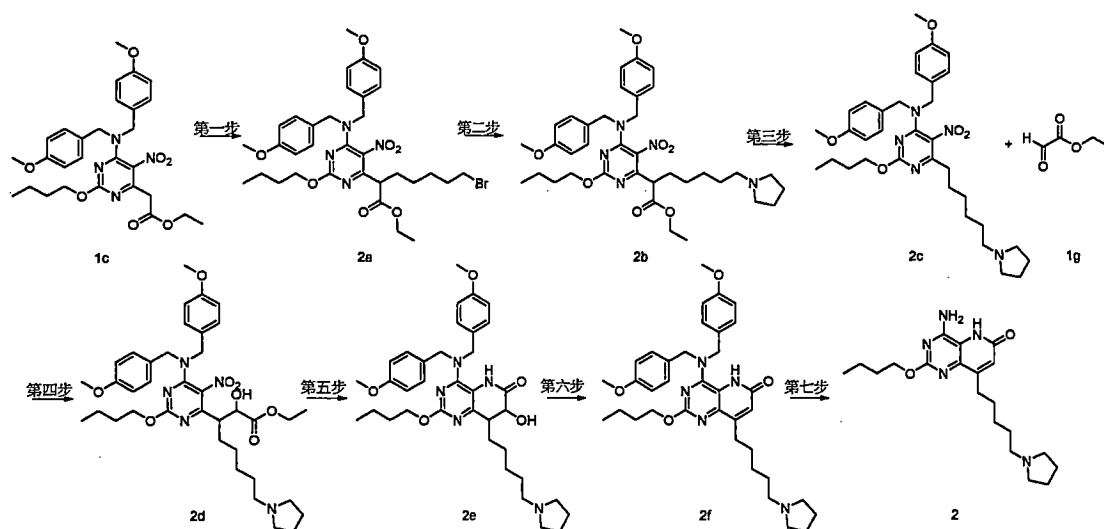
MS *m/z* (ESI): 408.5 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.18 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.21 (t, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.39 (s, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.41-1.36 (m, 2H), 0.91 (t, 3H)。

實施例 2

4-胺基-2-丁氧基-8-(5-(吡咯烷-1-基)戊基)吡啶并 [3,2-*d*]嘧
啶-6(5*H*)-酮 2





第一步

2-(6-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-2-丁氧基-5-硝基嘧啶-4-基)-7-溴庚酸乙酯 **2a**

將化合物 **1c** (2.10 g, 3.90 mmol) 和 1,5-二溴戊烷 (2.67 g, 11.70 mmol) 溶於 30 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，加入碳酸銨 (3.80 g, 11.70 mmol)，攪拌反應 6 小時。反應液中加入 60 mL 飽和氯化銨溶液，用乙酸乙酯萃取 (100 mL \times 1)，有機相用水洗滌 (50 mL \times 1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **2a** (1.16 g, 產率: 43%)。MS *m/z* (ESI): 687.5 [M+1]

第二步

2-(6-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-2-丁氧基-5-硝基嘧啶-4-基)-7-(吡咯烷-1-基)庚酸乙酯 **2b**

將化合物 **2a** (1.16 g, 1.69 mmol)、吡咯烷 (360 mg, 5.06 mmol) 和三乙胺 (511 mg, 5.06 mmol) 溶於 15 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，80 $^{\circ}$ C 攪拌反應 1 小時。反應液冷卻至室

溫，加入 30 mL 飽和氯化銨溶液，用二氯甲烷萃取(100 mL×1)，有機相用水洗滌(50 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **2b** (1.01 g，產率：87%)。

MS m/z (ESI): 678.4 [M+1]

第三步

2-丁氧基-*N,N*-二(4-甲氧基苄基)-5-硝基-6-(6-(吡咯烷-1-基)己基)嘧啶-4-胺 **2c**

將化合物 **2b** (900 mg，1.33 mmol)和氫氧化鋰一水合物(167.3 mg，3.98 mmol)溶於 20 mL 四氫呋喃和 10 mL 水的混合溶劑中，70°C 攪拌反應 16 小時。反應液冷卻至室溫，加入 40 mL 飽和氯化鈉水溶液，用二氯甲烷萃取(100 mL×1)，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(30 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **2c** (700 mg，產率：87%)。

MS m/z (ESI): 606.4 [M+1]

第四步

ethyl 3-(6-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-2-丁氧基-5-硝基嘧啶-4-基)-2-羥基-8-(吡咯烷-1-基)辛酸乙酯 **2d**

將化合物 **2c** (220 mg，0.36 mmol)溶於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，加入第三丁醇鉀(122 mg，1.09 mmol)，再加入 50%乙醛酸乙酯的甲苯溶液 **1g** (223 mg，1.09 mmol)，

攪拌反應 0.5 小時。反應液中加入 20 mL 飽和氯化銨溶液，用二氯甲烷萃取 (50 mL×1)，有機相用水洗滌 (20 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題化合物 **2d** (250 mg)，產品不經純化直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 708.3 [M+1]

第五步

4-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-2-丁氧基-7-羥基-8-(5-(吡咯烷-1-基)戊基)-7,8-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘓啶-6(5*H*)-酮 **2e**

將粗品化合物 **2d** (250 mg, 0.36 mmol) 溶於 5 mL 醋酸中，加入鋅粉 (234 mg, 3.6 mmol)，反應 0.5 小時。反應液過濾，濾液減壓濃縮，用飽和碳酸鉀溶液調節所得殘餘物 pH 為 7，用二氯甲烷萃取 (50 mL×1)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題化合物 **2e** (220 mg)，產品不經純化直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 632.3 [M+1]

第六步

4-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-2-丁氧基-8-(5-(吡咯烷-1-基)戊基)吡啶并[3,2-*d*]嘓啶-6(5*H*)-酮 **2f**

將粗品化合物 **2e** (220 mg, 0.36 mmol) 溶於 5 mL 乙腈中，加入 1,8-二氫雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯 (164 mg, 1.08 mmol)，80°C 攪拌反應 0.5 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **2f** (100 mg，產率：45%)。

MS m/z (ESI): 614.4 [M+1]

第七步

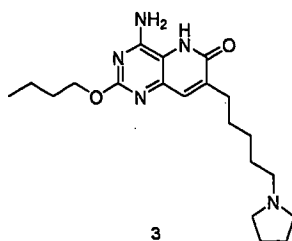
4-胺基-2-丁氧基-8-(5-(吡咯烷-1-基)戊基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6(5*H*)-酮 **2**

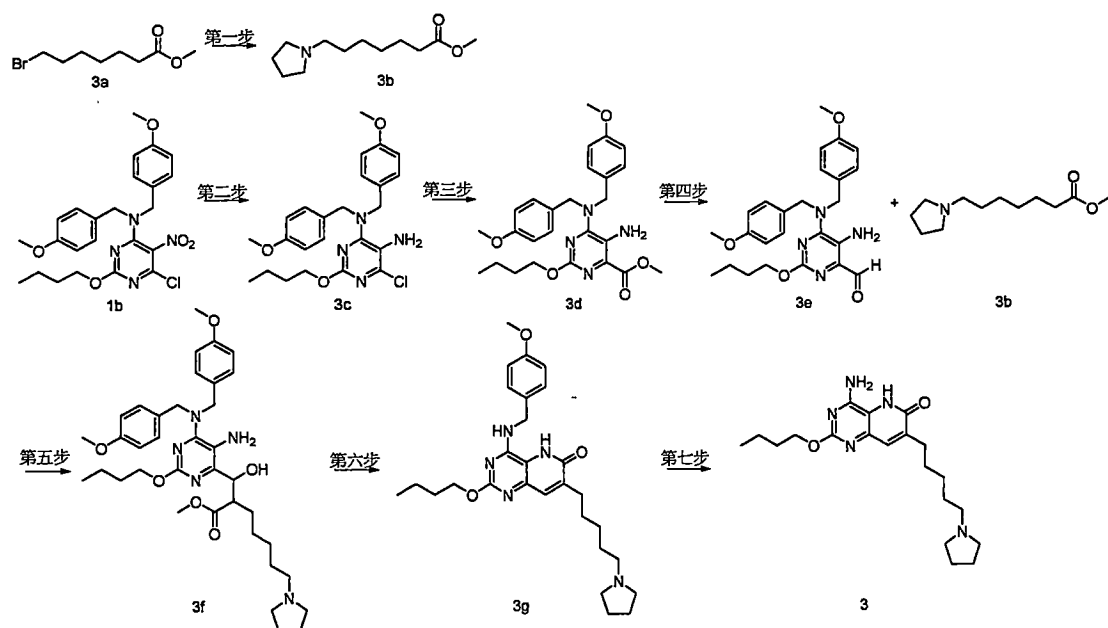
將化合物 **2f** (100 mg, 0.16 mmol) 溶於 10 mL 三氟乙酸中，密閉加熱至 100°C 攪拌反應 16 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，用高效液相色譜法 (Waters-2767, 沖提體系：10 mmol/L 碳酸氫銨，水，乙腈) 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **2** (30 mg, 產率：50%)。

MS *m/z* (ESI): 374.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.76 (s, 1H), 4.33 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.71 (t, 4H), 2.63 (t, 2H), 1.90-1.86 (m, 4H), 1.82-1.74 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 4H), 0.99 (t, 3H)。

實施例 3

4-胺基-2-丁氧基-7-(5-(吡咯烷-1-基)戊基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6(5*H*)-酮 **3**



第一步

7-(吡咯烷-1-基)庚酸甲酯 **3b**

將 7-溴庚酸甲酯 **3a** (1.12 g, 5 mmol, 採用公知的方法“*Journal of Natural Products*, 79(1), 244-247; 2016”製備而得)、吡咯烷(710 mg, 10 mmol)和三乙胺(1.01 mg, 10 mmol)溶於 15 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中, 80°C 攪拌反應 1 小時。反應液冷卻至室溫, 加入 30 mL 飽和氯化銨溶液, 用二氯甲烷萃取(100 mL×1), 有機相用水洗滌(50 mL×1), 用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物, 得到標題化合物 **3b**(920 mg, 產率: 86%)。

第二步

2-丁氧基-6-氯-*N*⁴,*N*⁴-二(4-甲氧基苄基)嘧啶-4,5-二胺 **3c**

將化合物 **1b** (4 g, 8.21 mmol)溶於 30 mL 乙醇、30 mL 四氫呋喃和 15 mL 水的混合溶劑中, 加入鋅粉(2.67 g, 41.07 mmol)和氯化銨(2.18 g, 41.07 mmol), 攪拌反應 2

小時。反應液中加入 100 mL 飽和氯化鈉溶液，用乙酸乙酯萃取(200 mL×1)，有機相用水洗滌(60 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **3c** (2 g，產率：53%)。

MS m/z (ESI): 457.5 [M+1]

第三步

5-胺基-6-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-2-丁氧基嘧啶-4-甲酸甲酯 **3d**

將化合物 **3c** (1 g，2.19 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(160 mg，0.22 mmol)和三乙胺(442 mg，4.38 mmol)溶於 20 mL 甲醇和 10 mL *N,N*-二甲基甲醯胺的混合溶劑中，用氮氣置換空氣，再用一氧化碳置換氮氣後，密閉加熱至 70°C 攪拌反應 7 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **3d** (1 g，產率：95%)。

MS m/z (ESI): 481.2 [M+1]

第四步

5-胺基-6-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-2-丁氧基嘧啶-4-甲醛 **3e**

將化合物 **3d** (760 mg，1.58 mmol) 溶於 10 mL 二氯甲烷中，冷卻至 -70°C，加入 1 M 二異丁基氫化鋁的正己烷溶液(5.54 mL，5.54 mmol)，在 -70°C 氮氣保護下攪拌反應 3 小時。反應液升溫至 0°C，加入 20 mL 飽和氯化銨溶液

淬滅反應，用二氯甲烷萃取(50 mL×1)，有機相用水洗滌(30 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **3e** (200 mg，產率：28%)。

MS m/z (ESI): 451.5 [M+1]

第五步

2-((5-胺基-6-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-2-丁氧基嘧啶-4-基)(羥基)甲基)-7-(吡咯烷-1-基)庚酸甲酯 **3f**

將化合物 **3b** (142 mg，0.67 mmol) 溶於 5 mL 四氫呋喃中，冷卻至 -70°C ，加入 2 M 二異丙胺基鋰的四氫呋喃/乙苯/庚烷溶液(0.45 mL，0.9 mmol)，在 -70°C 氮氣保護下攪拌反應 0.5 小時，加入化合物 **3e** (200 mg，0.45 mmol)，將反應液溫度緩緩升至室溫，攪拌反應 1 小時。反應液用 10 mL 飽和氯化銨溶液淬滅，用二氯甲烷萃取(50 mL×1)，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×1)後，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **3f** (40 mg，產率：14%)。

MS m/z (ESI): 664.4 [M+1]

第六步

2-丁氧基-4-((4-甲氧基苄基)胺基)-7-(5-(吡咯烷-1-基)戊基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6(5*H*)-酮 **3g**

將化合物 **3f** (40 mg，0.06 mmol) 溶於 5 mL 1,4-二噁烷中，加入 0.5 mL 濃鹽酸和 0.5 mL 水，加熱至 85°C 攪拌

反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，用飽和碳酸氫鈉溶液調節 pH 為 7，減壓濃縮，得到粗品標題化合物 **3g** (31 mg)，產品不經純化直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 494.3 [M+1]

第七步

4-胺基-2-丁氧基-7-(5-(吡咯烷-1-基)戊基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6(5*H*)-酮 **3**

將粗品化合物 **3g** (31 mg, 0.06 mmol) 溶於 5 mL 三氟乙酸中，密閉加熱至 100°C 攪拌反應 16 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，用高效液相色譜法(Gilson-281，沖提體系：水，乙腈)純化所得殘餘物，得到標題化合物 **3** (3 mg，產率：13%)。

MS m/z (ESI): 374.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.62 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.83-1.74 (m, 6H), 1.54-1.49 (m, 4H), 1.00 (t, 3H)。

測試例：

生物學評價

測試例 1、本發明化合物對人源 TLR7 激動活性的測定

本發明化合物對 HEK-BlueTM hTLR7 穩轉株細胞表達的 hTLR7 激活作用採用如下實驗方法測定：

一、實驗材料及儀器

1. DMEM(Gibco , 10564-029),
2. 胎牛血清(GIBCO,10099),
3. 台盼藍溶液(Sigma, T8154-100ML),
4. Flexstation 3 多功能酶標儀(Molecular Devices),
5. HEK-BlueTM hTLR7 細胞系(InvivoGen, hkb-hTLR7),
6. HEK-Blue 檢測試劑(InvivoGen, hb-det3),
7. 磷酸鹽緩衝液(PBS)pH7.4(上海源培生物科技股份有限公司, B320)。

二、實驗步驟

配置 HEK-Blue 檢測培養基，取 HEK-Blue 檢測乾粉一袋，加入 50ml 去內毒素水溶解，再放入 37℃ 培養箱，10 分鐘後無菌過濾。化合物先配製成 20mM 的原液；再用純 DMSO 稀釋至最高濃度為 6×10^6 nM，經 3 倍梯度稀釋，共 10 個點。

用培養基先把上述配製好的化合物稀釋 20 倍，然後每孔加入 20 μ l 稀釋後的化合物。

取 HEK-BlueTM hTLR7 細胞，先去掉上清，再加入 2 至 5ml 預熱的 PBS，放入培養箱 1-2 分鐘，輕輕吹打細胞，台盼藍染色計數。用 HEK-Blue 檢測培養基重新懸浮細胞調整濃度為 2.2×10^5 個細胞/ml，加 180 μ l 細胞至上述已加入 20 μ l 藥物的 96 孔細胞培養板中，37℃，培養 6-16h。

酶標儀讀數，波長為 620nm。可獲得相應的 OD 值，經 Graphpad Prism 計算得到藥物的 EC₅₀ 值。

本發明化合物對人源 TLR7 激活作用可藉由以上的試驗進行測定，測得的 EC₅₀ 值見表 1。

表 1 本發明化合物對人源 TLR7 的 EC₅₀。

實施例編號	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
1	62	94
2	356	88

結論：本發明化合物對人源 TLR7 具有較好的激活作用。

測試例 2、本發明化合物對人源 TLR8 激動活性的測定

本發明化合物對 HEK-BlueTM hTLR8 穩轉株細胞表達的 hTLR8 激活作用採用如下實驗方法測定：

一、實驗材料及儀器

1. DMEM(Gibco, 10564-029),
2. 胎牛血清(GIBCO,10099),
3. 台盼藍溶液(Sigma, T8154-100ML),
4. Flexstation 3 多功能酶標儀(Molecular Devices),
5. HEK-BlueTM hTLR8 細胞系(InvivoGen, hkb-hTLR8),
6. HEK-Blue 檢測試劑(InvivoGen, hb-det3),
7. 磷酸鹽緩衝液(PBS)pH7.4(上海源培生物科技股份有限公司, B320)。

二、實驗步驟

配置 HEK-Blue 檢測培養基，取 HEK-Blue 檢測乾粉一袋，加入 50ml 去內毒素水溶解，再放入 37°C 培養箱，10 分鐘後無菌過濾。化合物先配製成 20mM 的原液；再用純 DMSO 稀釋至最高濃度為 6×10^6 nM，然後 3 倍梯度稀釋，共 10 個點；用培養基先把化合物稀釋 20 倍，然後每孔加入 20 μ l 稀釋後的化合物。

取 HEK-BlueTM hTLR8 細胞，先去掉上清，加入 2-5ml 預熱的 PBS，放入培養箱 1-2 分鐘，輕輕吹打細胞，台盼藍染色計數。用 HEK-Blue 檢測培養基重新懸浮細胞調整濃度為 2.2×10^5 個細胞/ml，加 180 μ l 細胞至上述已加入 20 μ l 藥物的 96 孔細胞培養板中，37°C，培養 6-16h。

酶標儀讀數，波長為 620nm。可獲得相應的 OD 值，經 Graphpad Prism 計算得到藥物的 EC₅₀ 值。

本發明化合物對人源 TLR8 激活作用可藉由以上的試驗進行測定，測得的 EC₅₀ 值見表 2。

表 2 本發明化合物對人源 TLR8 的 EC₅₀。

實施例編號	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
1	6.7×10^3	76
2	4.4×10^3	93

結論：本發明化合物對人源 TLR8 激活作用較弱，說明本發明化合物對 TLR7 具有選擇性。

測試例 3、本發明中化合物刺激外周血單個核細胞 (PBMC) 分泌 IFN- α 能力的測定

本發明中化合物刺激 PBMC 分泌 IFN- α 能力採用如下實驗方法測定：

一、實驗材料及儀器

1. RPMI 1640(Invitrogen, 11875),
2. FBS(Gibco, 10099-141),
3. Ficoll-Paque PREMIUM(GE, 17-5442-02),
4. 台盼藍溶液(Sigma, T8154-100ML),
5. SepMate™-50(Stemcell, 15460),
6. Bright-Line™血細胞計數儀(Sigma, Z359629-1EA),
7. 96 孔平底板(Corning, 3599),
8. 96 孔 v 底板(Corning, 3894),
9. 人源 IFN- α 試劑盒(cisbio, 6FHIFPEB),
10. PHERAStar 多功能酶標儀(BMG, PHERAStar)。

二、實驗步驟

化合物用純 DMSO 稀釋，最高濃度為 5mM，4 倍梯度稀釋，共 9 個點。然後取 4 μ l 化合物，加入到 196 μ l 含 10%FBS 的 RPMI 1640 培養基中，混勻。每孔取 50 μ l 至新的 96 孔細胞培養板。

所有試劑平衡到室溫，取 250ml 培養瓶，將 60ml 血液和 PBS+2% FBS 加入其中，輕輕吹打混勻稀釋。取 50ml PBMC 分離管 SepMate™-50，加入 15ml 淋巴細胞分離液 Ficoll-Paque PREMIUM，然後加入 30ml 稀釋後血液。1200g 離心 10 分鐘，室溫。取上清，然後 300g，離心 8 分鐘。用含 10%FBS 的 RPMI 1640 培養基重新懸浮並計數，調整

PBMC 數量至 3.33×10^6 個細胞/ml，取 $150 \mu\text{l}$ 至已加入化合物的細胞培養板中， 37°C ， $5.0\% \text{CO}_2$ 的培養箱中培養 24h。

將細胞培養板放入離心機中， 1200rpm ，室溫離心 10 分鐘。每孔取出 $150 \mu\text{l}$ 上清。先平衡人源 IFN- α 試劑盒中的試劑至常溫，在避光條件下根據試劑盒說明書配製抗-IFN- α - Eu^{3+} -穴狀結合物 (Cryptate conjugate) 和抗-IFN- α -d2-結合物，兩者均以 1:40 的比例與結合緩衝液 (conjugate Buffer) 混勻。然後每孔加入 $16 \mu\text{l}$ 的離心取得的上清液。再每孔加入 $2 \mu\text{l}$ 剛配好的抗-IFN- α - Eu^{3+} -穴狀結合物和抗-IFN- α -d2-結合物，震盪混勻，室溫避光孵育 3h。

在 PHERAStar 上用 HTRF 模式讀數。我們將刺激產生最低檢測限至少 3 倍以上細胞因子水平的最低藥物濃度，定義為該化合物在該細胞因子刺激實驗上的 MEC (最小有效濃度 Minimal Effective Concentration) 值。

本發明化合物刺激 PBMC 分泌 IFN- α 的能力藉由以上的試驗進行測定，測得的 MEC 值見表 3。

表 3 本發明化合物刺激 PBMC 分泌 IFN- α 的 MEC

實施例編號	MEC(nM)
1	0.6

結論：從刺激 PBMC 分泌 IFN- α 的活性的數據上看，本發明化合物能夠較好的引起 IFN- α 釋放。

測試例 4、本發明化合物對人肝微粒體 CYP3A4 咪達唑侖代謝位點的酶活性的抑制作用

本發明化合物對人肝微粒體 CYP3A4 咪達唑侖代謝位點的酶活性採用如下實驗方法測定：

一、實驗材料及儀器

1. 磷酸緩衝液(PBS),
2. NADPH(Sigma N-1630),
3. 人肝微粒體(Corning Gentest),
4. ABI QTrap 4000 液質兩用儀(AB Sciex),
5. Inertsil C8-3 管柱, 4.6x50mm, 5 μ m(美國迪馬公司),
6. CYP 探針受質(15 μ M 的咪達唑侖, SIGMA UC429)和陽性對照抑制劑(酮康唑, SIGMA K1003)。

二、實驗步驟

配置 100mM 的 PBS 緩衝液, 用該緩衝液配製 2.5mg/ml 的微粒體溶液和 5mM 的 NADPH 溶液, 用 PBS 梯度稀釋 5X 濃度的化合物工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0 μ M)。用 PBS 梯度稀釋 5X 濃度的酮康唑工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0 μ M)。用 PBS 稀釋至 15 μ M 濃度的咪達唑侖工作液。

分別取 2.5mg/ml 的微粒體溶液、15 μ M 的咪達唑侖工作液、MgCl₂ 溶液和化合物工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0 μ M, 每個濃度設置不同的反應體系) 各 20 μ l, 混合均勻。陽性對照組用相同濃度的酮康唑代替化合物。同時將 5mM 的 NADPH 溶液一起在 37 $^{\circ}$ C 預孵育 5 分鐘。5 分鐘之後取 20 μ l NADPH 加入到各孔中, 啟動反應, 孵育 30 分鐘。所有孵育樣品設雙樣本。30 分鐘後向所有樣本中

加入 250 μ l 含內標的乙腈，混勻，800rpm 搖 10 分鐘，然後 3700 rpm 離心 10 分鐘。取 80 μ l 的上清液，轉移至 LC-MS/MS 分析。

數值經 Graphpad Prism 計算得到藥物對 CYP3A4 咪達唑侖代謝位點的 IC₅₀ 值見表 4。

表 4 本發明化合物對 CYP3A4 咪達唑侖代謝位點的 IC₅₀ 值

實施例編號	IC ₅₀ (μ M)
1	>30
2	>30

結論：本發明化合物對人肝微粒體 CYP3A4 的咪達唑侖代謝位點沒有抑制作用，表現出更好的安全性，提示不會發生基於 CYP3A4 代謝咪達唑侖代謝位點的代謝性藥物相互作用。

測試例 5、本發明化合物對人肝微粒體 CYP2D6 酶活性的抑制作用

本發明化合物對人肝微粒體 CYP2D6 酶活性採用如下實驗方法測定：

一、實驗材料及儀器

1. 磷酸緩衝液(PBS),
2. NADPH(Sigma N-1630),
3. 人肝微粒體(Corning Gentest),
4. ABI QTrap 4000 液質兩用儀(AB Sciex),

5. Inertsil C8-3 管柱, 4.6×50mm, 5 μ m(美國迪馬公司),

6. CYP 探針受質(20 μ M 的右美沙芬, SIGMA Q0750) 和陽性對照抑制劑(奎尼丁, SIGMA D9684)。

二、實驗步驟

配置 100mM 的 PBS 緩衝液, 用該緩衝液配製 2.5mg/ml 的微粒體溶液和 5mM 的 NADPH 溶液, 用 PBS 梯度稀釋 5X 濃度的化合物工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0 μ M)。用 PBS 梯度稀釋 5X 濃度的奎尼丁工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0 μ M)。用 PBS 稀釋至 20 μ M 濃度的右美沙芬工作液。

分別取 2.5mg/ml 的微粒體溶液、20 μ M 的右美沙芬工作液、MgCl₂ 溶液和化合物工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0 μ M, 每個濃度設置不同的反應體系)各 20 μ l, 混合均勻。陽性對照組用相同濃度的奎尼丁代替化合物。同時將 5mM 的 NADPH 溶液一起在 37 $^{\circ}$ C 預孵育 5 分鐘, 5 分鐘之後取 20 μ l NADPH 加入到各孔中, 啟動反應, 孵育 30 分鐘。所有孵育樣品設雙樣本。30 分鐘後向所有樣本中加入 250 μ l 含內標的乙腈, 混勻, 800rpm 搖 10 分鐘。3700rpm 離心 10 分鐘。取 80 μ l 的上清液, 轉移至 LC-MS/MS 分析。

數值經 Graphpad Prism 計算得到藥物對 CYP2D6 代謝位點的 IC₅₀ 值見表 5。

表 5 本發明化合物對 CYP2D6 代謝位點的 IC₅₀ 值

實施例編號	IC ₅₀ (μ M)
1	10
2	4.4

結論：本發明化合物對人肝微粒體 CYP2D6 的酶活性沒有抑制作用，表現出更好的安全性，提示不會發生基於 CYP2D6 發生代謝性藥物相互作用。

測試例 6、本發明化合物對人肝微粒體 CYP3A4 辜酮代謝位點的酶活性的抑制作用

本發明化合物對人肝微粒體 CYP3A4 辜酮代謝位點的酶活性採用如下實驗方法測定：

一、實驗材料及儀器

1. 磷酸緩衝液(PBS),
2. NADPH(Sigma N-1630),
3. 人肝微粒體(Corning Gentest),
4. ABI QTrap 4000 液質兩用儀(AB Sciex),
5. Inertsil C8-3 管柱, 4.6×50mm, 5 μ m(美國迪馬公司),
6. CYP 探針受質(辜酮/100 μ M, SIGMA K1003)和陽性對照抑制劑(酮康唑, Dr.Ehrenstorfer GmbH, C17322500)。

二、實驗步驟

配置 100mM 的 PBS 緩衝液，用該緩衝液配製 2.5mg/ml 的微粒體溶液和 5mM 的 NADPH 溶液，用 PBS 梯度稀釋

5X 濃度的化合物工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0 μ M)。用 PBS 梯度稀釋 5X 濃度的酮康唑工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0 μ M)。用 PBS 稀釋至 50 μ M 濃度的右美沙芬工作液。

分別取 2.5mg/ml 的微粒體溶液、50 μ M 的辜酮工作液、MgCl₂ 溶液和化合物工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0 μ M，每個濃度設置不同的反應體系) 各 20 μ l，混合均勻。陽性對照組用相同濃度的酮康唑代替化合物。同時將 5mM 的 NADPH 溶液一起在 37 $^{\circ}$ C 預孵育 5 分鐘。5 分鐘之後取 20 μ l NADPH 加入到各孔中，啟動反應，孵育 30 分鐘。所有孵育樣品設雙樣本。30 分鐘後向所有樣本中加入 250 μ l 含內標的乙腈，混勻，800rpm 搖 10 分鐘。3700rpm 離心 10 分鐘。取 80 μ l 的上清液，轉移至 LC-MS/MS 分析。

數值經 Graphpad Prism 計算得到藥物對 CYP3A4 辜酮代謝位點的 IC₅₀ 值見表 6。

表 6 本發明化合物對 CYP3A4 辜酮代謝位點的 IC₅₀ 值

實施例編號	IC ₅₀ (μ M)
1	>30
2	>30

結論：本發明化合物對對人肝微粒體 CYP3A4 的辜酮代謝位點沒有抑制作用，表現出更好的安全性，提示不會發生基於 CYP3A4 的辜酮代謝位點的代謝性藥物相互作用。

測試例 7、本發明化合物對 hERG 鉀電流的阻斷作用

1、實驗目的

應用全自動膜片鉗在轉染 hERG 鉀通道的穩定細胞株上測試本發明化合物對 hERG 鉀電流的阻斷作用。

2、實驗方法

2.1 實驗材料與儀器

2.1.1 實驗材料：

試劑名稱	供貨公司	貨號
FBS	GIBCO	10099
丙酮酸鈉溶液	sigma	S8636-100ML
MEM 非必需胺基酸溶液(100x)	sigma	M7145-100ML
G418 硫酸鹽	Enzo	ALX-380-013-G005
MEM	Hyclone	SH30024.01B
hERG cDNA	Origene	-

2.1.2 實驗儀器：

儀器名稱	供貨公司	型號
Patchliner 4 通道	nanion	2-03-03100-002
Patchliner 清洗站	nanion	2-02-03201-005
Patchliner 細胞庫	nanion	2-02-03105-000
Elektrodenchloridierer Patchliner	nanion	3-02-03533-000

HEAK EPC10 膜片鉗 放大器	nanion	1-01-10012-000
滲透壓莫耳濃度測定 儀	Gonoter	Gonoter 030
pH 計	Mettle Toledo	FE20

2.2 全自動膜片鉗實驗步驟

HEK293-hERG 穩定細胞株按照 1 : 4 的密度在 MEM/EBSS 培養基 (10%FBS, 400 μ g/ml G418, 1% MEM 非必需胺基酸溶液 (100 \times), 1% 丙酮酸鈉溶液) 中進行傳代培養, 培養 48-72 小時之內進行全自動膜片鉗實驗。實驗當天將細胞用 0.25% 胰酶消化後, 離心收集細胞, 用細胞外液 (140mM NaCl, 4mM KCl, 1mM MgCl₂, 2mM CaCl₂, 5mM D-一水葡萄糖, 10mM HEPES, pH7.4, 298 mOsmol) 重新懸浮細胞製成細胞懸液。將細胞懸液放置在 Patchliner 儀器的細胞庫上, Patchliner 儀器利用負壓控制器將細胞加到芯片 (NPC-16) 上, 負壓將單個細胞吸引在芯片的小孔上。當形成全細胞模式後, 儀器將按照設定的 hERG 電流電壓程序得到 hERG 電流, 然後儀器自動的由低濃度到高濃度, 進行化合物灌流。藉由 HEAK Patchmaster, HEAK EPC10 膜片鉗放大器 (Nanion) 和 Patchlinersoftware 以及 Pathcontrol HTsoftware 提供的數據分析軟件, 對化合物各濃度下的電流以及空白對照電流進行分析。

2.3 測試結果

本發明化合物對 hERG 鉀電流的阻斷作用藉由以上的試驗進行測定，測得的 IC₅₀ 值見表 7。

表 7 本發明化合物對 hERG 鉀電流的阻斷作用的 IC₅₀

實施例編號	IC ₅₀ (μ M)
1	9.1
2	11

結論：本發明化合物對 hERG 的抑制作用弱，由 hERG 通路引起的副作用可能性小。

【符號說明】

無。

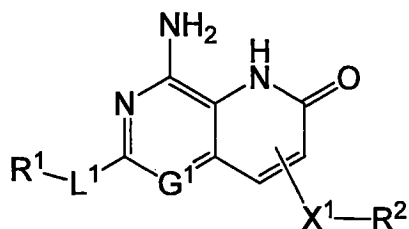
發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

稠合雜芳基衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用
FUSED HETEROARYL DERIVATIVES, A
PREPARATION METHOD THEREOF AND
PHARMACEUTICAL USE THEREOF

【中文】

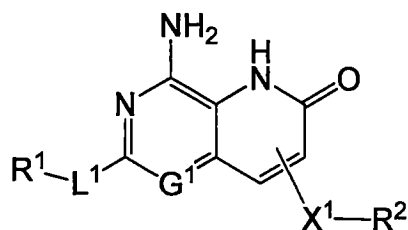
本發明涉及稠合雜芳基衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用。具體而言，本發明涉及一種通式(I)所示的新的稠合雜芳基衍生物、其製備方法及含有該衍生物的醫藥組成物以及其作為治療劑，特別是作為 TLR7 激動劑的用途，其中通式(I)的各取代基與說明書中的定義相同。



(I)

【英文】

The present invention relates to fused heteroaryl derivatives, a preparation method thereof and pharmaceutical use thereof. Specifically, The present invention relates to a novel fused heteroaryl derivatives represented by general formula (I), a preparation method thereof, pharmaceutical compositions containing the same and as a therapeutic agent, particularly as a TLR7 agonist. The definition of each substituent group in general formula (I) is the same as the definition in the description.

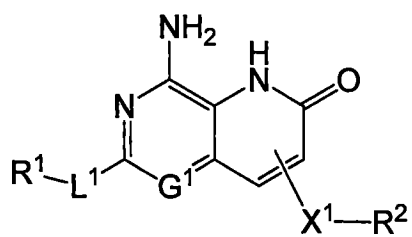


【代表圖】

【本案指定代表圖】：本案無圖式。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

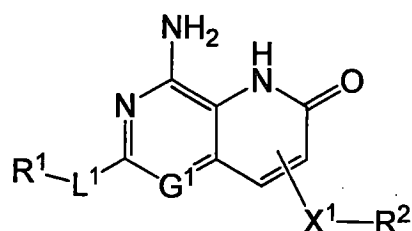
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

申請專利範圍

1. 一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，



(I)

其中：

G^1 為 CR^3 或 N ；

L^1 選自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^4)-$ 和共價鍵；

X^1 為伸烷基，其中該伸烷基視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基和雜環基中的一個或多個取代基所取代；

R^1 選自氫原子、烷基、鹵烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^2 選自氫原子、烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、

鹵烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 和 $-C(O)NR^6R^7$ ，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 和 $-X^2-NR^6R^7$ 中的一個或多個取代基所取代；

R^3 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^4 選自氫原子、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^5 選自氫原子、烷基、鹵烷基、胺基、羥基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^6 和 R^7 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、烷氧基、鹵素、胺基、氰基、硝基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

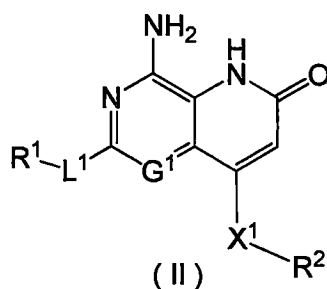
或者，該 R^6 和 R^7 與相連接的氮原子一起形成雜環基，其中該雜環基除含有 1 個氮原子之外，還視需要

含有 1 至 2 個相同或不同選自 N、O 和 S 的雜原子，並且該雜環基視需要被選自烷基、烷氧基、側氧基、鹵素、胺基、氰基、硝基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

X^2 為伸烷基，其中該伸烷基視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基和雜環基中的一個或多個取代基所取代；
且

m 為 0、1 或 2。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其為通式(II)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，



物形式或其可藥用的鹽，

其中：

G^1 、 L^1 、 X^1 、 R^1 和 R^2 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項中所述的通式(I)所示的化

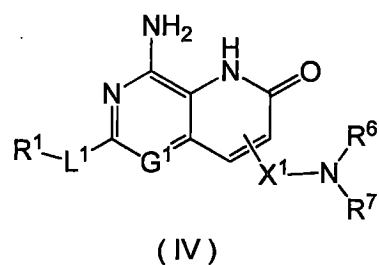
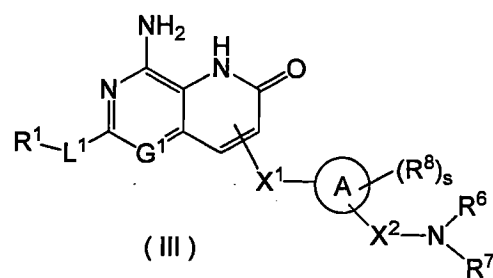
合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中該 R^2 選自芳基、雜芳基、雜環基和 $-NR^6R^7$ ，其中該芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基和 $-X^2-NR^6R^7$ 中的一個或多個取代基所取代；

X^2 、 R^6 和 R^7 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中該 R^2 選自苯基、吡啶基、吡咯烷基和 $-NR^6R^7$ ，其中該苯基、吡啶基和吡咯烷基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、雜環基烷基和 $-X^2-NR^6R^7$ 中的一個或多個取代基所取代；

X^2 、 R^6 和 R^7 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其為通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，



其中：

環 A 為苯基或吡啶基；

R^8 相同或不同，且各自獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基和雜環基烷基；

R^6 和 R^7 與相連接的氮原子一起形成雜環基，其中該雜環基除含有 1 個氮原子之外，還視需要含有 1 至 2 個相同或不同選自 N、O 和 S 的雜原子，並且該雜環基視需要被選自烷基、烷氧基、側氧基、鹵素、胺基、氰基、硝基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

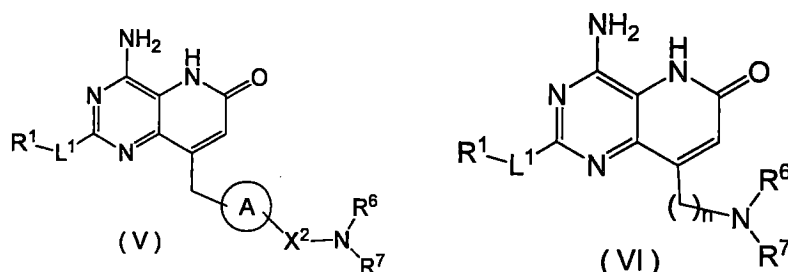
s 為 0、1、2 或 3；且

G^1 、 L^1 、 X^1 、 X^2 和 R^1 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中該 X^1 為伸烷基。
7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、

對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中該 G^1 為 N。

8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其為通式(V)或通式(VI)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，



其中：

環 A 為苯基或吡啶基；

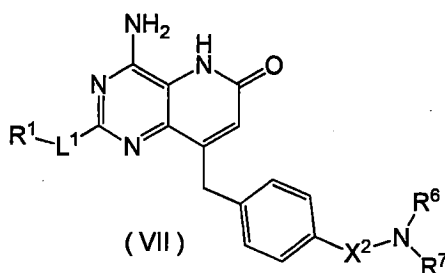
n 為 1 到 9 的整數；

R^6 和 R^7 與相連接的氮原子一起形成雜環基，其中該雜環基除含有 1 個氮原子之外，還視需要含有 1 至 2 個相同或不同選自 N、O 和 S 的雜原子，並且該雜環基視需要被選自烷基、烷氧基、側氧基、鹵素、胺基、氰基、硝基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

L^1 、 X^2 和 R^1 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、

對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其為通式(VII)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，



其中：

R^6 和 R^7 與相連接的氮原子一起形成雜環基，其中該雜環基除含有 1 個氮原子之外，還視需要含有 1 至 2 個相同或不同選自 N、O 和 S 的雜原子，並且該雜環基視需要被選自烷基、烷氧基、側氧基、鹵素、胺基、氰基、硝基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

L^1 、 X^2 和 R^1 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

10. 如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中該 L^1 為 -O-。
11. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中該 R^1 為烷基。

硝基、環烷基和雜環基中的一個或多個取代基所取代；

R^1 選自氫原子、烷基、鹵烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^2 選自氫原子、烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 和 $-C(O)NR^6R^7$ ，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 和 $-X^2-NR^6R^7$ 中的一個或多個取代基所取代；

R^3 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^4 選自氫原子、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^5 選自氫原子、烷基、鹵烷基、胺基、羥基、環

烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

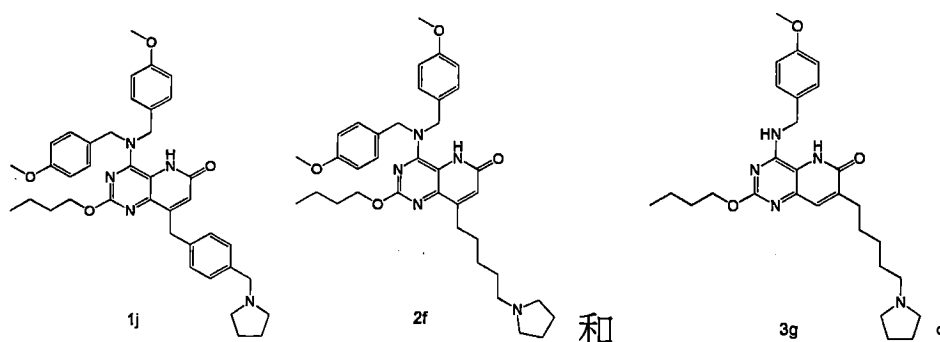
R^6 和 R^7 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自烷基、烷氧基、鹵素、胺基、氰基、硝基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

或者，該 R^6 和 R^7 與相連接的氮原子一起形成雜環基，其中該雜環基除含有 1 個氮原子之外，還視需要含有 1 至 2 個相同或不同選自 N、O 和 S 的雜原子，並且該雜環基視需要被選自烷基、烷氧基、側氧基、鹵素、胺基、氰基、硝基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

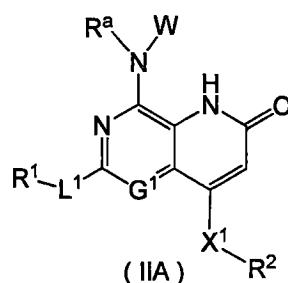
X^2 為伸烷基，其中該伸烷基視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基和雜環基中的一個或多個取代基所取代；
且

m 為 0、1 或 2。

14. 如申請專利範圍第 13 項所述的通式(IA)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其選自：



15. 一種通式 (IIA) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，



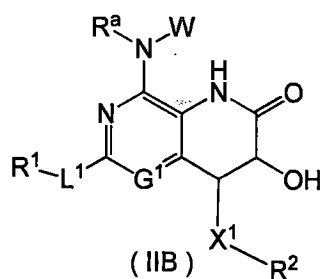
其中：

W 為胺基保護基；

R^a 為胺基保護基或氫原子；

G¹、L¹、X¹、R¹ 和 R² 如申請專利範圍第 13 項中所定義。

16. 一種通式 (IIB) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，



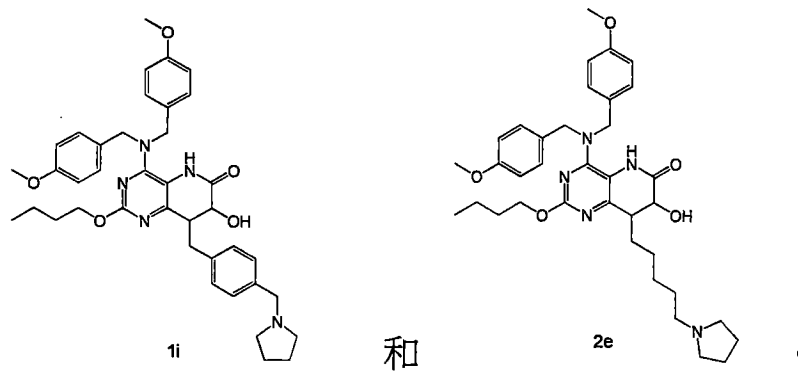
其中：

W 為胺基保護基；

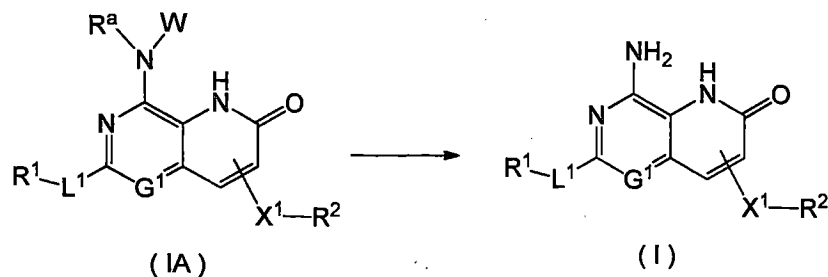
R^a 為胺基保護基或氫原子；

G¹、L¹、X¹、R¹ 和 R² 如申請專利範圍第 13 項中所定義。

17. 如申請專利範圍第 16 項所述的通式(IIB)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其選自：



18. 一種製備如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



通式 (IA) 的化合物脫去保護基得到通式 (I) 的化合物；

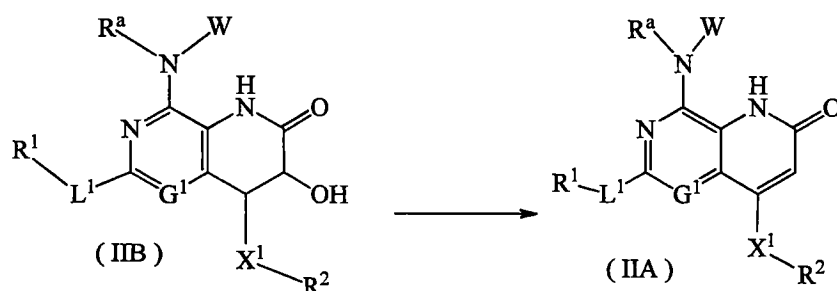
其中：

W 為胺基保護基；

R^a 為胺基保護基或氫原子；

G¹、L¹、X¹、R¹ 和 R² 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

19. 一種製備如申請專利範圍第 15 項所述的通式 (IIA) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



通式 (IIB) 的化合物在鹼性條件下，發生消除反應得到通式 (IIA) 的化合物；

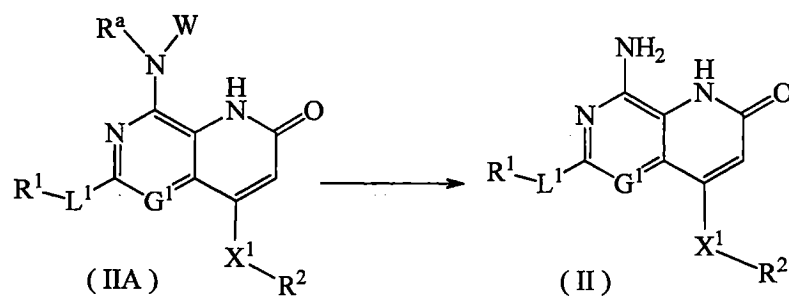
其中：

W 為胺基保護基；

R^a 為胺基保護基或氫原子；

G¹、L¹、X¹、R¹ 和 R² 如申請專利範圍第 15 項中所定義。

20. 一種製備如申請專利範圍第 2 項所述的通式 (II) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



通式 (IIA) 的化合物在酸性條件下脫去保護基得到通式 (II) 的化合物；

其中：

W 為胺基保護基；

R^a 為胺基保護基或氫原子；

G¹、L¹、X¹、R¹ 和 R² 如申請專利範圍第 2 項中所定義。

21. 一種醫藥組成物，該醫藥組成物含有治療有效量的如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項所述的通式 (I) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。
22. 一種申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項所述的通式 (I) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用的鹽或申請專利範圍第 21 項所述的醫藥組成物的用途，其用在製備用於激動 TLR7 的藥物。
23. 一種申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項所述的通式 (I) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、

對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用的鹽或申請專利範圍第 21 項所述的醫藥組成物的用途，其用在製備用於治療由病毒引起的感染的藥物。

24. 如申請專利範圍第 23 項所述的用途，其中病毒選自：登革熱病毒、黃熱病毒、西尼羅病毒、日本腦炎病毒、蜱傳腦炎病毒、昆津病毒、墨累山谷腦炎病毒、聖路易腦炎病毒、鄂木斯克出血熱病毒、牛病毒性腹瀉病毒、濟卡病毒、HIV、HBV、HCV、HPV、RSV、SARS 和流感病毒。
25. 一種申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用的鹽或申請專利範圍第 21 項所述的醫藥組成物的用途，其用在製備用於治療或預防腫瘤的藥物。
26. 如申請專利範圍第 25 項所述的用途，其中腫瘤選自：黑色素瘤、非小細胞肺癌、肝細胞癌、基底細胞癌、腎細胞癌和骨髓瘤。